

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

САМГИНА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И
КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И РАЗРАБОТКА
НОВЫХ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ
БОЛЕЗНИ**

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

по специальности

3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

1.5.7. Генетика (медицинские науки)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор П.М. Назаренко;
доктор медицинских наук,
профессор А.В. Полоников

Курск – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	17
1.1.Современные представления об этиологии и патогенезе панкреатита	17
1.2.Генетические исследования панкреатита	25
1.3.Значение ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитии острого панкреатита	36
1.4.Метаболизм глутатиона, его регуляция и физиологическое значение для функционирования поджелудочной железы	44
Глава 2. Материалы и методы исследования	52
2.1.Характеристика материала исследования	52
2.2.Диагностика острого панкреатита	53
2.3. Клиническое исследование	55
2.4.Анкетирование пациентов по факторам риска	58
2.5.Молекулярно-генетические методы	61
2.6.Отбор генов и полиморфизмов	62
2.7.Генотипирование ДНК-полиморфизмов	67
2.8.Определение количественного содержания глутатиона и активных форм кислорода в плазме крови	75
2.9.Генетико-статистический и биоинформатический анализ данных	77
Глава 3. Оценка результатов лечения острого панкреатита	81
3.1. Оценка результатов лечения острого билиарного панкреатита	81
3.2.Оценка результатов лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита	92
Глава 4. Комплексный анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с риском развития острого панкреатита	102
4.1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного	102

панкреатита

4.2. Анализ половых особенностей в ассоциациях полиморфных вариантов генов с риском развития острого панкреатита	105
4.3. Анализ ассоциаций гаплотипов генов ферментов метаболизма глутатиона с риском развития острого панкреатита	110
Глава 5. Анализ генно-средовых взаимодействий, формирование предрасположенности к острому панкреатиту	119
5.1. Анализ средовых факторов риска развития острого панкреатита	119
5.2. Анализ совместного влияния средовых факторов с полиморфными вариантами изучаемых генов на риск развития острого панкреатита	121
5.3. Моделирование межгенных и генно-средовых взаимодействий, детерминирующих предрасположенность к острому панкреатиту методом MB-MDR	137
Глава 6. Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с клиническими проявлениями, осложнениями и исходами острого панкреатита	148
6.1. Ассоциации полиморфных вариантов генов с клиническими формами и тяжестью течения острого панкреатита	148
6.2. Связь полиморфных вариантов генов с изменениями лабораторных показателей при остром панкреатите	153
6.3. Ассоциации полиморфных вариантов генов с возрастом манифестации острого панкреатита, риском развития осложнений и смертельного исхода на фоне заболевания	158
Глава 7. Функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона и биоинформатический анализ их вовлеченности в молекулярные механизмы панкреатита	164
7.1. Анализ экспрессии исследуемых генов в тканях поджелудочной железы	164

7.2. In silico анализ влияния исследуемых полиморфных вариантов на экспрессию генов в поджелудочной железе, печени и крови	175
7.3. Функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона: регуляторный потенциал, связывание транскрипционных факторов и эпигенетическая регуляция	187
7.4. In silico поиск химических факторов окружающей среды, характеризующихся токсикогенетическим влиянием на экспрессию генов, ассоциированных с развитием панкреатита	196
Глава 8. Оценка эффективности лечения острого панкреатита и его осложнений с помощью препарата восстановленного глутатиона	201
Обсуждение	234
Заключение	254
Выводы	260
Практические рекомендации	265
Список сокращений	266
Список литературы	268
Приложения.....	309

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Острый панкреатит (ОП) в связи с высокой распространенностью, ростом заболеваемости и инвалидизации пациентов является важной социальной и экономической проблемой современной абдоминальной хирургии. В структуре острых хирургических заболеваний органов брюшной полости занимает второе место после острого аппендицита (Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Ревешвили А.Ш. и соавт. 2020). Летальность от осложнений и послеоперационная летальность остается на высоком уровне и составляет 20-25% (Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Ревешвили А.Ш. и соавт. 2020). За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости ОП более чем в два раза (Ермолов А.С. и соавт., 2016), согласно статистике ВОЗ, в мире каждый год страдает от 200 до 800 человек на 1 миллион населения. У подавляющего большинства пациентов острый панкреатит возникает вследствие злоупотребления алкоголем преимущественно у мужчин трудоспособного возраста, тогда как у женщин 60-70-летнего возраста болезнь формируется на фоне желчнокаменной болезни (Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Ревешвили А.Ш. и соавт. 2020).

Острый панкреатит представляет собой мультифакториальное заболевание, вклад в его развитие вносят генетические факторы и факторы окружающей среды (Whitcomb D.C. , 2019; Weiss F.U., 2019; Pandol S.J., 2019; Papachristou G.I., 2019). Анализ взаимосвязей полиморфных локусов генов с клиническими формами и течением заболевания является важнейшей задачей генетических исследований. Так как позволяет объяснить молекулярные звенья патогенеза развития болезни, а установление ДНК-маркеров, определяющих клинические особенности и осложнения заболевания, целесообразно использовать для прогнозирования характера его течения, профилактики осложнений и улучшения результатов лечения каждого конкретного больного (Полоников А.В. и соавт., 2020).

К настоящему времени установлен достаточно широкий спектр полиморфных локусов генов, ассоциированных с развитием острого панкреатита (Derikx M.H. et

al., 2015; Angsuwatcharakon P. et al., 2018; Whitcomb D.C. et al., 2020; Forsmark C.E. et al., 2020). При изучении генетической природы панкреатита наибольший интерес исследователей привлекли гены ферментов поджелудочной железы (Weiss F.U. et al., 2019; Radosavjevich I. et al., 2019; Whitcomb D.C. et al., 2020), биотрансформации ксенобиотиков (Ściskalska M. et al., 2020; Ściskalska M. et al., 2021) и цитокинов (Sandler M. et al., 2020; Weiss F.U. et al., 2020), а также генов-регуляторов липидного обмена (Chen T.Z. et al., 2019; Chang Y.T. et al., 2020; Han P. et al., 2020). Генетические исследования позволили выделить особую группу заболеваний – наследственные формы панкреатита, развитие которых связано с мутациями генов, контролирующих синтез пищеварительных ферментов поджелудочной железы (*SPINK1*, *PRSS1*, *CTRC*) или являющихся проявлением некоторых наследственных заболеваний (*CFTR*, *CASR*). Несмотря на то, что установлен широкий спектр патогенетически значимых генов-кандидатов панкреатита, вероятность развития заболевания зависит и от действия средовых факторов риска, таких как курение, злоупотребление алкоголем и особенности питания (Whitcomb D.C. et al., 2020; Forsmark C.E. et al., 2020). Остаются малоизученными молекулярные аспекты патогенеза болезни, посредством которых происходит реализация генетической предрасположенности к болезни при триггерном влиянии данных факторов риска.

Хотя ключевым патогенетическим звеном панкреатита является преждевременная активация пищеварительных ферментов с последующим самоперевариванием ткани поджелудочной железы (Савельев В.С. и соавт., 2009; Кубышкин В.А. и соавт., 2009), остаются невыясненными причины, которые лежат в основе инициации болезни. Многие авторы отводят важную роль нарушениям регуляции редокс-гомеостаза и, в частности, антиоксидантной защиты в развитии острого панкреатита (Guo Y.Y. et al., 2019; Sahin-Tóth M. et al., 2019; Weiss F.U. et al., 2019). Важно отметить, что поддержание высоких внутриклеточных концентраций ключевого антиоксиданта – глутатиона необходимо не только для защиты клеток от окислительного повреждения, но и для обеспечения нормального течения физиологических процессов синтеза, созревания и экскреции ферментов

поджелудочной железы (Sahin-Tóth M. et al., 2019; Weiss F.U. et al., 2019; Ściskalska M. et al., 2020). Результаты исследований, посвященных изучению роли в развитии острого панкреатита генов ферментов антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков, подтверждают ее значимую патогенетическую роль (Sahin-Tóth M. et al., 2019; Weiss F.U. et al., 2019; Whitcomb D.C. et al., 2020; Forsmark C.E. et al., 2020). Кроме того, генетически обусловленные особенности функционирования антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков вызывают необходимость поиска ДНК-маркеров, ассоциированных с риском развития панкреатита, и использования их для выявления групп повышенного риска болезни с последующей разработкой системы мероприятий, направленных на предупреждение и предотвращение дисбаланса в системе редокс-гомеостаза, способных инициировать воспалительные изменения в поджелудочной железе.

Среди отечественных и зарубежных панкреатологов вопрос прогнозирования течения острого панкреатита является наиболее актуальным, поскольку от этого зависит и выбор лечебной тактики при панкреонекрозе, существует потребность в определении индивидуальных критериев, на основании которых можно прогнозировать индивидуальные особенности клинического течения болезни, развитие осложнений и исход, а также выбора наиболее эффективного метода консервативного и хирургического лечения. Такие критерии могут быть выявлены только при комплексной оценке широкого спектра генетических и средовых факторов риска болезни.

Степень разработанности темы

В России и за рубежом особенно актуальными являются исследования, посвященные изучению вовлеченных в патогенез панкреатита генов (Винник Ю.С. и соавт., 2001, 2007, 2011, 2020, 2022; Whitcomb D.C., 2019; Weiss F.U., 2019; Radosavljevic I., 2019; Имаева А.К. и соавт., 2021), что диктует необходимость проведения комплексных исследований, направленных на всестороннюю оценку

роли известных генов-кандидатов панкреатита, генов ферментов АОС и ФБК в развитии, клиническом проявлении заболевания и выборе лечебной тактики.

Комплексных исследований, направленных на поиск взаимосвязи полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, в том числе участвующих в метаболизме глутатиона, с патогенезом и клиническими проявлениями острого панкреатита, не проводилось до настоящего времени ни в России, ни за рубежом. Вышеизложенное обосновывает необходимость проведения комплексного молекулярно-генетического исследования, направленного на всестороннюю оценку роли различных классов генов, включая известные гены-кандидаты панкреатита, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной системы и метаболизма глутатиона, как в формировании предрасположенности к патогенетически различным формам болезни, так и в детерминации их клинического течения, риска развития осложнений и эффективности лечения болезни.

Цель исследования

Провести анализ эффективности консервативного и хирургического лечения острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита, проанализировать взаимосвязи различных генетических и средовых факторов с предрасположенностью и риском развития осложнений, на основании полученных результатов разработать новые подходы к диагностике, профилактике и лечению заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать результаты лечения острого билиарного панкреатита и разработать способ применения лазера при эндоскопической папиллотомии у пациентов с «вклиненным» холедохолитиазом и билиарным панкреатитом.

2. Разработать способ применения лазера при эндоскопической папиллотомии у пациентов с «вентильным» холедохолитиазом и билиарным панкреатитом.

3. Проанализировать результаты лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита и разработать способ и устройство для лапароскопического дренирования сальниковой сумки у больных с перитонитом.

4. Провести комплексный генетический анализ ассоциаций полиморфных локусов генов ферментов АОС, ФБК, метаболизма глутатиона и генов-кандидатов панкреатита с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита.

5. Провести комплексный анализ совместного влияния различных средовых факторов и полиморфных локусов генов на риск развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита и смоделировать наиболее значимые межгенные и генно-средовые взаимодействия.

6. Исследовать ассоциации полиморфных локусов генов с тяжестью клинических проявлений, клинико-лабораторными показателями, риском развития осложнений и исходом у больных острым алкогольно-алиментарным и билиарным панкреатитом.

7. Провести функциональное аннотирование исследуемых полиморфных локусов генов с целью патофизиологической интерпретации гено-фенотипических взаимосвязей с использованием различных биоинформатических подходов.

8. Разработать способ применения препарата восстановленного глутатиона для внутривенного введения у пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом и оценить его эффективность с учетом генетического статуса пациента.

Научная новизна

В рамках настоящего исследования впервые разработаны и практически применены новые эффективные и безопасные мини-инвазивные способы лечения острого панкреатита. Впервые на репрезентативной группе пациентов проведен всесторонний анализ вовлеченности широкого спектра полиморфных локусов генов ферментов АОС, ФБК, метаболизма глутатиона и генов-кандидатов панкреатита в детерминацию предрасположенности к острому алкогольно-алиментарному (ОААП) и острому билиарному (ОБП) панкреатиту, а также оценена их связь с клиническим течением, результатом лечения и исходом острого панкреатита. Установлены новые ДНК-маркеры предрасположенности к острому панкреатиту, среди которых ведущее место занимали полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона, антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков. Выявлен спектр генетических маркеров, ассоциированных с развитием осложнений при остром панкреатите. Установлены уникальные сочетания генотипов полиморфных вариантов различных классов генов, определяющих предрасположенность к острому алкогольно-алиментарному и билиарному панкреатиту. Впервые обнаружена высокая эффективность внутривенного введения восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IА фазе с целью профилактики развития осложнений у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни. Впервые показана возможность использования полиморфных вариантов различных классов генов в качестве предикторов эффективности отдельных консервативных и хирургических методов лечения острого панкреатита и его осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрены в клиническую практику эффективные и безопасные способы мини-инвазивного лечения острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита.

Результаты исследования расширяют представления об этиологии и молекулярных механизмах развития острого панкреатита, роли нарушений метаболизма глутатиона и эффективности восстановления его эндогенного пула как методов лечения и профилактики. Генетические маркеры, показавшие статистически значимые ассоциации с повышенным риском развития острого панкреатита, могут использоваться для предиктивного тестирования (как в рамках медико-генетического консультирования, так и при «генетической паспортизации» населения) предрасположенности к заболеванию, прогнозирования риска развития осложнений и определения лечебной тактики. В качестве мер профилактики острого панкреатита целесообразными являются мероприятия по поддержанию в организме нормального уровня глутатиона посредством употребления белковой пищи, свежих овощей и фруктов, а также запрета или ограничения курения, злоупотребления алкоголем и ограничения употребления жирной пищи. Результаты диссертационного исследования могут использоваться в рабочих программах по дисциплинам хирургия, медицинская генетика, гастроэнтерология, патофизиология и биохимия и для преподавания на циклах повышения квалификации врачей в рамках непрерывного медицинского образования.

Методология и методы исследования

В основу исследования положена идея о комплексной вовлеченности полиморфизмов известных генов-кандидатов панкреатита, генов АОС, ФБК и метаболизма глутатиона в формирование предрасположенности к развитию острого панкреатита, его осложнений и исход. Данное исследование выполнено в дизайне – «случай-контроль». Репрезентативность клинического и биологического материалов (n=1120) обосновывает высокую статистическую мощность исследования (не менее 80%). Пациенты прошли необходимое клиническое, лабораторно-инструментальное обследование и получили высококвалифицированную медицинскую помощь с применением современных установленных клиническими рекомендациями и предложенными нами способов лечения в больницах города – клинических базах

кафедры хирургических болезней № 2. В молекулярно-генетическое исследование включены SNPs известных генов-кандидатов панкреатита, генов АОС и ФБК и метаболизма глутатиона. Генотипирование SNPs выполнено с использованием современных молекулярно-генетических методов, включая метод MALDI-TOF, масс-спектрометрию, ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. В исследовании использовался широкий спектр методов статистического, генетико-статистического и биоинформатического анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение эндоскопической папиллотомии с использованием лазера, как в случае «вклиненного», так и «вентильного» холедохолитиаза снижает риск развития постманипуляционных осложнений, позволяет эффективно и безопасно устранить холедохолитиаз и улучшить результаты лечения пациентов с острым билиарным панкреатитом.

2. У больных с перитонитом и признаками тяжелого течения панкреонекроза с высокой вероятностью инфицирования (большое количество очагов стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике, наличие геморрагического выпота) применение лапароскопического дренирования брюшной полости и дренирования сальниковой сумки предложенным нами способом позволяет снизить частоту развития гнойных осложнений, сократить длительность стационарного лечения.

3. Полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной системы и метаболизма глутатиона, а также гены-кандидаты представляют собой значимые генетические маркеры предрасположенности к острому панкреатиту у жителей Центральной России. Потенциальные молекулярные механизмы, посредством которых данные гены вовлечены в патогенез болезни, включают: эндогенный дефицит глутатиона, обуславливающий развитие окислительного повреждения клеток, нарушение фолдинга пищеварительных ферментов в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР),

активацию ЭР-стресса и запуск клеточного ответа на неупакованные белки; внутриацинарную активацию пищеварительных ферментов и нарушение их секреции в протоки ПЖ; аутофагию и апоптоз клеток; воспалительные и некротические изменения поджелудочной железы.

4. Полиморфные варианты исследованных генов вносят неравнозначный вклад в детерминацию предрасположенности к острому билиарному и алкогольно-алиментарному панкреатиту. В развитии алкогольно-алиментарного панкреатита в наибольшей степени играют роль гены-регуляторы активности панкреатических ферментов (*SPINK1* и *PRSS1*), гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*ABCB1* и *NQO1*) и ген глутатионредуктазы, восстанавливающий окисленный глутатион (*GSR*). Наиболее значимыми полиморфными вариантами генов, которые вносят вклад в развитие билиарного панкреатита, были гены ферментов метаболизма глутатиона (*GCLM*, *GGT1*, *GGT5*, *GSTT1*) и гены интерлейкинов (*IL1B* и *IL5*). Общими генами предрасположенности к острому билиарному и алкогольно-алиментарному панкреатиту были полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона (*GCLC*, *GGT7*), антиоксидантной системы (*AOX1*) и интерлейкина 10 (*IL10*).

5. Полиморфные варианты исследованных генов представляют собой значимые предикторы клинического течения и осложнений, развивающихся на фоне острого панкреатита. Наибольший вклад в детерминацию гнойно-воспалительных и деструктивных осложнений острого панкреатита вносили гены ферментов метаболизма глутатиона, биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов.

6. Внутривенное введение восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе с целью профилактики развития осложнений у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни способствует существенному и быстрому снижению тяжести

клинических проявлений, уменьшению частоты развития осложнений и сокращению сроков госпитализации.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов подтверждается репрезентативными выборками, собранными для выполнения исследования, корректным формированием опытных и контрольной групп, использованием современных методов диагностики и лечения острого панкреатита, молекулярно-генетических, генетико-статистических и биоинформатических методов анализа данных.

Апробация и публикация материалов исследования

Материалы диссертационного исследования доложены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015), на научно-практической конференции, посвященной 80-летию КГМУ, памяти и 80-летию проф. В.Г. Гладких «Заболевания поджелудочной железы» (Курск, 2015), на VII Международном биомедицинском конгрессе «SHBC-2016: Advancing Healthcare Into The Future: Innovate, Improve, Integrate» (Сингапур, 2016), на 3-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии» (Курск, 2016), на международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2018), на международной научной конференции стран содружества ШОС (Китай, 2019), на VIII научно-практической конференции с международным участием «Генетика - фундаментальная основа инноваций в медицине и селекции» (Ростов-на-Дону, 2019), XIII съезде хирургов России (Москва, 2020), ежегодных научно-практических конференциях «Университетская наука: взгляд в будущее» (Курск, 2015-2022), опубликованы в «Научных ведомостях Белгородского государственного

университета» (Белгород, 2019), а также в «Курском научно-практическом вестнике «Человек и его здоровье» (Курск, 2018, 2019, 2020).

По результатам диссертации опубликовано 40 печатных работ, из которых 21 – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикаций результатов диссертационных исследований, из них 9 – в журналах Scopus, получено 2 евразийских патента и 2 патента РФ.

Внедрение полученных результатов

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс и используются в лекционных курсах по факультетской хирургии, медицинской и клинической генетике кафедр Курского государственного медицинского университета. Предложенные способы применяются в лечении больных врачами хирургических отделений городской клинической больницы № 4 и отделенческой клинической больницы на станции Курск.

Личный вклад автора

Автор провела анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Автор самостоятельно выполнила все этапы исследования: осуществляла сбор клинического и биологического материала, принимала непосредственное участие в обследовании и лечении больных с острым панкреатитом, лично проводила все молекулярно-генетические исследования, самостоятельно статистически обрабатывала данные, анализировала и интерпретировала полученные результаты.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет следующую структуру: введение, литературный обзор, главу материалов и методов исследования, 6 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложения.

Работа представлена на 350 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц, 20 рисунков. Библиографический список используемой литературы включает 335 источников, из которых 279 зарубежные.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе панкреатита

Острый панкреатит (ОП) является острым хирургическим заболеванием поджелудочной железы, в основе которого лежит первичный отек или асептический некроз паренхимы железы, с возможным развитием инфицирования железы и забрюшинной клетчатки (Затевахин И.И., Багненко С.Ф. и соавт. 2020).

По данным отечественных и зарубежных авторов известно около 140 различных этиологических факторов, причастных к развитию заболевания (Коновалов Е.П. и соавт., 2000; Решина И.В. и соавт., 2007; Велигоцкий Н.Н. и соавт., 2009; Ушаков А.А. и соавт., 2016; Wang G.J. et al., 2009; Van Geenen E.J. et al., 2010; Zheng Y. et al., 2015; Chen T.Z. et al., 2019; Papachristou G.I., 2019; Pandol S.J., 2019; Weiss F.U., 2019; Whitcomb D.C., 2019; Chang Y.T. et al., 2020; Han P. et al., 2020; Ściskalska M. et al., 2020; 2021). Основными факторами риска развития острого панкреатита являются злоупотребление алкогольными напитками, преимущественно у мужчин, и болезни билиарной системы, что более характерно для женщин, частота панкреатита, развившегося по этим причинам, составляет 70-80%. По разным данным, от 10 до 25% случаев заболевания носит идиопатический характер (Sharma M. et al., 2017; Blanco G.D. et al., 2019; Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Ревিশвили А.Ш. и соавт. 2020). Развитие панкреатита также связывают с панкреатогенным токсическим влиянием некоторых лекарственных препаратов, например, НПВС, азатиоприн, однако механизмы действия не установлены (Simons-Linares C. R., 2019; Wolfe D. et al., 2020; Weissman S. et al., 2020).

Имеет место сезонность заболеваемости ОП, особенно его деструктивными формами, которая максимально проявляется в зимние месяцы и связана с дефицитом витаминов, недостаточным потреблением свежих овощей и фруктов, преобладанием в рационе мясной и жирной пищи, сезонным изменением иммунного статуса (Коновалов Е.П., 2000; Вржесинская О.А., 2017; Абалина А.Л., 2021).

Существует несколько теорий патогенеза острого панкреатита: вирусная, каналикулярная, инфекционно-аллергическая, аутоиммунная, нейрогенная, травматическая, метаболическая и другие, что подчеркивает сложность механизмов развития болезни (Коновалов Е.П., 2000; Идиятова И.Ю., 2016).

Патогенетические изменения, объясняющие развитие тяжелых форм болезни, внеорганных осложнений, еще недостаточно изучены (Фирсова В.Г., 2011). В отношении развития билиарного панкреатита известно, что возникающая желчная гипертензия приводит к повышению давления в протоках ПЖ, вследствие чего повышается проницаемость стенок терминальных протоков, и создаются условия для активации энзимов (Коновалов Е.П., 2000).

В частности, согласно каналикулярной теории «общего протока», особенности анатомического соотношения между холедохом и вирсунговым протоком способствуют рефлюксу желчи и содержимого двенадцатиперстной кишки, что приводит к внутрипротоковой активации ферментов и развитию ОП (Lerch M.M. et al., 2016). Данные клинических и экспериментальных исследований показали, что развитие ОП возможно при сочетании нескольких условий: функциональных нарушений эпителия протоков и ткани ПЖ, внутрипротоковой гипертензии, наличия препятствия для оттока панкреатического секрета и инфекции (Lerch M.M. et al., 2016; Raraty M.G. et al., 2018).

Рефлюксу желчи может способствовать блок общего желчного протока или ампулы большого дуоденального сосочка желчными камнями или опухолью ПЖ (Lerch M.M. et al., 2016; Raraty M.G. et al., 2018). Имеются данные о том, что около 50% случаев идиопатического ОП обусловлены обтурацией общего желчного протока микролитами (Blanco G.D. et al., 2019), которые могут образоваться в результате парентерального питания, беременности, синдрома приобретенного иммунодефицита, трансплантации костного мозга.

Сосудистые нарушения, возникающие в результате протоковой гипертензии, могут быть вызваны общими и местными причинами, приводящих к гипоксии тканей ПЖ, вследствие чего происходит преждевременная активация

ферментов панкреоцитов (Коновалов Е.П., 2000; Hasan B., 2017). К местным причинам нарушения микроциркуляции ПЖ можно отнести иммунопатологические факторы и активацию микрофлоры кишечника (Коновалов Е.П., 2000). Указанные патологические изменения происходят на фоне нарушения равновесия свертывающей-противосвертывающей систем крови вследствие тромбопластинового эффекта трипсина и калликреина. Нарушение микроциркуляции сопровождается увеличением вязкости крови, агрегацией её форменных элементов приводит к образованию микротромбов мелких сосудов, развитию дисбактериоза и осложнений острого панкреатита вследствие присоединения вторичной инфекции. Отечный панкреатит трансформируется в панкреонекроз (Шалимов С.А., 1990).

Также существует гипотеза, прямого панкреатоцитотоксического эффекта желчи из-за накопления в ее составе высокоактивных свободных радикалов, благодаря активности ферментной системы цитохром Р-450. Рефлюкс желчи в панкреатический проток приводит к воспалению ПЖ (Van Geenen E. J., 2010).

Изучалась вызванная фагоцитарной активностью нейтрофилов окислительная токсичность желчи. Вследствие окислительного стресса происходит внутриклеточное скопление энзимов и последующий выход их в интерстиций (Barrera K., 2018).

Рассматривалась и роль гиперлипидемии в патогенезе алкогольного панкреатита (Adiamah A. et al., 2018; Elkhoully M.A. et al., 2019). Предположительно, повышение уровня хиломикронов и триглицеридов приводит к обструкции капилляров и, как следствие, локальной ишемии ткани ПЖ (Гигорьева И.Н. и соавт., 2017; Adiamah A. et al., 2018). Возникающее вследствие гидролиза триглицеридов накопление токсичных свободных жирных кислот способно привести к цитотоксическому удару по ацинарным клеткам и усугубить ацидоз. Происходит преждевременная активация трипсиногена, которая и приводит к развитию острого панкреатита.

Дискуссионным является вопрос о роли гиперкальциемии, возникающей при гиперфункции щитовидной железы, в то числе и при беременности (Woods G.N. et al., 2016). Повышение уровня ионов Ca^{2+} в крови обладает тромбогенным действием и приводит к развитию микротромбов в ПЖ, тем самым способствует аутокаталитической активации трипсина.

Внутриорганный кровообращение поджелудочной железы регулирует вегетативная симпатическая иннервация, а на секрецию воздействует парасимпатическая. Нарушение динамического равновесия в функционировании этих систем приводит к нарушению кровообращения и усилению секреции (Ахмедов В.А., 2010).

В отношении механизма действия алкоголя известны три гипотезы. Первая – это токсическое повреждение ацинарных клеток этанолом или его метаболитом ацетальдегидом, поступающими в ПЖ с током крови; вторая – образование протеиновых пробок в протоках ПЖ; третья – изменение состава желчи, образование высокорепреактивных свободных радикалов, прямое токсическое действие на клетки и повышение давления в протоках. Алкоголь инициирует секрецию желудочного сока и продукцию соляной кислоты, которая стимулирует выработку секретина, вызывающего экзокринную гиперсекрецию поджелудочной железы, вследствие чего повышается давление в протоках и создаются условия для проникновения протеолитических ферментов в паренхиму, их активации и аутолиза клеток ПЖ (Коновалов Е.П., 2000; Grey M.J. et al., 2018).

В патогенезе острого панкреатита основную роль играют ферменты поджелудочной железы, которые относятся к первичным факторам агрессии (НКР ОП, 2015). Панкреатит развивается при нарушении баланса между протеазами и механизмом их ингибирования в ткани органа (Маев И.В. и соавт., 2004; Sahin-Tóth M. et al., 2000; Witt H. et al., 2003, 2008). Трипсин, химотрипсин вызывают протеолиз тканей и активируют ферменты (фосфолипазу A_2 , липазу, эластазу), которые разрушают мембраны клеток, стенки сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу ткани железы,

забрюшинной клетчатки, брыжейки тонкой и толстой кишки (Witt H. et al., 2006; Grey M.J. et al., 2018).

Экспериментально было установлено, что образование трипсина может происходить как внутри ацинарных клеток путем слияния гранул зимогена с вакуолями лизосом и активации их гидролазами, так и внеклеточно, благодаря действию освобождающихся при разрушении клеток гидролаз на попадающие в окружающее вещество гранулы зимогена (Коновалов Е.П., 2000; Grey M.J. et al., 2018; Lugea A. et al., 2015). При нарушении динамического равновесия в тканях между уровнем трипсина и его ингибиторами, начинается переваривание тканей железы собственными ферментами (Manohar M. et al., 2017; Grey M.J. et al., 2018).

Также важную роль в патогенезе при остром панкреатите играют и другие ферменты, активируемые трипсином. Химотрипсин и эластаза вызывают отёк, геморрагии и ограниченный некроз (Ушаков А.А., 2016), липолитические ферменты – некроз поджелудочной железы и перипанкреатической клетчатки. Обладающая выраженными цитолитическими свойствами фосфолипаза А₂, повреждает клеточные мембраны (Коновалов Е.П., 2000; Ушаков А.А., 2016), высвобождая обладающий цитотоксическим действием лизолецитин. Лейкотриен В₄ и тромбоксан А₂ (производные Омега-6) приводят к усилению воспалительной реакции, а лейкотриен В₅ и тромбоксан А₃ (производные Омега-3), напротив, обладают противовоспалительным эффектом (Aufenanger J. et al., 2002). Нарушение равновесия между Омега-6 и Омега-3 приводит к развитию воспалительных процессов (Kilian M. et al., 2009; Xu S. et al., 2013). Эластаза разрушает эластичный компонент сосудов и приводит к внутрисосудистым кровоизлияниям. Активация липазы приводит к жировому некрозу перипанкреатической клетчатки (Коновалов Е.П., 2000; Ушаков А.А., 2016), ожирение является усугубляющим фактором тяжелого течения панкреатита и неблагоприятного исхода (Sakai N.S., 2018). Трипсин активирует комплемент и кинины (Коновалов Е.П., 2000; Ушаков А.А., 2016), вызывающие внутрисосудистую коагуляцию, шок, острую почечную недостаточность.

Активированный трипсином калликреин высвобождает обладающие вазоактивным эффектом брадикинин и каллидина, развиваются сосудистые нарушения, приводящие к некрозу (Савельев В.С. и соавт., 2009; IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis, 2013).

Изучалась роль в патогенезе панкреатита иммунокомпетентных клеток и цитокинов, высвобождающихся при их активации. В экспериментальных работах на крысах (Kutluana U. et al., 2010; Sailor Y. et al., 2009) было установлено, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-18) играют основную роль в развитии как местных, так и системных осложнений заболевания, поскольку обладают наиболее выраженным повреждающим действием на ткани ПЖ (Logsdon C.D. et al., 2000; Paszkowski A.S. et al., 2002; Manohar M. et al., 2017).

Характерная для ОП лейкоцитарная инфильтрация нейтрофилами обусловлена выходом компонентов крови в интерстиций вследствие разрыва базальной мембраны эндотелия капилляров ПЖ и других органов под воздействием матричной металлопротеиназы-9 (Al Mofleh I.A. et al., 2008; Гигорьева И.Н. и соавт., 2013), которая является медиатором миграции и адгезии нейтрофилов. Это приводит к активации тучных клеткок, выбросу биогенных аминов, и развитию полиорганной недостаточности (Manohar M. et al., 2017).

Стимуляция клеток моноклеарно-фагоцитарной системы провоспалительными медиаторами приводит к избыточной продукции АФК, которые инициируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) и повреждение биологических мембран (Власов А.П. и соавт., 2012). Происходит истощение запасов АТФ и некроз клетки вследствие потери митохондриями мембранного потенциала (Мальгина Н.В. и соавт., 2006).

В норме митохондрии обеспечивают ацинарные клетки энергией, путем генерации NADH⁺ посредством стимуляции Са-зависимых дегидрогеназ цикла Кребса, также они создают защитный перигранулярный буферный барьер, который препятствует движению избыточного кальция. Этанол вызывает митохондриальную дисфункцию, которая приводит к истощению АТФ и

индуцирует некроз клетки, вследствие неконтролируемого движения веществ внутрь и наружу органеллы (Criddle D.N. et al., 2004, 2008; Mukherjee R. et al., 2008; Gukovsky I. et al., 2011).

В эндоплазматической сети происходит фолдинг и гликозилирование белков шаперонами и фолдинговыми ферментами. Правильно модифицированные белки направлены на конкретные клеточные органеллы, а неправильно свернутые – утилизируются путем протеасомной деградации для предотвращения клеточной токсичности, которой эти белки могут обладать. Вследствие дисфункции, вызванной действием этанола, токсины накапливаются в ЭС и вызывают эндоплазматический стресс (Direnzo D. et al., 2012; Kim I. et al., 2018; Grey M.J. et al., 2018). Клетка реагирует на нарушенный белковый фолдинг и связанный ER стресс развитием ответа на неупакованные белки (unfolded protein response): сокращает трансляцию мРНК и активность белкового синтеза, повышает экспрессию шаперонов для исправления неправильно упакованных белков и в случае неэффективности данных реакций активирует протеасомную деградацию белков (Marciniak S.J. et al., 2006; Rutkowski D.T. et al., 2007; Kaser A. et al., 2008; Grey M.J. et al., 2018). Вся эта цепь изменений направлена на снижение нагрузки на эндоплазматический ретикулум и исправление неправильно упакованных белков.

Стресс-индуцируемые шапероны, или белки теплового стресса, находятся в различных органеллах клетки, обладают активностью АТФазы и активируются в ответ на тепловой стресс, воспаление, ишемию, аноксию. Их роль в развитии острого панкреатита может заключаться в уменьшении клеточного содержимого АТФ, исправлении конформации белков (Grey M.J. et al., 2018). Таким образом, повышенная экспрессия белков теплового стресса, наблюдаемая при экспериментальном панкреатите, является защитным ответом. Механизм защиты до конца не изучен, но, по-видимому, основным фактором является предотвращение интраацинальной активации трипсинагена, стабилизация цитоскелета и ингибирование передачи сигналов NFκB и соответственно развития окислительного стресса. Понимание данных механизмов потенцирует проведение

научных исследований, направленных на разработку лекарственных препаратов, ингибирующих ядерный фактор транскрипции и синтез провоспалительных медиаторов, и на ранних стадиях блокирующих реакции воспаления (Yu X. et al., 2009; Zhou X. et al., 2009).

Слои фосфолипидов служат матрицей для ферментативных реакций системы гемостаза. При повышении проницаемости мембран происходит выход прокоагулянтов, а нарушение гемокоагуляционных связей при активации ПОЛ приводит к формированию микротромбов в сосудах, снижается перфузия и усугубляется гипоксия (Бромберг Б.Б. и соавт., 2009).

Сложными и неоднозначными являются патофизиологические механизмы летального исхода при ОП. В результате активации трипсином предшественников вазоактивных пептидов в плазме крови, их высвобождение индуцирует системную вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости и гиповолемию (Коновалов Е.П. и соавт., 2000; Затевахин И.И. и соавт., 2007). Следствием этого являются шок и полиорганная недостаточность, затем в патологический процесс присоединяется инфекция (Дибиров М.Д. и соавт., 2012).

Целенаправленные исследования показали, что именно развитие парапанкреатита определяет тяжесть течения и летальный исход при панкреонекрозе (Толстой А.Д. и соавт., 2003; Затевахин И.И. и соавт., 2007; Banks P.A. et al., 2006).

Тяжелое течение ОП характеризуется развитием гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности (Толстой А.Д. и соавт., 2003; Затевахин И.И. и соавт., 2007; Banks P.A. et al., 2006). Синдром системной воспалительной реакции запускается действием провоспалительных цитокинов, концентрация рецепторов TNF в сыворотке крови является неблагоприятным прогностическим критерием развития полиорганной недостаточности (Manohar M. et al., 2017).

Таким образом, как Российские, так и зарубежные клинические и экспериментальные исследования обнаружили многочисленные причины

развития острого панкреатита. Однако механизм, каким образом эти причины вызывают патологические изменения в поджелудочной железе, приводящие к развитию заболевания, не всегда понятен, что требует проведения дальнейших исследований, от результатов которых зависит успешное решение практических задач, таких как профилактика и эффективность лечения на ранних стадиях.

Имеющиеся знания о патогенетических механизмах развития острого панкреатита не позволяют в полной мере объяснить вариабельность клинического течения заболевания от быстрого купирования всех проявлений до тотального некроза ПЖ с развитием тяжелой ПОН при схожей выраженности начальных клинических и лабораторных признаков, поэтому все большее количество данных указывает на роль генетических факторов в развитии тяжелого течения болезни для конкретного больного.

1.2. Генетические исследования панкреатита

Исследование роли генетических факторов в развитии острого панкреатита позволило выделить отдельную форму – наследственный панкреатит (НП), который представляет собой патологию поджелудочной железы, наследуемую по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (80%), с одинаковой частотой встречается у лиц обоего пола и не имеет расовой вариабельности (Кучерявый Ю.А. и соавт., 2011). Клинически заболевание характеризуется отягощенным семейным анамнезом, повторными эпизодами диспепсического и болевого абдоминального синдромов, увеличивающейся частотой и степенью выраженности рецидивов, нарастанием функциональной недостаточности ПЖ. Морфологическим субстратом является воспаление поджелудочной железы с очаговыми, сегментарными или диффузными некрозами, с заменой паренхимы фиброзной тканью, формированием кист и кальцификатов в протоковой системе (Маев И.В. и соавт., 2004).

M.V. Comfort и A.G. Streinberg впервые описали наследственный панкреатит в 1952 году. С 1996 года доминирующей в патогенезе наследственного панкреатита стала генная теория Whitcomb D.C., которая

объяснила аутосомно-доминантный тип наследования болезни. Провоцирующие факторы, такие как курение, алкоголь, холелитиаз, утяжеляли течение заболевания при наличии генетической причины болезни (Whitcomb D.C. et al., 1996). Основными генетическими факторами риска развития панкреатита являются гены, ответственные за выработку и активацию пищеварительных ферментов ПЖ.

PRSS1 (катионный трипсиноген) (OMIM 276000), **PRSS2** (анионный трипсиноген) (OMIM 601564) и **PRSS3** (мезотрипсиноген) (OMIM 613578) – являются членами семейства панкреатических сериновых протеаз, три гена, кодирующих синтез трипсиногена, которые экспрессируются в поджелудочной железе в соотношении 2/3, 1/3 и менее 5% (Rinderknecht H. et al., 1984). Все три гена состоят из 5 экзонов, они синтезируются в ацинарных клетках ПЖ, локализованы 7q34. В результате проведенных независимых генетических исследований было установлено, что транзиция гуанина на аденин с изменением кодонов (CGC>CAC) приводит к замене аргинина на гистидин в положении 117 (R117H) аминокислотной последовательности фермента, это является причиной неконтролируемой самоактивации трипсина (Sahin-Tóth M. et al., 2000). Мутация выявляется у 52% пациентов с наследственным панкреатитом, у 10% заболевание протекает без клинико-лабораторных изменений (Witt H. et al., 2001). Не все обнаруженные мутации авторы смогли интерпретировать – две мутации R117H и N211 к настоящему времени идентифицированы в семьях с НП во многих странах: Великобритании, Германии, России, США, Франции и Японии. Более 100 семей с наследуемой мутацией R122H и более 50 семей с мутацией N261K 2005 г. было описано к 2005 году (Маев И.В. и соавт., 2004). Мутация p.R122H – замена аргинина на гистидин – приводит к неконтролируемой активации трипсиногена. Мутация p.R122C вызывает снижение секреции до 20% (Kereszturi E. et al., 2009); снижение активности белка, быструю аутоактивацию и большую устойчивость к аутолизу. Мутация p.N29I – замена аспарагина на изолейцин (с.86 A/T, N29I) или треонин (с.86 A/CN29T) – характеризуется усиленной активацией

без ингибирования аутолиза (Whitcomb D.C. et al., 2017). Мутации p.N29T и p.N29I, p.D19A, p.D22G, p.K23R угнетают активацию трипсина энтерокиназой, повышают стабильность и усиливают аутоактивацию (Kereszturi E. et al., 2009). Эффект на энтерокиназу отличался: p.D19A не оказывал влияния, p.K23R стимулировал, а p.D22G ингибировал энтерокиназу. При мутации p.A16V происходит нарушение секреции белка и угнетение внутриклеточной активации или образование трипсина вместо активного предшественника (Teich N. et al., 2000; Weiss F.U. et al., 2018). Мутация показала 4-кратное ускорение стимуляции белка предшественника химотрипсина-С (CTRC). Для мутации p.E79K характерно снижение аутоактивации при двукратном повышении активности анионного трипсиногена (Teich N. et al., 2000). Мутация p.A121T проявляется значительным увеличением скорости расщепления трипсина и потерей функции трипсина (Felderbauer P. et al., 2008). IVS2+1G/A нонсенс-мутация p.Y37X–потеря функции из-за нарушения структуры трипсиногена (Chen J.M. et al., 2003). Что касается *PRSS2*, то мутация p.G191R обладает протективным эффектом в отношении панкреатита, за счет создания нового сайта расщепления трипсина и его гиперчувствительности к аутолизу (Santhosh S. et al., 2008; Weiss F.U. et al., 2018).

SPINK1 (OMIM 167790) – панкреатический секреторный ингибитор трипсина, выделяется из ацинарных клеток в панкреатический сок, препятствует преждевременной активации зимогенов. Ген расположен 5q32. Было обнаружено 7 полиморфных вариантов гена, редкие мутации которых: p.N34S, p.N55S, P.R65Q, p.D50E, p.Y54H, p.R67C и p.G48E, предположительно вызывали аутосомно-доминантный панкреатит, вследствие нарушения сплайсинга РНК или секреции фермента (Kiraly O. et al., 2007). Мутации *SPINK1* заключаются в транзиции аспаргина на серин в 34 кодоне (N34S) вследствие замены аденина на гуанин, сопряженной с другими вариациями кодонной последовательности интронов (IVS1 -37 T/C, IVS2 +268 A/G, IVS3 -66-65 insTTTT); в дефекте в стартовом кодоне M1T – при гетерозиготном типе наследования НП,

фенотипические проявления возникают при сочетании провоцирующих факторов и генных дефектов (Witt H. et al., 2001). Проведенный Aoun (2008) метаанализ обнаружил более выраженную связь мутаций *SPINK1* с идиопатическим ХП вследствие нарушения механизма активации трипсина. Мутация R67C оказалась типичной только для японцев (Hirota M. et al., 2003) – при окислении 67Cys изменение молекулярной формулы может приводить к отсутствию ингибирования трипсина. Мутация -272C/T хотя и была выявлена с высокой частотой у здоровых добровольцев но, скорее всего, указывает на нормальный полиморфизм (Hirota M. et al., 2003). Интронные мутации (IVS1–37T/C + IVS3–69insTTTT), ассоциированные с мутацией N34S, могут быть связаны с нарушением функции панкреатического ингибитора трипсина даже в большей степени, чем собственно мутация N34S (Hirota M. et al., 2003). У финнов обнаружено, что мутация N34S *SPINK1* увеличивает восприимчивость к острому алкогольно-алиментарному панкреатиту с тяжелым течением (Tukiainen E. et al., 2005). В индийской популяции данная мутация имеет выраженную связь с началом хронического панкреатита и последующим развитием сахарного диабета (Chandak G.R. et al., 2004; Rossi L. et al., 2001). Установлено, что приблизительно 1% всей популяции являются гетерозиготными носителями N34S (Di Leo M. et al., 2017). Известный панкреатолог А. Schneider подчеркивал, что мутация N34S *SPINK1* связана с развитием ОП (Schneider A., 2005). У бразильцев обнаружены 4 варианта нуклеотидной замены в гене *SPINK1*: -253T/C и -164G/C (в промоторной области), -7T/G и с75C/T (во 2-м экзоне), однако только мутация -253T/C достоверно чаще встречалась у больных ХП (Bernardino A.L. et al., 2003). У корейцев известные мутации в гене *SPINK1* не были связаны с развитием идиопатического и алкогольного панкреатита (Lee K.H. et al., 2004). У французов с панкреатитом были обнаружены две интронные мутации: с.27delC и с.87+1G/A. (Le Marechal C. et al., 2004). Различия в спектре и эффектах данных мутаций в разных популяциях мира обусловлено этническими генетическими

особенностями каждой популяции, что затрудняет анализ молекулярно-генетических маркеров болезни (Кучерявый Ю.А. и соавт., 2011).

CFTR (OMIM 602421) – трансмембранный регуляторный белок кистозного фиброза (ген расположен 7q31.2), участвует в регуляции транспорта зимогенных гранул через апикальную мембрану ацинарных клеток, отвечает за секрецию бикарбонатов и воды в просвет терминальных канальцев, защищает ткань поджелудочной железы от низких значений pH в просвете протоков (LaRusch J. 2011). Было установлено, что секреция бикарбонатов в клетках протоков поджелудочной железы возможна только при участии CFTR и мембранных транспортеров SLC26A3 и SLC26A6 (Park E. et al., 2010).

От 13 до 26% случаев НП связаны с мутациями в гене *CFTR*, в результате чего происходит снижение pH панкреатического сока, нарушение транспорта зимогенных гранул через апикальную мембрану, происходит интрапанкреатическая активация энзимов, приводящая к аутолизу ткани ПЖ (Sharer N. et al., 1998; Cohn J.A. et al., 1998). Как известно, тяжелые мутации в гомозиготном состоянии приводят к развитию муковисцидоза. Выделяют четыре группы мутаций в зависимости от клинического статуса пациентов: (1) мутации, вызывающие муковисцидоз, (2) мутации, связанные с *CFTR*-ассоциированным заболеванием, (3) мутации без известных клинических последствий и (4) мутации с неизвестной клинической значимостью (Coffey M.J., 2018). Наиболее часто встречающимися мутациями в результате проведенного анализа случаев семейного и спорадического неалкогольного панкреатита были F508del и R75Q. Функциональный эффект мутации проявляется снижением секреции в протоках ПЖ и нарушением синтеза бикарбоната. В отличие от гомозиготных мутаций, гетерозиготные варианты связаны с риском развития очагового панкреатита, так как ацинарные клетки также могут выделять жидкость через транспорт хлорида натрия (LaRusch J. 2011).

CTRC (OMIM 601405) – белок химотрипсина C регулирует активацию и деградацию трипсиногенов и прокарибоксипептидаз путем нацеливания на

специфические сайты расщепления внутри их предшественников зимогена. Обладает протеазной активностью химотрипсина и гипокальциемической активностью. Ген расположен 1p36.21, состоит из 8 экзонов. Ген был первоначально изучен как ген-кандидат развития панкреатита, поскольку обладает ингибирующим трипсин эффектом. Masson E. et al. (2008) выявили 18 полиморфных вариантов *CTRC*, которые были либо очень редкими, либо отсутствовали в контроле, хотя варианты с.180C/T (p.G60G) и с.285C/T (p.D95D) и наблюдались чаще у больных панкреатитом, чем в контроле, но только нонсенс-мутация (p.W55X) и мутация микроделеции (p.K247_R254del), приводили к снижению секреции и/или снижению каталитической активности белка (Masson E., 2008). Rosendahl J. et al. (2008) в европейской популяции обнаружили, что p.R254W и p.K247_R254del преобладали в группе больных панкреатитом. Функциональный анализ показал почти полную потерю функции при мутации p.K247_R254del и снижение функции на 50% для R254W (Rosendahl J., 2008).

CASR (OMIM 601199) – рецептор на плазматической мембране, связанный с G-белком, который воспринимает внеклеточный уровень кальция (Riccardi D., 2010). *CASR* экспрессируется во многих органах, а также в ацинарных и протоковых клетках поджелудочной железы. Повышение концентрации кальция во внеклеточном пространстве активирует *CASR*, который увеличивает внутриклеточную продукцию фосфолипаз А и С, способствуя выработке кальцитонина и выделению кальция с мочой, одновременно подавляя синтез и секрецию паратиреоидного гормона и снижая концентрацию кальция в крови и панкреатическом соке (Vezzoli G., 2007; Riccardi D., 2010; Varghese J., 2011). Данные изменения могут способствовать активации трипсиногена и стабилизации трипсина, который вызывает острый панкреатит (Racz G.Z., 2002). Продукция *CASR* может быть связана с увеличением цАМФ и активацией секреции бикарбоната. Ген *CASR* расположен 3q13.3-q21.1. Известно более 200 мутаций гена (Pidashveva S. et al., 2004; Falchetti A. et al., 2009; Varghese J. et al., 2011). Так, Felderbauer P. и соавт. (2006) сообщили о наличии хронического панкреатита у

единственного члена семьи с наследственной гипокальциурией, гиперкальциемией, обусловленного мутацией *CASR* p.L173P, но также имевшем мутацию *SPINK1* N34S. С того времени четыре дополнительных исследования подтвердили связь между вариантами *CASR* и панкреатитом, с или без мутаций *SPINK1*, с и без наследственной гипокальциурии, гиперкальциемии (Felderbauer P. 2006; Muddana V. et al., 2008; Murugaian E.E. et al., 2008; Baudry C. et al., 2010). Важно, что только p.L173P, p.V477A, p.A986S, p.R990G и p.Q1011E были обнаружены более чем у одного пациента. Также была установлена связь минорных аллелей p.A986S, p.Q1011E, p.R990G с инактивацией фермента, увеличением уровня кальция в сыворотке и повышенным риском развития панкреатита (Yamauchi M. et al., 2001; Scillitani A. et al., 2004). Получены данные о связи генов *CLDN2* (Whitcomb D.C. et al., 2012), *CTSB* (Mahurkar S. et al., 2006), *MYO9B* (Nijmeijer R.M. et al., 2014) и *UBR1* (Zenker M. et al., 2005) с повышенным риском развития панкреатита с группой крови ABO и «секреторным статусом», который определяется мутацией гена фукозилтрансферазы *FUT2* (Weiss F.U. et al., 2015).

Роль медиаторов воспаления в патогенезе острого панкреатита изучалась с 90-х годов. Непосредственная деструкция ткани ПЖ происходит под влиянием активных форм кислорода и азота, однако их продукция находится под контролем провоспалительных цитокинов и зависит от активности антиоксидантной системы. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами определяет тяжесть течения и исход острого панкреатита. По мнению ряда авторов, тяжелая дисфункция иммунной системы, развивающаяся при хирургическом сепсисе (Козлов В.К., 2006), панкреонекрозе (Тарасенко В.С., 2000; Козлов В.К., 2002, 2007), не только является надежным прогностическим признаком полиорганной недостаточности и присоединения гнойно-септических осложнений, но и обеспечивает ее последующее прогрессирование.

В этой связи гены цитокинов представляют собой привлекательный объект для генетических исследований панкреатита (Sargen K., 2000).

TNF (OMIM 191160) – многофункциональный провоспалительный цитокин, секретируемый преимущественно моноцитами/макрофагами, который влияет на метаболизм липидов, коагуляцию, резистентность к инсулину и функцию эндотелия, является ключевым медиатором воспаления. Концентрация рецепторов его в сыворотке крови больных острым панкреатитом коррелирует с тяжестью течения и осложнениями заболевания (Zhu X. et al., 2019). Ген локализован 6p21.33.

IL1 (OMIM 147760/147720). Биологические эффекты IL1 заключаются в активации естественных защитных реакций путем стимуляции неспецифических, а затем и специфических звеньев иммунитета. При внедрении в организм инфекционных агентов IL-1 одним из первых цитокинов продуцируется различными клетками, однако для эффективной борьбы с инфекцией этого оказывается недостаточно. При развитии гнойных осложнений ОП вследствие стимуляции иммунных клеток наблюдается чрезмерный выброс IL-1, что приводит к активации нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и повреждению ткани поджелудочной железы (Zhu X. et al., 2019). Ген расположен 2q14.1. В цитокиновом каскаде IL-1 стимулирует через Т-лимфоциты выработку IL-2.

IL2 (OMIM 147680) – промотор роста Т-лимфоцитов, активирует CD4 Т-хелперами и является маркером Т-активных лимфоцитов. Высокая концентрация IL-2 служит прогностическим признаком полиорганной недостаточности при панкреонекрозе (Manohar M. et al., 2017). Ген расположен 4q27.

Интерлейкин 6 (**IL6**) (OMIM 147620) является важнейшим медиатором ответа белков острой фазы воспаления. Его уровень в крови больного отражает активность всех провоспалительных цитокинов (Oral S., 2000; Manohar M., 2017), также установлено, что продолжительное повышение концентрации данного цитокина в крови у больных острым панкреатитом коррелирует с высокой частотой различных осложнений и даже летальным исходом (Manohar M. et al., 2017; Liu Y. et al., 2017).

IL10 интерлейкин-10 (OMIM 124092) – основной противовоспалительный цитокин, ингибирует активность Т-хелперов 1 типа, снижает активность макрофагов и угнетает синтез провоспалительных цитокинов, оценивается как показатель, улучшающий физиологические параметры (Синенченко Г.И. и соавт., 2007; Manohar M. et al., 2017; Feng L. et al., 2018), так как блокирует синтез провоспалительных цитокинов и активацию перекисного окисления липидов, предотвращает активацию макрофагов, предотвращает развитие панкреонекроза.

Изучение вовлеченности полиморфных вариантов генов цитокинов в развитие острого панкреатита продолжает оставаться актуальным направлением исследований. Установлено, что носители генотипа +3954T/T *IL1* в китайской популяции имеют повышенный риск развития ОП (Chi D.Z. et al., 2015). Полиморфизм rs5029924 *TNFA IP3* ассоциирован с повышенным риском развития синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите за счет повышения продукции белка A20 (Liu Y. et al., 2014). Среди японцев установлена связь интронной мутации *TLR2* с повышенным риском развития и тяжестью течения ОП (Takagi Y. et al., 2009). Проведенный китайскими учеными метаанализ, показал отсутствие взаимосвязи острого панкреатита с полиморфизмами генов IL-1 β : 3954 C/T (rs1143634) и 511 C/T (rs16944), IL-6: 174 G/C (rs1800795) и 634 C/G (rs1800796), IL-10: 1082 A/G (rs1800896), 819 C/T (rs1800871) и 592 C/A (rs1800872) (Yin Y.W., 2013), *TLR4* D299G и T399I, что может указывать на межпопуляционные различия в ассоциациях генов с риском развития болезни.

Поскольку гипертриглицеридемия является неотъемлемым признаком панкреатита, и доказано участие липолитических ферментов в развитии панкреонекроза, это позволяет рассматривать гены, участвующие в жировом обмене, претендентами на роль предрасположенности к панкреатиту. Wang Y. с соавторами (2009) в экспериментальном исследовании обнаружили, что увеличение концентрации свободных жирных кислот в результате гидролиза хиломикрона поджелудочной железой может вызвать повреждение ацинарных

клеток, а панкреатическая липаза, в активном или неактивном состоянии, может действовать как агонист, индуцируя секрецию амилазы без повреждения клеток.

LPL (липопротеинлипаза) (OMIM 609708) играет ключевую роль в гидролизе триглицеридов, которые переносятся из различных органов в кровь липопротеинами (Ewald N. et al., 2009). Ген локализован на 8p21.3 и кодирует белок из 475 аминокислот. Анализ нуклеотидных последовательностей показал, что липопротеинлипаза, печеночная липаза (OMIM 151670) и панкреатическая липаза (OMIM 246600) являются членами одного семейства генов. В гене *LPL* описано более 100 мутаций, связанных с изменением активности фермента. Многие из них стали объектом научных исследований вследствие взаимосвязи с наследственными нарушениями липидного обмена и развивающимся на их фоне острым панкреатитом. Например, были установлены связи мутаций L279V и A98T (Chen T.Z. et al., Xie S.L. et al., 2014), L252V и C264T гена *LPL* с развитием гипертриглицеридемии и тяжелым течением ОП в китайской популяции. Известно, что гиперлипопротеинемия I типа обусловлена мутациями гена *LPL* или его кофактора и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Мутации генов *APOA5*, *GPIHBP1* и *LMF1* влияют на активность LPL и связаны с хиломикронемией (Gin P. et al., 2012; Kersten S. et al., 2014). Моногенная семейная гипертриглицеридемия IV типа связана только с легкой гипертриглицеридемией. Другим очень редким аутосомно-рецессивным метаболическим нарушением, ассоциированным с ОП, является врожденная липодистрофия Берардинелли-Сейпа, вызванная мутациями в генах *AGPAT2*, *BSCL2* и сопровождающаяся потерей функции LPL (Agarwal A.K. et al., 2002). *PvuII* (rs285), *S477X* (rs328), *HindIII* (rs320) являются одними из наиболее часто изучаемых SNPs гена *LPL*, поскольку влияют на уровень триглицеридов в крови (Jap T.S. et al., 2003). Полиморфизм *HindIII* обуславливает наличие (аллель *H+*) или отсутствие (аллель *H-*) сайта рестрикции для эндонуклеазы *HindIII*. Несмотря на локализацию полиморфизма в интроне, что предполагает отсутствие прямого влияния на структуру или количество белка, тем не менее была установлена его связь с

повышенным уровнем ТГ и пониженным уровнем ЛВП в плазме крови. Исследования установили связь аллеля *H+* со снижением экспрессии гена *LPL* и замедлением гидролиза ТГ (Jin J.L. et al., 2018; Han P. et al., 2020). Maruyama K. с соавторами (2010) не обнаружили связи гена *LPL* с алкогольным панкреатитом.

CETP – белок-переносчик эфиров холестерина (OMIM 118470), осуществляет обмен липидов между липопротеинами, в результате чего происходит перенос холестеринового сложного эфира из липопротеинов высокой плотности в другие липопротеины и последующее поглощение холестерина гепатоцитами (Kuivenhoven C. et al., 1998). Ген *CETP* локализован в хромосоме 16q21 и содержит 16 экзонов. Было установлено, что SNP гена *CETP* по сайту рестрикции Taq IB рестриктазы влияет на концентрацию фермента и липопротеинов высокой плотности в крови. Исследованиями доказана связь генотипа B1B1 гена *CETP* со снижением вероятности прогрессирования атеросклероза, а высокая частота генотипа B2B2 чаще встречалась у долгожителей (Костомарова И.В. и соавт., 2008).

Таким образом, проведенные исследования подтверждают важную роль генетических факторов в развитии ОП. Их влияние на предрасположенность к заболеванию реализуется посредством интрапанкреатической активации протеолитических ферментов, дефицита системы их ингибиторов, активации калликреин-кининовой системы и системы комплемента, нарушении микроциркуляции и системы гомеостаза, повышении сосудистой проницаемости, появлении воспалительной инфильтрации, аутолизе ткани поджелудочной железы и включении аутоиммунных механизмов патогенеза панкреатита. Более глубокое понимание роли генетических факторов в развитии заболевания позволят расширить наши представления о патофизиологии панкреатита, предсказывать вероятность развития болезни и ее осложнений на основе оценки прогностически значимых ДНК-маркеров и выбора оптимальной для каждого пациента стратегии лечения.

1.3. Значение ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в развитии острого панкреатита

Защиту организма от вредного воздействия токсических химических веществ и продуктов окисления обеспечивают две взаимосвязанные биологические системы: антиоксидантная и биотрансформации ксенобиотиков. В основе работы системы биотрансформации лежат ферментативные механизмы преобразования молекул, превращающие химическое вещество в удобную для выведения из организма форму (Куценко С.А., 2003).

Процесс биотрансформации подразделяется на три фазы (Баранов В.С., 2000). В ходе I фазы молекула токсического химического вещества связывается с полярными функциональными группами, это достигается либо путем окисления, или восстановления молекул, либо путем их гидролиза, и становится растворимой в воде. К ферментам I фазы относятся: оксидазы, пероксидазы, алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы, эпоксидгидролазы; эстеразы и амидазы простогландинсинтетазы, флавопротеинредуктазы (Куценко С.А., 2003). Ферменты I фазы характеризуются избирательной локализацией и высокой мощностью и многообразием путей метаболизма. Для II фазы характерны процессы конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с глутатионом, глюкуроновой кислотой, сульфатом; образующиеся при этом полярные соединения выводятся из организма. К ферментам II фазы биотрансформации относятся: эпоксидгидролазы, метилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы, амин-N-ацетилтрансферазы; сульфотрансферазы; УДФ-глюкуронозил-трансферазы, цистеин-конъюгирующие β -лиазы (Куценко С.А., 2003; Спицын А.В. и соавт., 2006). В III фазе биотрансформации ксенобиотиков (фаза эвакуации) специфические переносчики экзогенных соединений (Р-гликопротеины) выводят ксенобиотики в желчь или кровь (Баранов В.С., 2000; Спицын А.В. и соавт., 2006).

Нормальное течение окислительных процессов в организме и поддержание свободнорадикального окисления на необходимом уровне обеспечивает антиоксидантная система (АОС), включающая множество антиоксидантов,

объединяющих белковые, витаминные и ферментные соединения. К первичным антиоксидантам относятся следующие ферменты: супероксиддисмутаза, пероксидаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и глутатионтрансфераза, обладающие высокой специфичностью, определенной локализацией и использованием в качестве кофакторов ферментативной активности металлов: Cu, Fe, Mn, Zn, Se.

К вторичным антиоксидантам относятся транспортный белок альбумин и осуществляющие антиокислительное действие посредством захвата радикала и его выведения витаминные (бета-каротин, витамины А, Е, С), легкоокисляющиеся и низкомолекулярные соединения (мочевая кислота, билирубин, глутатион) (Grigsby B. et al., 2012; Wang J. et al., 2017; Newsholme P. et al., 2019). К третичным антиоксидантам относятся метионинсульфоксидредуктазы, обеспечивающие восстановление поврежденных биомолекул при участии ферментов репарации ДНК.

Четвертичные антиоксиданты представлены биологически активными соединениями, участвующими в регуляции протекающих в митохондриях и микросомах окислительно-восстановительных реакциях (Halliwell K. et al., 2007).

Действие ферментативных антиоксидантов дополняется естественными антиоксидантами: аскорбиновая кислота, витамины группы А, Е, К, Р, стероидные гормоны, серосодержащие аминокислоты, убихинон, производные γ -аминомасляной кислоты, фосфолипиды, продукты метаболизма эйкозаноидов, тиоловые соединения (Верещагин Н.В. и соавт., 2004; Halliwell K. et al., 2007).

В первую очередь защиту от повреждающего действия активных форм кислорода обеспечивают специальные антиоксидантные ферменты: каталаза, супероксиддисмутаза, ферменты редокс-системы глутатиона. К развитию оксидативного стресса приводит нарушение существующего в норме равновесия в системе оксиданты-антиоксиданты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и приводит к развитию патологических состояний (Бессонова Л.О. и

соавт., 2008; Солодилова М.А. и соавт., 2009; Halliwell K. et al., 2007). Согласованные действия ферментативного и неферментативного звеньев АОС и ФБК обеспечивают неспецифическую резистентность организма. Несмотря на доминирующую роль печени, другие органы, в том числе, поджелудочная железа, также принимают участие в метаболизме ксенобиотиков, а механизмы взаимодействия АОС и ФБК важны для понимания процессов, приводящих к развитию острого панкреатита (Куценко С.А., 2003).

Как известно, прием алкоголя является ведущим провоцирующим фактором панкреатита. При окислении этанола выделяются ионы водорода, и развивается дисбаланс между свободными радикалами и механизмом антиоксидантной защиты. Это приводит к потере митохондриального глутатиона и инактивации GPx (Hoek J.B. et al., 2002). Кроме того, хронический прием этанола активирует ферменты CYP2E1 и каталазу (Wu C. et al., 2018; Usategui R. et al., 2020) не только в печени, но и в поджелудочной железе, этот процесс требует большей оксигенации, потому что продукты метаболизма недоокислительного этанола ухудшают митохондриальную функцию и проницаемость клеточной мембраны, подвергаясь гидролизу, вызывают повреждение поджелудочной железы. Эфиры холестерина приводят к активации лизосом, высвобождающих гидролазы, которые воздействуют на мембрану зимогенных гранул и увеличивают высвобождение трипсина (Grey M.J. et al., 2018; Wu C. et al., 2018). Этанол и метаболиты желчных кислот вызывают деполяризацию митохондрий, приводящую к их энергетическому истощению и некрозу клетки (Odinokova I.V. et al., 2009), подавляют активность насоса и уменьшают клиренс Ca^{2+} через плазматическую мембрану. Устойчивое патологическое повышение цитозольного уровня Ca^{2+} в ацинарных клетках и блокада притока кальция приводят к преждевременной внутриклеточной активации трипсиногена (Husain S.Z. et al., 2005; Bruce J.I. et al., 2007; Baggaley E.M. et al., 2008) и каспазы, высвобождению цитохрома С в ацинарных клетках и апоптозу клеток (Kim J.Y. et al., 2008;

Huang W. et al., 2011). Ca^{2+} -АТФ-зависимый насос плазматической мембраны и окислительно-восстановительный белок комплекса STIM1-Orai регулируют уровень Ca^{2+} в ацинарных клетках (Lur G. et al., 2009; Bogeski I. et al., 2010).

При экспериментальном панкреатите АФК в ПЖ действуют как медиаторы воспаления через активацию, миграцию и адгезию лейкоцитов, а также путем усиления экспрессии цитокинов, хемокинов и молекул адгезии (Folch E. et al., 2006; Chipitsyna G. et al., 2007). Ацинарные клетки совместно с лейкоцитами запускают воспалительную реакцию и локальное повреждение поджелудочной железы. Обладающие редокс-чувствительными остатками цистеина рецепторы IP3R и RyR вследствие окисления тиола повышают активность Ca^{2+} каналов эндоплазматической сети (Mareninova O.A. et al., 2009, 2016). Ацинарные клетки поджелудочной железы реагируют на окислители посредством активации NF- κ B. Эндосомная продукция АФК 5-липоксигеназой и NADPH-оксидазой способствует активации NF- κ B (Leung P.S. et al., 2009), который играет важную роль в развитии ОП, наряду с преждевременной активацией трипсинагена (Gaiser S. et al., 2011). NF- κ B – транскрипционный фактор, который на ранней стадии ОП активируется в лейкоцитах и ацинарных клетках ПЖ, играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов. Антиоксиданты, в частности N-ацетилцистеин, способны ингибировать активацию NF- κ B в ацинарных клетках на ранней стадии ОП (de Dios I. et al., 2010; Ramudo L. et al., 2014; Rakonczay Z. et al., 2008; Jakkampudi A. et al., 2016; Hou C. et al., 2019). Кроме того, АФК способствует высвобождению цитохрома C и апоптозу ацинарных клеток (Odinokova I.V. et al., 2009). N-ацетилцистеин, ингибиторы ЕТС (ротенон и антимицин-А) или Ca^{2+} -хелаторы уменьшают митохондриальную продукцию АФК и предотвращают апоптоз (Criddle D.N. et al., 2006; Booth D.M. et al., 2011).

Исследования последних лет важную роль в развитии острого панкреатита отводят нарушению регуляции процессов в системе про- и антиоксидантной защиты вследствие токсического действия химических веществ из окружающей среды. Так, была установлена связь острого алкогольно-алиментарного

панкреатита с курением (Setiawan V.W. et al., 2016), а у курящих и злоупотребляющих алкогольными напитками пациентов отмечался повышенный риск развития деструктивных форм панкреатита (Ahmed Ali U. et al., 2016). Несмотря на то, что гены ФБК являются важным звеном в патогенезе развития ОП, изучению их роли посвящено небольшое количество исследований в мире. Наиболее изученной является система оксидазы цитохрома P450 семейств CYP1, CYP2 и CYP3.

Российские ученые обнаружили увеличение активности ферментов фазы активации у больных с нарушенной функцией ПЖ за счет SNPs генов цитохрома: *CYP1A1*, *CYP2E1*, *P450*. Основную причастность к развитию панкреатита имеет, по мнению авторов, *CYP1A1*, который образует радикалы кислорода, активирует каскад протеинкиназы с увеличением репликации ДНК и тканевой пролиферации, производит реактивные промежуточные продукты метаболизма ксенобиотиков и активирует многие канцерогены (Винник Ю.С. и соавт., 2004).

Verlaan M. (2004) обнаружил связь *CYP2E1* с более высоким риском развития алкогольного панкреатита. Однако проведенные Yang B. (2001) и Frenzer A. (2002) в азиатской популяции исследования не обнаружили связи между алкогольным панкреатитом и *CYP2E1*. Burim R.V. с соавторами (2004) на основании проведенных исследований предположили, что носители генотипа m2/m2 *CYP1A1* более склонны к развитию цирроза и панкреатита алкогольной этиологии. А.А. Натальский и соавт. (2018) установили связь полиморфизма Ile105Val *CYP1A1* с риском развития хронического панкреатита.

Smithies A.M. (2000) описал однонуклеотидный полиморфизм экзона 7 гена *CYP1A1*. Мутация Ile462Val приводит к увеличению активности продуцируемого фермента по сравнению с исходным белком в два раза, что приводит к накоплению свободных радикалов и повышению концентрации недоокисленных промежуточных токсичных метаболитов (Teich N. et al., 2016; Ulrich A.B. et al., 2002).

EPHX1 (микросомальная эпоксидгидролаза) осуществляет гидролиз разнообразных токсинов внешней среды, образующихся в ходе их метаболической активации монооксигеназной системой цитохромов Р-450: эпоксидов, ареновых и алкеновых оксидов. Канцерогены и продукты табакокурения являются главными субстратами для *EPHX1* (Fretland A.J. et al., 2000, Morisseau C. et al., 2005).

Nosagrahara V.P. (2004) установил связь аллеля 139R с пониженной активностью фермента, что приводит к увеличению токсичности диола при эпоксидировании бенз(а)пирен-4,5-оксида (Morisseau C., 2005). Проведенные в европейской популяции исследования не установили связи полиморфного локуса Y113H гена *EPHX1* с алкогольным панкреатитом (Ockenga J. et al., 2009).

AOX1 (альдегидоксидаза) является представителем молибдофлавоэнзимов и ключевым ферментом метаболизма лекарственных средств и ксенобиотиков, содержащих ароматические азаетероциклические заместители. Участвует в процессе окисления пуринов, витаминов, альдегидов и ацетальдегида (токсического продукта распада этанола) в соответствующие карбоновые кислоты. Фермент в достаточно большом количестве экспрессируется в ткани ПЖ, что свидетельствует о его потенциальной вовлеченности в физиологические и патологические процессы в данном органе. Было установлено, что лекарственный препарат иммунодепрессант азатиоприн является одним из субстратов *AOX1*, побочным эффектом его применения является развитие острого панкреатита (Floyd A. et al., 2003; Teich N. et al., 2016). Среди 156 пациентов, получавших в послеоперационном периоде азатиоприн вследствие перенесенной трансплантации почки, было проведено исследование, в ходе которого установили у носителей вариантного генотипа G/G SNP rs55754655 гена *AOX1* необходимость в более высоких дозах азатиоприна, что объясняет повышенную активность фермента в метаболизме лекарственного препарата у носителей данного генетического варианта (Kurawski M. et al., 2012). Отсутствие эффекта от лечения стандартными дозами азатиоприна пациентов с

воспалительными заболеваниями кишечника у носителей вариантного генотипа *АОХ1* подтверждают предполагаемую связь (Smith M.A. et al., 2009).

Проведенное функциональное исследование полиморфизмов гена *АОХ1* установило, что влияние на стабильность фермента может оказывать аминокислотная замена Asn на Ser в 1135 положении полипептида (Asn1135Ser или 3404AG), которая расположена близко к домену димеризации. Вариантный генотип 1135AsnSer (или 3404AG) связан с увеличением активности фермента за счет повышения его стабильности (Hartmann T. et al., 2012). Повышенная активность фермента у носителей данного генотипа может способствовать развитию окислительного стресса, вследствие усиленной генерации супероксидного анионного радикала и повреждения митохондрий, и, таким образом, инициировать развитие деструктивных изменений в поджелудочной железе, вызванных высвобождением пищеварительных ферментов. Предполагается, что именно такой механизм развития острого панкреатита происходит на фоне лечения азатиоприном (Teich N. et al., 2016).

NAT2 (ариламин-N-ацетилтрансфераза) – цитозольный фермент, функция которого заключается в активации и дезактивации препаратов ариламина, гидразина и канцерогенов (Hein D.W. et al., 2002). Полиморфизмы этого гена связаны с более высоким уровнем заболеваемости раком и лекарственной токсичностью. В азиатской популяции по результатам метаанализа была обнаружена ассоциация гетерозиготного генотипа с повышенным риском развития онкологических заболеваний (Tian F.S. et al., 2014) и рака ПЖ у курящих (Jang J.H. et al., 2012). Скорость ацетилирования определяется активностью *NAT2*. Среди европейцев носители аллельных вариантов гена *NAT2* (*NAT2*5A*, *NAT2*5B*, *NAT2*6A*, *NAT2*6B*, *NAT2*7A*, *NAT2*7B*, *NAT2*14A*, *NAT2*14*) являются «медленными ацетиляторами». Нежелательные лекарственные реакции препаратов, которые подвергаются ацетилированию, наиболее часто развиваются именно у «медленных ацетиляторов», что связано с увеличением концентрации препарата в плазме крови (Кукес В.Г. и соавт., 2004).

ABCB1 – трансмембранный белок, член надсемейства АТФ-зависимых транспортеров ксенобиотиков с широкой субстратной специфичностью и лекарственных средств. Фермент отвечает за снижение накопления наркотиков в клетках с множественной лекарственной устойчивостью и задействован в развитии резистентности к противоопухолевым препаратам. Как известно, основным препятствием для успешной консервативной терапии является развитие одновременной резистентности к нескольким структурно не связанным лекарственным средствам (Leschziner G.D. et al., 2007).

NQO1 – НАД(Ф)Н-хинон оксидоредуктаза (хинон оксидоредуктаза) - предотвращает образование свободных радикалов семихинона и активных форм кислорода путем катализа двухэлектронного восстановления соединений хинона, защищает клетку от окислительного стресса (Zhang J. et al., 2003; Shen A. et al., 2018). Окислительный стресс индуцирует синтез фермента, NQO1 превращает убихинон (коэнзим Q₁₀) и хинон витамина Е в активные антиоксидантные формы. Также фермент способен активировать некоторые канцерогены (гетероциклические амины и нитрозамины), которые входят в состав табачного дыма (Sunaga N. et al., 2002). В литературе описаны два полиморфных локуса гена P187S и R139W, характеризующиеся межпопуляционными различиями в частотах аллелей, от присутствия того или иного полиморфизма зависит активность фермента. Замена (609C>T, rs1800566, Pro187Ser) выражается тремя генотипами: нормальной активностью фермента характеризуется генотип (Pro/Pro), трехкратным снижением активности энзима – (Pro/Ser), а генотип (Ser/Ser) – отсутствием ферментативной активности (Sunaga N. et al., 2002). Полное отсутствие ферментативной активности **NQO1** приводит к развитию окислительного стресса вследствие образования свободных радикалов семихинона и активных кислородных молекул, агрессивно воздействующих на клетку (Sunaga N. et al., 2002). Проведенный метаанализ установил связь данного SNP с риском развития заболеваний органов пищеварительного тракта (Lajin Alachkar A., 2013).

Таким образом, результаты проведенных в мире исследований установили генетически детерминированные особенности функционирования системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, которые делают уникальным каждого человека в отношении его адаптационных способностей – устойчивости или чувствительности к повреждающим средовым факторам химической природы. Однако, несмотря на многочисленные исследования, роль совместной вовлеченности генов АОС и ФБК в молекулярно-генетические механизмы развития острого панкреатита и его осложнений недостаточно изучена.

1.4. Метаболизм глутатиона, его регуляция и физиологическое значение для функционирования поджелудочной железы

В организме существует четыре линии антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза и другие формы защиты (витамины, гормоны, церрулоплазмин, трансферрин, альбумин, SH-группы белков)), но только система, состоящая из глутатиона и трех ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и глутатионредуктазы), – единственная в организме, которая участвует в трех линиях защиты из четырех (Cotgreave I. et al., 2017). Кроме того, глутатион обладает способностью восстанавливать другие антиоксиданты (витамины С и Е), действует как иммуномодулятор, принимая участие в активации естественных киллеров и Т-лимфоцитов (Кулинский В.И., 2009). Восстановление гидропероксидов с помощью глутатионтрансферазы и глутатионпероксидазы предупреждает прогрессирование пероксидации и появление ее вторичных метаболитов. Глутатионтрансферазы, конъюгирующие токсичные продукты перекисного окисления липидов с глутатионом, играют главную роль в обезвреживании вторичных продуктов пероксидации (Толпыгина О.А., 2012).

Глутатион является главным антиоксидантом, обладающим мощными восстановительными и детоксикационными свойствами, и представляет собой состоящий из трех аминокислот (цистеина, глицина и глутамина) трипептид

(Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017). Сульфгидридная группа (SH) глутатиона используется в реакциях нейтрализации более 3 тыс. токсичных окисленных субстратов в качестве донора электрона (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017). При этом GSH (восстановленная форма глутатиона) превращается в окисленную – GSSG (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017). Синтез глутатиона непрерывно происходит практически во всех клетках, где его концентрация достигает миллимолярного уровня, что необходимо для постоянного поддержания окислительно-восстановительного баланса в клетке (Кулинский В.И. и соавт. 2009, 2010). Восстанавливается окисленный глутатион под действием глутатионредуктазы (GSR) – фермента, который постоянно находится в клетке в активном состоянии и индуцируется при окислительном стрессе. Соотношение концентраций восстановленного и окисленного глутатиона в норме составляет 10:1, а уменьшение соотношения является маркером окислительного стресса. Избыточная продукция свободных радикалов приводит к резкому истощению запасов восстановленного глутатиона (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017), что запускает каскад реакций, приводящий к апоптозу клеток (Sen C.K. et al., 2000).

Глутатион может быть синтезирован из аминокислот L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и глицина, которые не являются незаменимыми аминокислотами. Синтез глутатиона происходит главным образом в печени (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017) в две АТФ-зависимые стадии: на 1-й стадии синтезируется γ -глутамилцистеин из глутаминовой кислоты и цистеина ферментом γ -глутамилцистеинсинтетазой (или глутаматцистеинлигазой). Данная реакция является лимитирующей в синтезе глутатиона; на 2-й стадии фермент глутатионсинтетаза присоединяет остаток глицина к С-концевой группе γ -глутамилцистеина лимфоцитов (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017). Недостаток цистеина, возникающий в результате его истощения оксидантами, ограничивает скорость синтеза GSH (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017; Grey M.J. et al., 2018). Схема метаболизма глутатиона представлена на рисунке 1.

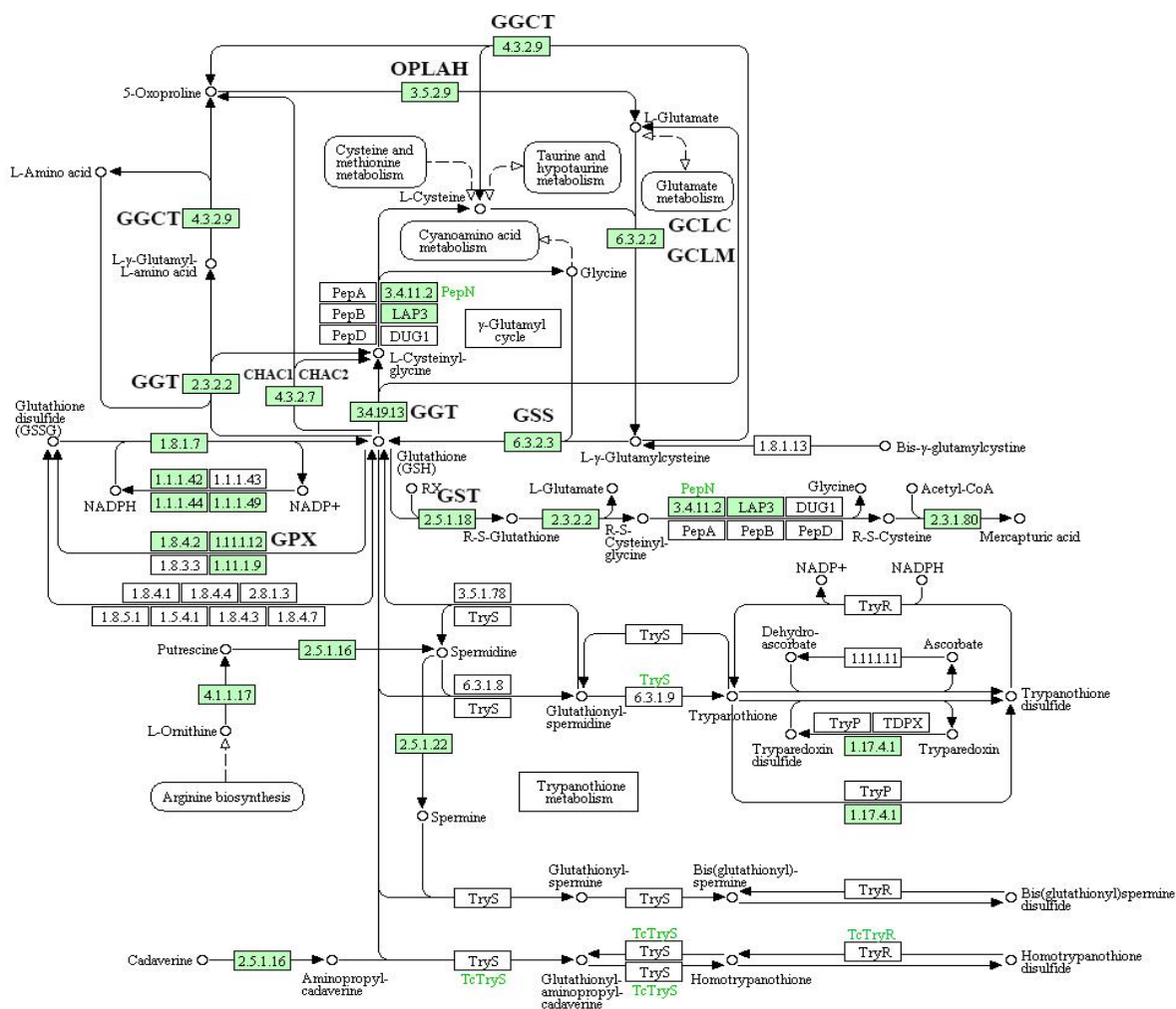


Рисунок 1 - Схема метаболизма глутатиона у человека (данные базы KEGG)

В поджелудочной железе синтез глутатиона происходит в ацинарных клетках методом транссульфурации, также как в печени, и зависит от степени воздействия агрессивных факторов (Dröge W. et al., 2000; Cotgreave I. et al., 2017). Примечательно, что GSH обладает цитопротекторным эффектом на ткань ПЖ и необходим для синтеза ферментов ПЖ, поскольку является донором дисульфидных связей, необходимых для корректного сворачивания белков и подготовки их для выделения в просвет протоков (Chakravarthi S. et al., 2004, 2006). Наблюдаемый при остром панкреатите дефицит глутатиона в поджелудочной железе не связан с его окислением, а скорее вызван недостаточным синтезом (Moreno M.L. et al., 2014). Биологическая причина

раннего истощения GSH при ОП остается неизвестной. Накопление АФК, обусловленное воспалительным процессом, не является основной причиной раннего истощения глутатиона (Pérez S. et al., 2015). Мейстер предположил, что истощение глутатиона в ПЖ может быть вызвано преждевременной внутрипротоковой активацией проферментов, поскольку, например, карбоксипептидаза может расщеплять GSH (Meister A., 2018).

Фактически, активация трипсиногена сопровождается истощением глутатиона и повреждением ПЖ при экспериментальном билиарном ОП. Истощение внутриклеточного глутатиона, наблюдаемое в начале развития ОП, приводит к преждевременной активации ферментов внутри ацинарных клеток (Rau B. et al., 2000; Siegmund E. et al., 2003). Кроме того, известно, что GSH с помощью эндопероксидазы необходим для превращения простагландина H₂ в простагландины D₂ и E₂, эндогенный PGE₂ обладает цитопротекторным действием при алкогольном панкреатите. Прогрессирующее снижение содержания глутатиона в эритроцитах больных с панкреонекрозом в сравнении с больными с отечно-интерстициальной формой свидетельствует о недостаточно эффективной активации системы поддержания повышенного уровня глутатиона в клетках, приводящей к резкому истощению его пула, что способствует развитию деструктивных изменений в ПЖ. Экспериментально доказано, что длительное сохранение уровня глутатиона в ПЖ при ОП (в течение 12-24 часов) может происходить за счет эндогенных резервов и их перераспределения в очаг воспаления (Прокопьева Н.В., 2000).

Глутаматцистеинлигаза (*GCL*) – фермент, катализирующий образование промежуточного дипептидного продукта (L- γ-глутамил- L-цистеин), который при воздействии глутатионсинтазы превращается в восстановленный глутатион. Это главный фермент, отвечающий за синтез глутатиона. Гетеродимер фермента состоит из каталитической (*GCLC*) и регуляторной (*GCLM*) субъединиц. Каталитическая субъединица отвечает за каталитическую эффективность фермента, а регуляторная – повышает его каталитическую активность. Глутамат-

цистеинлигаза (гамма-глутамилцистеинсинтетаза) ограничивает скорость синтеза глутатиона (Krzywanski, D.M. et al., 2004). Ранняя активация экспрессии *GCL*, как и быстрое восстановление уровня GSH, в поджелудочной железе обнаружены при экспериментальном отечном ОП, тогда как увеличение уровня цитозольной панкреатической рибонуклеазы происходит только при тяжелом течении панкреонекроза и может быть причиной деградации мРНК *GCL* (Pereda J. et al., 2008).

Глутатионсинтетаза (*GSS*) – фермент, участвующий в гамма-глутамиловом цикле производства глутатиона, Известны семь аллельных вариантов гена. Мутации в локусе *GSS* характеризуются массивной экскрецией 5-оксопролина, метаболическим ацидозом, гемолитической анемией и повреждением центральной нервной системы (Njålsson R. et al., 2003).

Фермент глутатионредуктаза осуществляет восстановление активной формы глутатиона (GSH) из его дисульфидной формы (GSSG) с помощью НАДФН+Н, поддерживает уровень глутатиона в различных типах клеток на достаточном уровне (Halliwell B. et al., 2007). Глутатионредуктаза экспрессируется во многих тканях, в том числе, поджелудочной железе.

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 гидролизруется до цистеина и глицина дипептидазами, инициирует расщепление внеклеточного глутатиона (GSH), обеспечивает клетки местным источником цистеина и способствует поддержанию внутриклеточного уровня GSH (Brand H. et al., 2013). Ген локализуется на 22q11.23. В литературе выделено 13 генов, принадлежащих к семейству *GGT* (Heisterkamp A. et al., 2008).

Гамма-глутамилциклотрансфераза (*GGCT*) катализирует образование

5-оксопролина из гамма-глутамилдипептидов и участвует в гомеостазе глутатиона. Ген экспрессируется во всех органах и тканях, локализован на 7p15-p14 (Oakley M.E. et al., 2008). Мутация glu98 до ala или gln полностью инактивировала фермент. Анализ мутаций показал, что Gly23 и Tyr105 также способствуют взаимодействию с субстратом.

Глутатионпероксидазы (GPX) – Se-содержащие ферменты, катализирующие реакцию восстановления гидроперекиси с помощью глутатиона (Saygili E.I., 2003). Сродство глутатионпероксидазы и перекиси позволяет эффективно работать при низких концентрациях субстрата. Известно четыре типа глутатионпероксидаз. Основная функция фермента глутатионпероксидазы I типа (**GPX1**) заключается в защите биологических мембран и органелл от окислительного стресса и повреждения пероксидными радикалами. Активность **GPX1** регулируется продуктами липопероксидации и АФК. В сравнении с обладателями аллеля дикого типа 198Pro гетерозиготные носители мутантного аллеля 198Leu имеют на 40% меньшую ферментативную активность (Hu Y.J. et al., 2003; Hamanishi T. et al., 2004). Установлена связь полиморфизмов данного гена с риском развития мультифакториальных заболеваний (Winter J.P. et al., 2003). Глутатионпероксидаза 2 типа (**GPX2**) экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, основная его функция заключается в защите от перекисей липидов, поступающих с пищей (Ермаков В.В., 2004). Ген расположен в 14q24.1. Известны два его полиморфизма, наиболее частым является G173V. Изучалась его связь при аденокарциноме пищевода (Murphy S.J. et al., 2007).

GPX3 (сывороточная глутатионпероксидаза 3 типа) – селен-содержащий внеклеточный фермент, обезвреживающий гидроперекиси и перекись водорода. Экспрессируется в клетках различных тканей, затем секретируется в межклеточное пространство (Zhou C., 2019). Наиболее частым полиморфизмом в структуре гена является SNP G/A (T39T).

GPX4 – мембран-связанный селен-содержащий фермент глутатионпероксидаза 4, который подавляет перекисное окисление липидов путем

обезвреживания гидроперекиси фосфолипидов в клеточных мембранах и липопротеинах (Sneddon A. et al., 2003).

Глутатион-S-трансферазы (*GST*) – ферменты детоксикации II фазы представлены тремя семействами, участвуют в метаболизме эйкозаноидов и глутатиона (Nebert D. W., 2004). Присоединяя восстановленный глутатион на неполярные компоненты, содержащие электрофильный атом углерода, азота или серы, ферменты обеспечивают защиту клеток от окислительного стресса (Hayes J. et al., 2005). Обеспечивает устойчивость клеток к действию свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, алкилированию белков и предотвращению поломок ДНК. *GST* участвуют в биосинтезе лейкотриенов, простагландинов, тестостерона, прогестерона, деградации тирозина (Hayes J. et al., 2005). Цитозольные *GST* обладают цитопротективными свойствами, митохондриальные, напротив, провоспалительными. Проведенные многочисленные исследования показали, что индивидуально гены *GST* не проявляют ассоциации с МФЗ, однако комбинации полиморфизмов их классов имеют важное значение в патогенезе онкологических, воспалительных, аллергических заболеваний и атеросклероза (Lohmueller K.E. et al., 2003; Waś J., 2018; Bitarafan F. et al., 2019; Wang H. et al., 2019). Высока роль семейства *GST* в формировании лекарственной устойчивости, связанной с их повышенной экспрессией (Townsend D.M., 2003).

Таким образом, глутатион является основным участником процессов детоксикации в организме, а прогрессирующее снижение глутатиона может представлять собой неблагоприятный фактор острого панкреатита. Проведенные немногочисленные исследования доказали, что глутатион защищает клетку от повреждения при отравлении этиловым спиртом путем образования связи с токсическими веществами, способствует их дальнейшей биотрансформации и выведению из организма. Применение окисленного глутатиона способствует восстановлению активности различных внутриклеточных метаболических ферментов (Винник Ю.С. и соавт., 2002, 2006). Исследований, направленных на

оценку эффективности восстановленного глутатиона при лечении панкреатита не проводилось. Комплексный анализ вовлеченности генов ферментов метаболизма глутатиона в развитие острого панкреатита с использованием данных о генетическом полиморфизме генов прооксидантных и антиоксидантных ферментов и биохимических исследований редокс-гомеостаза является актуальным и имеет важное практическое значение.

Проведение комплексной оценки роли генетических и средовых факторов в развитии, клиническом течении и исходе острого панкреатита позволит не только понять некоторые аспекты патогенеза заболевания, но и добиться успехов в профилактике и лечении болезни.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика материала исследования

Основная выборка включала 547 больных острым панкреатитом (84 – острым билиарным, 463 – острым алкогольно-алиментарным панкреатитом) (393 мужчины и 154 женщины), которые в период с 2013 по 2018 год находились на стационарном лечении в хирургических отделениях городской клинической больницы № 4 (ОБУЗ КГКБ № 4) и отделенческой клинической больницы на станции Курск (ОКБ на ст. Курск). Средний возраст больных $48,6 \pm 6,4$ года.

Материалом для генетического исследования послужили образцы ДНК 1120 неродственных индивидов славянского происхождения (русской национальности, самоидентифицированы), проживавших на территории города Курска и Курской области (ЦФО). Для сравнения с группой из 547 больных ОП использовали контрольную выборку из 573 пациентов, соответствующих основной группе по полу и возрасту (средний возраст $48,9 \pm 7,2$ года, 412 мужчин и 161 женщина), отобранных в процессе проведенных за этот же период медицинских профилактических осмотров.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 11.03.2013).

Критерии включения пациентов в основную группу: 1) установленный диагноз острого панкреатита; 2) возраст от 18 до 80 лет; 3) славянское происхождение (самоидентификация), 4) отсутствие патологии органов билиарной системы (для отбора пациентов с ОААП), дисфункции сфинктера Одди, пороков развития и травм поджелудочной железы, отсутствие в анамнезе приема панкреатотоксичных лекарственных препаратов (гипотиазид, НПВС, стероидные противовоспалительные средства), аутоиммунных заболеваний, инфекционных заболеваний (вирусный паротит, гепатит, цитомегаловирус), аллергических факторов (лаки, краски, запахи строительных материалов),

дисгормональных процессов при беременности и менопаузе, заболевания близлежащих органов ЖКТ (гастродуоденит, язвенная болезнь, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области); 5) отсутствие наследственной отягощенности по острому панкреатиту (для исключения наследственных форм панкреатита); 6) наличие подписанного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии включения здоровых индивидов в контрольную группу (отбор проводился в рамках профилактических медицинских осмотров): 1) отсутствие заболеваний (исключались на основании отсутствия жалоб, данных анамнеза, общего осмотра и медицинской карты); 2) возраст от 18 до 80 лет; 3) славянское происхождение (самоидентификация), 4) наличие подписанного добровольного согласия на участие в исследовании.

2.2. Диагностика острого панкреатита

Диагноз острого панкреатита устанавливали по результатам проведенных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Применяли классификацию ОП, разработанную на основе рекомендаций рабочей группы Российского Общества Хирургов, с учётом классификации Атланта–92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин (2011г.) (Международная Ассоциация Панкреатологов) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group, 2012 г.). Степень тяжести и прогноз развития заболевания оценивали по шкале APACHEII (Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation II), органную недостаточность – по шкале SOFA.

Лабораторная диагностика включала в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, билирубина, трансаминаз, мочевины, креатинина, глюкозы, амилазы, С-реактивного белка, определение уровня диастазы мочи, коагулограмму.

Инструментальная диагностика включала в себя УЗИ органов брюшной полости при поступлении и в динамике (оценивали структуру тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки, наличие и объем

жидкостных образований); при ФГДС обращали внимание на состояние желудка и ДПК, наличие косвенных признаков панкреатита – вздутие медиальной стенки ДПК, наличие мелкоочаговых выпячиваний – симптом «манной крупы»; при спиральной компьютерной томографии (СКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) учитывали конфигурацию некроза ПЖ и распространенность парапанкреатита.

Лапароскопическое исследование позволяет установить прямые и косвенные признаки острого панкреатита: наличие выпота в брюшной полости, участков стеатонекроза, имбибиции забрюшинной и парадуоденальной клетчатки, печечно-двенадцатиперстной связки; вздутие желудочно-ободочной связки.

По результатам исследования в таблице 1 представлена характеристика клинических форм и осложнений острого панкреатита в основной группе пациентов.

Таблица 1 - Характеристика клинических форм и осложнений острого панкреатита в основной группе пациентов

Клинические формы и осложнения острого панкреатита	Острый алкогольно-алиментарный панкреатит n=463 (100%)	Острый билиарный панкреатит n= 84 (100%)
1	2	3
Отечный панкреатит	215 (46,4)	41 (48,8)
Мелкоочаговый стерильный панкреонекроз	76 (16,4)	35 (41,7)
Среднеочаговый стерильный панкреонекроз	67 (14,5)	-
Крупноочаговый стерильный панкреонекроз	63 (13,6)	6 (7,1)
Субтотально-тотальный стерильный панкреонекроз	42 (9,1)	-
Осложнения ОП		
Перитонит - ферментативный - бактериальный	114 (24,6)	4 (4,8) 2 (2,4)
Холедохолитиаз	-	84 (15,3)
Вклиненный холедохолитиаз	-	32 (38,0)
Вентильный холедохолитиаз	-	42 (50,0)
Транзиторный холедохолитиаз	-	10 (12,0)

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Калькулезный холецистит		
- острый холецистит:		70 (83,3)
катаральный		
(ферментативный)		56 (66,6)
флегмонозный		10 (11,9)
гангренозный		4 (4,8)
- хронический холецистит		14 (16,7)
Изменение в зоне БСДК		
-папиллит		7 (8,3)
-стеноз		3 (3,5)
-перипапиллярный дивертикул		4 (4,8)
-парапапиллярный		3 (3,5)
дивертикул		

2.3. Клиническое исследование

Пациенты с билиарным панкреатитом (N=84) были разделены на три группы в зависимости от типа холедохолитиаза (Гольцов В.Р., Батиг Е.В., 2017): «вклиненный» (N=32), «вентильный» (N=42) и «транзиторный» (N=10). В зависимости от способа папиллотомии пациенты подразделялись на две группы: в контрольной группе использовали папиллотом с электрокоагуляционной струной, в основной – применяли лазер, так как он обладает меньшей повреждающей способностью, надежно осуществляет гемостаз по линии разреза передней стенки БСДК. При «вклиненном» холедохолитиазе в контрольную группу вошли 20 пациентов, в основную – 12. При «вентильном» холедохолитиазе в контрольную группу вошли 27 пациентов, в основную – 15. С целью профилактики развития постманипуляционного панкреатита всем больным назначались ингибиторы протеаз. Пациентам с «транзиторным» холедохолитиазом выполнялась ЛХЭ с интраоперационной холангиографией. Результаты лечения оценивались по срокам нормализации биохимических показателей крови и мочи, частоте развития панкреонекроза и осложнений. Выбор способа оперативного вмешательства при панкреонекрозе зависел от клинической ситуации.

Хирургическое вмешательство у пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом показано при формировании жидкостных осложнений. Пациенты, которым было выполнено хирургическое лечение, были разделены на две группы. В контрольную группу вошло 232 больных,

проходивших стационарное лечение в хирургических отделениях клинических баз кафедры хирургических болезней с 2013 по 2015 годы, в основную группу вошло 231 больных, пролеченных в период с 2016 по 2018 годы, с применением мини-инвазивных методов лечения, рекомендованных НКР, и предложенных нами способами.

При хирургическом лечении перитонеального синдрома с признаками тяжелого течения панкреонекроза (наличие геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике), руководствуясь принципом минимальной анестезиологической и хирургической агрессии, а также с целью формирования и поддержания общей полости и создания хорошего доступа к зоне ПЖ, при лапароскопии первым этапом санации мы применили предложенный нами эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки у 12 больных (евразийский патент № 025548, 2017).

Техника операции. При проведении лапароскопии после осмотра и санации брюшной полости и сальниковой сумки формировали оментобурсостому. В полость сальниковой сумки устанавливали устройство для этапных некрсеквестрэктомий. Фиксировали его к коже. Ушивали послеоперационную рану. В полость сальниковой сумки устанавливали латексные баллоны справа и слева к селезенке и дренажные трубки в верхнем и нижнем ее отделе. В нижний отдел проводили дренаж через разрез в поясничной области слева под контролем УЗИ. Верхнее отверстие устройства закрывали силиконовой крышкой с отверстиями для трубок соответствующего диаметра. Дренажные трубки подсоединяли к устройствам активного дренирования ран для налаживания в послеоперационном периоде «закрытой» аспирационно-промывной системы. Силиконовые трубки с баллонами подсоединяли к двум шприцам. Ежедневно во время перевязки баллоны раздували и сдували при помощи шприца, проводили проточный лаваж раствором антисептика. Через 7-9 суток проводили оментобурсоскопию, при отсутствии признаков воспалительного процесса

извлекали устройство, накладывали швы на раны. Для выполнения этапной некрсеквестрэктомии из сальниковой сумки удаляли дренажные трубки и баллоны. Вводили эндоскоп, под контролем зрения удаляли секвестры, осуществляли гемостаз. По окончании операции устанавливали стерильные баллоны и дренажные трубки. Применение предложенного нами устройства позволяет выполнять этапные некрсеквестрэктомии с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией и препятствует фрагментированию и облитерации сальниковой сумки.

Оптимальные условия для выполнения предложенного нами способа дренирования создаются у пациентов пониженного питания.

Во всех 12 случаях операции были выполнены без конверсии в намеченном объеме. Продолжительность операций составила $44,4 \pm 21,3$ мин.

В дальнейшем, по показаниям с целью дренирования «жидкостного» компонента гнойных очагов, образовавшихся на 2-3 неделе заболевания дополнительно выполнялось чрескожное дренирование под ультразвуковым наведением (ЧДУЗ).

Для сравнения результатов применения предложенного способа мы отобрали 18 пациентов из контрольной группы, которым была выполнена лапароскопия, дренирование брюшной полости сальниковой сумки, новокаиновая парахолодехеальная блокада и круглой связки печени. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести заболевания, объему панкреонекроза. Объем панкреонекроза и степень распространенности гнойного процесса определяли с помощью МРТ и МСКТ, а также в процессе операции. Оценивали результаты по частоте развития тяжелого сепсиса и летальности.

Учитывая полученные нами данные о генетически детерминированных особенностях метаболизма глутатиона при ОП, мы провели клиническое исследование и для лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита применили препарат восстановленного глутатиона (GSH). С целью оценки влияния восстановленного глутатиона на результаты лечения 56 больным ОААП

при проведении консервативной терапии, направленной на патофизиологический «обрыв» формирования очагов некроза в ПЖ, в IA фазе на фоне стандартизированной консервативной терапии дополнительно проводили в/в инфузию препарата восстановленного глутатиона в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворяя в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней. В группу сравнения было включено 172 пациента, отобранных посредством рандомизированного отбора из общей когорты больных с диагнозом острого алкогольно-алиментарного панкреатита, получавших стандартное лечение. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту и степени тяжести заболевания. Критерии включения в основную группу пациентов для назначения препарата GSH были следующие: 1) наличие при поступлении в стационар диагноза острого алкогольно-алиментарного панкреатита средней или тяжелой степени в соответствии с интегральной системой оценки тяжести по APACHE II (КР ОП, 2015, 2020); 2) факт употребления алкогольных напитков накануне развития острого панкреатита. Побочных явлений и осложнений не было.

2.4. Анкетирование пациентов по факторам риска

Опрос участников исследования проводился с использованием анкеты, разработанной на кафедре биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ и использовавшейся ранее в рамках генетических исследований желудочно-кишечных заболеваний (Иванов В.П. и соавт., 2005; Полоников А.В. и соавт., 2006, 2009). Анкета позволяла оценить социально-демографические характеристики пациентов, образ жизни, особенности питания, семейный анамнез, наличие вредных привычек, профессиональных вредностей, сведения о динамике заболевания, данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенное лечение и его результаты.

У всех пациентов проводилась оценка наличия вредных привычек – курения и употребление алкоголя, как основных факторов риска развития острого панкреатита (Кляритская И.Л., 2012; Лазаренко В.А., 2017; Sand J. et al., 2007; Yadav D. et al.,

2009). На основе сведений о числе выкуренных в день сигарет и стажа курения рассчитывалось количество выкуренных пачек сигарет в год.

Также у участников проводилась качественная и количественная оценка употребления алкогольных напитков, таких как пиво, вино и крепкие спиртные напитки. К злоупотребляющим алкоголем относили лиц, употребляющих крепкие спиртные напитки 2 раза в неделю и более, 200 г этанола и более, при длительности 10 лет и более. Оценивались следующие показатели употребления алкоголя: 1) количество дней в неделю/месяц, когда употреблялся алкоголь (гадация показателя: а) никогда или не чаще 1 раза в месяц; б) не чаще 2 раз в месяц; в) 1-2 дня в неделю; г) 3-4 дня в неделю; д) 5-7 дней в неделю); 2) количество потребляемого алкоголя в гаммах чистого этанола в неделю (рассчитывалось исходя из качественно-количественных характеристик потребляемого алкоголя), 3) количество употребляемого алкоголя за один прием и стаж употребления алкоголя (в годах). Для ответа на вопрос относительно количества употребляемого алкоголя за один прием респонденты представляли подробную информацию об объеме принятого алкоголя с учетом вида алкогольного напитка и типичного объема порции, а именно: бутылка пива (0,5 л), бокал вина/шампанского (150 мл), стопка (50 мл) водки или эквивалента (коньяк/бренди, виски, самогон и другого крепкого алкогольного напитка) и количества соответственно выпитых порций. При суммировании количества выпитого за неделю по каждому типу алкогольного напитка использовали значение «дринка» алкогольного напитка, эквивалентное 14 г чистого этанола (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2010). Объем алкоголя в гаммах, употребленного в неделю, рассчитывали стандартной процедурой (McNally, 2001) исходя известного процентного содержания этанола в каждом виде алкогольного напитка. В зависимости от количества потребляемого алкоголя в неделю участники исследования подразделялись на две группы: (1) лица, потреблявшие алкоголь менее 200 г в неделю, и (2) лица, которые употребляют алкоголь более 200 г в неделю. Данное значение выбрано в качестве

порогового для разделения участников исследования на группы, так как оно представляет медиану (в гаммах чистого этанола) среди максимальных уровней «безопасного потребления алкоголя» (так называемого «safe» alcohol intake) в неделю, одобренного во многих странах в соответствии с национальными рекомендациями по уровню потреблению спиртных напитков (Furtwaengler N. et al., 2013). По частоте употребления алкоголя участники исследования были разделены на две группы: (1) люди, потребляющие алкоголь от 1 до 2 дней в месяц или реже и, (2) люди, употребляющие алкоголь 1 или более дней в неделю. В Российской Федерации темпы потребления алкоголя являются одними из самых высоких в мире (Pridemore W.A. et al., 2002; World Health Organization, 2011; Verho A. et al., 2012), даже, несмотря на некоторое снижение темпов потребления алкоголя в последние годы (Neufeld M. et al., 2013, 2020). По-прежнему в России существует проблема очень ограниченного числа исследований по оценке характера употребления алкоголя, а также отсутствие национальных рекомендаций, определяющих паттерны употребления алкоголя, сопряженные с высоким и низким риском развития связанных с ним осложнений (Neufeld M. et al., 2013, 2020). В этой связи в исследовании мы использовали Американские диетические рекомендации, согласно которым потребление алкоголя до 4 стандартных «дринков» в день определяется как «безопасное употребление алкоголя», тогда как потребление 4 или более стандартных «дринков» в день определяется как «употребление алкоголя высокого риска» (Dietary Guidelines for Americans 2015-2020). Принимая во внимание пороговое значение ежедневного употребления алкоголя, все пациенты были разбиты на 2 подгруппы: (1) лица, употребляющие не более 28 стандартных дринок в неделю, и (2) лица, употребляющие 29 или более дринок в неделю. Согласно стажу употребления алкоголя все пациенты были разделены на 2 группы: (1) индивидуумов с продолжительностью употребления алкоголя до 10 лет и (2) лиц, употребляющих алкоголь в течение 10 или более лет.

С целью выявления факторов риска развития ОП, связанными с особенностями и характером питания пациентов, оценивались частота, количество и регулярность приемов различных видов пищевых продуктов, а также размер и количество съедаемых порций. Детализированным опросником по питанию оценивалось употребление мяса (свинины, говядины, баранины, мяса птицы), рыбы, морепродуктов, молока и молочных продуктов, свежих овощей и фруктов. Также оценивалось употребление консервированных мясных, рыбных и овощных продуктов, соусов, майонеза, fast-food, газированных (кола, спрайт) и энергетических напитков. При оценке частоты потребления различных видов продуктов использовали следующую шкалу: не употребляю, употребляю 1-3 раза в месяц, 1-2 раза в неделю, 3-4 раза в неделю, 5-6 раз в неделю, 1-2 раза в день, 3 раза в день, 4 раза в день, 5 и более раз в день. Полученные баллы суммировались и использовались для стратификации участников исследования на группы в зависимости от частоты употребления того или иного вида пищевого продукта (низкий, умеренный и высокий уровень потребления продукта). Рассчитывали содержание белков, жиров и углеводов в потребляемой пище с использованием стандартных таблиц по питанию.

Анкета содержала подробную информацию о клиническом диагнозе, осложнениях и проведенном лечении панкреатита, а также сведения о сопутствующих заболеваниях.

2.5. Молекулярно-генетические методы

У всех участников исследования проводился забор цельной венозной крови объемом 5-10 мл в пластиковые пробирки с 0,5М ЭДТА. Сразу после забора кровь замораживали и хранили в морозильных камерах при температуре -20°C до этапа выделения геномной ДНК (1-2 месяца). Выделение ДНК из образцов замороженной крови проводилось стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом (Маниатис Т.С. и соавт., 1984). Сначала проводили лизис лейкоцитов. Для этого лейкоцитарную массу, осажденную дважды центрифугированием с Na-фосфатным буфером (pH=7,8),

подвергали лизису в растворе, содержащем ТЕ-буфер, протеиназу К и 0,4% додецилсульфат натрия (SDS) в течение 12 часов при температуре 42°C. Затем из полученного клеточного лизата выделяли геномную ДНК: сначала с помощью фенола и 10 мМ Трис-HCl (pH=8,0), затем фенола и хлороформа (в соотношении 1:1) и на заключительном этапе - хлороформа. Геномную ДНК преципитировали ледяным 96% этанолом, высушивали на воздухе, растворяли в ТЕ-буфере, измеряли концентрацию ДНК, аликвотировали и замораживали при температуре -20°C до выполнения генотипирования ДНК-полиморфизмов.

2.6. Отбор генов и полиморфизмов

Для включения в программу молекулярно-генетических исследований проводился поиск и отбор генов по трем основным категориям: 1) гены ключевых ферментов метаболизма глутатиона, 2) гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, 3) известные гены-кандидаты острого панкреатита, установленные в результате исследований в различных популяциях мира. Отбор генов и их полиморфных локусов проводился с использованием следующих информационных ресурсов: PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), портал BioGPS (<http://biogps.org>), Uniprot (www.uniprot.org), GWAS Catalog (www.ebi.ac.uk/gwas), HuGE Literature Finder (<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/startPagePubLit.action>), HGNC (www.genenames.org), GeneCards (www.genecards.org), а также биоинформационные базы данных по метаболическим путям, биохимическим реакциям и процессам: KEGG PATHWAY Database (www.genome.jp/kegg/pathway.html), PANTHER Classification System (www.pantherdb.org), Reactome Pathway Database (<https://reactome.org>), STRING (<https://string-db.org>) и Gene Ontology (www.geneontology.org).

В результате было отобрано 49 полиморфных локусов, включая 27 SNPs 9 ключевых генов ферментов метаболизма глутатиона, 12 SNPs генов АОС и ФБК и 10 SNPs известных генов-кандидатов острого панкреатита. Перечень и основные функции генов ферментов метаболизма глутатиона, отобранных для исследования, представлены в таблице 2. В приложении А представлена схема

метаболизма глутатиона согласно базе данных KEGG PATHWAY Database. С использованием биоинформатических инструментов базы данных STRING v10.5 (<https://string-db.org>) для каждого фермента с целью установления биологических процессов и молекулярных функций был проведен анализ генных онтологий, в которые были вовлечены исследуемые нами ферменты метаболизма глутатиона.

Таблица 2 - Гены ферментов метаболизма глутатиона, исследованные в настоящей работе

Ген (ID)	Полное название гена/фермента	Основная функция фермента*
1	2	3
<i>GCLM</i> (2730)	Глутаматцистеинлигаза, модифицирующая субъединица	Фермент, лимитирующий скорость биосинтеза глутатиона из L-цистеина и L-глутамата (фермент 1-го этапа биосинтеза глутатиона). Каталитическая субъединица обеспечивают каталитическую активность фермента, а модифицирующая повышает его каталитическую эффективность.
<i>GCLC</i> (2729)	Глутаматцистеинлигаза, каталитическая субъединица	
<i>GSS</i> (2937)	Глутатионсинтетаза	Фермент катализирует 2-й этап биосинтеза глутатиона - АТФ-зависимое превращение γ -L-глутамил-L-цистеина в глутатион.
<i>GSR</i> (2936)	Глутатион-дисульфид редуктаза	Центральным фермент антиоксидантной защиты клеток, восстанавливающий окисленный глутатион (GSSG) до сульфгидрильной формы GSH, поддерживая его высокий уровень в цитозоле.
<i>GGT1</i> (2678)	γ -глутамилтрансфераза 1	Фермент расщепляет γ -глутамиловые связи внеклеточного глутатиона и его конъюгатов, а также других содержащих γ -глутамил соединений, обеспечивая клетки цистеином и способствуя поддержанию внутриклеточного уровня GSH.
<i>GGT5</i> (2687)	γ -глутамилтрансфераза 5 (профермент глутатионгидролазы 5)	Фермент расщепляет γ -глутамиловые связи конъюгатов глутатиона. Превращают лейкотриен C4 в лейкотриен D4.

Продолжение таблицы 2

1	2	3
<i>GGT6</i> (124975)	γ -глутамилтрансфераза 6	Связанный с мембраной внеклеточный фермент, расщепляющий γ -глутамиловые связи глутатиона и его конъюгатов. Обеспечивает субстратами синтез глутатиона (Heisterkamp N. et al., 2008).
<i>GGT7</i> (2686)	γ -глутамилтрансфераза 7	Фермент расщепляет γ -глутамиловые связи конъюгатов глутатиона. Изменения активности могут приводить к токсическому повреждению ткани.
<i>GGCT</i> (79017)	γ -глутамилциклотрансфераза	Фермент катализирует образование 5-оксопролина из γ -глутамилдипептидов (предпоследний этап катаболизма глутатиона) и может играть критическую роль в поддержании гомеостаза глутатиона. Индуцирует высвобождение цитохрома c из митохондрий с последующей индукцией апоптоза.
* – данные UniProt (www.uniprot.org) и NCBI Gene (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene)		

В приложении В представлены статистически значимые (Q -уровень $FDR \leq 0.02$) генные онтологии, ассоциированные с исследуемым спектром ферментов, и отражающие их непосредственную вовлеченность в метаболизм и биосинтез глутатиона и его дериватов, а также антиоксидантную защиту, ответ клеток на окислительный стресс и сопряженные с обменом глутатиона биологические процессы. В приложении С представлены статистически значимые (Q -уровень $FDR \leq 0.02$) генные онтологии по клеточной локализации ферментов, KEGG-пути, отражающие участие ферментов в метаболических процессах (главным образом, метаболизме глутатиона), а также данные о доменной организации энзимов. В приложении D представлена интерактивная сеть белок-белковых взаимодействий, построенная с помощью биоинформатических инструментов базы данных STRING v10.5, отражающая функциональную сопряженность ферментов метаболизма глутатиона, отобранных для настоящего исследования (уровень

значимости белок-белковых взаимодействий, $P_{PPI\ enrichment} = 1.0 \times 10^{-16}$). Таким образом, по совокупности представленных выше данных можно говорить о релевантности отобранных белков - как ключевых генов/ферментов, вовлеченных в метаболизм глутатиона.

Кроме ферментов метаболизма глутатиона для исследования были отобраны полиморфные локусы генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, которые экспрессируются в тканях поджелудочной железы, а именно: rs4902346 *GPX2*, rs1800566 *NQO1*, rs55754655 *AOX1*, rs1051740 *EPHX1*, rs1799930 *NAT2*, rs1048943 *CYP1A1*, rs3813867 *CYP2E1* и rs1045642 *ABCB1*. Выбор данного класса генов ферментов для исследования обоснован эколого-токсикогенетической концепцией этиопатогенеза мультифакториальных заболеваний (Полоников А.В. и соавт., 2008), типичным примером которых является острый панкреатит. Согласно выдвинутой концепции генетическую основу предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям составляют многообразные неблагоприятные сочетания полиморфных локусов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, которые на фенотипическом уровне могут характеризоваться системными нарушениями процессов обезвреживания экзогенных и эндогенных токсических химических соединений, накопление которых в организме способно инициировать развитие разнообразных патологических состояний (Полоников А.В., 2006; Солодилова М.А., 2009).

Из литературы было отобрано 10, пользующихся наибольшим интересом исследователей, SNPs генов, ассоциированных с повышенным риском развития панкреатита: rs10273639 *PRSS1* (Whitcomb D.C. et al., 2012; Masamune A. et al., 2015; Derikx M.H. et al., 2015), rs6580502 *SPINK1* (Witt H. et al., 2007), rs1800629 *TNF* (Malleo G. et al., 2007; Ivashchuk S. et al., 2016), SNPs генов интерлейкинов (de-Madaria E. et al., 2008; Yin X. et al., 2013) rs16944 *IL1A*, rs1800695 *IL6* и rs1800896 *IL10*, а также генов, влеченных в регуляцию липидного обмена, в частности rs320 *LPL* (Wilson D.E. et al., 2000; Jap T. et al., 2003; Tsuang W. et al.,

2009) и rs708272 *CETP* (Hassanzadeh T. et al., 2009; Ginsberg H. et al., 2011). В приложении Е представлена гистограмма, демонстрирующая, что все исследуемые нами гены экспрессируются, хотя и на различном уровне, в тканях поджелудочной железы, что делает их потенциальными привлекательными кандидатами для тестирования предрасположенности к острому панкреатиту.

При отборе SNPs исследуемых генов ферментов метаболизма глутатиона (ГФМГ) учитывалась гаплотипическая структура генов и функциональная значимость полиморфизмов. С целью максимального изучения исследуемых ГФМГ отбирали tagger SNPs (tagSNPs) (однонуклеотидные полиморфные локусы, представляющие гаплотипы (группы SNPs) с высоким неравновесием по сцеплению ($D' \geq 0,8$). Использовали генотипические данные европейской популяции проекта ХарМар и биоинформатический инструмент GenePipe (<https://snpinf.niehs.nih.gov/snpinf/selegene.html>). Отбирались tagSNPs с частотой минорного аллеля (MAF) не менее 5% и находящиеся в неравновесии по сцеплению минимум с двумя SNPs гаплотипического блока. Оценка функциональной значимости SNPs осуществлялась с помощью биоинформатического инструмента FuncPred (Xu Z., Taylor J. 2009) и доступного на сайте SNPinfo Web Server (<https://snpinf.niehs.nih.gov/snpinf/snpfunc.html>). Функциональность SNPs оценивалась по наличию регуляторного потенциала ($\text{RegPotential} > 0$), участков связывания для транскрипционных факторов и микроРНК, участков энхансеров или сайленсеров сплайсинга, аминокислотных замен, сопровождающихся изменением функции белкового продукта (оценено с помощью программы Polyphen). В результате было отобрано 27 SNPs ГФМГ: 4 SNPs (rs2301022, rs3827715, rs7517826 и rs41303970) гена *GCLM*, 6 SNPs (rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595 и rs761142) гена *GCLC*, 2 SNPs (rs13041792, rs1801310 и rs6088660) гена *GSS*, 1 SNP (rs2551715) гена *GSR*, 4 SNPs (rs4820599, rs5751909, rs5760489 и rs5760492) гена *GGT1*, 3 SNPs (rs2267073, rs2275984 и rs8140505) гена *GGT5*, 1 SNP (rs11657054) гена *GGT6*, 2 SNPs (rs11546155, rs6119534) гена *GGT7* и 3 SNPs (rs38420, rs4270 и rs6462210) гена

GGCT. В таблице 3 представлен полный перечень полиморфных вариантов генов, включенных в настоящее исследование.

2.7. Генотипирование полиморфных локусов генов

Генотипирование полиморфных локусов генов проводилось помощью ПЦР в режиме реального времени с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов на приборе CFX96 производства Bio-Rad (США) и с использованием технологии iPLEX на генетическом анализаторе MALDI-TOF MassARRAY 4 производства Agena Bioscience (США) посредством мультиплексного генотипирования. Методика проведения генотипирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии обладает высокой чувствительностью и пропускной способностью, подготовку образцов к анализу проводили на амплификаторе в режиме реального времени CFX96.

Подбор набора праймеров и формирования ПЦР-мультиплекса для генотипирования полиморфных локусов генов ферментов метаболизма глутатиона проводился с использованием online программного обеспечения MassARRAY Assay Design Suite (<https://agenacx.com>), праймеры синтезировались в ЗАО Евроген (<http://evrogen.ru>), структура праймеров представлена в таблице 4. Все анализируемые образцы ДНК пациентов были доведены до единой концентрации 10 нг/мкл при $A_{260/280}=1,7-2,0$ (концентрацию и чистоту раствора ДНК измеряли на спектрофотометре NanoDrop Thermo Fisher Scientific).

Первый этап анализа заключался в проведении мультиплексной ПЦР с добавлением в реакционную смесь всех F и R праймеров в следующем режиме: денатурация 2 мин при 95°C, амплификация 44 цикла, состоящая из денатурации 30 сек при 95°C, отжига 30 сек при 56°C и элонгации 60 сек при 72°C. После чего пробы инкубировали 5 мин при 72°C. *Второй этап* заключался в проведения SAP-реакции, с помощью которой щелочная фосфатаза креветки (SAP) удаляет продукты не прореагировавших dNTPs в ампликонах. Для этого в лунки планшет с образцами добавляли SAP-смесь, состоящую из буфера и фермента, после чего планшеты центрифугировали и инкубировали 45 мин при 37°C. Для инактивации

SAP фермента смесь прогревали 10 мин при 85°C. *Третий этап* заключался в проведение iPLEX-реакции. В анализируемые ампликоны добавляли раствор, содержащий iPLEX буфер, ДНК полимеразу, четыре dNTPs с измененной молекулярной массой и смесь пролонгирующих праймеров (extension primers). Программа амплификации на приборе CFX96 включала: денатурацию 30 сек при 94°C, последующие 40 циклов, состоящих из денатурации 5 сек при 94°C, отжига 5 сек при 52°C, элонгации 5 сек при 80°C, с последующим инкубированием в течение 3 мин при 72°C. Обессоливание образцов путем их обработки смолой SpectroCLEAN (Agena Bioscience) и перенос образцов на спектральный чип с матрицей для ионизации осуществлялся в автоматическом режиме на рабочей станции Nanodispenser RS1000 (Sequeunom/ Agena Bioscience).

Для анализа генотипов использовали программное обеспечение MassARRAY TYPER 4.0.

Таблица 3 - Полиморфные варианты генов, включенные в настоящее исследование

Название гена	Полное название гена согласно HGNC (https://www.genenames.org)	Локализация на хромосоме	Нуклеотидная замена и ее расположение	SNP ID	Локализация в гене (dbSNP/Ensembl)	MAF*
1	2	3	4	5	6	7
Известные гены-кандидаты панкреатита (10 SNPs)						
<i>SPINK1</i>	serine peptidase inhibitor Kazal type 1	5q32	88-352C>T	rs6580502	intron	0.38
<i>PRSS1</i>	serine protease 1	7q34	4594T>C	rs10273639	intron	0.59
<i>CFTR</i>	CF transmembrane conductance regulator	7q31.2	1408A>G	rs213950	exon	0.56
<i>TNF</i>	tumor necrosis factor	6p21.33	-308G>A	rs1800629	upstream	0.05
<i>IL1B</i>	interleukin 1 beta	2q14.1	-511A>G	rs16944	upstream	0.65
<i>IL5</i>	interleukin 5	5q31.1	-168-15060A>G	rs2069812	intron	0.69
<i>IL6</i>	interleukin 6	7p15.3	-84-153G>C	rs1800795	intron	0.42
<i>IL10</i>	interleukin 10	1q32.1	-35+2722T>C	rs1800896	intron	0.45
<i>CETP</i>	cholesteryl ester transfer protein	16q13	118+279G>A	rs708272	intron	0.43
<i>LPL</i>	lipoprotein lipase	8p21.3	1322+483T>G	rs320	intron	0.29
Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы (12 SNPs)						
<i>EPHX1</i>	epoxide hydrolase 1	1q42.12	337T>C	rs1051740	exon	0.30
<i>NAT2</i>	N-acetyltransferase 2	8p22	590G>A	rs1799930	exon	0.28
<i>CYP1A1</i>	cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1	12q13.11	1384T>C	rs1048943	exon	0.03
<i>CYP2E1</i>	cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1	15q24.1	-117-695G>C	rs3813867	upstream	0.04

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7
Гены ферментов метаболизма глутатиона (27 SNPs)						
<i>GCLM</i>	glutamate-cysteine ligase modifier subunit	1p22.1	126+1716C>T	rs2301022	intron	0.35
			192+456T>C	rs3827715	intron	0.24
			277+1807C>A	rs7517826	intron	0.34
			93909753G>A	rs41303970	5'UTR	0.15
<i>GCLC</i>	glutamate-cysteine ligase catalytic subunit	6p12.1	369+251A>G	rs12524494	intron	0.06
			-10+18878G>A	rs17883901	upstream	0.08
			150+6615C>T	rs606548	intron	0.06
			639+925G>A	rs636933	3'UTR	0.20
			639+633G>T	rs648595	3'UTR	0.55
			151-4783A>C	rs761142	intron	0.27
<i>GSS</i>	glutathione synthetase	20q11.22	g34957252G>A	rs13041792	upstream	0.20
			968+190G>A	rs1801310	intron	0.43
			-9+634C>T	rs6088660	intron	0.26
<i>GSR</i>	glutathione-disulfide reductase	8p12	1041+42C>T	rs2551715	intron	0.37
<i>GGT1</i>	gamma-glutamyltransferase 1	22q11.23	-429+10438A>G	rs4820599	intron	0.30
			382+2252G>A	rs5751909	intron	0.34
			-429+10871A>G	rs5760489	intron	0.29
			-428-8719G>A	rs5760492	intron	0.37
<i>GGT5</i>	gamma-glutamyltransferase 5	22q11.23	173+1452C>T	rs2267073	intron	0.45
			989T>C	rs2275984	exon	0.30
			1519-792A>G	rs8140505	intron	0.24
<i>GGT6</i>	gamma-glutamyltransferase 6	17p13.2	173A>G	rs11657054	exon	0.23
<i>GGT7</i>	gamma-glutamyltransferase 7	20q11.22	373G>A	rs11546155	exon	0.11
			1320-916C>T	rs6119534	intron	0.38
<i>GGCT</i>	gamma-glutamylcyclotransferase	7p14.3	-114-5627G>A	rs38420	upstream	0.17
			*183T>C	rs4270	3'UTR	0.21
			287+557C>T	rs6462210	intron	0.11

* MAF (minor allele frequency) – частоты минорных аллелей (данные проекта НаpMap, <http://www.ensembl.org>)

Таблица 4 - Структура праймеров для генотипирования исследуемых SNPs посредством технологии iPLEX

SNP ID	Последовательности прямых праймеров	Последовательности обратных праймеров	Последовательности Extended праймеров
1	2	3	4
rs5760489	ACGTTGGATGAGCTGGACCCAACAGCCTCT	ACGTTGGATGAGGAAACCTGTGGTGCCAAG	ACAGCCTCTCCTCCC
rs1801310	ACGTTGGATGAAAGGACTTCTCATCAGGGC	ACGTTGGATGTAAATGAGGCCAAGGACCC	AAGACCTGCCACCT
rs4820599	ACGTTGGATGTCTGGGACGCTCACATCTC	ACGTTGGATGAACACGTGCTCCTTGCTTAG	ATCTCCTGCGTGCGG
rs4270	ACGTTGGATGCCCCAAGTAAGATACTCCTTC	ACGTTGGATGACTTGAGAACAGGGATCTGG	AGAGCACTGCTGAAAA
rs5751909	ACGTTGGATGAGGTTATGGTGAAGCCTCTG	ACGTTGGATGCCATCCCCTTCCACTCACAT	TCCACTCACATACTCCA
rs17883901	ACGTTGGATGAGGCGTGTGCAAGGGTGAT	ACGTTGGATGTATGTCGCGTTTGCGTAAAG	GCTGCTCCCCTCAACTG
rs38420	ACGTTGGATGCAGGATATTCACCTTGATGCC	ACGTTGGATGACATCACACCACTGCACTTC	TGTAACCAGCAGTAATCC
rs636933	ACGTTGGATGTCTTTGCACTGAGAGCAGTC	ACGTTGGATGAACAGCGTCCTTAGAGGCAC	GCCTGGACCCATGTAAGA
rs6119534	ACGTTGGATGCAATATGTAATGCTCCAGAC	ACGTTGGATGTCATGATCTTGGCTCACTGT	cctaCTGCTTCAGCCTCCC
rs2267073	ACGTTGGATGACCCCCAGACAGTCACTCAG	ACGTTGGATGCATGTGGCCTTTGGGAGTG	cccGCTGCCACAAATTTCT
rs761142	ACGTTGGATGAGCTCCTCCATTCCACACTG	ACGTTGGATGAAGCAACAGTTGGTTCTAGC	gggACTATTGTTTGGGCCA
rs11657054	ACGTTGGATGTGATTCTGGAGCTGCCTCAC	ACGTTGGATGTCTGCAGGAACAAGGCTGG	ccccGGCTGCCACTACACGG
rs648595	ACGTTGGATGAACCTGAGTAGTGACAGAGC	ACGTTGGATGAAGAGCATGGAACCCATCAG	caaacGCCAACTGCAGGCTT
rs6088660	ACGTTGGATGCTTCTCTTTGGAACCTCTCGC	ACGTTGGATGACAGCTTCCGGAACGAAATC	cctcgCGCCACCACTCCTGAT
rs8140505	ACGTTGGATGGGCAATGTAGCAAGATCACG	ACGTTGGATGCTGGGACTATAAGCACAGGG	gggacGCACAGGGCCACCACA
rs5760492	ACGTTGGATGTGTGGATACTGTGGAGGAGG	ACGTTGGATGTCAATCACAATGCCACCTCC	gggttAGATGCAGTGCCAGAG
rs3827715	ACGTTGGATGGTGAGCCTTTGACTGAGTTG	ACGTTGGATGACTGTGTTCCACTAAATGTC	acTGTTCAAAACCCTAAACAC
rs2551715	ACGTTGGATGACCCAAGTTTGGGTGTCTG	ACGTTGGATGAACTGGTAAGCTGGCTTGG	GAAAATAAAACCATAAGACTCC
rs2275984	ACGTTGGATGAACCTCACCTGGAGCTTCG	ACGTTGGATGTACCACCACCTTGTAGAGAC	ggccAGACGCTCAAGTTTGCCA
rs2100986	ACGTTGGATGAAGTCTGGCTTCAGGTGTAG	ACGTTGGATGTAGACTGAAGGTGTGGTTCC	ggAGGGTCTAGAATGTGCTATCC
rs11546155	ACGTTGGATGGTCCCCGAAGTAGATCTGC	ACGTTGGATGTGTCTCACCTTCGCTACCG	gggtgAGTAGATCTGCATGACCA
rs13041792	ACGTTGGATGCAGTTCCTGAGCAACAGG	ACGTTGGATGCCATTTGTACGCTGTAACC	ctaaaACACAAAACCTAACCATGTC
rs606548	ACGTTGGATGTGGTTTAGGCTATTTGTGAG	ACGTTGGATGGGGTAATATTAGTGAGGTGG	ccctATTTTACTTAACAGGCTAGG
rs6462210	ACGTTGGATGGTAGAGAGGATGGCTCTTTC	ACGTTGGATGGCAGAAAAGAGTAGGCCTTG	ggtgTCACAAGTGAGGTAAAGTAT
rs12524494	ACGTTGGATGTTCACTAGGCAAATAAG	ACGTTGGATGCCAGTGCAGTAAAGAACTTG	TGTTTATCTCACTGATTCTAATTTTT
rs2301022	ACGTTGGATGCCTACTGTTATGAAGCACCC	ACGTTGGATGTGATGCTCAGAGTCACACAC	gttggAAAACATTGTTCAAAGGACTA
rs7517826	ACGTTGGATGGGTACAATGCATACCTACCC	ACGTTGGATGGACTCAACTTTCCTAGTAACC	ctacaTACCCAAGACCACATTAAATTGT

Для генотипирования полиморфных локусов также использовали ПЦР-РВ (ПЦР в режиме реального времени) с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, описанных в литературе и синтезированных компанией “Синтол” (Москва). Структура праймеров и TaqMan-зондов для генотипирования SNPs методом ПЦР-РВ представлена в таблице 5.

Таблица 5- Структура праймеров и зондов для генотипирования исследуемых ДНК-полиморфизмов методами ПЦР-РВ и мультиплексной ПЦР

Ген (SNP ID)	Последовательности праймеров и зондов 5→3'	Литературный источник
1	2	3
<i>PRSS1</i> (rs10273639)	F: 5'-TGGGCCCCCAGGAAACTGA-3'	Собственная разработка
	R: 5'-GCCTAGCTGTTTACAAATCTTTCC-3'	
	5'-FAM-TTACCAATGCTTGCC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-TTACCAACGCTTGCC-BHQ2-3'	
<i>SPINK1</i> (rs6580502)	F: 5'-ACCATTTCCACCTATCTCAT-3'	Собственная разработка
	R: 5'-AAGAACGTGCCCCAAGAT-3'	
	5'-FAM-TACTGCGGGTGCTGGCATC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-CGGGTGCCGGCATCTCT-BHQ2-3'	
<i>TNF</i> (rs1800629)	F: 5'-CCAAAAGAAATGGAGGCAATAGGTT-3'	(Steinbrugger I. et al., 2009)
	R: 5'-GGACCCTGGAGGCTGAAC-3'	
	5'-FAM-CCCGTCCCCATGCC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-CCCGTCCTCATGCC-BHQ2-3'	
<i>IL1A</i> (rs16944)	F: 5'-CAGAGGCTCCTGCAATTGACA-3'	(Yucesoy B. et al., 2009)
	R: 5'-GGTCTCTACCTTGGGTGCTGTTC-3'	
	5'-FAM-AGCTCCTGAGGCAGA-RTQ1-3'	
	5'-ROX-AGAGCTCCCGAGGC-BHQ2-3'	
<i>IL6</i> (rs1800695)	F: 5'-TGACGACCTAAGCTGCACTTTTC-3'	(Marcos M. et al., 2009)
	R: 5'-GGGCTGATTGGAAACCTTATTAAGA-3'	
	5'-FAM-TCTTGCCATGCTAAA-RTQ1-3'	
	5'-ROX-TCTTGCGATGCTAAA-BHQ2-3'	

Продолжение таблицы 5

1	2	3
<i>IL10</i> (rs1800896)	F: 5'-ACACACACAAATCCAAGACAACACT-3'	(Chang C. et al., 2009)
	R: 5'-GCTGGATAGGAGGTCCCTTACTTT-3'	
	5'-FAM-TCCCCCTCCCAAAG-RTQ1-3'	
	5'-ROX-TCCCCCTCCCAAAGA-BHQ2-3'	
<i>LPL</i> (rs320)	F: 5'-AGCAAATGACTAAAGAGAAATAATTTGTC-3'	http://www.genecanvas.org
	R: 5'-ACCCATAAAATGAATTACACAGAGATC-3'	
	5'- FAM-TCCCAGCACATTTAGTATAAAAGCTTTAAATCCT-RTQ1-3'	
	5'- ROX-CCCAGCACATTTAGTATAAACGCTTTAAATCC-BHQ2-3'	
<i>CETP</i> (rs708272)	F: 5'-CACTAGCCCAGAGAGAGGAGT-3'	http://www.genecanvas.org
	R: 5'-CTGAGCCCAGCCGCACACTAA-3'	
	5'- FAM-GGGGTTCGAGTTAGG-RTQ1-3'	
	5'- ROX-GGGGTTCAGTTAGG-BHQ2-3'	
<i>GCLM</i> (rs4130397)	F: 5'-CGCTCAGGCTGCCCTTTA-3'	Собственная разработка
	R: 5'-GGTAGACACCGCTCCGC-3'	
	5'-FAM-AACGCC-LNA-GGGAGAC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-AACGCT-LNA-GGGAGACC-BHQ2-3'	
<i>GSS</i> (rs1801310)	F: 5'-TTCACGGTTGCAAAGGACTT-3'	Собственная разработка
	R: 5'-AATGAGGCCAAGGACCCAA-3'	
	5'-FAM-TCATCTGATACCCTGGTAAGGT-RTQ1-3'	
	5'- ROX-CATCTGATACCCTGGTGAGGT-BHQ2-3'	
<i>SLC7A11</i> (rs7674870)	F: 5'-ATCCACCTATGCACAGCAAA-3'	Собственная разработка
	R: 5'-AAGGCCAGAGAATCAGGAAA-3'	
	5'-FAM-TCTCTGACTATATTGCATAAC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-TCTCTGGCTATATTGCATAAC-BHQ2-3'	
<i>GSTP1</i> (rs1695)	F: 5'-CCTGGTGGACATGGTGAATG-3'	(Li J. et al., 2008)
	R: 5'-TGGTGCAGATGCTCACATAGTTG-3'	
	5'- FAM-CTGCAAATACGTCTCC -RTQ1-3'	
	5'- ROX-TGCAAATACATCTCC-BHQ2-3'	
<i>GPX2</i> (rs4902346)	F: 5'-CCTTGAAGTGAAGGTGAAATTGAGA-3'	SNP500Cancer Database (Packer B.R. et al., 2008)
	R: 5'-TCTAGGACAAGGCAAGAAGAAAGC-3'	
	5'- FAM-AAGAAGCTGTAAACCCCAT-RTQ1-3'	
	5'- ROX-AAGAAGCTGTAAATCCCAT-BHQ2-3'	
<i>NQO1</i> (rs1800566)	F: 5'-TGCATTTCTGTGGCTTCCAA-3'	(Packer B.R. et al., 2006)
	R: 5'-CTGGAGTGTGCCCAATGCTATA-3'	
	5'- FAM-TCAGTTGAGATTCTAAG-RTQ1-3'	
	5'- ROX-TGTCAGTTGAGGTTCT-BHQ2-3'	

Продолжение таблицы 5

1	2	3
<i>AOX1</i> (rs55754655)	F: 5'-ATCATGCTATGCTCTTCCTTCA-3'	Собственная разработка
	R: 5'-CTCAAGATACCACTGTTCTTCT-3'	
	5'-FAM-AAGCATTAACCTTTTCAGC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-AAGCATTAGCCTTTTCAGC-BHQ2-3'	
<i>EPHX1</i> (rs1051740)	F: 5'-ACTGGAAGAAGCAGGTGGAGATT-3'	(Tranah G. et al., 2004)
	R: 5'-TGGCTGGCGTTTTGCAA-3'	
	5'-FAM-CTCAACAGATACCC-RTQ1-3'	
	5'-ROX-AACAGACACCCTCACT-BHQ2-3'	
<i>CYP2E1</i> (rs3813867)	F: 5'-GCCAACGCCCCCTTCTTG-3'	(Küry S. et al., 2008)
	R: 5'-TCATTGGTTGTGCTGCACCTA-3'	
	5'-FAM-CACTGCAGCTCTCCT-RTQ1-3'	
	5'-ROX-ACACTGCACCTCTCCT-BHQ2-3'	
<i>NAT2</i> (rs1799930)	F: 5'-CTGCCAAAGAAGAAACACCAAAA-3'	(Chang K. et al., 2009)
	R: 5'-TGGAGACGTCTGCAGGTATGTATT-3'	
	5'-FAM-ACCTCGAACAATTG-RTQ1-3'	
	5'-ROX-TGAACCTCAAACAATT-BHQ2-3'	
<i>CYP1A1</i> (rs1048943)	F: 5'-GCATGGGCAAGCGGAA-3	(Harth V., Brüning T., 2001)
	R: 5'-GCCAGGAAGAGAAAGACCTCC-3'	
	5'-FAM-TCGGTGAGACCATTGCCCG-RTQ1-3'	
	5'-ROX-CCGTGAGACCGTTGCCGC-BHQ2-3'	
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	F: 5'-CTGTTTGACTGCAGCATTGCT-3'	(Chang K. et al., 2009)
	R: 5'-ATGTATGTTGGCCTCCTTTGCT-3'	
	5'-FAM-CCCTCACAATCTCTT-RTQ1-3'	
	5'-ROX-CCCTCACGATCTCTT-BHQ2-3'	
<i>GSTM1</i> (deletion)	F: 5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3'	(Arand M. et al., 1996)
	R: 5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	
<i>GSTT1</i> (deletion)	F: 5'-TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC-3'	
	R: 5'-TCACCGGATCATGGCCAGCA-3'	
<i>HBB</i>	F: 5'-CAACTTCATCCACGTTACAC-3'	
ПЦР-контроль)	R: 5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'	

Подбор праймеров для отдельных методик проводился с использованием программы Primer3web version 4.1.0 (<http://primer3.ut.ee>) с последующим выбором оптимальных условий ПЦР. Генотипирование делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* использовали мультиплексную ПЦР согласно методики, описанной в литературе (Arand M. et al., 1996). Разделение ампликонов осуществлялось с помощью горизонтального электрофореза в агарозном геле (2%) с последующей

детекцией фрагментов ДНК гель-документирующей системой GDS-8000 производства UVP Inc. (США). Для амплификации каждого SNP опытным путем были подобраны соответствующие условия проведения ПЦР. Для проведения ПЦР использовали реакционную смесь следующего состава: геномная ДНК в количестве 1 мкл; раствор $MgCl_2$ (подбиралась путем титрования индивидуально для каждого SNP); смесь dNTP по 0,4 мкл каждого; 0,1 мкл каждого праймера, 0,05 мкл каждого TaqMan-зонда, 0,4 мкл Taq ДНК-полимеразы и деионизированная вода.

Качество выполненного генотипирования оценивали случайным образом путем отбора 95 образцов и проводили повторное генотипирование описанными выше методами по всем исследуемым полиморфным локусам. Результаты повторного генотипирования полностью совпадали с первоначальными данными генотипирования.

2.8. Определение количественного содержания глутатиона и активных форм кислорода в плазме крови

У 36 пациентов с острым панкреатитом натошак был произведен забор венозной крови в количестве 6 мл в пластиковые пробирки с антикоагулянтом (литий-гепарин) и сразу центрифугировали 15 минут при 3500 об./мин при $t=+4^{\circ}C$. Образцы плазмы для определения активных форм кислорода аликвотировали по 200 мкл в стерильные микроцентрифужные пробирки и замораживали при температуре $-80^{\circ}C$; анализ содержания активных форм кислорода проводили в течение 4 недель со дня заморозки. Образцы для определения содержания глутатиона подвергали депротеинизации 5%-раствором ледяной метафосфорной кислоты в соотношении плазма/кислота $1/4$, держали 15 минут на льду, центрифугировали 10 минут при 12000 об./мин. Надосадочную жидкость аликвотировали по 100 мкл и замораживали при $-80^{\circ}C$; анализ содержания активных форм кислорода проводили в течение 4 недель со дня заморозки.

Непосредственно перед проведением анализа образцы разводили 1/10 натрий-фосфатным буфером.

Определение содержания общего глутатиона в плазме крови проводилось с помощью набора OxiSelect™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312 (Cell Biolabs, Inc, США). В каждую лунку 96-луночного прозрачного культурального планшета с плоским дном добавляли 25 мкл фермента глутатионредуктазы, 25 мкл НАДФН, в 8 калибровочных лунок первого ряда планшета вносили по 100 мкл стандартных растворов окисленного глутатиона GSSG с градиентной концентрацией 0,5-0,25-0,125-0,0625-0,03125-0,0156-0,0078-0,0039 мкмоль/л, в опытные лунки – по 100 мкл размороженных и разведенных буфером набора образцов плазмы, затем многоканальным дозатором быстро вносили по 50 мкл хромогена, осторожно встряхивали планшет и сразу же загрузили в микропланшетный ридер Varioscan Flash Thermo Fisher Scientific, запрограммированный на кинетический анализ ежеминутного изменения абсорбции в течение 10 минут при длине волны $\lambda=405$ нм. Расчет концентрации общего глутатиона проводился автоматически по калибровочной кривой. Определение содержания активных форм кислорода в плазме крови проводилось с помощью набора OxiSelect™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit (Green Fluorescence) STA-347 (Cell Biolabs, Inc, США). В 11 калибровочных лунок черного культурального 96-луночного микропланшета с плоским дном вносили по 50 мкл стандартных растворов перекиси водорода с градиентной концентрацией 20-10-5-2,5-1,25-0,625-0,313-0,156-0,078-0,039-0,0195 мкмоль/л, в опытные лунки вносили по 50 мкл образцов нативной плазмы, затем во все лунки добавляли по 50 мкл катализатора, перемешивали, инкубировали 5 минут при комнатной температуре, затем во все лунки многоканальным дозатором вносили по 100 мкл раствора DCFH и инкубировали в темноте 20 минут при комнатной температуре. Уровень флюоресценции проб измерялся при длине волны $\lambda=480/530$ нм на

микропланшетном ридере Varioscan Flash (Thermo Fisher Scientific, США). Расчет концентрации активных форм кислорода в пересчете на перекись водорода проводился автоматически по калибровочной кривой.

2.9. Генетико-статистический и биоинформатический анализ данных

Расчет необходимого объема выборок для исследования оценивался на основании расчетов статистической мощности для критерия хи-квадрат (χ^2), учитывая частоты аллелей и генотипов исследуемых SNPs в европейских популяциях (данные проекта HapMap). Анализ ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов с риском развития ОП способен обнаруживать разницу в частотах генотипов между группами на уровне статистической мощности от 75-98% (включая анализ подгрупп) при 5%-м уровне ошибки I рода ($\alpha=0,05$) на основе доступных объемов выборок больных и здоровых индивидов.

Для сравнения категориальных переменных между группами использовали критерий χ^2 , для сравнения количественных переменных для нормально распределенных признаков – критерий Стьюдента, для признаков, отличных от нормальных – критерий Манна-Уитни.

Для анализа соответствия распределения частот генотипов РХВ (равновесию Харди-Вайнберга) и сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовали критерий χ^2 Пирсона.

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

Анализ генно-средовых взаимодействий проводили путем сравнения величин OR (отношения шансов), рассчитанных для индивидуальных генотипов в группах, систематизированных по наличию и отсутствию анализируемого средового фактора риска. Анализ вклада межгенных и генно-средовых взаимодействий в формирование полигенной предрасположенности к острому панкреатиту проводили с помощью биоинформатического метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). Для тестирования двух- и трех-уровневых моделей использовали MB-MDR (модифицированный метод Model-Based-MDR) с помощью статистического пакета *mbmdr* для R (Calle M. et al., 2008; 2010). На основании данных об идентифицированных *mbmdr*-моделях GxG и GxE взаимодействий проводилось ранжирование каждого исследуемого фактора (ДНК-полиморфизма или средового фактора риска) по числу моделей, в которые он был включен. Таким образом, проводилась приоритизация степени вовлеченности каждого фактора в полигенные взаимодействия, детерминирующие предрасположенность к той или иной форме панкреатита. Для каждого маркера рассчитывали % вклада во взаимодействия генов. С целью обнаружения конкретных генотипов, взаимодействия которых ассоциировались с риском развития ОП по результатам *mbmdr*-анализа в рамках $2n$ -моделей, проводился *post-hoc*-анализ ассоциаций парных сочетаний генотипов с риском развития патологии, а полученные уровни значимости ассоциаций были скорректированы процедурой FDR.

Анализ гаплотипов и сравнение их частот между группами проводился с помощью статистических пакетов SNPStats (Solé X. et al., 2006). Для оценки неравновесия по сцеплению между парами SNP-маркеров использовали показатели D и D' , отражающие различия между наблюдаемыми и ожидаемыми отношениями гаплотипов специфических аллелей двух локусов при нулевой гипотезе о независимости их наследования (Lewontin R.C. et al., 1988).

Функциональное аннотирование исследуемых полиморфных вариантов генов и оценки их регуляторного потенциала осуществлялась с использованием различных биоинформатических инструментов: FuncPred, GTEx portal, eQTLGen, meQTLdb, rSNPBase, SNPnexus, atSNP, RegulomeDB, ENCODE и REMC. GTEx portal (<https://gtexportal.org>) по тканеспецифической экспрессии и регуляции генов Broad Institute, использующий ресурсы геномных и транскриптомных данных, использовался для оценки влияния анализируемых SNPs на уровни экспрессии генов в ПЖ, печени и крови. В результате анализа выявлялись так называемые *cis* eQTLs (expression Quantitative Trait Loci) – локусы генома, оказывающие влияние на экспрессию генов (Rockman C., Kruglyak M., 2006). Влияния исследуемых полиморфных вариантов генов на уровень экспрессии соответствующих генов в поджелудочной железе, печени и крови анализировались с помощью инструмента eQTL Calculator (<https://gtexportal.org/home/testyourown>) интернет-ресурса GTEx portal.

Для оценки связывающей способности транскрипционных факторов в областях SNPs использовали биоинформатический инструмент atSNP (Shin C. et al, 2019). Пороговое значение параметра SNP impact $P \leq 0.05$ было принято для отнесения тестируемого ДНК-мотива, покрывающего область SNP, к потенциальной мишени для связывания со специфическим транскрипционным фактором. Фенотипические проявления действия транскрипционных факторов на экспрессию исследуемых генов оценивались путем анализа генных онтологий по категории «молекулярная функция» с использованием интернет-ресурса Gene Ontology (<http://geneontology.org>) и базы данных Uniprot (<https://www.uniprot.org>).

База данных ENCODE (энциклопедия функциональных ДНК элементов в геноме человека, <https://www.encodeproject.org>), а также проекта REMC (Roadmap Epigenomics Project - интернет-ресурс эпигеномных данных, <http://www.roadmapepigenomics.org>) использовались для оценки

эпигенетической регуляции экспрессии генов (модификации гистонами, изменение структуры хроматина вследствие связывания с белком CTCF, изменение чувствительности к ДНКазе и открытый хроматин) (Davis C. et al, 2018; Bernstein A. et al, 2010). Биоинформатические инструменты базы данных mQTL (Gaunt K. et al, 2016) по полногеномному метилированию ДНК крови человека (<http://www.mqtl.db.org>) использовались для выявления mQTL – CpG-участков в геноме, уровень метилирования которых ассоциируется с полиморфными вариантами генов.

Глава 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

3.1. Оценка результатов лечения острого билиарного панкреатита

В развитии острого билиарного панкреатита, как известно, основную роль играет желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз и возникающая транзиторная внутрипротоковая гипертензия в протоке поджелудочной железы вследствие миграции конкрементов или стойкая внутрипротоковая гипертензия вследствие ущемления камня в БСДК (Коновалов Е.П., 2000; Назаренко П.М. и соавт., 2007; Гольцов В.Р. и соавт., 2015; Багненко С.В. и соавт., 2015). В связи с этим основным этапом лечения билиарного панкреатита считаем радикальное устранение холедохолитиаза и восстановление проходимости желчных протоков путем применения различных видов папиллотомии, отдавая предпочтение мини-инвазивным технологиям.

Также мы считаем оправданной тактику по удалению желчного пузыря, как дополнительного очага инфекции и источника рецидива холедохолитиаза (у 70-80% пациентов с ОБП имеет место микролитиаз) у больных с ОБП, что согласуется с проведенным метаанализом (Yuan X. et al., 2020).

Важное значение при выборе лечебной тактики также имеет наличие или отсутствие анестезиологического риска. Алгоритм лечения билиарного панкреатита представлен на рисунке 2.

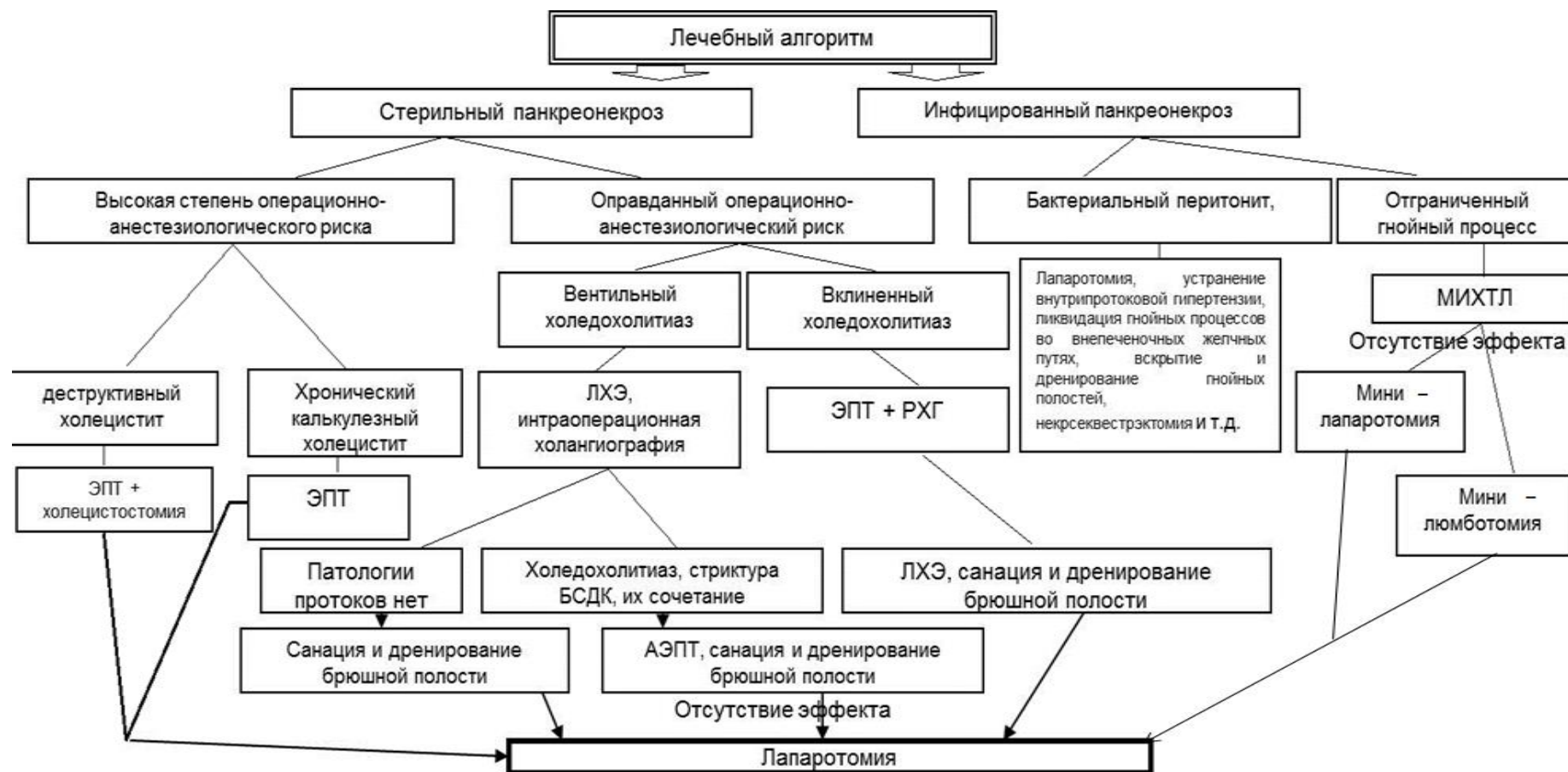


Рисунок 2 - Лечебная тактика у больных с острым билиарным панкреатитом

Наиболее высоким риском развития билиарного панкреатита обладает «вклиненный» холедохолитиаз (Назаренко Д.П., 2006; Багненко С.В., 2015; Батиг Е.В., 2017), поэтому экстренное радикальное устранение патологии внепеченочных желчных путей не только устранит причину ОБП, но и снизит вероятность его инфицирования, устранит источник эндогенной интоксикации.

При «вклиненном» холедохолитиазе у 20 пациентов контрольной группы удалось устранить холедохолитиаз, быстро разрешить внутрипротоковую гипертензию, добиться абортирования ОБП путем применения эндоскопической папиллосфинктеротомии торцевым электродом на вклинённом камне. У 6 из них при ЭПСТ имело место кровотечение легкой степени, которое удалось остановить орошением раствором норадреналина с последующей прицельной коагуляцией. Среднее время операции составило 38 ± 16 мин. В дальнейшем 16 больным с острым холециститом и оправданным операционно-анестезиологическим риском после предоперационной подготовки в течение 24-48 часов была выполнена ЛХЭ и дренирование брюшной полости, 2 пациентам с высокой степенью операционно-анестезиологического риска и деструктивным холециститом была выполнена холецистостомия с термической мукоклазией по предложенной нами методике (патент на полезную модель № 116333), другие 2 пациента с хроническим холециститом и высокой степенью операционно-анестезиологического риска получали только консервативное лечение. У 3 больных на 12 и 16 сутки развился мелкоочаговый инфицированный панкреонекроз и отграниченные жидкостные скопления, потребовавшие выполнения ЧДУЗ. У 2 больных с крупноочаговым панкреонекрозом на 13 и 17 сутки развились нагноительные процессы в парапанкреатической и забрюшинной клетчатке, которые потребовали выполнения лапаротомий, этапных некрсеквестрэктомий. Остальные 15 больных получали стандартное консервативное лечение острого панкреатита.

У 12 пациентов с ригидной и отечной медиальной стенкой ДПК вследствие острого билиарного панкреатита с целью минимизирования риска развития постманипуляционных кровотечений при рассечении передней стенки БСДК на вклиненном конкременте использовали предложенное нами устройство с применением лазера для папиллосфинктеротомии (патент РФ № 2614891). Лазер обладает меньшей повреждающей способностью, надежно осуществляет гемостаз по линии разреза передней стенки БСДК, а вклиненный конкремент защищает не только заднюю стенку БСДК, но и устье протока поджелудочной железы от действия лазерного луча, тем самым устраняет возможность утяжеления ОБП.

Папиллотом, изображенный на рисунке 3, представляет собой двухканальный тефлоновый катетер длиной 1,5 м и наружным диаметром 2,8 мм (1), соединенный с рукояткой (2), с расположенной внутри канала диаметром 0,5мм электропроводящей струной (3) с наконечником на дистальном конце (4) и соединенной через рукоятку с коагуляционным устройством с проксимальной стороны (5), внутри канала диаметром 1,2 мм лазерным световодом (6), соединенным с аппаратом SurgiLas через рукоятку посредством патрона крепежного элемента, взаимодействующего с ответным гнездом корпуса переходника с проксимальной стороны (7).

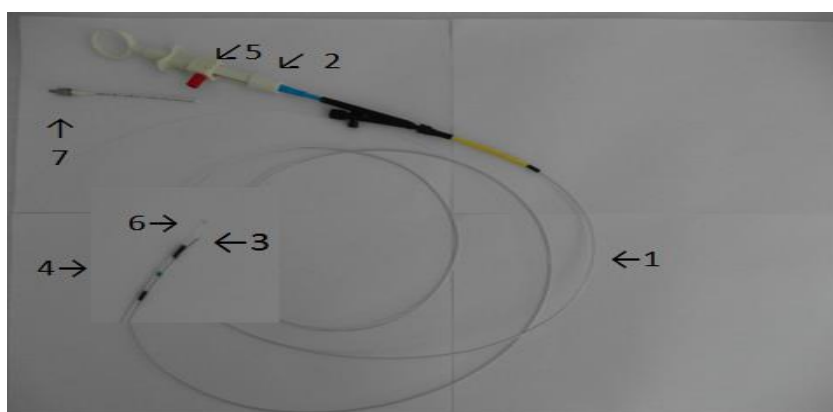


Рисунок 3 - Папиллотом для одновременного использования лазера и электрокоагуляции

ЭПСТ выполняли следующим образом. Через биопсионный канал фиброгастродуоденоскопа вводили папиллотом, лазерным световодом рассекали переднюю стенку фатерова сосочка на камне. Кровотечений в процессе ЭПСТ с использованием лазера не было. Среднее время операции составило 24 ± 12 мин. В дальнейшем всем больным после предоперационной подготовки в течение 24-48 часов была выполнена ЛХЭ и дренирование брюшной полости, что согласуется с клиническими рекомендациями по острому холециститу (Мерсаидова К.И. и соавт., 2019). Способ применения предложенного устройства подтверждается клиническим примером.

Пациентка Р., 56 лет, история болезни № 1937, поступила в х/о Отделенческой клинической больницы на ст. Курск 19 июня 2014 г. с жалобами на интенсивную боль в правом подреберье, повышение температуры тела $37,8^{\circ}\text{C}$, желтушность кожных покровов и склер, обследована, диагноз: ЖКБ. Острый холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Билиарный панкреатит.

20.06.2014 г. после предоперационной подготовки больной была выполнена операция «Лапароскопическая холецистэктомия. Эндоскопическая папиллотомия с использованием лазера». Ход операции: Под интубационным наркозом в типичных точках троакарами пунктирована брюшная полость. При ревизии: желчный пузырь $7,5 \times 4$ см гиперемирован, стенка утолщена за счет отека. Мобилизованы шейка ЖП и пузырный проток. Пузырная артерия клипирована. Клипсой изолирован ЖП от желчных путей. Пузырный проток вскрыт. Из холедоха под давлением поступает мутная желчь. В желчные протоки введен микроирригатор – субоперационная холангиография: контраст в ДПК не поступает, симптом «клешни», в гепатикохоледохе мелкие дефекты заполнения. В процессе ЛХЭ выполнена ФГДС, обнаружено: медиальная стенка ДПК ригидная и отечная, в устье БСДК визуализируется фиксированный конкремент. Через инструментальный канал эндоскопа введено устройство для эндоскопической папиллотомии, лазерным

световодом рассечен фатеров сосочек на камне, длина разреза 8 мм. Через папиллотомическое отверстие отошел конкремент. Получен ток желчи. С помощью проведенного в холедох через пузырьный проток катетера выполнена санация ВПЖХ раствором фурацилина. Эндоскоп извлечен. Пузырный проток клипирован. Выполнена холецистэктомия от шейки. Извлечен желчный пузырь. Установлен микроирригатор в подпеченочное пространство. Швы на раны. Асептические повязки.

В послеоперационном периоде проводилось консервативное лечение. 23.06.2014 г. удален микроирригатор, при контрольном УЗИ: холедох 6 мм; при контрольной ФГДС: через папиллотомическое отверстие свободно поступает прозрачная желчь. На 10-е сутки сняты п/о швы. 30.06.2014 г. пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре через 1 месяц после выписки пациентка жалоб не предъявляла.

В послеоперационном периоде у 2 больных с деструктивным холециститом на 16-18 сутки развился инфицированный панкреонекроз и отграниченные жидкостные скопления, потребовавшие выполнения ЧДУЗ. У 1 больного вынуждены были прибегнуть к мини-лапаротомии, в связи с наличием крупного секвестра в полости абсцесса. Сравнительные результаты лечения представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты лечения острого билиарного панкреатита при «вклиненном» холедохолитиазе

Показатель	Контрольная группа (N=20)	Основная группа (N=12)	P
1	2	3	4
Интраоперационное кровотечение	6 (30%)	-	0,04
Средняя продолжительность операции (мин)	38±16	24±12	0,01
Успешность манипуляции (%)	100	100	-
Сроки нормализации билирубина (сутки)	3±1,2	3±1,6	0,99
Сроки нормализации амилазы крови и мочи	4,1±0,5	3,2±0,5	0,9
Объем поражения ПЖ			
до 30%	18 (90,0%)	11 (91,7%)	0,97
30-50%	-	-	-
Более 50%	2 (10,0%)	1 (8,3%)	0,88

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4
Развитие инфицированного панкреонекроза	6 (30%)	2 (17%)	0,5
Развитие жидкостных гнойных осложнений	3 (15%)	2 (17%)	0,9
Чрескожное дренирование под УЗ-контролем	3 (15%)	2 (17%)	0,9
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование брюшной полости	2 (10%)	1 (8,3)	0,8
Средний койко-день	24+4,7	18+4,8	0,03

Предложенный нами способ ЭПСТ с применением лазера позволяет успешно и безопасно разрешить «вклиненный» холедохолитиаз с меньшими временными затратами и исключить вероятность развития постманипуляционных осложнений.

В случае лечения ОБП вследствие «вентильного» холедохолитиаза, при отсутствии анестезиологического риска, выполняли лапароскопическую холецистэктомию с удалением конкрементов из ВПЖХ. Так, у 27 пациентов с ОБП вследствие «вентильного» холедохолитиаза и острым холециститом в процессе ЛХЭ нами была выполнена папиллосфинктеротомия на антеградно проведенном катетере из ПВХ, постманипуляционных осложнений не было. Конкременты из общего желчного протока удаляли с помощью корзинки Дормиа. У 6 пациентов с перитонитом ЛХЭ была дополнена санацией и дренированием брюшной полости, сальниковой сумки.

Однако, несмотря на то, что проходимость желчных протоков была восстановлена и выполнена ЛХЭ, у 2 пациентов с крупноочаговым панкреонекрозом в послеоперационном периоде развился перипанкреатический инфильтрат, и на 19 и 23 сутки сформировались абсцессы, которые были дренированы под УЗИ контролем. У 1 больного с ГНПП на 18 сутки выполнена лапаротомия, некрсеквестрэктомия, оментобурсостомия, дренирование брюшной полости.

Поскольку мы убедились в преимуществе применения лазера при папиллотомии на камне, то возникла мысль применить лазер для устранения «вентильного» холедохолитиаза, а с целью защиты задней стенки ампулы

БСДК и устья ППЖ от повреждающего действия лазера предложили канюлю из фторопласта для лазерной папиллотомии (патент РФ № 41594). Канюля для эндоскопической лазерной папиллотомии выполнена в виде конуса из фторопласта, размером 0,4×2,0 см с каналом диаметром 0,15 мм длиной 2,0 см в центре. На 10 органокомплексах проведен эксперимент и разработан «Способ применения канюли». Проведенный эксперимент показал, что фторопласт надежно защищает заднюю стенку БСДК и устье ППЖ от воздействия лазера. Этапы операции представлены на рисунках 4-6.

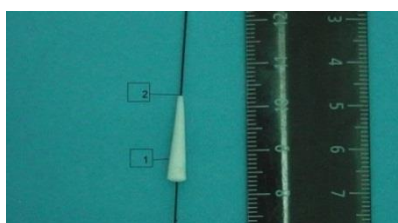


Рисунок 4 - Канюля для эндоскопической лазерной папиллотомии



Рисунок 5 - Этап операции. Канюля установлена в устье БСДК



Рисунок 6 - Этап операции. Рассечение передней стенки большого дуоденального сосочка лазером на канюле

Возможность использования канюли в лечении «вентильного» холедохолитиаза, но длительность проведения ее к БСДК побудили нас к поиску проводника из фторопласта. Наш опыт показал, что выполнение папиллосфинктеротомии на проводнике технически проще, поскольку есть возможность справиться с перистальтикой, требует меньше времени для

проведения манипуляции, отсутствует риск травмы ППЖ, безопасно в отношении задней стенки БСДК, операция выполнима при наличии анатомо-физиологических препятствий со стороны БСДК (стеноз, пери- и парапапиллярный дивертикул, аденома БСДК).

Это подтверждено клиническим примером. Пациентка К., 58 лет, история болезни №6012 поступила в х/о Отделенческой клинической больницы на ст. Курск 17.09.2014 г. с жалобами на интенсивную боль в правом подреберье, желтушность кожных покровов и склер. Обследована: УЗИ: поджелудочная железа увеличена, контур нечеткий, эхогенность повышена; внутрипеченочные желчные протоки расширены, холедох - 11 мм, в просвете его обнаружены конкременты 3-7 мм в диаметре.

ФГДС: Заключение: Эрозивный гастрит. Выраженный дуоденит. Перипапиллярный дивертикул.

Диагноз: ЖКБ. Острый холецистит. Холедохолитиаз. Механическая желтуха. Острый билиарный панкреатит. В этот же день после проведенной предоперационной подготовки больной была выполнена операция «Лапароскопическая холецистэктомия. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия на антегадно проведенном проводнике из фторопласта, литоэкстракция». Ход операции: Под интубационным наркозом в типичных точках троакарами пунктирована брюшная полость. При ревизии: желчный пузырь 8×4 см гиперемирован, стенка утолщена за счет отека. Мобилизована шейка желчного пузыря и пузырьный проток. Пузырная артерия клипирована. Клипсой, наложенной дистальнее на пузырьный проток, изолирован желчный пузырь от желчных путей. Пузырный проток вскрыт. Из холедоха под давлением поступает мутная желчь. Выполнена субоперационная холангиография: контраст в ДПК не поступает, в холедохе мелкие дефекты заполнения. В процессе ЛХЭ выполнена фиброгастродуоденоскопия, обнаружено: медиальная стенка ДПК ригидная и отечная, БСДК полностью не визуализируется из-за наличия

перипапиллярного дивертикула, желчь не поступает. Проведенный антеградно проводник из фторопласта установлен в устье фатерова соска, на нем выполнено рассечение передней стенки фатерова соска лазерным световодом, проведенным через биопсионный канал эндоскопа, длина разреза 9 мм. Через папиллотомическое отверстие отошли мелкие конкременты. Получен ток желчи. Проведена санация холедоха раствором фурацилина. Эндоскоп извлечен. Пузырный проток клипирован. Выполнена холецистэктомия от шейки. Извлечен желчный пузырь. Установлен микроиригатор в подпеченочное пространство. Швы на раны. Асептические повязки.

При контрольной ФГДС: через папиллотомическое отверстие свободно поступает прозрачная желчь. 18.10.2014 г. пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. При контрольном осмотре через 1 месяц после выписки пациентка жалоб не предъявляла.

У 15 пациентов с «вентильным» холедохолитиазом и билиарным панкреатитом, а также при наличии анатомо-физиологических препятствий со стороны БСДК (у 2 больных – парапапиллярный дивертикул, у 1 больного – аденома БСДК) мы выполнили ЛХЭ и эндоскопическую папиллосфинктеротомию с применением лазера на антеградно проведенном проводнике из фторопласта. Осложнений не было. У 1 больного на 15 сутки развился отграниченный инфицированный панкреонекроз, потребовалось выполнение ЧДУЗ. Остальные пациенты получали стандартное консервативное лечение острого панкреатита. Результаты лечения представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты лечения острого билиарного панкреатита при «вентильном» холедохолитиазе

Показатель	Контрольная группа (N=27)	Основная группа (N=15)	P
1	2	3	4
Средняя продолжительность операции ЛХЭ+ЭПСТ (мин)	50±12	44±10	0,01

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4
Успешность манипуляции (%)	100	100	-
Сроки нормализации билирубина (сутки)	3 $\pm$ 1,7	3 $\pm$ 1,3	0,9
Сроки нормализации амилазы крови и мочи	4,1 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,5	0,9
Объем поражения ПЖ	25 (92,6)	14 (93,3)	0,98
до 30%	-	-	-
30-50%	2 (7,4)	1 (6,7)	0,93
Более 50%			
Развитие инфицированного панкреонекроза	2 (7,4%)	1 (6,7%)	0,93
Развитие жидкостных гнойных осложнений	2 (7,4)	-	0,3
Чрескожное дренирование под УЗ-контролем	1 (3,7%)	1 (6,7)	0,7
Лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование брюшной полости	1 (3,7%)	-	0,4
Средний койко-день	20 $\pm$ 6,3	15 $\pm$ 5,6	0,05

Таким образом, предложенные способы устранения холедохолитиаза при билиарном панкреатите путем выполнения лазерной папиллосфинктеротомии на камне (в случае «вклиненного» холедохолитиаза) и на антеградно проведенном проводнике из фторопласта в процессе ЛХЭ (в случае «вентильного» холедохолитиаза) позволяют эффективно и безопасно разрешить холедохолитиаз без риска утяжеления панкреатита. Способ эффективен в условиях отека медиальной стенки ДПК при повышенном риске развития постманипуляционных кровотечений и выполняем при наличии анатомо-физиологических препятствий со стороны БСДК.

10 пациентам с «транзиторным» холедохолитиазом и отечным билиарным панкреатитом после предоперационной подготовки выполнили ЛХЭ с интраоперационной холангиографией. После проведенного консервативного лечения в условиях хирургического стационара все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии, средний койко-день составил $9 \pm 3,2$ дня.

Таким образом, активная хирургическая тактика у больных с ОБП является оправданной и приоритетной. Поскольку позволяет восстановить проходимость БСДК, устранить внутрипротоковую гипертензию, уменьшить эндогенную интоксикацию, при отёчном ОБП или мелкоочаговом

панкреонекрозе в короткие сроки достигнуть клинического выздоровления. Применение ЛХЭ при остром холецистите и отсутствии операционно-анестезиологического риска позволяет максимально устранить условия для возникновения гнойных осложнений.

3.2. Оценка результатов лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита

Результаты лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита в большей степени зависят от раннего прогнозирования его тяжелого течения. Как известно, отказ от традиционных хирургических вмешательств в фазу токсемии и проведение патогенетически обоснованной консервативной терапии с привлечением по показаниям мини-инвазивных хирургических вмешательств является наиболее оправданным (Затевахин И.И. и соавт. 2020).

Применяемая нами лечебная тактика у больных с ОААП представлена на рисунке 7.

Все пациенты получали консервативное лечение, установленное клиническими рекомендациями.

Из 463 больных ОААП у 198 после проведенного консервативного лечения наступило клиническое улучшение, которое проявилось в нормализации лабораторных показателей и положительной УЗ-динамике. Средний койко-день составил $12 \pm 2,2$.

Хирургическое вмешательство у пациентов с ОААП показано при наличии жидкостных осложнений и развитии гнойно-некротического процесса. Пациенты, которым было выполнено хирургическое лечение, были разделены на две группы. В контрольную группу вошло 135 больных, проходивших стационарное лечение в хирургических отделениях клинических баз кафедры хирургических болезней с 2013 по 2015 годы, в основную группу вошло 130 больных, пролеченных в период с 2016 по 2018 годы, с применением мини-инвазивных методов лечения, рекомендованных клиническими рекомендациями РОХ и предложенными нами способами.



Рисунок 7 - Лечебная тактика у больных с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом

В таблице 8 представлен объем оперативных вмешательств у пациентов с ОААП.

Таблица 8 – Объем оперативных вмешательств у пациентов с ОААП

Форма панкреатита	Объем вмешательства	Кол-во больных (%) в группах	
		Контрольная n=135	Основная n=130
1	2	3	4
Ферментативный перитонит (n=114)	Чрескожное дренирование под УЗ- наведением	8 (13,6)	35 (63,6)
	Лапароскопия, дренирование брюшной полости, сальниковой сумки + новокаиновая парахолодохеальная блокада и круглой связки печени	51 (86,4)	8 (14,6)
	Лапароскопия, дренирование брюшной полости, сальниковой сумки по предложенному нами способу + Чрескожное дренирование под УЗ-наведением	-	12 (21,8)
Острая псевдокиста (n=101)	Консервативное лечение кист объемом менее 50 мл	15 (29,4)	12 (24,0)
	Чрескожное дренирование под УЗ- наведением	18 (35,3)	28 (56,0)
	Мини-лапаротомия, дренирование псевдокисты и брюшной полости	18 (35,3)	10 (20,0)
Инфицированный отграниченный панкреонекроз (n= 43)	Чрескожное дренирование под УЗ- наведением	3 (15,0)	5 (21,7)
	Мини-лапаротомия, дренирование брюшной полости + мини-люмботомия, дренирование ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	10 (50,0)	13 (56,6)
	Лапаротомия, абдоминализация ПЖ, некрэктомия, оментобурсостомия, санация и дренирование брюшной полости, ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	7 (35,0)	5 (21,7)

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
Инфицированный очаговый неотграниченный панкреонекроз (n=29)	Чрескожное дренирование крупнокалиберными дренажами под УЗ-наведением с последующими чресфистульными санациями	2 (11,8)	4 (33,3)
	Мини-лапаротомия, дренирование брюшной полости + мини-люмботомия, дренирование ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	7 (41,2)	3 (25,0)
	Лапаротомия, абдоминализация ПЖ, некрэктомия, вскрытие флегмоны ЗБК, оментобурсостомия, санация и дренирование брюшной полости, ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	8 (47,0)	5 (41,7)
Инфицированный распространённый неотграниченный панкреонекроз (n=25)	Чрескожное дренирование под УЗ-наведением крупнокалиберными дренажами → мини-лапаротомия, дренирование брюшной полости + люмботомия, дренирование ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	3 (20,0)	5 (50,0)
	Лапаротомия, абдоминализация ПЖ, некрэктомия, вскрытие флегмоны ЗБК, оментобурсостомия, санация и дренирование брюшной полости, ЗБК + этапные некрсеквестрэктомии	12 (80,0)	5 (50,0)

Как видно из таблицы, с 2016 года для лечения осложнений ОААП чаще стали применяться мини-инвазивные технологии, что позволяло в некоторых случаях добиться купирования воспалительного процесса и выздоровления пациентов или отсрочить выполнение лапаротомии.

При хирургическом лечении перитонеального синдрома с признаками тяжелого течения панкреонекроза (наличие геморрагического выпота, большого количества бляшек стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике), руководствуясь принципом минимальной

анестезиологической и хирургической агрессии, а также с целью формирования и поддержания общей полости и создания хорошего доступа к зоне ПЖ, при лапароскопии первым этапом санации мы применили предложенный нами эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки у 12 больных (евразийский патент № 025548, 2017). Устройство представлено на рисунке 8.

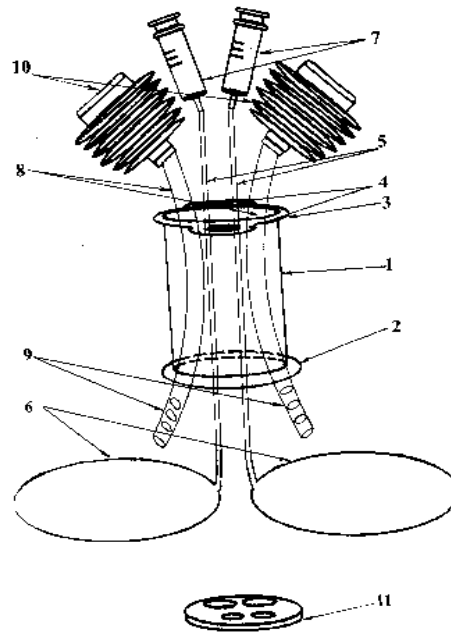


Рисунок 8 – Устройство для лапароскопического дренирования сальниковой сумки при панкреонекрозе

При проведении лапароскопии после осмотра и санации брюшной полости и сальниковой сумки формировали оментобурсостому. В полость сальниковой сумки устанавливали устройство для этапных некрсеквестрэктомий. Фиксировали его к коже. Ушивали послеоперационную рану. В полость сальниковой сумки устанавливали латексные баллоны справа и слева к селезенке и дренажные трубки в верхнем и нижнем ее отделе. В нижний отдел проводили дренаж через разрез в поясничной области слева под контролем УЗИ. Верхнее отверстие устройства закрывали силиконовой крышкой с отверстиями для трубок соответствующего диаметра. Дренажные трубки подсоединяли к устройствам активного дренирования ран для налаживания в послеоперационном периоде

«закрытой» аспирационно-промывной системы. Силиконовые трубки с баллонами подсоединяли к двум шприцам. Ежедневно во время перевязки баллоны раздували и сдували при помощи шприца, проводили проточный лаваж раствором антисептика. Через 7-9 суток проводили оментобурсоскопию, при отсутствии признаков воспалительного процесса извлекали устройство, накладывали швы на раны. Для выполнения этапной некрсеквестрэктомии из сальниковой сумки удаляли дренажные трубки и баллоны. Вводили эндоскоп, под контролем зрения удаляли секвестры, осуществляли гемостаз. По окончании операции устанавливали стерильные баллоны и дренажные трубки. Применение предложенного нами устройства позволяет выполнять этапные некрсеквестрэктомии с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией.

Эффективность способа подтверждается клиническим примером. Пациент Р., 48 лет, история болезни № 10326 поступил в хирургическое отделение ГKB № 4 г. Курска 08.07.2013 г. с диагнозом: Острый алкогольно-алиментарный деструктивный панкреатит. Диффузный ферментативный перитонит. 08.07.2013 г. больному была выполнена диагностическая лапароскопия, обнаружены бляшки стеатонекроза брюшины и большого сальника и геморрагический выпот в брюшной полости (до 400 мл). Вскрыта желудочно-ободочная связка. Рассечена париетальная брюшина по верхнему и нижнему краям поджелудочной железы. Удалены видимые некротизированные ткани. Выполнена минилапаротомия. Сформирована оментобурсостома. В полость сальниковой сумки установлено устройство для этапных некрсеквестрэктомий при остром деструктивном панкреатите. Фиксировано к коже. Ушиты послеоперационные раны. В полость сальниковой сумки установлены латексные баллоны справа и слева к селезенке и дренажные трубки в верхнем и нижнем ее отделах. Верхнее отверстие устройства закрыто силиконовой крышкой с отверстиями для трубок соответствующего диаметра. Дренажные трубки подсоединены к

устройствам активного дренирования ран. Силиконовые трубки с баллонами подсоединены к двум шприцам. Ежедневно во время перевязки баллоны раздували и сдували при помощи шприца.

07.08.2013 г. при УЗИ обнаружены зоны секвестрации в теле поджелудочной железы. 07.08.2013 г. больному выполнена этапная некрсеквестрэктомия следующим образом. Из сальниковой сумки удалены дренажные трубки и баллоны. Введен эндоскоп, под контролем зрения удалены секвестры, контроль гемостаза. По окончании операции установлены стерильные баллоны и дренажные трубки. 16.08.2013 г. при УЗИ обнаружены зоны секвестрации в теле поджелудочной железы. 16.08.2013 г. больному выполнена этапная некрсеквестрэктомия следующим образом. Из сальниковой сумки удалены дренажные трубки и баллоны. Введен эндоскоп, под контролем зрения удалены секвестры, контроль гемостаза. По окончании операции установлены стерильные баллоны и дренажные трубки.

В дальнейшем при УЗИ отмечалась положительная динамика.

22.08.2013 г. из сальниковой сумки удалены дренажные трубки и баллоны. Сняты фиксирующие устройство к коже швы. Устройство удалено из брюшной полости. На рану наложена асептическая повязка. 06.09.2013 г. больной выписан на амбулаторное наблюдение в удовлетворительном состоянии.

Применение предложенного нами устройства позволяет выполнять этапные некрсеквестрэктомии с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией, поскольку исключает фрагментирование сальниковой сумки и облегчает доступ к поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке. Оптимальные условия для выполнения способа дренирования создаются у пациентов пониженного питания.

В результате лечения у 3 пациентов основной группы после проведенной оментобурсоскопии была отмечена положительная динамика,

устройство удалено, и в дальнейшем проводилась консервативная терапия. У 6 пациентов выполнялись этапные некрсеквестрэктомии посредством оментобурсоскопии. Течение панкреонекроза в послеоперационном периоде у 5 больных осложнилось развитием абсцессов, что потребовало дополнительного выполнения ЧДУЗ, у 3 из них 2 раза, у 1–3. Случаев развития ГНПП и летальных исходов не было.

У 7 больных контрольной группы развился инфицированный отграниченный панкреонекроз, у 11 – ГНПП, потребовалось выполнение лапаротомии, абдоминализации ПЖ, некрэктомии, вскрытие флегмоны ЗБК, оментобурсостомии, санации и дренирования брюшной полости, забрюшинной клетчатки и этапные некрсеквестрэктомии. 4 пациента умерли от развившейся полиорганной недостаточности в фазе гнойно-септических осложнений.

Средняя продолжительность лечения в основной группе составила $32,2 \pm 2,3$, в контрольной – $48 \pm 4,3$ койко-дня.

Таким образом, преимущество предложенного нами способа лапароскопии, дренирования брюшной полости, сальниковой сумки, является отсутствие случаев развития гнойно-некротического парапанкреатита ($P=0,002$) и летального исхода ($P=0,001$), сокращение длительности лечения в стационаре ($P=0,02$).

Через $8 \pm 3,4$ дня заболевания у 51 больного контрольной и у 50 больных основной группы произошла асептическая секвестрация с формированием острой псевдокисты. При кистах объемом менее 50 мл больным проводилось консервативное лечение (таблица 2). Хирургическое лечение псевдокист в контрольной группе представлено поровну мини-лапаротомией и ЧДУЗ (по 18 больных (35,3%), в основной ЧДУЗ успешно выполнено у 28 больных (56%).

Инфицированный панкреонекроз развился у 52 больных контрольной группы и 45 основной. Анализ групп пациентов показал, что инфицирование

очагов некроза происходило в обеих группах в сроки от 1 до 4 недель после появления первых симптомов заболевания: у 5 (5%) больных - на 1 неделе, у 63 (65%) - на 2 неделе, у остальных 29 (30%) позднее. Распределение пациентов по характеру рентгенологических изменений в соответствии со шкалой Balthazar: в контрольной группе: со степенью D (3 балла) - 20 (38,5%) пациента; со степенью E (4 балла) - 32 (61,5%) пациентов; в основной группе: со степенью D (3 балла) - 23 (51%) пациента; со степенью E (4 балла) - 22 (48,8%) пациентов.

Как видно из таблицы, до 2016 года операцией выбора была лапаротомия, некрсеквестрэктомия, оментобурсостомия и дренирование брюшной полости (46%) в сравнении с основной группой – 31%. Позже стали активно применять чрескожные дренирования под УЗ-наведением, как одномоментные, так и с постепенным увеличением диаметра дренажей, а в дальнейшем – аспирационную и (или) инструментальную некрсеквестрэктомию, что давало возможность в некоторых случаях предотвратить прогрессирование гнойного расплавления тканей за счет эвакуации инфицированного экссудата, снизить системный воспалительный ответ или отсрочить выполнение лапаротомии.

При таком подходе отмечено снижение частоты развития тяжелого панкреонекроза (по шкале Balthazar со степенью E (4 балла)), аррозивных кровотечений, дигестивных свищей, сепсиса и соответственно уменьшение летальности в 1,5 раза (таблица 9).

Таблица 9- Развитие осложнений в группах оперированных больных с ОААП

Осложнение	Контрольная группа n=135	Основная группа n=130
Тяжелый сепсис	54 (40,0%)	28 (21,5%) P=0,01
Дигестивные свищи	4 (3%)	1 (0,8) P=0,2
Аррозивное кровотечение	5 (3,7)	2(1,5) P=0,2
Послеоперационная летальность	10 (7,4)	5 (3,8) P=0,05

Таким образом, выбор способа хирургического лечения должен быть адаптирован к конкретному больному с учетом сроков, распространенности и анатомического расположения очагов некроза. Целесообразно

комбинировать различные методы или использовать их на разных стадиях заболевания. В сложных ситуациях необходимо прибегать к традиционным методам хирургического лечения, к санационной лапаротомии и некрсеквестрэктомии.

Следующим этапом исследования было проведение генетического анализа.

Глава 4. КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

4.1. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита

Для большинства изученных ДНК-маркеров частоты генотипов соответствовали их ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Выявлены значительные различия по частотам минорных аллелей (MAF) между жителями Центральной России и популяциями Африки (по 41 SNPs), Америки (по 39 SNPs) и Восточной (по 44 SNPs) и Южной (по 38 SNPs) Азии.

Проведен анализ ассоциаций 49 ДНК-маркеров с риском развития острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита. Сводные данные по установленным ассоциациям ДНК-маркеров риском развития данной клинко-патогенетической формы болезни представлены в таблице 10.

Четыре SNPs генов-кандидатов болезни, а именно *SPINK1* (rs6580502), *CFTR* (rs213950), *PRSS1* (rs10273639) и *IL10* (rs1800896), показали статистически значимые ассоциации с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита. Два полиморфизма генов редокс-гомеостаза *AOX1* (rs55754655) и *NQO1* (rs1800566), а также SNP rs1045642 гена *ABCB1* были ассоциированы с предрасположенностью к ОААП. Три полиморфных варианта генов ферментов метаболизма глутатиона, таких

Таблица 10 - Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита

Ген (SNP ID)	Генотипы	n (%)		corOR (95%CI) ¹	P_{perm}^3	P^2
		Здоровые (n=573)	Больные (n= 471)			
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7
<i>SPINK1</i> (rs6580502)	C/C-C/T	493 (86)	367 (77,9)	1,69	0,0009	0,0015
	T/T	80 (14)	104 (22,1)	(1,22-2,33)		
<i>CFTR</i> (rs213950)	G/G	162 (28,3)	174 (36,9)	0,69	0,003	0,0055
	A/G-A/A	411 (71,7)	297 (63,1)	(0,53-0,90)		
<i>PRSS1</i> (rs10273639)	C/C	197 (34,4)	214 (45,4)	0,64	7×10^{-5}	5×10^{-4}
	C/T-T/T	376 (65,6)	257 (54,6)	(0,50-0,82)		
<i>IL10</i> (rs1800896)	T/T-T/C	457 (79,8)	405 (86)	0,69	0,005	0,03
	C/C	116 (20,2)	66 (14)	(0,50-0,97)		
<i>AOX1</i> (rs55754655)	A/A	446 (77,8)	402 (85,5)	0,62	0,0011	0,003
	G/A-G/G	127 (22,2)	68 (14,5)	(0,45-0,86)		
<i>NQO1</i> (rs1800566)	G/G	367 (65,7)	278 (59,1)	1,32	0,02	0,03
	G/A-A/A	192 (34,4)	192 (40,9)	(1,02-1,71)		
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	A/A-G/A	427 (76,5)	399 (84,9)	0,57	0,0006	5×10^{-4}
	G/G	131 (23,5)	71 (15,1)	(0,41-0,79)		
<i>GCLC</i> (rs12524494)	A/A-G/G	401 (98,3)	358 (95,5)	2,58	0,11	0,03
	G/A	7 (1,7)	17 (4,5)	(1,05-6,35)		
<i>GSR</i> (rs2551715)	C/C-T/T	253 (47,6)	243 (53,9)	0,77	0,2	0,045
	T/C	278 (52,4)	208 (46,1)	(0,60-0,99)		
<i>GGT7</i> (rs6119534)	C/C-T/T	163 (38,9)	78 (24,8)	1,94	0,001	<0,0001
	C/T	256 (61,1)	237 (75,2)	(1,41-2,68)		

Здесь и в таблице 11 – 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 ОП с коррекцией по полу и возрасту;

³P_{perm} – пермутационный уровень значимости.

как *GCLC* (rs12524494), *GSR* (rs2551715) и *GGT7* (rs6119534) были ассоциированы с риском развития ОААП. В таблице 11 представлены сводные данные по установленным ассоциациям SNPs с риском развития острого билиарного панкреатита.

Таблица 11 - Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития острого билиарного панкреатита

Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	n (%)		corOR (95%CI) ¹	P _{perm} ³	P ²
		Здоровые (n=573)	Больные (n=84)			
1	2	3	4	5	6	7
<i>CFTR</i> (rs213950)	G/G	162 (28,3)	35 (41,7)	0,50 (0,29-0,86)	0,02	0,013
	A/G-A/A	411 (71,7)	49 (58,3)			
<i>IL1</i> (rs16944)	G/G-A/A	307 (53,6)	51 (60,7)	0,58 (0,34-0,99)	0,09	0,04
	A/G	266 (46,4)	33 (39,3)			
<i>IL5</i> (rs2069812)	G/G-A/A	345 (60,2)	40 (47,6)	1,72 (1,02-2,92)	0,07	0,04
	A/G	228 (39,8)	44 (52,4)			
<i>IL10</i> (rs1800896)	T/T-C/C	172 (58,7)	38 (45,2)	1,85 (1,12-3,06)	0,03	0,038
	T/C	121 (41,3)	46 (54,8)			
<i>AOX1</i> (rs55754655)	A/A	446 (77,8)	71 (84,5)	0,47 (0,24-0,94)	0,2	0,025
	G/A-G/G	127 (22,2)	13 (15,5)			
<i>GSST1</i> (+/del)	+/-del	46 (21,0)	7 (9,3)	3,98 (1,44-11,04)	0,004	0,004
	del/del	173 (79,0)	68 (90,7)			
<i>GCLM</i> (rs3827715)	T/T	262 (53,5)	49 (67,1)	0,53 (0,30-0,96)	0,02	0,03
	T/C-C/C	228 (46,5)	24 (32,9)			
<i>GCLM</i> (rs41303970)	G/G-A/A	283 (64,9)	62 (75,6)	0,46 (0,24-0,91)	0,14	0,02
	G/A	153 (35,1)	20 (24,4)			
<i>GCLC</i> (rs12524494)	A/A-G/G	401 (98,3)	68 (91,9)	4,31 (1,07-17,28)	0,02	0,04
	G/A	7 (1,7)	6 (8,1)			
<i>GGT1</i> (rs5760489)	A/A-G/G	139 (56,7)	50 (69,4)	0,55 (0,31-0,98)	0,08	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)			

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7
<i>GGT5</i> (rs2275984)	T/T	249 (48,7)	22 (28,2)	2,53 (1,40-4,56)	0,0004	0,001
	C/T-C/C	262 (51,3)	56 (71,8)			
<i>GGT7</i> (rs11546155)	G/G	406 (77,5)	69 (87,3)	0,37 (0,17-0,80)	0,03	0,007
	G/A-A/A	118 (22,5)	10 (12,7)			
<i>GGT7</i> (rs6119534)	C/C-T/T	163 (38,9)	12 (21,4)	2,15 (1,01-4,55)	0,03	0,04
	C/T	256 (61,1)	44 (78,6)			

Так, четыре полиморфных варианта гена-кандидата *CFTR* (rs213950), *IL1* (rs16944), *IL5* (rs2069812) и *IL10* (rs1800896) и два гена, вовлеченных в регуляцию редокс-гомеостаза *AOX1* (rs55754655) и *GSST1* (+/del) показали статистически значимые ассоциации с развитием острого билиарного панкреатита. Примечательно, что сразу девять SNPs ГФМГ: *GCLM* (rs3827715 и rs41303970), *GCLC* (rs12524494), *GSS* (rs6088660), *GGT1* (rs4820599), *GGT5* (rs2275984), *GGT7* (rs11546155 и rs6119534) и *GGCT* (rs4270), были ассоциированы с предрасположенностью к ОБП. Таким образом, SNPs генов *CFTR* (rs213950), *IL10* (rs1800896), *AOX1* (rs55754655), *GCLC* (rs12524494) и *GGT7* (rs6119534) показали ассоциации как с билиарным, так и алкогольно-алиментарным ОП, в то время как полиморфные локусы генов *SPINK1* (rs6580502), *PRSS1* (rs10273639), *NQO1* (rs1800566), *ABCB1* (rs1045642) и *GSR* (rs2551715) были ассоциированы исключительно с предрасположенностью к ОААП, а SNPs генов *IL1* (rs16944), *IL5* (rs2069812), *GSST1* (+/del), *GCLM* (rs3827715 и rs41303970), *GGT1* (rs4820599), *GGT5* (rs2275984), *GGT7* (rs11546155) и *GGCT* (rs4270) – к билиарному ОП.

4.2. Анализ половых особенностей в ассоциациях полиморфных вариантов генов с риском развития острого панкреатита

Фенотипические эффекты генов при МФЗ могут проявляться по-разному в зависимости от пола. По данным медицинской статистики острый алкогольно-алиментарный панкреатит диагностируется чаще у мужчин, а

острый билиарный панкреатит - у женщин. Связан такой фактор с нюансами образа жизни и психологическими особенностями мужского и женского организма (Pinsonneault J. et al., 2003; Weiss L.A. et al., 2006). Проведенный анализ ДНК-маркеров с риском развития острого панкреатита отдельно у мужчин и женщин позволил выявить некоторые половые особенности предрасположенности к болезни у носителей изучаемых полиморфных вариантов генов – представителей противоположного пола (таблица 12).

Таблица 12 - Анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов изучаемых генов с риском развития острого панкреатита у мужчин и женщин

Генотип ¹ / аллель	Контроль	ОП	корOR (95%CI) ²	P ³
SPINK1 C>T (rs6580502)				
Мужчины				
C/C-C/T	349 (84,7%)	304 (77,3%)	1,00	0,0078
T/T	63 (15,3%)	89 (22,6%)	1,62 (1,13-2,32)	
Женщины				
C/C-C/T	144 (89,4%)	127 (82,5%)	1,00	0,048
T/T	17 (10,6%)	27 (17,5%)	1,93 (1,00-3,73)	
CFTR A>G (rs213950)				
Мужчины				
G/G	124 (30,1%)	147 (37,4%)	1,00	0,03
A/G-A/A	288 (69,9%)	246 (62,6%)	0,72 (0,54-0,97)	
Женщины				
G/G	38 (23,6%)	60 (39%)	1,00	0,004
A/G-A/A	123 (76,4%)	94 (61%)	0,49 (0,30-0,80)	
PRSS1 C>T (rs10273639)				
Мужчины				
C/C	149 (36,2%)	181 (46,1%)	1,00	0,004
C/T-T/T	263 (63,8%)	212 (53,9%)	0,66 (0,50-0,88)	
Женщины				
C/C	48 (29,8%)	63 (40,9%)	1,00	0,045
C/T-T/T	113 (70,2%)	91 (59,1%)	0,62 (0,39-0,99)	

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
TNF -308G>A (rs1800629)				
Мужчины				
G/G-A/A	297 (72,1%)	298 (75,8%)	1,00	0,23
G/A	115 (27,9%)	95 (24,2%)	0,82 (0,60-1,13)	
Женщины				
G/G-A/A	135 (83,8%)	114 (74%)	1,00	0,025
G/A	26 (16,1%)	40 (26%)	1,88 (1,08-3,28)	
IL5 A>G (rs2069812)				
Мужчины				
G/G-A/A	258 (62,6%)	215 (54,7%)	1,00	0,022
A/G	154 (37,4%)	178 (45,3%)	1,39 (1,05-1,84)	
Женщины				
G/G-A/A	87 (54%)	79 (51,3%)	1,00	0,64
A/G	74 (46%)	75 (48,7%)	1,11 (0,71-1,74)	
IL10T>C (rs1800896)				
Мужчины				
T/T-T/C	346 (84%)	339 (86,3%)	1,00	0,37
C/C	66 (16%)	54 (13,7%)	0,84 (0,57-1,24)	
Женщины				
T/T-T/C	111 (68,9%)	126 (81,8%)	1,00	0,004
C/C	50 (31,1%)	28 (18,2%)	0,46 (0,27-0,79)	
CETP G>A (rs708272)				
Мужчины				
G/G-A/A	212 (51,5%)	214 (54,5%)	1,00	0,41
G/A	200 (48,5%)	179 (45,5%)	0,89 (0,67-1,17)	
Женщины				
G/G-A/A	72 (44,7%)	93 (60,4%)	1,00	0,0035
G/A	89 (55,3%)	61 (39,6%)	0,51 (0,33-0,81)	
LPL T>G (rs320)				
Мужчины				
T/T-T/G	374 (90,8%)	364 (92,9%)	1,00	0,28
G/G	38 (9,2%)	28 (7,1%)	0,76 (0,45-1,26)	
Женщины				
T/T-T/G	158 (98,1%)	143 (92,9%)	1,00	0,03
G/G	3 (1,9%)	11 (7,1%)	3,78 (1,03-13,89)	

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5
GSS G>A (rs1801310)				
Мужчины				
G/G-G/A	326 (84,9%)	315 (82,2%)	1,00	0,32
A/A	58 (15,1%)	68 (17,8%)	1,21 (0,83-1,78)	
Женщины				
G/G-G/A	130 (82,3%)	138 (92%)	1,00	0,0087
A/A	28 (17,7%)	12 (8%)	0,39 (0,19-0,81)	
GGT7 C>T (rs6119534)				
Мужчины				
C/C-T/T	118 (38,3%)	68 (26,5%)	1,00	0,0027
C/T	190 (61,7%)	189 (73,5%)	1,73 (1,20-2,47)	
Женщины				
C/C-T/T	45 (40,5%)	20 (18,2%)	1,00	5×10 ⁻⁴
C/T	66 (59,5%)	90 (81,8%)	2,93 (1,57-5,44)	
AOX1 G>A (rs55754655)				
Мужчины				
A/A	328 (79,6%)	341 (87%)	1,00	0,005
G/A-G/G	84 (20,4%)	51 (13%)	0,58 (0,40-0,85)	
Женщины				
A/A	118 (73,3%)	125 (81,2%)	1,00	0,08
G/A-G/G	43 (26,7%)	29 (18,8%)	0,63 (0,37-1,07)	
ABCB1 C>T (rs1045642)				
Мужчины				
A/A-G/A	308 (75,9%)	341 (87%)	1,00	<0,001
G/G	98 (24,1%)	51 (13%)	0,47 (0,32-0,68)	
Женщины				
A/A-G/A	119 (78,3%)	126 (81,8%)	1,00	0,44
G/G	33 (21,7%)	28 (18,2%)	0,80 (0,45-1,41)	
¹ Абсолютное число и процент лиц с исследуемым генотипом,				
² Отношение шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на возраст,				
³ Уровень значимости различий в частотах генотипов между группами.				

Как видно из таблицы, частота генотипа T/T *SPINK1* C/T rs6580502 была выше у больных ОП мужчин (OR=1,56, 95%CI=1,05-2,32, $P=0,026$) ($_{\text{cor}}$ OR=1,62, 95%CI=1,13-2,32, $P^R=0,008$). Протективный эффект генотипа A/G *CFTR* rs213950 наблюдался у пациентов обоего пола, но у женщин был более выраженным (OR=0,45, 95%CI=0,27-0,75; $P=0,008$) ($_{\text{cor}}$ OR=0,49, 95%CI=0,30-

0,80; $P^D=0,004$) в сравнении, у мужчин ($OR=0,70$, $95\%CI=0,51-0,96$; $P=0,08$) ($_{cor}OR=0,72$, $95\%CI=0,54-0,97$; $P^D=0,03$). Частота генотипов C/T и T/T *PRSS1* rs10273639 наблюдалась выше среди здоровых индивидов мужского пола ($OR=0,68$, $95\%CI=0,50-0,92$; $OR=0,61$, $95\%CI=0,40-0,95$; $P=0,015$) ($_{cor}OR=0,66$, $95\%CI=0,50-0,88$; $P^D=0,004$), у женщин только генотип T/T чаще встречался в контрольной группе ($OR=0,37$, $95\%CI=0,19-0,74$; $P=0,015$) ($_{cor}OR=0,63$, $95\%CI=0,45-0,87$; $P^{ADD}=0,005$). У женщин была обнаружена ассоциация генотипа G/A *TNF* rs1800629 с повышенным риском развития острого панкреатита ($OR=1,78$, $95\%CI=1,02-3,10$; $P=0,048$) ($_{cor}OR=1,88$, $95\%CI=1,08-3,28$; $P^{OD}=0,025$); генотип C/C полиморфного варианта rs1800896 *IL10* T>C ($OR=0,45$, $95\%CI=0,24-0,83$; $P=0,024$) ($_{cor}OR=0,46$, $95\%CI=0,27-0,79$; $P^R=0,004$) и генотип G/A *CETP* rs708272 ($OR=0,48$, $95\%CI=0,28-0,80$; $P=0,014$) ($_{cor}OR=0,51$, $95\%CI=0,33-0,81$; $P^{OD}=0,0035$) встречался чаще среди здоровых женщин. Среди генов системы ферментов биотрансформации ксенобиотиков и АОС генотип G/A *AOX1* rs55754655 ($OR=0,60$, $95\%CI=0,41-0,88$; $P=0,017$) ($_{cor}OR=0,58$, $95\%CI=0,40-0,85$; $P^D=0,005$) и генотип G/G *ABCB1* G/A rs1045642 ($OR=0,44$, $95\%CI=0,29-0,67$; $P=2\times 10^{-4}$) ($_{cor}OR=0,44$, $95\%CI=0,29-0,67$; $P^R=2\times 10^{-4}$) чаще встречались только среди мужчин контрольной группы.

В группе генов метаболизма глутатиона гетерозиготные генотипы *GCLC* rs12524494 и *GGT7* rs6119534 были ассоциированы с повышенным риском развития острого панкреатита: генотип A/G *GCLC* rs12524494 ($OR=2,94$, $95\%CI=1,06-8,12$; $P=0,026$) ($_{cor}OR=2,97$, $95\%CI=1,07-8,21$; $P^{OD}=0,024$) только у мужчин, а генотип C/T *GGT7* rs6119534, как среди мужчин ($OR=1,64$, $95\%CI=1,13-2,38$; $P=0,0067$) ($_{cor}OR=1,73$, $95\%CI=1,20-2,47$; $P^{OD}=0,0027$), так и среди женщин ($OR=2,87$, $95\%CI=1,53-5,40$; $P=8\times 10^{-4}$) ($_{cor}OR=2,93$, $95\%CI=1,57-5,44$; $P^{OD}=5\times 10^{-4}$). Генотип A/A *GSS* G/A rs1801310 чаще встречался среди здоровых женщин ($OR=0,38$, $95\%CI=0,18-0,83$; $P=0,035$) ($_{cor}OR=0,39$, $95\%CI=0,19-0,81$; $P^R=0,0087$).

4.3. Анализ ассоциаций гаплотипов генов ферментов метаболизма глутатиона с риском развития острого панкреатита

Анализ ассоциаций гаплотипов с риском развития патологии имеет большое значение для понимания особенностей фенотипического проявления аллелей на уровне белковых продуктов гена в зависимости от положения аллеля на хромосоме (*cis* или *trans*) (Liu P.Y. et al., 2005). Гены ферментов метаболизма глутатиона, в отношении которых были доступны данные генотипирования, не менее чем по двум полиморфным локусам, были включены в анализ гаплотипов.

В таблице 13 представлены частоты гаплотипов гена *GCLC* и их сравнение между группами контроля и больных острым панкреатитом. Было выявлено 8 гаплотипов гена *GCLC* с частотой не менее 1%, тогда как суммарно редкие гаплотипы (частота <1%) встречались с частотой около 2% в каждой из исследуемых групп. Наиболее частыми гаплотипами (более 10% в каждой группе) были *H1*, *H2*, *H3* и *H4*.

Как можно увидеть из таблицы 13, статистически значимых различий в частотах гаплотипов *GCLC* между группами больных ОП и контроля не обнаружено ($P>0,05$).

В таблице 14 представлены показатели неравновесия по сцеплению (*LD*) между полиморфными вариантами гена *GCLC*. Обнаружено, что полиморфные варианты rs2301022, rs3827715 и rs7517826 находились в достаточно выраженном положительном *LD* ($D'>0,7$) неравновесии по сцеплению. В меньшей степени гаметическое неравновесие по сцеплению наблюдалась между SNP rs41303970 и rs2301022 ($D'=0,369$), rs3827715 ($D'=0,474$) и rs7517826 ($D'=0,449$).

Таблица 13 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GCLC* с риском развития острого панкреатита

SNPs <i>H'</i>	rs2301022	rs3827715	rs7517826	rs41303970	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ²	<i>P</i>
Острый панкреатит								
<i>H1</i>	C	T	C	G	0,3022	0,2932	1,00	-
<i>H2</i>	T	T	C	G	0,2309	0,2420	1,11 (0,83 - 1,49)	0,47
<i>H3</i>	C	C	A	G	0,1435	0,1259	0,95 (0,69 - 1,33)	0,78
<i>H4</i>	C	C	A	A	0,1165	0,1132	0,99 (0,71 - 1,38)	0,96
<i>H5</i>	C	T	A	G	0,0675	0,0907	1,39 (0,88 - 2,19)	0,15
<i>H6</i>	C	T	C	A	0,0617	0,0581	1,01 (0,57 - 1,78)	0,98
<i>H7</i>	T	T	C	A	0,0309	0,0339	1,06 (0,51 - 2,20)	0,89
<i>H8</i>	T	T	A	G	0,0233	0,0078	0,36 (0,11 - 1,24)	0,11
<i>редкие</i>	*	*	*	*	0,0235	0,0354	1,59 (0,71 - 3,57)	0,26

Примечание. Здесь и в таблицах 15, 17, 19, 21, 23, 25: *H* – гаплотипы; OR – отношения шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на пол и возраст.

Таблица 14 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GCLC*

SNP ID	rs2301022	rs3827715	rs7517826	rs41303970
rs2301022		-0,064	-0,080	-0,024
		0,799	0,706	0,369
rs3827715			0,161	0,075
			0,988	0,474
rs7517826				0,061
				0,449

Примечание. Здесь и в таблицах 16, 18, 20, 22, 24, 26: Показатели неравновесия по сцеплению между SNPs: верхние ячейки – *D* (заливка серым), нижние – *D'*, Представлены только статистически значимые показатели неравновесия по сцеплению ($P < 1,0 \times 10^{-9}$).

Таблица 15 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GCLM* с риском развития острого панкреатита

SNPs	rs12524494	rs17883901	rs606548	rs636933	rs648595	rs761142	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	P
H										
Острый панкреатит										
H1	A	G	C	G	T	A	0,5208	0,5094	1,00	-
H2	A	G	C	A	G	C	0,1681	0,1801	1,09 (0,84 - 1,42)	0,53
H3	A	G	C	G	G	A	0,1596	0,1705	1,10 (0,85 - 1,44)	0,46
H4	A	A	C	G	T	A	0,0268	0,0218	0,84 (0,42 - 1,70)	0,63
H5	G	G	T	G	G	C	0,0182	0,0281	1,77 (0,89 - 3,54)	0,11
H6	A	G	C	A	G	A	0,0239	0,0218	0,94 (0,50 - 1,76)	0,84
H7	A	A	C	A	G	C	0,0234	0,0202	0,88 (0,43 - 1,81)	0,73
H8	A	G	C	G	G	C	0,0223	0,0067	0,35 (0,12 - 1,04)	0,06
H9	A	A	C	G	G	A	0,0094	0,0160	1,78 (0,62 - 5,15)	0,28
редкие	*	*	*	*	*	*	0,0275	0,0254	0,87 (0,43 - 1,77)	0,70

Таблица 16 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GCLM*

SNP ID	rs12524494	rs17883901	rs606548	rs636933	rs648595	rs761142
rs12524494			0,021	-0,003*	0,013	0,015
			0,836	0,548*	0,860	0,780
rs17883901				0,008	0,008	0,012
				0,165	0,215	0,249
rs606548				-0,006	0,017	0,023
				0,991	0,997	0,979
rs636933					0,115	0,136
					0,979	0,870
rs648595						0,136
						0,967

В таблице 15 представлены частоты гаплотипов гена *GCLM* и их сравнение между контрольной группой и больными острым панкреатитом. Девять гаплотипов гена *GCLM* встречались с частотой не менее 1%, из которых только гаплотипы H1, H2 и H5 имели частоты более 10% во всех группах пациентов. Остальные частые гаплотипы имели частоту около 1-2%. Также нами не было выявлено статистически значимых различий в частотах гаплотипов между группами больных ОП и контроля. Однако для гаплотипа

H8 A-G-C-G-G-C наблюдалась отчетливая тенденция в ассоциации с пониженным риском развития ОП ($_{\text{cor}}\text{OR}=0,35$, 95%CI 0,12-1,04, $P=0,06$).

В таблице 16 представлены показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GCLM*, SNP rs12524494 находился в значительном положительном *LD* с локусами rs606548 ($D'=0,836$), rs648595 ($D'=0,860$) и rs761142 ($D'=0,780$), а также в умеренном отрицательном *LD* с rs636933 ($D'=0,549$), SNP rs17883901 был в слабом положительном неравновесии по сцеплению с полиморфными вариантами rs636933 ($D'=0,165$), rs648595 ($D'=0,215$) и rs761142 ($D'=0,249$).

Напротив, SNP rs606548 находился в выраженном положительном *LD* с локусами rs648595 ($D'=0,997$) и rs761142 ($D'=0,979$), а также в отрицательном *LD* с SNP rs636933 ($D'=0,991$). Выраженное положительное неравновесие по сцеплению обнаружено между SNPs rs636933 и rs648595 ($D'=0,978$), rs636933 и rs761142 ($D'=0,870$), а также между rs648595 и rs761142 ($D'=0,967$).

В таблице 17 представлены частоты гаплотипов гена *GSS* и анализ их ассоциации с развитием ОП. Всего четыре частых гаплотипа с частотой более 10% были установлены в группах больных и здоровых индивидов. Различий в частотах гаплотипов не наблюдалось. Пограничная ассоциация обнаружена в отношении связи гаплотипа *H4* G-G-C с пониженным риском развития ОП ($_{\text{cor}}\text{OR}=0,75$, 95%CI 0,57-1,00, $P=0,05$).

В таблице представлены 18 показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GSS*. Установлено выраженное отрицательное *LD* между тремя ДНК-полиморфизмами: rs13041792 с rs1801310 ($D'=0,945$), с rs6088660 ($D'=0,972$), а также rs1801310 с rs6088660 ($D'=0,956$).

Таблица 17 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GSS* с риском развития острого панкреатита

SNPs	rs13041792	rs1801310	rs6088660	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	<i>P</i>
<i>H</i>							
Острый панкреатит							
<i>H1</i>	G	A	C	0,3716	0,3873	1,00	-
<i>H2</i>	G	G	T	0,2800	0,2701	0,93 (0,75 - 1,15)	0,49
<i>H3</i>	A	G	C	0,1721	0,2025	1,12 (0,87 - 1,44)	0,38
<i>H4</i>	G	G	C	0,1518	0,1171	0,75 (0,57 - 1,00)	0,051
<i>редкие</i>	*	*	*	0,0245	0,0230	0,90 (0,47 - 1,74)	0,76

Таблица 18 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GSS*

SNP ID	rs13041792	rs1801310	rs6088660
rs13041792		-0,076	-0,058
		0,945	0,972
rs1801310			-0,107
			0,956

В таблице 19 представлены частоты гаплотипов гена *GGT1* и их сопоставление между группами больных ОП. Четыре частых гаплотипа (*H1*, *H2*, *H3* и *H4*) встречались с частотой более 10%. Было установлено, что гаплотип *H3* A-A-A-A ассоциируется с пониженным риском развития ОП ($_{\text{cor}}\text{OR}=0,60$, 95%CI 0,41-0,90, $P=0,01$), тогда как гаплотип *H6* A-G-A-A, наоборот, увеличивает риск развития заболевания ($_{\text{cor}}\text{OR}=2,08$, 95%CI 1,00-4,34, $P=0,05$). В таблице 20 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 ($D'=0,797$).

Таблица 19 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGT1* с риском развития острого панкреатита

SNPs	rs4820599	rs5751909	rs5760489	rs5760492	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	P
H								
Острый панкреатит								
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 20 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT1*

SNP ID	rs4820599	rs5751909	rs5760489	rs5760492
rs4820599		0,073	0,152	0,108
		0,479	0,989	0,802
rs5751909			0,073	0,121
			0,411	0,759
rs5760489				0,126
				0,797

В таблице 21 представлены частоты гаплотипов гена *GGT5* и их сравнение между группами контроля, больных острым панкреатитом. Всего 8 частых гаплотипов (частота >1%) обнаружено среди обследуемых групп пациентов, Наиболее частыми гаплотипами (частота >10%) в группах были H1, H2, H3, H4 и H5. Ни один из гаплотипов гена *GGT5* не был ассоциирован с риском развития острого панкреатита ($P>0,05$).

В таблице 22 представлены показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT5*. Установлено, что SNP rs2267073 находился в отрицательном LD с rs2275984 ($D'=0,687$) и rs8140505 ($D'=0,824$), тогда как SNP rs2275984 был в слабом положительном LD с rs8140505 ($D'=0,240$).

Таблица 21 – Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGT5* с риском развития острого панкреатита

SNPs <i>H</i>	rs2267073	rs2275984	rs8140505	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	<i>P</i>
Острый панкреатит							
<i>H1</i>	T	T	A	0,4109	0,3919	1,00	-
<i>H2</i>	C	C	A	0,1493	0,1575	1,12 (0,83 - 1,50)	0,45
<i>H3</i>	C	T	A	0,1619	0,1260	0,81 (0,60 - 1,10)	0,18
<i>H4</i>	C	T	G	0,1278	0,1393	1,16 (0,85 - 1,57)	0,35
<i>H5</i>	C	C	G	0,0987	0,1229	1,31 (0,94 - 1,81)	0,11
<i>H6</i>	T	C	A	0,0316	0,0390	1,32 (0,71 - 2,45)	0,38
<i>H7</i>	T	T	G	0,0090	0,0191	2,34 (0,79 - 6,93)	0,13
<i>H8</i>	T	C	G	0,0108	0,0042	0,43 (0,09 - 2,12)	0,30

Таблица 22 – Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT5*

SNP ID	rs2267073	rs2275984	rs8140505
rs2267073		-0,099	-0,102
		0,687	0,824
rs2275984			0,045
			0,240

В таблице 23 представлены частоты гаплотипов гена *GGT7* и их сопоставление между контрольной группой и больными ОП. Всего 3 частых гаплотипа было обнаружено в обследуемых группах пациентов. Наиболее частыми гаплотипами были *H1*, *H2* и *H3*. Установлено, что гаплотип *H2* G-T ассоциируется с повышенным риском развития острого панкреатита ($\text{corOR}=1,41$, 95%CI 1,05-1,88, $P=0,02$).

В таблице 24 представлены показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT7*, было установлено, что SNPs гена *GGT7* rs11546155 и rs6119534 находятся в выраженном отрицательном неравновесии по сцеплению друг с другом ($D'=0,902$).

Таблица 23 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGT7* с риском развития острого панкреатита

SNPs <i>H</i>	rs11546155	rs6119534	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	<i>P</i>
Острый панкреатит						
<i>H1</i>	G	C	0,5337	0,5063	1,00	-
<i>H2</i>	G	T	0,3479	0,3881	1,41 (1,05 - 1,88)	0,02
<i>H3</i>	A	C	0,1183	0,0963	0,88 (0,63 - 1,23)	0,47
<i>H4</i>	A	T	0,0000	0,0093	-	-

Таблица 24 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGT7*

SNP ID	rs11546155	rs6119534
rs11546155		-0,041
		0,902

Таблица 25 - Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGCT* с риском развития острого панкреатита

SNPs <i>H</i>	rs38420	rs4270	rs6462210	Контроль	Больные ОП	OR (95%CI) ¹	<i>P</i>
Острый панкреатит							
<i>H1</i>	G	T	C	0,5120	0,5460	1,00	-
<i>H2</i>	A	T	C	0,1977	0,1917	0,92 (0,71 - 1,18)	0,50
<i>H3</i>	G	C	C	0,1446	0,1315	0,84 (0,61 - 1,14)	0,26
<i>H4</i>	G	T	T	0,0745	0,0587	0,74 (0,49 - 1,10)	0,14
<i>H5</i>	G	C	T	0,0565	0,0542	0,90 (0,57 - 1,43)	0,66
<i>H6</i>	A	C	C	0,0146	0,0111	0,69 (0,16 - 2,89)	0,61
<i>редкие</i>	*	*	*	0,0001	0,0068	1,14 (0,74 - 2,56)	0,78

Таблица 26 - Неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGCT*

SNP ID	rs38420	rs4270	rs6462210
rs38420		-0,032	-0,028
		0,682	0,966
rs38420			0,035
			0,333

В таблице 25 представлены частоты гаплотипов гена *GGCT* и их сравнение между контролем и больными ОП. Статистически значимых различий в частотах гаплотипов *GGCT* между исследуемыми группами не установлено ($P>0,05$).

В таблице 26 представлены показатели неравновесия по сцеплению между полиморфными вариантами гена *GGCT*, SNP rs38420 находился в отрицательном неравновесии по сцеплению с полиморфными вариантами rs4270 ($D'=0,682$) и rs6462210 ($D'=0,966$), в то время как между SNPs rs4270 и rs6462210 наблюдалось положительное *LD* умеренной степени выраженности ($D'=0,333$).

Глава 5. АНАЛИЗ ГЕННО-СРЕДОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ, ФОРМИРОВАНИЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТУ

5.1. Анализ средовых факторов риска развития острого панкреатита

В развитии острого панкреатита основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изучение совместного влияния SNPs изучаемых генов и средовых факторов риска является необходимым этапом исследования (Whitcomb D.C. et al., 2008, 2019; Forsmark C.E. et al., 2020; Somogyi L. et al., 2001, 2019).

На основании результатов проведенного анкетирования в обследуемых группах пациентов нами были проанализированы известные средовые факторы риска развития ОП: злоупотребление алкоголем (Forsmark C.E. et al., 2007; Whitcomb D.C. et al., 2008, 2020; Lugea A. et al., 2017), курение (Whitcomb D.C. et al., 2008, 2019, 2020; Lugea A. et al., 2017), низкое потребление свежих овощей и фруктов, витаминов (Маев И.В., 2016; Forsmark C.E. et al., 2007, 2020; Pang Y. et al., 2018). В таблице 27 представлены результаты сравнительного анализа средовых факторов риска в группах больных ОП и здоровых индивидов.

Количественные показатели, характеризующиеся отклонением от нормального распределения, представлены в таблице 28 в виде медиан и интерквартильных размахов.

Таблица 27 - Характеристика основных средовых факторов и образа жизни у больных острым панкреатитом и здоровых индивидов

№ п/п	Факторы риска	Больные ОП		Контрольная группа		Р
		п	%	п	%	
1	2	3		4		5
1	Отношение к курению					<0,0001
	Не курят	269	49,2	396	69,1	
	Курят	278	50,8	177	30,9	
2	Употребление алкоголя					

Продолжение таблицы 27

1	2	3		4		5
	Частота употребления					
	До 2 раз в неделю	205	37,5	343	59,9	<0,0001
	2 и более раз в неделю	342	62,5	230	40,1	
	Объем алкоголя					
	До 200 г	301	55,0	438	76,4	<0,0001
	200 и более г	246	45,0	135	23,6	
	Длительность употребления алкоголя					
	До 10 лет	289	52,8	385	67,2	<0,0001
	10 и более лет	258	47,2	188	32,8	
3	Отношение к острой пище					
	Употребляют реже, чем ежедневно	418	76,4	409	87,1	<0,0001
	Употребляют ежедневно	129	23,6	61	12,9	
4	Отношение к соусам и майонезу					
	Употребляют реже, чем ежедневно	397	72,6	372	79,2	0,01
	Употребляют ежедневно	150	27,4	98	20,8	
5	Регулярность приема пищи					
	1, Постоянная	108	19,7	118	20,6	0,8
	2, Непостоянная	439	80,3	455	79,4	
6	Потребление жидкости					
	≤1 л/сут	69	12,6	32	6,8	0,002
	>1 л/сут	478	87,4	438	93,2	

Из таблицы видно, что между группами больных острым панкреатитом и здоровых индивидов выявлены различия по следующим показателям: курение, злоупотребление алкоголем, частое употребление острой пищи, соусов и майонеза, а также потребление жидкости менее 1 литра в сутки, воздействие всех факторов риска превалирует в группе больных.

Таблица 28 - Количественная характеристика факторов риска (курения, употребления алкоголя) и питания для больных острым панкреатитом

№ п/п	Признак	Медиана		Р*
		Контрольная группа	Больные ОП	
1.	Курение количество выкуренных сигарет в год	4000 (3600-7200)	7200 (5000-8000)	<0,0001
2.	Алкоголь в перерасчете на этанол (литров этанола в год)	2,5 (1,0-4,0)	7,0 (2,0-14,0)	<0,0001

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5
3.	Потребление белков г/сутки	90 (89-95)	84 (79-89)	<0,0001
4.	Потребление жиров в г/сутки	84 (80-90)	89 (80-94)	<0,0001
5.	Потребление углеводов в г/сут	470 (390-440)	381 (369-400)	<0,0001
6.	Потребление свежих фруктов и овощей в перерасчете на углеводы в г/сутки	30 (29-32)	27 (23-30)	<0,0001
p* - уровень значимости различий между группами (тест Манна-Уитни)				

Из таблицы видно, что группы значительно различаются по всем исследуемым показателям.

5.2. Анализ совместного влияния средовых факторов с полиморфными вариантами изучаемых генов на риск развития острого панкреатита

Фенотипическое проявление заболевания зависит не только от конкретного набора генов, но и воздействия определенных факторов риска, при отсутствии которых болезнь не наступает. В этой связи проведение анализа взаимодействий генотип-среда является особенно важным и обоснованным. Полученные нами результаты совместного влияния SNPs изучаемых генов и средовых факторов на риск развития острого билиарного и алкогольно-алиментарного панкреатита представлены в таблицах 29-44.

Таблица 29 – Влияние частоты употребления алкоголя на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) ¹ , p ²	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) ¹ , p ²
1	2	3	4	5	6	7
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G	54 (28,9)	58 (42,0)	0,59 (0,36-0,95)	68 (30,1)	116 (34,8)	0,77 (0,53-1,11)
A/G-A/A	133	80 (58,0)	0,01	158	217	0,24

	(71,1)			(69,9)	(65,2)	
--	--------	--	--	--------	--------	--

Продлжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7
<i>SPINK1</i> (rs6580502)						
C/C-C/T	158 (84,5)	118 (85,5)	0,98 (0,52-1,85)	188 (83,2)	249 (74,8)	1,66 (1,08-2,57)
T/T	29 (15,5)	20 (14,5)	0,80	38 (16,8)	84 (25,2)	0,02
<i>PRSS1</i> (rs10273639)						
C/C	71 (38,0)	74 (53,6)	0,47 (0,29-0,74)	77 (34,1)	140 (42,0)	0,73 (0,51-1,04)
T/C-T/T	116 (62,0)	64 (46,4)	0,01	149 (65,9)	193 (58,0)	0,06
<i>SLC7A11</i> (rs7674870)						
A/A-A/G	136 (72,7)	116 (84,1)	0,54 (0,31-0,96)	178 (79,1)	266 (80,4)	0,94 (0,61-1,44)
G/G	51 (27,3)	22 (15,9)	0,02	47 (20,9)	65 (19,6)	0,72
<i>GCLC</i> (rs606548)						
C/C	144 (96)	97 (93,3)	1,73 (0,56-5,31)	195 (97,5)	279 (93,3)	2,77 (1,01-7,56)
C/T-T/T	6 (4)	7 (6,7)	0,33	5 (2,5)	20 (6,7)	0,04
<i>GGT7</i> (rs6119534)						
C/C	43 (30,7)	23 (28,4)	1,14 (0,61-2,12)	63 (36,2)	50 (21,4)	2,05 (1,31-3,20)
C/T-T/T	97 (69,3)	58 (71,6)	0,7	111(63,8)	184 (78,6)	0,001

Примечание. Здесь и далее в таблицах 30-44: ¹ OR (95%CI) – отношения шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на пол и возраст; ²P – уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска.

Анализ различных генетических моделей показал, что полиморфные варианты *SPINK1* (rs6580502), *GCLC* (rs606548), *GGT7* (rs6119534) ассоциировались с повышенным риском развития ОААП при употреблении алкогольных напитков чаще 2 раз в неделю. Полиморфные варианты *CFTR* (rs213950), *PRSS1* (rs10273639) и *SLC7A11* (rs7674870) ассоциировались с пониженным риском развития ОААП у пациентов, употребляющих алкоголь реже 2 раз в неделю, тогда как у злоупотребляющих пациентов эффект данного полиморфизма не наблюдался.

Таблица 30 - Влияние частоты употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G	40 (24,8)	32 (44,4)	0,41	13 (28,9)	3 (27,3)	1,05
A/G-A/A	121 (75,2)	40 (55,6)	(0,22-0,75) 0,003	32 (71,1)	8 (72,7)	(0,24-4,67) 0,9
<i>EPHX1</i> (rs1051740)						
T/T	81 (50,9)	33 (45,8)	1,28	23 (52,3)	1 (9,1)	11,14
T/C-C/C	78 (49,1)	39 (54,2)	(0,72-2,28) 0,47	21 (47,7)	10 (90,9)	(1,29-95,95) 0,01
<i>ABCB1</i> (rs1045642)						
T/T-C/T	119 (74,4)	62 (86,1)	0,44	38 (84,4)	10 (90,9)	0,44
C/C	41 (25,6)	10 (13,9)	(0,20-0,96) 0,04	7 (15,6)	1 (9,1)	(0,05-4,14) 0,5
<i>GCLM</i> (rs3827715)						
T/T	62 (53,0)	45 (69,2)	0,48	22 (59,5)	3 (42,9)	1,71
T/C-C/C	55 (47)	20 (30,8)	(0,25-0,92) 0,03	15 (40,5)	4 (57,1)	(0,33-8,95) 0,4
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	64 (52,5)	42 (67,7)	0,49	25 (59,5)	7 (77,8)	0,43
A/G-G/G	58 (47,5)	20 (32,3)	(0,25-0,95) 0,04	17 (40,5)	2 (22,2)	(0,08-2,35) 0,3

Анализ различных генетических моделей показал, что полиморфный вариант *EPHX1* (rs1051740) ассоциировался с повышенным риском развития острого билиарного панкреатита при употреблении алкогольных напитков чаще 2 раз в неделю. Полиморфные варианты *CFTR* (rs213950), *ABCB1* (rs1045642), *GCLM* (rs3827715) и *GGT1* (rs5760489) ассоциировались с пониженным риском развития ОБП у пациентов, употребляющих алкоголь реже 2 раз в неделю, тогда как у злоупотребляющих пациентов эффект данного полиморфизма не наблюдался.

Таблица 31 - Влияние длительности употребления алкоголя на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) P
PRSS1 (rs10273639)						
C/C	102 (38,3)	153 (50,8)	0,59 (0,42-0,83) 0,003	56 (31,5)	56 (35,2)	0,84 (0,53-1,33) 0,46
T/C-T/T	164 (61,7)	148 (49,2)		122 (68,5)	103 (64,8)	
CYP1A1 (rs1048943)						
T/T	237 (89,8)	273 (91,9)	0,77 (0,43-1,39) 0,37	150 (90,9)	132 (83,5)	2,02 (1,02-4,01) 0,047
T/C-C/C	27 (10,2)	24 (8,1)		15 (9,1)	26 (16,5)	
ABCB1 (rs1045642)						
T/T	69 (25,9)	106 (35,2)	0,63 (0,44-0,91) 0,017	47 (28,5)	51 (32,3)	0,80 (0,49-1,29) 0,45
C/T-C/C	197 (74,1)	195 (64,8)		118 (71,5)	107 (67,7)	
SLC7A11 (rs7674870)						
A/A-A/G	198 (74,7)	247 (82,3)	0,66 (0,44-0,99) 0,03	147 (82,6)	128 (81,0)	1,16 (0,66-2,03) 0,7
G/G	67 (25,3)	53 (17,7)		31 (17,4)	30 (19,0)	
GCLM (rs7517826)						
C/C	83 (36,4)	92 (39,1)	0,88 (0,60-1,28) 0,5	64 (42,1)	39 (30,0)	1,84 (1,11-3,05) 0,035
C/A-A/A	145 (63,6)	143 (60,9)		88 (57,9)	91 (70,0)	
GGT5 (rs8140505)						
A/A	127 (55,5)	128 (50,0)	1,21 (0,85-1,74) 0,23	99 (65,1)	73 (53,3)	1,65 (1,03-2,66) 0,04
A/G-G/G	102 (44,5)	128 (50,0)		53 (34,9)	64 (46,7)	

Полиморфные варианты *CYP1A1* (rs1048943), *GCLM* (rs7517826) и *GGT5* (rs8140505) ассоциировались с повышенным риском развития ОААП при употреблении алкоголя более 10 лет, тогда как при меньшей длительности данный эффект не наблюдался, Протективный эффект наблюдался у носителей генотипов *PRSS1* (rs10273639), *ABCB1* (rs1045642) и *SLC7A11* (rs7674870).

Таблица 32 - Влияние длительности употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
<i>EPHX1</i> (rs1051740)						
T/T	40 (50,6)	18 (46,2)	1,22	69 (51,5)	13 (32,5)	2,32
T/C-C/C	39 (49,4)	21 (53,8)	(0,55-2,69) 0,65	65 (48,5)	27 (67,5)	(1,09-4,95) 0,035
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	34 (52,3)	27 (81,8)	0,21	66 (63,5)	22 (68,8)	0,72
A/G-G/G	31 (47,7)	6 (18,2)	(0,07-0,60) 0,004	38 (36,5)	10 (31,3)	(0,30-1,70) 0,58
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	34 (47,9)	26 (74,3)	0,29	65 (59,1)	21 (63,6)	0,75
A/G-G/G	37 (52,1)	9 (25,7)	(0,12-0,73) 0,01	45 (40,9)	12 (36,4)	(0,33-1,72) 0,64
<i>GGT5</i> (rs2275984)						
T/T	26 (38,2)	11 (30,6)	1,31	58 (50,4)	11 (29,7)	2,73
T/C-C/C	42 (61,8)	25 (69,4)	(0,54-3,17) 0,44	57 (49,6)	26 (70,3)	(1,21-6,13) 0,03

Полиморфные варианты *EPHX1* (rs1051740) и *GGT5* (rs2275984) ассоциировались с повышенным риском развития ОБП при употреблении алкоголя более 10 лет, тогда как при меньшей длительности наблюдался протективный эффект для носителей генотипов *GGT1* (rs4820599) и *GGT1* (rs5760489).

Таблица 33 - Влияние объема употребления алкоголя на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) P
1	2	3	4	5	6	7
<i>SPINK1</i> (rs6580502)						
C/C-C/T	321 (83,2)	209 (79,5)	1,29 (0,85-1,96)	55 (94,8)	158 (76,0)	6,04 (1,81-20,2)
T/T	65 (16,8)	54 (20,5)	0,23	3 (5,2)	50 (24,0)	0,001

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6	7
<i>PRSS1</i> (rs10273639)						
C/C	140 (36,3)	124 (47,1)	0,61 (0,44-0,85)	18 (31,0)	90 (43,3)	0,59 (0,32-1,11)
T/C-T/T	246 (63,7)	139 (52,9)	0,01	40 (69,0)	118 (56,7)	0,09
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G-A/G	283 (73,3)	207 (78,7)	0,81 (0,55-1,19)	53 (91,4)	159 (76,4)	3,33 (1,26-8,81)
A/A	103 (26,7)	56 (21,3)	0,12	5 (8,6)	49 (23,6)	0,01
<i>NAT2</i> (rs1799930)						
G/G-A/A	227 (60,9)	164 (62,4)	0,99 (0,71-1,39)	43 (74,1)	120 (58,0)	2,06 (1,07-3,94)
G/A	146 (39,1)	99 (37,6)	0,70	15 (25,9)	87 (42,0)	0,03
<i>SLC7A11</i> (rs7674870)						
A/A-A/G	295 (76,6)	222 (84,7)	0,63 (0,41-0,97)	50 (86,2)	160 (77,3)	1,82 (0,80-4,11)
G/G	90 (23,4)	40 (15,3)	0,01	8 (13,8)	47 (22,7)	0,14
<i>GGCT</i> (rs38420)						
G/G-A/A	204 (62,4)	168 (71,5)	0,63 (0,44-0,92)	31 (60,8)	113 (60,8)	1,01 (0,53-1,90)
G/A	123 (37,6)	67 (28,5)	0,02	20 (39,2)	73 (39,2)	1,0

Как видно из таблицы, полиморфные варианты *SPINK1* (rs6580502), *CFTR* (rs213950), *NAT2* (rs1799930) ассоциировались с повышенным риском развития ОААП при употреблении алкоголя в объеме более 200 граммов чистого этанола, а *PRSS1* (rs10273639), *SLC7A11* (rs7674870) и *GGCT* (rs38420) – с пониженным риском развития заболевания при употреблении алкоголя в меньшей дозе.

Таблица 34 - Влияние объема употребления алкоголя на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение таблицы 34

1	2	3	4	5	6	7
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G	53 (24,5)	31 (40,3)	0,47	2 (28,6)	3 (50,0)	0,51
A/G-A/A	163 (75,5)	46 (59,7)	(0,27-0,83) 0,01	5 (71,4)	3 (50,0)	(0,05-5,24) 0,43
<i>ABCB1</i> (rs1045642)						
T/T-C/T	156 (75,0)	67 (87,0)	0,39	6 (85,7)	5 (83,3)	1,28
C/C	52 (25,0)	10 (13,0)	(0,18-0,82) 0,03	1 (14,3)	1 (16,7)	(0,06-26,49) 0,9
<i>GCLM</i> (rs41303970)						
G/G-A/A	115 (61,5)	57 (76,0)	0,43	4 (57,1)	4 (66,7)	0,62
G/A	72 (38,5)	18 (24,0)	(0,23-0,81) 0,03	3(42,9)	2 (33,3)	(0,06-6,14) 0,72
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A-G/G	104 (59,8)	50 (74,6)	0,48	5 (71,4)	2 (50,0)	3,03
A/G	70 (40,2)	17 (25,4)	(0,25-0,91) 0,03	2 (28,6)	2 (50,0)	(0,22-41,35) 0,48
<i>GSS</i> (rs6088660)						
C/C	94 (51,9)	33 (50,0)	1,06	6 (85,7)	1 (25,0)	28,21
C/T-T/T	87 (48,1)	33 (50,0)	(0,59-1,88) 0,79	1 (14,3)	3 (75,0)	(1,19-667,2) 0,04

Как видно из таблицы, полиморфные варианты *GSS* (rs6088660) ассоциировались с повышенным риском развития ОБП при употреблении алкоголя в объеме более 200 граммов чистого этанола, а *CFTR* (rs213950), *ABCB1* (rs1045642), *GCLM* (rs41303970) и *GGT1* (rs5760489) – с пониженным риском развития заболевания при употреблении алкоголя в меньшей дозе.

Таблица 35 - Влияние курения на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных локусов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
<i>CETP</i> (rs708272)						
G/G	104 (30,4)	93 (45,8)	0,53	67 (38,3)	85 (31,7)	1,30
G/A-A/A	238 (69,6)	110 (54,2)	(0,37-0,76) 0,0003	108 (61,7)	183 (68,3)	(0,87-1,95) 0,15

Продолжение таблицы 35

1	2	3	4	5	6	7
<i>AOX1</i> (rs55754655)						
A/A	244 (71,3)	172 (84,7)	0,44 (0,28-0,70)	149 (85,1)	230 (86,1)	0,89 (0,52-1,54)
A/G-G/G	98 (28,7)	31 (15,3)	0,0004	26 (14,9)	37 (13,9)	0,77
<i>ABCB1</i> (rs1045642)						
T/T	92 (28,0)	78 (38,4)	0,58 (0,40-0,84)	53 (30,6)	82 (30,7)	1,01 (0,66-1,53)
C/T-C/C	237 (72,0)	125 (61,6)	0,01	120 (69,4)	185 (69,3)	0,98
<i>GGCT</i> (rs4270)						
T/T	177 (58,0)	135 (71,8)	0,54 (0,37-0,81)	96 (62,3)	132 (57,1)	1,27 (0,84-1,94)
T/C-C/C	128 (42,0)	53 (28,2)	0,002	58 (37,7)	99 (42,9)	0,31
<i>GCLM</i> (rs3827715)						
T/T-C/C	179 (58,9)	107 (59,1)	1,02 (0,70-1,49)	101 (69,2)	128 (57,9)	1,65 (1,06-2,57)
T/C	125 (41,1)	74 (40,9)	0,96	45 (30,8)	93 (42,1)	0,03

Полиморфный вариант *GCLM* (rs3827715) ассоциировался с повышенным риском ОААП у курящих пациентов, тогда как у некурящих пациентов полиморфизмы *CETP* (rs708272), *AOX1* (rs55754655), *ABCB1* (rs1045642) и *GGCT* (rs4270), напротив, имели пониженный риск развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, выявленный протективный эффект среди курящих больных не наблюдался.

Таблица 36 - Влияние курения на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G	54 (24,4)	29 (42,6)	0,44 (0,25-0,79)	16 (22,2)	6 (37,5)	0,48 (0,15-1,54)
A/G-A/A	167 (75,6)	39 (57,4)	0,003	56 (77,8)	10 (62,5)	0,20
<i>GGCT</i> (rs4270)						
T/T	124 (64,9)	36 (61,0)	1,07 (0,58-1,97)	36 (60,0)	3 (25,0)	4,61 (1,11-19,07)
T/C-C/C	67 (35,1)	23 (39,0)	0,58	24 (40,0)	9 (75,0)	0,03

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6	7
<i>GCLM</i> (rs2301022)						
C/C-C/T	167 (92,3)	56 (91,8)	1,17 (0,40-3,44)	58 (98,3)	11 (84,6)	16,52 (1,19-228,8)
T/T	14 (7,7)	5 (8,2)	0,91	1 (1,7)	2 (15,4)	0,025
<i>GCLM</i> (rs3827715)						
T/T	93 (52,0)	43 (70,5)	0,42 (0,22-0,79)	36 (61,0)	6 (50,0)	1,79 (0,50-6,35)
T/C-C/C	86 (48,0)	18 (29,5)	0,01	23 (39,0)	6 (50,0)	0,48
<i>GCLM</i> (rs41303970)						
G/G-A/A	96 (63,2)	53 (80,3)	0,35 (0,17-0,71)	23 (54,8)	9 (56,3)	0,89 (0,27-2,88)
G/A	56 (36,8)	13 (19,7)	0,01	19 (45,2)	7 (43,8)	0,9
<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)
A/G-G/G	68 (39,8)	13 (22,8)	0,02	22 (36,7)	3 (25,0)	0,4
<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)
A/G-G/G	82 (44,6)	17 (28,8)	0,03	24 (39,3)	5 (38,5)	0,95
<i>GGT7</i> (rs11546155)						
G/G	150 (75,8)	57 (87,7)	0,34 (0,15-0,78)	54 (83,1)	12 (5,7)	0,76 (0,14-4,01)
G/A-A/A	48 (24,2)	8 (12,3)	0,04	11 (16,9)	2 (14,3)	0,8

Полиморфные варианты *GGCT* (rs4270) и *GCLM* (rs2301022) ассоциировались с повышенным риском ОБП у курящих пациентов, тогда как у некурящих пациентов полиморфизмы *CFTR* (rs213950), *GCLM* (rs3827715), *GCLM* (rs41303970), *GGT1* (rs4820599), *GGT1* (rs5760489), *GGT7* (rs11546155), напротив, имели пониженный риск развития острого панкреатита, выявленный протективный эффект среди курящих больных не наблюдался.

Режим питания, качественный и количественный состав пищи также могут либо способствовать развитию заболеваний ЖКТ, в том числе и панкреатита, либо, как неотъемлемые компоненты здорового образа жизни, оказывать профилактическое воздействие (Forsmark C.E. et al., 2007; Lugea A. et al., 2017; Pang Y. et al., 2018). Результаты совместного влияния

полиморфных вариантов изучаемых генов и показателей питания на риск развития острого панкреатита представлены в таблицах 37-44.

Таблица 37 - Влияние употребления в пищу жиров более 89 граммов в сутки на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI) P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P
CFTR (rs213950)						
G/G	49 (31,4)	66 (45,2)	0,53 (0,33-0,84) 0,01	73 (28,3)	108 (33,2)	0,81 (0,57-1,17) 0,2
A/G-A/A	107 (68,6)	80 (54,8)		185 (71,7)	217 (66,8)	
IL5 (rs2069812)						
G/G	75 (48,1)	72 (49,3)	0,96 (0,61-1,52) 0,8	141 (54,7)	143 (44,0)	1,45 (1,04-2,02) 0,01
A/G-A/A	81 (51,9)	74 (50,7)		117 (45,3)	182 (56,0)	
GCLC (rs606548)						
C/C	125 (96,9)	121 (96,0)	1,41 (0,37-5,39) 0,7	215 (96,8)	255 (92,1)	2,69 (1,12-6,47) 0,02
C/T-T/T	4 (3,1)	5 (4,0)		7 (3,2)	22 (7,9)	
GGT1 (rs5751909)						
G/G	55 (49,1)	59 (65,6)	0,48 (0,27-0,86) 0,02	105 (50,7)	124 (53,7)	0,90 (0,61-1,32) 0,5
G/A-A/A	57 (50,9)	31 (34,4)		102 (49,3)	107 (46,3)	
GGT7 (rs6119534)						
C/C	39 (33,6)	27 (28,7)	1,25 (0,69-2,26) 0,4	67 (33,7)	46 (20,8)	1,94 (1,25-3,03) 0,003
C/T-T/T	77 (66,4)	67 (71,3)		132 (66,3)	175 (79,2)	

Как следует из таблицы, употребление жиров более 89 граммов в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов *IL5* (rs2069812), *GCLC* (rs606548), *GGT7* (rs6119534), а употребление менее 89 граммов в сутки снижало риск развития ОААП у носителей *CFTR* (rs213950) и *GGT1* (rs5751909).

Таблица 38 - Влияние употребления в пищу жиров более 89 граммов в сутки на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
IL5 (rs2069812)						
G/G-A/A	45 (60,8)	4 (44,4)	2,06 (0,50-8,48) 0,3	84 (63,6)	36 (48,0)	1,95 (1,08-3,53) 0,03
A/G	29 (39,2)	5 (55,6)		48 (36,4)	39 (52,0)	
NAT2 (rs1799930)						
G/G	43 (58,9)	5 (55,6)	1,14 (0,28-4,66) 0,8	89 (67,4)	38 (50,7)	2,13 (1,17-3,88) 0,02
G/A-A/A	30 (41,1)	4 (44,4)		43 (32,6)	37 (49,3)	
GCLC (rs648595)						
T/T	13 (24,1)	3 (37,5)	0,55 (0,11-2,72) 0,4	46 (41,4)	17 (26,2)	2,08 (1,04-4,17) 0,04
G/T-G/G	41 (75,9)	5 (62,5)		65 (58,6)	48 (73,8)	
GGT5 (rs2275984)						
T/T	25 (43,1)	4 (44,4)	1,08 (0,26-4,54) 0,9	52 (47,3)	18 (26,1)	2,67 (1,36-5,24) 0,005
T/C-C/C	33 (56,9)	5 (55,6)		58 (52,7)	51 (73,9)	
GSR (rs2551715)						
C/C-T/T	31 (43,1)	8 (88,9)	0,09 (0,01-0,80) 0,01	64 (52,5)	33 (44,0)	1,70 (0,93-3,11) 0,2
C/T	41 (56,9)	1 (11,1)		58 (47,5)	42 (56,0)	
GGT7 (rs6119534)						
C/C	16 (38,1)	2 (33,3)	1,13 (0,18-7,14) 0,8	36 (37,5)	9 (18,0)	2,67 (1,13-6,32) 0,02
C/T-T/T	26 (61,9)	4 (66,7)		60 (62,5)	41 (82,0)	

Как следует из таблицы, употребление жиров более 89 граммов в сутки повышало риск развития ОБП у носителей генотипов *IL5* (rs2069812), *NAT2* (rs1799930), *GCLC* (rs648595), *GGT5* (rs2275984), *GGT7* (rs6119534), а употребление менее 89 граммов в сутки снижало риск развития ОБП у носителей *GSR* (rs2551715).

Таблица 39 - Влияние употребления в пищу углеводов менее 381 грамма в сутки на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI, P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P
IL1B (rs16944)						
G/G	67 (36,2)	27 (33,3)	1,08 (0,62-1,88) 0,44	109 (47,6)	152 (39,0)	1,43 (1,02-1,99) 0,04
A/G-A/A	118 (63,8)	54 (66,7)		120 (52,4)	238 (61,0)	
NAT2 (rs1799930)						
G/G	98 (53,0)	50 (62,5)	0,70 (0,41-1,20) 0,65	129 (56,3)	186 (47,7)	1,48 (1,06-2,06) 0,04
G/A-A/A	87 (47,0)	30 (37,5)		100 (43,7)	204 (52,3)	
GSS (rs1801310)						
G/G	63 (36,8)	29 (36,7)	0,97 (0,55-1,68) 0,98	91 (42,7)	123 (32,5)	1,62 (1,14-2,30) 0,01
G/A-A/A	108 (63,2)	50 (63,3)		122 (57,3)	255 (67,5)	
GGT1 (rs5751909)						
G/G	70 (48,6)	35 (66,0)	0,47 (0,24-0,90) 0,03	90 (51,4)	148 (55,2)	0,86 (0,59-1,27) 0,43
G/A-A/A	74 (51,4)	18 (34,0)		85 (48,6)	120 (44,8)	

Как следует из таблицы, употребление углеводов менее 381 грамма в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов *IL1B* (rs16944), *NAT2* (rs1799930) и *GSS* (rs1801310), а употребление более 381 грамма в сутки снижало риск развития заболевания у носителей генотипов *GGT1* (rs5751909).

Таблица 40 - Влияние употребления углеводов менее 381 грамма в сутки на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4	5	6	7
IL5 (rs2069812)						
G/G-A/A	51 (61,4)	14 (56,0)	1,45 (0,57-3,66) 0,63	78 (63,4)	26 (44,1)	2,17 (1,13-4,16) 0,01
A/G	32 (38,6)	11 (44,0)		45 (36,6)	33 (55,9)	
NAT2 (rs1799930)						
G/G-A/A	57 (68,7)	13 (52,0)	1.91 (0.75-4.85) 0,13	89 (73,0)	34 (57,6)	2,30 (1,17-4,54) 0,04
G/A	26 (31,3)	12 (48,0)		33 (27,0)	25 (42,4)	
GCLC (rs648595)						
T/T-G/G	32 (48,5)	16 (69,6)	0,48 (0,17-1,34) 0,08	52 (52,5)	16 (32,0)	2,19 (1,05-4,57) 0,02
G/T	34 (51,5)	7 (30,4)		47 (47,5)	34 (68,0)	

Как следует из таблицы, употребление углеводов менее 381 грамма в сутки повышало риск развития ОБП у носителей генотипов *IL5* (rs2069812), *NAT2* (rs1799930) и *GCLC* (rs648595).

Таблица 41 - Влияние употребления в пищу свежих овощей и фруктов менее 27 граммов в сутки на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
PRSS1 (rs10273639)						
C/C	128 (34,3)	108 (49,3)	0,53 (0,37-0,74) 0,0003	20 (48,8)	106 (42,1)	1,31 (0,68-2,56) 0,4
T/C-T/T	245 (65,7)	111 (50,7)		21 (51,2)	146 (57,9)	
LPL (rs320)						
T/T	169 (45,3)	120 (55,0)	0,69 (0,49-0,96) 0,02	19 (46,3)	133 (52,8)	0,77 (0,40-1,50) 0,4
T/G-G/G	204 (54,7)	98 (45,0)		22 (53,7)	119 (47,2)	

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6	7
<i>NQO1</i> (rs1800566)						
G/G	237 (63,5)	130 (59,6)	1,21 (0,85-1,71)	35 (85,4)	148 (58,7)	4,24 (1,72-10,48)
G/A-A/A	136 (36,5)	88 (40,4)	0,3	6 (14,6)	104 (41,3)	0,001
<i>GCLM</i> (rs41303970)						
G/G	199 (58,5)	116 (58,6)	0,96 (0,67-1,37)	33 (82,5)	141 (58,5)	3,33 (1,41-7,87)
G/A-A/A	141 (41,5)	82 (41,4)	0,9	7 (17,5)	100 (41,5)	0,004
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	185 (60,5)	116 (69,9)	0,65 (0,43-0,97)	23 (60,5)	122 (59,8)	1,05 (0,51-2,14)
A/G-G/G	121 (39,5)	50 (30,1)	0,04	15 (39,5)	82 (40,2)	0,9
<i>GGT1</i> (rs5751909)						
G/G	147 (51,0)	89 (63,1)	0,62 (0,41-0,94)	13 (41,9)	94 (52,2)	0,63 (0,29-1,38)
G/A-A/A	141 (49,0)	52 (36,0)	0,02	18 (58,1)	86 (47,8)	0,3

Как следует из таблицы, употребление свежих овощей и фруктов менее 27 граммов в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов *NQO1* (rs1800566) и *GCLM* (rs41303970), а употребление более 27 граммов в сутки снижало риск развития ОААП у носителей *PRSS1* (rs10273639), *LPL* (rs320), *GGT1* (rs4820599) и *GGT1* (rs5751909).

Таблица 42 - Влияние употребления в пищу свежих овощей и фруктов менее 27 граммов в сутки на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
<i>IL6</i> (rs1800795)						
G/G	65 (35,3)	13 (40,6)	0,67 (0,30-1,47)	12 (54,5)	13 (25,0)	3,82 (1,28-11,44)
G/C-C/C	119 (64,7)	19 (59,4)	0,6	10 (45,5)	39 (75,0)	0,01

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5	6	7
<i>NAT2</i> (rs1799930)						
G/G	115 (62,8)	17 (53,1)	1,49 (0,69-3,22)	17 (77,3)	26 (50,0)	4,00 (1,23-12,99)
G/A-A/A	68 (37,2)	15 (46,9)	0,3	5 (22,7)	26 (50,0)	0,03
<i>GSS</i> (rs1801310)						
G/G	61 (35,5)	13 (40,6)	0,74 (0,33-1,62)	13 (59,1)	16 (30,8)	4,12 (1,38-12,28)
G/A-A/A	111 (64,5)	19 (59,4)	0,6	9 (40,9)	36 (69,2)	0,02
<i>GGT1</i> (rs4820599)						
A/A	79 (59,0)	25 (92,6)	0,12 (0,03-0,51)	11 (57,9)	28 (66,7)	0,48 (0,14-1,56)
A/G-G/G	55 (41,0)	2 (7,4)	0,001	8 (42,1)	14 (33,3)	0,5
<i>GGT1</i> (rs5751909)						
G/G	63 (53,8)	22 (78,6)	0,36 (0,13-0,96)	7 (41,2)	15 (44,1)	0,96 (0,28-3,29)
G/A-A/A	54 (46,2)	6 (21,4)	0,02	10 (58,8)	19 (55,9)	0,8
<i>GGT1</i> (rs5760489)						
A/A	78 (54,2)	24 (88,9)	0,14 (0,04-0,49)	11 (55,0)	26 (57,8)	0,78 (0,26-2,37)
A/G-G/G	66 (45,8)	3 (11,1)	0,001	9 (45,0)	19 (42,2)	0,8
<i>GGT5</i> (rs2275984)						
T/T	65 (43,9)	9 (31,0)	1,84 (0,78-4,38)	12 (60,0)	13 (26,5)	4,90 (1,55-15,55)
T/C-C/C	83 (56,1)	20 (69,0)	0,2	8 (40,0)	36 (73,5)	0,01
<i>GGT7</i> (rs6119534)						
C/C-T/T	51 (41,8)	4 (21,1)	2,60 (0,80-8,46)	9 (56,3)	8 (21,6)	4,46 (1,17-17,06)
C/T	71 (58,2)	15 (78,9)	0,09	7 (43,8)	29 (78,4)	0,01

Как следует из таблицы, употребление свежих овощей и фруктов менее 27 граммов в сутки повышало риск развития ОБП у носителей генотипов *IL6* (rs1800795), *NAT2* (rs1799930), *GSS* (rs1801310), *GGT5* (rs2275984) и *GGT7* (6119534), а употребление более 27 граммов в сутки снижало риск развития ОБП у носителей *GGT1* (rs4820599), *GGT1* (rs5751909) и *GGT1* (rs5760489).

Таблица 43 - Влияние употребления в пищу белков менее 84 граммов в сутки на развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОААП	OR (95%CI), P
PRSS1 (rs10273639)						
C/C	137 (36,1)	129 (43,6)	0,71 (0,52-0,97) 0,05	11 (32,4)	85 (48,6)	0,52 (0,24-1,14) 0,08
T/C-T/T	243 (63,9)	167 (56,4)		23 (67,6)	90 (51,4)	
CFTR (rs213950)						
G/G	112 (29,5)	110 (37,2)	0,70 (0,50-0,98) 0,03	10 (29,4)	64 (36,6)	0,72 (0,32-1,62) 0,42
A/G-A/A	268 (70,5)	186 (62,8)		24 (70,6)	111 (63,4)	
IL5 (rs2069812)						
G/G	192 (50,5)	132 (44,6)	1,24 (0,91-1,69) 0,13	24 (70,6)	83 (47,4)	2,49 (1,12-5,55) 0,01
A/G-A/A	188 (49,5)	164 (55,4)		10 (29,4)	92 (52,6)	
ABCB1 (rs1045642)						
T/T	101 (26,6)	100 (33,9)	0,67 (0,48-0,95) 0,04	10 (29,4)	60 (34,3)	0,77 (0,34-1,72) 0,58
C/T-C/C	279 (73,4)	195 (66,1)		24 (70,6)	115 (65,7)	

Как следует из таблицы, употребление белков менее 84 граммов в сутки повышает риск развития ОААП у носителей генотипов A/G-A/A *IL5* rs2069812, а употребление белков более 84 граммов в сутки снижает риск развития ОААП у носителей T/C-T/T *PRSS1* rs10273639, A/G-A/A *CFTR* rs213950, C/T-C/C *ABCB1* rs1045642.

Таблица 44 - Влияние употребления в пищу белков менее 84 граммов в сутки на развитие острого билиарного панкреатита у носителей полиморфных вариантов изучаемых генов

Генотипы	Отсутствие фактора риска			Наличие фактора риска		
	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P	Здоровые	Больные ОБП	OR (95%CI), P
1	2	3	4	5	6	7
<i>CFTR</i> (rs213950)						
G/G	43 (25,7)	18 (41,9)	0,48 (0,23-0,96) 0,04	10 (25,6)	17 (41,5)	0,50 (0,19-1,32) 0,13
A/G-A/A	124 (74,3)	25 (58,1)		29 (74,4)	24 (58,5)	

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4	5	6	7
<i>GCLC</i> (rs648595)						
T/T	44 (31,7)	9 (24,3)	1,45	15 (57,7)	11 (30,6)	3,08
G/T-G/G	95 (68,3)	28 (75,7)	(0,63-3,36) 0,39	11 (42,3)	25 (69,4)	(1,06-8,98) 0,03
<i>GGCT</i> (rs38420)						
G/G	69 (55,2)	31 (77,5)	0,36	19 (65,5)	18 (51,4)	1,50
G/A-A/A	56 (44,8)	9 (22,5)	(0,16-0,84) 0,01	10 (34,5)	17 (48,6)	(0,53-4,27) 0,26
<i>ABCB1</i> (rs1045642)						
T/T-C/T	128 (76,6)	40 (93,0)	0,24 (0,07-0,82)	29 (76,3)	33 (80,5)	0,69 (0,23-2,07)
C/C	39 (23,4)	3 (7,0)	0,02	9 (23,7)	8 (19,5)	0,65

Как следует из таблицы, употребление белков менее 84 граммов в сутки повышает риск развития ОБП у носителей генотипов G/T-G/G *GCLC* rs648595 и снижает риск развития ОБП у носителей генотипов A/G-A/A *CFTR* rs213950, G/A-A/A *GGCT* rs38420, C/C *ABCB1* C/T rs1045642.

5.3. Моделирование межгенных и генно-средовых взаимодействий, детерминирующих предрасположенность к острому панкреатиту методом MB-MDR

Значимость средовых факторов и сложность взаимодействия генов, детерминирующих предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, требует от исследователей разработки и применения новых непараметрических статистических и биоинформатических подходов в оценке вовлеченности генетических и средовых факторов в полигенные механизмы развития патологии. Один из таких подходов реализуется посредством метода машинного обучения MB-MDR (Ritchie M. et al., 2001; Moore J., 2010), который нами использовался для моделирования двух- и трех-уровневых генно-средовых и межгенных взаимодействий, детерминирующих предрасположенность к острому панкреатиту. Результаты моделирования генно-средовых и межгенных взаимодействий, ассоциированных с развитием различных форм панкреатита, представлены в таблице 45. В таблице представлены 25% наилучших *mbmdr*-моделей (1-й

квартиль), показавших наименьшие уровни значимости (P_{perm}) в ассоциациях с риском развития панкреатита. На основании количества статистически значимых *mbmdr*-моделей был посчитан относительный вклад каждого из изученных генетических маркеров и различных средовых факторов риска в предрасположенность к развитию каждой из изучаемых форм панкреатита. Суммация числа *mbmdr*-моделей по группам генов и средовым факторам риска показала, что в развитие острого алкогольно-алиментарного панкреатита наиболее существенный вклад вносят полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита (23%) в сравнении с их вкладом в развитие острого билиарного (12,5%) панкреатита. В то же самое время полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы в наибольшей степени вносили вклад в детерминацию билиарного (15%) панкреатита, в сравнении с ОААП (4%). При различных формах панкреатита суммарный вклад полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона был выражен в большей степени, чем влияние других исследованных генов, и варьировал в диапазоне от 29 до 32%.

Таблица 45 - Количественное распределение *mbmdr*-моделей, включающих взаимодействие SNPs и факторов риска, статистически значимо ассоциированных с различными формами панкреатита

Ген SNP/фактор риска	Острый алкогольно-алиментарный панкреатит						Острый билиарный панкреатит					
	2n (147)		3n (679)		Σn		2n (100)		3n (705)		Σn	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>SPINK1</i> rs6580502	3	1,0	49	2,4	52	2,2	2	1,0	55	1,1	57	1,1
<i>PRSS1</i> rs10273639	3	1,0	58	2,8	61	2,6	2	1,0	70	1,4	72	1,4
<i>CFTR</i> rs213950	3	1,0	50	2,5	53	2,3	2	1,0	60	1,2	62	1,2
<i>TNF</i> rs1800629	3	1,0	51	2,5	54	2,3	2	1,0	67	1,4	69	1,4
<i>IL1B</i> rs16944	3	1,0	50	2,5	53	2,3	2	1,0	61	1,3	63	1,2
<i>IL5</i> rs2069812	3	1,0	57	2,8	60	2,6	2	1,0	62	1,3	64	1,3
<i>IL6</i> rs1800795	3	1,0	49	2,4	52	2,2	2	1,0	58	1,2	60	1,2
<i>IL10</i> rs1800896	3	1,0	48	2,4	51	2,2	2	1,0	60	1,2	62	1,2

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>CETP</i> rs708272	3	1,0	49	2,4	52	2,2	3	1,5	54	1,1	57	1,1
<i>LPL</i> rs320	3	1,0	46	2,3	49	2,1	3	1,5	62	1,3	65	1,3
<i>EPHX1</i> rs1051740	3	1,0	23	1,1	26	1,1	2	1,0	63	1,3	65	1,3
<i>NAT2</i> rs1799930	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	41	0,8	43	0,8
<i>CYP1A1</i> rs1048943	3	1,0	1	0,0	4	0,2	2	1,0	54	1,1	56	1,1
<i>CYP2E1</i> rs3813867	3	1,0	9	0,4	12	0,5	2	1,0	52	1,1	54	1,1
<i>GSTM1</i> +/-del	3	1,0	5	0,2	8	0,3	2	1,0	55	1,1	57	1,1
<i>GSTT1</i> +/-del	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	46	0,9	48	0,9
<i>NQO1</i> rs1800566	3	1,0	2	0,1	5	0,2	2	1,0	56	1,2	58	1,1
<i>AOX1</i> rs55754655	3	1,0	0	0,0	3	0,1	1	0,5	35	0,7	36	0,7
<i>GPX2</i> rs4902346	3	1,0	9	0,4	12	0,5	2	1,0	44	0,9	46	0,9
<i>ABCB1</i> rs1045642	3	1,0	8	0,4	11	0,5	2	1,0	49	1,0	51	1,0
<i>SLC7A11</i> rs7674870	3	1,0	4	0,2	7	0,3	2	1,0	44	0,9	46	0,9
<i>SLCO1B1</i> rs2417957	3	1,0	1	0,0	4	0,2	1	0,5	10	0,2	11	0,2
<i>GCLM</i> rs2301022	3	1,0	53	2,6	56	2,4	2	1,0	53	1,1	55	1,1
<i>GCLM</i> rs3827715	3	1,0	46	2,3	49	2,1	2	1,0	70	1,4	72	1,4
<i>GCLM</i> rs7517826	3	1,0	45	2,2	48	2,1	2	1,0	103	2,1	105	2,1
<i>GCLM</i> rs41303970	3	1,0	50	2,5	53	2,3	2	1,0	93	1,9	95	1,9
<i>GCLC</i> rs12524494	3	1,0	5	0,2	8	0,3	3	1,5	59	1,2	62	1,2
<i>GCLC</i> rs17883901	3	1,0	2	0,1	5	0,2	3	1,5	67	1,4	70	1,4
<i>GCLC</i> rs606548	3	1,0	47	2,3	50	2,1	3	1,5	71	1,5	74	1,5
<i>GCLC</i> rs636933	3	1,0	18	0,9	21	0,9	2	1,0	60	1,2	62	1,2
<i>GCLC</i> rs648595	3	1,0	54	2,7	57	2,4	2	1,0	61	1,3	63	1,2
<i>GCLC</i> rs761142	3	1,0	47	2,3	50	2,1	3	1,5	54	1,1	57	1,1
<i>GSS</i> rs13041792	3	1,0	0	0,0	3	0,1	0	0,0	26	0,5	26	0,5
<i>GSS</i> rs1801310	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	52	1,1	54	1,1
<i>GSS</i> rs6088660	3	1,0	55	2,7	58	2,5	2	1,0	73	1,5	75	1,5
<i>GSR</i> rs2551715	3	1,0	1	0,0	4	0,2	2	1,0	51	1,0	53	1,0
<i>GGT1</i> rs4820599	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	34	0,7	36	0,7
<i>GGT1</i> rs5751909	3	1,0	38	1,9	41	1,8	2	1,0	58	1,2	60	1,2
<i>GGT1</i> rs5760489	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	47	1,0	49	1,0

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<i>GGT1</i> rs5760492	3	1,0	33	1,6	36	1,5	3	1,5	83	1,7	86	1,7
<i>GGT5</i> rs2267073	3	1,0	0	0,0	3	0,1	2	1,0	60	1,2	62	1,2
<i>GGT5</i> rs2275984	3	1,0	1	0,0	4	0,2	2	1,0	48	1,0	50	1,0
<i>GGT5</i> rs8140505	3	1,0	14	0,7	17	0,7	2	1,0	45	0,9	47	0,9
<i>GGT6</i> rs11657054	3	1,0	1	0,0	4	0,2	2	1,0	51	1,0	53	1,0
<i>GGT7</i> rs11546155	3	1,0	11	0,5	14	0,6	2	1,0	53	1,1	55	1,1
<i>GGT7</i> rs6119534	3	1,0	31	1,5	34	1,5	2	1,0	62	1,3	64	1,3
<i>GGCT</i> rs38420	3	1,0	6	0,3	9	0,4	2	1,0	48	1,0	50	1,0
<i>GGCT</i> rs4270	3	1,0	36	1,8	39	1,7	2	1,0	53	1,1	55	1,1
<i>GGCT</i> rs6462210	3	1,0	0	0,0	3	0,1	1	0,5	35	0,7	36	0,7
Алкоголь	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	99	2,0	99	2,0
Курение	0	0,0	63	3,1	63	2,7	0	0,0	62	1,3	62	1,2
Белки	49	16,7	379	18,6	428	18,4	48	24,0	158	3,2	206	4,1
Жиры	0	0,0	0	0,0	0	0,0	7	3,5	210	4,3	217	4,3
Углеводы	49	16,7	3	0,1	52	2,2	0	0,0	117	2,4	117	2,3
Свежие овощи/фрукты	49	16,7	297	14,6	346	14,8	45	22,5	1257	25,8	1302	25,7
Острая пища	0	0,0	49	2,4	49	2,1	0	0,0	61	1,3	61	1,2
Соусы/майонез	0	0,0	48	2,4	48	2,1	0	0,0	63	1,3	63	1,2
Жидкость	0	0,0	35	1,7	35	1,5	0	0,0	112	2,3	112	2,2
	Острый алкогольно-алиментарный панкреатит						Острый билиарный панкреатит					
	N				%		N				%	
Гены кандидаты	537				23,0		631				12,5	
Гены ФБК-АОС	98				4,2		571				11,3	
Гены ФМГ	675				29,0		1626				32,1	
Средовые факторы	1021				43,8		2239				44,2	

Еще в большей степени был выражен вклад средовых факторов в генно-средовые взаимодействия, который варьировал в диапазоне 41-44% при разных клинических формах болезни. Это может указывать на синергизм влияния генетических маркеров и факторов риска на развитие различных форм панкреатита. Так, среди средовых факторов, имеющих наибольшее этиологическое значение для развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, был дефицит в пищевом рационе белка (18,4%) и свежих овощей и фруктов (14,8%). Для развития острого билиарного панкреатита также имели наибольшее значение такие факторы риска, как дефицит в

пищевом рационе свежих овощей и фруктов (25,7%) и белка (4,1%), а также избыточное употребление жирной пищи (4,3%).

В таблицах 46, 47, 48 представлено по 5 наилучших *n*-уровневых *mbmdr*-моделей генно-средовых и межгенных взаимодействий, статистически значимо ассоциированных с развитием острого алкогольно-алиментарного и билиарного панкреатита. Как видно из таблицы 62, наиболее значимые модели генно-средовых взаимодействий при ОААП включали факторы риска: дефицит белка в пищевом рационе, курение и полиморфные варианты генов *PRSS1* rs10273639 и *IL5* rs2069812, а также другие кандидатные гены панкреатита. В детерминации предрасположенности к острому билиарному панкреатиту в наибольшей степени принимали участие полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита, в частности, таких как *IL10* rs1800896, *CETP* rs708272, *IL5* rs2069812, а также некоторых генов ферментов метаболизма глутатиона (*GCLM* rs41303970 и *GGT1* rs5760492). Причем обращает на себя внимание существенно большее число *mbmdr*-моделей генно-средовых взаимодействий повышенного риска развития разных форм панкреатита.

Среди всех установленных 2-уровневых *mbmdr*-моделей были выбраны все статистически значимые межгенные взаимодействия с целью анализа и выявления конкретных сочетаний генотипов, ассоциированных с риском развития различных клинических форм панкреатита. Результаты анализа ассоциаций парных сочетаний генотипов, показавших статистически значимые взаимосвязи с развитием острого панкреатита, суммированы в таблице 46 (в таблице 46 представлены только ассоциации, установленные после поправки на множественность тестов процедурой FDR). Нами было установлено девять парных сочетаний генотипов, ассоциированных с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, которые включали взаимодействия пяти SNPs генов кандидатов панкреатита *SPINK1* rs6580502, *CFTR* rs213950, *IL5* rs2069812, *TNF* rs1800629, *IL10* rs1800896, трех SNPs

генов ФБК и АОС *AOX1* rs55754655, *NQO1* rs1800566 и *ABCB1* rs1045642, а также двух полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона *GCLM* rs3827715 и *GGT1* rs5760489. Предрасположенность к острому билиарному панкреатиту ассоциировалась с 8 сочетаниями генотипов: *CFTR* rs213950, *IL10* rs1800896, *LPL* rs320, *CYP2E1* rs3813867, *EPHX1* rs1051740, *SLC7A11* rs7674870, *GCLM* rs3827715 и *GGT5* rs2267073.

Таблица 46 - Наилучшие модели межгенных и генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита

Наиболее статистически значимые n -уровневые модели G×G взаимодействий		NH	β -H	WH	NL	β -L	WL	P_{perm}
Двухуровневые модели								
1	Proteins× <i>PRSS1</i> rs10273639	5	0,506	263,32	0	-	-	<0,0001
2	Proteins× <i>GCLM</i> rs41303970	4	0,491	261,26	0	-	-	<0,0001
3	Proteins× <i>CETP</i> rs708272	6	0,489	260,15	0	-	-	<0,0001
4	Proteins× <i>IL6</i> rs1800795	6	0,489	260,15	0	-	-	<0,0001
5	Proteins× <i>IL5</i> rs2069812	6	0,489	260,15	0	-	-	<0,0001
Трёхуровневые модели								
1	Proteins×Smoking× <i>PRSS1</i> rs10273639	11	0,521	297,36	1	-0,221	3,66	<0,0001
2	Proteins×Smoking× <i>SPINK1</i> rs6580502	10	0,538	282,19	0	-	-	<0,0001
3	Proteins×Smoking× <i>IL5</i> rs2069812	8	0,530	280,02	0	-	-	<0,0001
4	Fruits×Smoking× <i>SPINK1</i> rs6580502	10	0,542	275,16	0	-	-	<0,0001
5	Proteins× <i>IL10</i> rs1800896× <i>IL1B</i> rs16944	15	0,506	274,35	1	-0,313	3,52	<0,0001

NH – количество взаимодействующих генотипов/ факторов высокого риска;
 β -H – коэффициент регрессии для взаимодействий высокого риска, выявленных на 2 этапе *mbmdr*-анализа;
 WH – статистика Вальда для взаимодействий высокого риска;
 NL – количество взаимодействующих генотипов/ факторов низкого риска;
 β -L – коэффициент регрессии для взаимодействий низкого риска, выявленных на 2 этапе *mbmdr*-анализа;
 WL – статистика Вальда для взаимодействий низкого риска. P_{perm} – уровни значимости *mbmdr*-моделей, вычисленные с помощью пермутационного теста (скорректированы по полу и возрасту).

Таблица 47 – Наилучшие модели межгенных и генно-средовых взаимодействий, ассоциированных с риском развития острого билиарного панкреатита

Наиболее статистически значимые n -уровневые модели $G \times G$ взаимодействий		NH	β -H	WH	NL	β -L	WL	P_{perm}
Двухуровневые модели								
1	Proteins $\times$ <i>GCLM</i> rs41303970	2	0,720	149,48	0	-	-	<0,0001
2	Fruits $\times$ <i>IL10</i> rs1800896	5	0,637	142,68	0	-	-	<0,0001
3	Fruits $\times$ <i>CETP</i> rs708272	5	0,651	141,48	0	-	-	<0,0001
4	Fruits $\times$ <i>IL6</i> rs1800795	5	0,652	134,13	0	-	-	<0,0001
5	Fruits $\times$ <i>IL1B</i> rs16944	5	0,594	126,06	0	-	-	<0,0001
Трёхуровневые модели								
1	Fruits $\times$ Spicy $\times$ <i>IL10</i> rs1800896	7	0,743	183,23	0	-	-	<0,0001
2	Proteins $\times$ Water $\times$ <i>GCLM</i> rs41303970	5	0,737	173,49	0	-	-	<0,0001
3	Fruits $\times$ <i>GGT1</i> rs5760492 $\times$ <i>IL6</i> rs1800795	7	0,712	169,48	0	-	-	<0,0001
4	Fruits $\times$ <i>IL10</i> rs1800896 $\times$ <i>CFTR</i> rs213950	11	0,688	164,03	0	-	-	<0,0001
5	Fruits $\times$ <i>CETP</i> rs708272 $\times$ <i>IL10</i> rs1800896	10	0,757	160,93	0	-	-	<0,0001

NH – количество взаимодействующих генотипов/ факторов высокого риска;
 β -H – коэффициент регрессии для взаимодействий высокого риска, выявленных на 2 этапе *mbmdr*-анализа;
 WH – статистика Вальда для взаимодействий высокого риска;
 NL – количество взаимодействующих генотипов/ факторов низкого риска;
 β -L – коэффициент регрессии для взаимодействий низкого риска, выявленных на 2 этапе *mbmdr*-анализа;
 WL – статистика Вальда для взаимодействий низкого риска. P_{perm} – уровни значимости *mbmdr*-моделей, вычисленные с помощью пермутационного теста (скорректированы по полу и возрасту).

Таблица 48 – Парные сочетания генотипов, статистически значимо ассоциированные с развитием различных форм панкреатита

№ п/п	Сочетание генотипов	Больные		Здоровые		OR (95%CI) ¹	<i>P</i> ²	<i>FDR</i>
		N	%	N	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Острый алкогольно-алиментарный панкреатит								
1	<i>SPINK1</i> rs6580502-T/T × <i>NQO1</i> rs1800566-G/A	49	10,4	20	4,0	2,81 (1,64-4,81)	8,9×10⁻⁵	0,005
2	<i>CFTR</i> rs213950-A/A × <i>IL5</i> rs2069812-G/G	43	9,1	82	15,9	0,53 (0,36-0,79)	0,001	0,036
3	<i>CFTR</i> rs213950-G/G × <i>IL5</i> rs2069812-A/G	76	16,1	50	9,7	1,80 (1,23-2,63)	0,002	0,04
4	<i>TNF</i> rs1800629-G/G × <i>AOX1</i> rs55754655-A/A	302	64,3	276	53,4	1,57 (1,22-2,03)	0,0005	0,016
5	<i>TNF</i> rs1800629-G/G × <i>AOX1</i> rs55754655-A/G	45	9,6	98	19,0	0,45 (0,31-0,66)	2,8×10⁻⁵	0,004
6	<i>IL5</i> rs2069812-G/G × <i>IL10</i> rs1800896-C/C	24	5,1	52	10,1	0,48 (0,29-0,79)	0,003	0,046
7	<i>IL10</i> rs1800896-T/T × <i>ABCB1</i> rs1045642-C/C	18	3,8	49	9,8	0,37 (0,21-0,64)	0,0002	0,01
8	<i>IL10</i> rs1800896-C/C × <i>ABCB1</i> rs1045642-C/C	7	1,5	25	5,0	0,29 (0,12-0,67)	0,002	0,046
9	<i>GCLM</i> rs3827715-T/T × <i>GGT1</i> rs5760489-A/A	92	24,1	145	33,6	0,63 (0,46-0,85)	0,002	0,04

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Острый билиарный панкреатит								
1	<i>CFTR</i> rs213950-G/G × <i>EPHX1</i> rs1051740-T/C	19	22,6	25	8,9	2,99 (1,55-5,77)	0,0007	0,03
2	<i>CFTR</i> rs213950-A/G × <i>GGT5</i> rs2267073-C/C	4	5,1	50	19,4	0,22 (0,08-0,64)	0,002	0,04
3	<i>CFTR</i> rs213950-G/G × <i>GGT5</i> rs2267073-C/C	12	15,2	9	3,5	4,96 (2,00-12,25)	0,0002	0,02
4	<i>IL10</i> rs1800896-C/C × <i>LPL</i> rs320-G/G	3	3,6	0	0,0	25,2 (1,29-493,0)	0,001	0,04
5	<i>LPL</i> rs320-G/G × <i>SLC7A11</i> rs7674870-G/G	4	4,8	1	0,3	10,9 (1,68-70,1)	0,002	0,04
6	<i>EPHX1</i> rs1051740-C/C × <i>CYP2E1</i> rs3813867-G/C	3	3,6	0	0,0	24,2 (1,24-472,9)	0,001	0,04
7	<i>CYP2E1</i> rs3813867-G/C × <i>SLC7A11</i> rs7674870-A/A	5	6,0	2	0,7	8,96 (1,71-47,04)	0,002	0,04
8	<i>GCLM</i> rs3827715-T/C × <i>GGT5</i> rs8140505-G/G	5	7,6	1	0,4	13,50 (2,17-83,9)	0,0003	0,02

¹ Отношение шансов и 95% доверительный интервал;

² Уровень значимости ассоциации сочетания генотипов с риском развития клинической формы панкреатита.

Таким образом, генетическая предрасположенность к алкогольно-алиментарной и билиарной формам острого панкреатита определяется неравнозначным влиянием полиморфных вариантов различных классов генов, включающих гены ферментов метаболизма глутатиона, антиоксидантной системы, биотрансформации ксенобиотиков и известных генов-кандидатов панкреатита. Результаты моделирования генно-средовых и межгенных взаимодействий показали, что в детерминации предрасположенности к различным формам панкреатита принимают участие как средовые факторы (главным образом, дефицит в рационе белка и курение), так и полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита и гены ферментов метаболизма глутатиона, однако вклад каждой группы исследованных генов в детерминацию отдельных клинических форм панкреатита существенно варьировал.

Глава 6. АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ, ОСЛОЖНЕНИЯМИ И ИСХОДАМИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

6.1. Ассоциации полиморфных вариантов генов с клиническими формами и тяжестью течения острого панкреатита

Оценка взаимосвязи вариабельности генов с клиническими проявлениями и течением многофакторных заболеваний необходима не только для более глубокого понимания причастности полиморфных генов к молекулярным механизмам этиопатогенеза болезни, но и для выяснения особенностей их фенотипического действия на различные органы и системы, а также вовлеченности генов в прогрессирование патологии и развитие осложнений (Полоников А.В., 2006; Janssens and van Duijn, 2008; Han I.W. et al., 2020). Выявление клинически значимых генетических маркеров позволит прогнозировать особенности течения и исходы болезни, риск развития осложнений, а на их основе персонализировать терапию каждого конкретного больного посредством выбора максимально эффективного и безопасного способа лечебной коррекции болезни и профилактики осложнений (Di Sanzo et al., 2017; Ala-Korpela and Holmes, 2020; Han I.W. et al., 2020).

С целью оценки потенциальной вовлеченности исследуемых полиморфных вариантов генов в формирование деструктивно-некротических изменений поджелудочной железы при остром панкреатите нами были исследованы ассоциации SNPs с риском развития отечной формы панкреатита и панкреонекроза в дизайне случай-контроль. Из-за малочисленности группы больных с ОБП для увеличения статистической мощности анализ проводился в объединенной выборке пациентов с острым панкреатитом. На рисунке 9 представлена схема, отражающая установленные статистически значимые ассоциации исследуемых полиморфных локусов

генов с риском развития отечной и некротической форм острого панкреатита. Установлено, что в формировании предрасположенности к развитию только отечной формы острого панкреатита принимают участие шесть полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона (в скобках представлены генотипы/аллели, увеличивающие риск отечной формы ОП): rs606548 *GCLC* (аллель T, $P=0,007$), rs6088660 *GSS* (генотип C/C, $P=0,04$), rs4820599 *GGT1* (генотип A/A, $P=0,02$), rs2275984 *GGT5* (аллель C, $P=0,02$), rs11546155 (генотип G/G, $P=0,018$) и rs6119534 (генотип C/T, $P<0,0001$) гена *GGT7*, три SNPs генов-кандидатов ОП rs708272 *CETP* (генотипы G/G-A/A, $P=0,003$), rs6580502 *SPINK1* (генотип T/T, $P=1,0\times 10^{-4}$) и rs1800896 *IL10* (генотипы T/T-T/C, $P=0,004$), а также полиморфизм rs1799930 гена ФБК *NAT2* (аллель A, $P=0,038$). Риск развития панкреонекроза определялся полиморфными вариантами следующих генов (в скобках представлены генотипы, увеличивающие риск панкреонекроза): rs12524494 (генотип A/G, $P=0,02$) и rs648595 (генотип G/T, $P=0,03$) гена *GCLC*, rs1048943 (генотип C/C, $P=0,008$) гена *CYP1A1* и rs1800795 (генотип G/C, $P=0,01$) гена *IL6*. Общими генами предрасположенности к ОП были следующие полиморфные варианты: rs10273639 *PRSS1* (генотип C/C, $P=0,002$ для отечного ОП; $P=0,028$ для панкреонекроза), rs213950 *CFTR* (генотип G/G, $P=0,03$ для отечного ОП; $P=0,004$ для панкреонекроза), rs55754655 *AOX1* (генотип A/A, $P=0,02$ для отечного ОП; $P=0,01$ для панкреонекроза) и rs1045642 *ABCB1* (генотипы T/T-C/T, $P=0,009$ для отечного ОП; $P=0,003$ для панкреонекроза). Все выявленные ассоциации SNPs с клинико-морфологическими формами острого панкреатита не зависели от пола и возраста пациентов (в моделях множественной регрессии учитывалась поправка на указанные кофакторы). С клинической точки зрения представлялось важным выявление генетических маркеров, увеличивающих риск развития панкреонекроза у больных с ОП на момент поступления в стационар, мы проанализировали ассоциации исследуемых полиморфных локусов генов с риском развития

панкреонекроза, используя данные только больных ОП. В результате было установлено, что полиморфные локусы rs606548 (генотип C/C, OR=3,34, 95%CI 1,29-8,66, $P=0,007$) и rs648595 (генотип G/T, OR=1,56, 95%CI 1,04-2,36, $P=0,03$) гена *GCLC*, rs6088660 *GSS* (генотипы C/T-T/T, OR=2,01, 95%CI 1,33-3,04, $P=8,0\times 10^{-4}$), rs4820599 *GGT1* (аллель G, OR=1,48, 95%CI 1,01-2,17, $P=0,04$), rs11546155 *GGT7* (аллель A, OR=1,92, 95%CI 1,22-3,03, $P=0,004$), rs38420 *GGCT* (генотипы G/G-A/A, OR=1,58, 95%CI 1,03-2,43, $P=0,036$), rs213950 *CFTR* (генотип G/G-A/A, OR=1,54, 95%CI 1,05-2,28, $P=0,028$) являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза.

Выявленные ассоциации также не зависели от пола и возраста пациентов. Анализ ассоциации полиморфных локусов генов со степенью тяжести острого панкреатита (легкая, средняя и тяжелая степени) осуществлялся в группе пациентов с ОП посредством оценки девяти полных таблиц сопряженности (3×3) и теста χ^2 Пирсона ($df=4$). В таблице 49 представлены сводные данные по установленным статистически значимым ассоциациям исследуемых SNPs со степенью тяжести ОП. В отношении генов ферментов метаболизма глутатиона установлено, что частота генотипа GG rs1801310 *GSS* была наименьшей у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита, в сравнении с пациентами, у которых диагностированы другие степени тяжести болезни. Кроме того, генотип T/T rs6119534 *GGT7* более чем в пять раз чаще встречался среди пациентов с тяжелой формой в сравнении с другими клиническими вариантами проявления болезни. В сравнении с легкой формой ОП у пациентов с тяжелым панкреатитом наблюдалось двукратное увеличение частоты генотипа A/A rs2069812 гена *IL5*. Для больных с тяжелым течением ОП также была характерна более высокая частота генотипа G/C и низкая частота генотипа C/C SNP rs1800795 гена *IL6*.

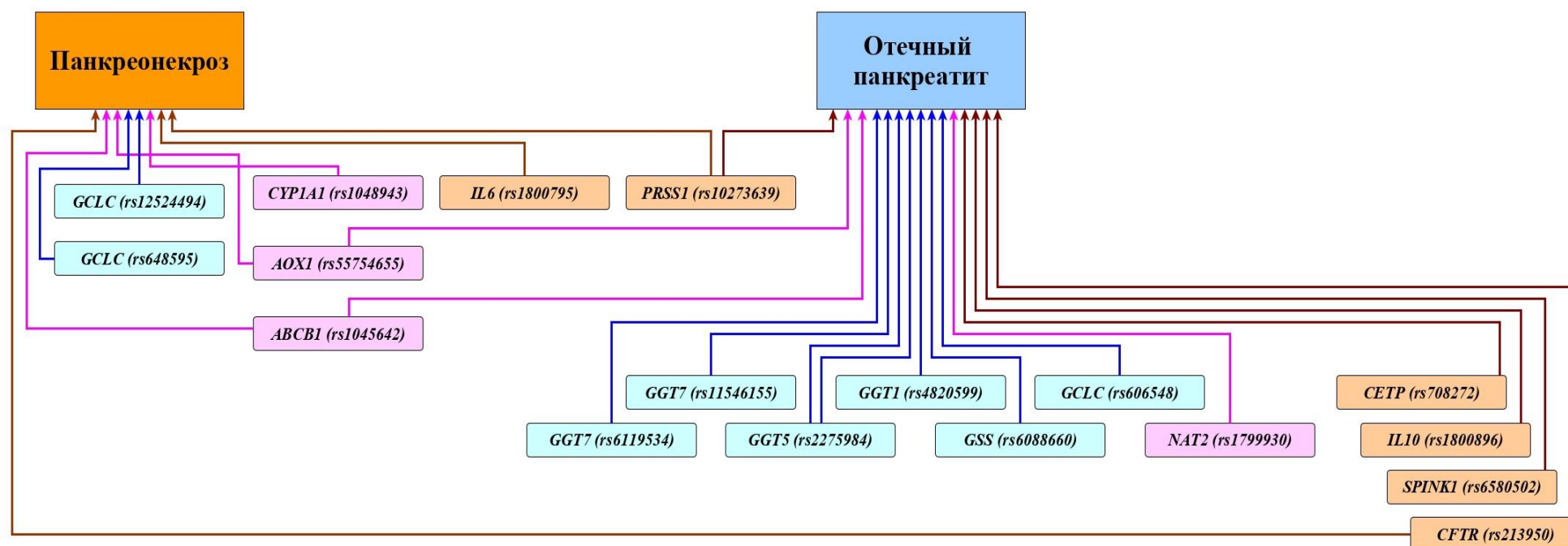


Рисунок 9 - Сводная схема, отражающая установленные ассоциации исследуемых SNPs генов с риском развития отечного панкреатита и панкреонекроза

Светло-коричневым цветом (надписи и стрелки) выделены полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита; розовым цветом выделены полиморфизмы генов ферментов АОС и ФБК; голубым цветом выделены полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона (характеристика ассоциаций представлена в тексте).

Таблица 49 - Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов генов со степенью тяжести острого панкреатита

Ген (SNP ID)	Генотипы	Степени тяжести острого панкреатита						<i>P</i> *
		Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень		
		п	%	п	%	N	%	
<i>IL5</i> (rs2069812)	AA	22	8,7	9	5,2	19	16,0	0,02
	AG	124	48,8	79	45,4	50	42,0	
	GG	108	42,5	86	49,4	50	42,0	
<i>IL6</i> (rs1800795)	GG	83	32,7	53	30,5	42	35,3	0,05
	GC	113	44,5	92	52,9	64	53,8	
	CC	58	22,8	29	16,7	13	10,9	
<i>NAT2</i> (rs1799930)	GG	115	45,3	99	56,9	59	50,0	0,009
	GA	115	45,3	53	30,5	53	44,9	
	AA	24	9,4	22	12,6	6	5,1	
<i>CYP1A1</i> (rs1048943)	TT	236	93,7	153	89,0	100	84,7	0,02
	TC	16	6,3	16	9,3	14	11,9	
	CC	0	0,0	3	1,7	4	3,4	
<i>CYP2E1</i> (rs3813867)	GG	239	94,1	162	93,1	112	94,9	0,05
	GC	14	5,5	12	6,9	3	2,5	
	CC	1	0,4	0	0,0	3	2,5	
<i>GSS</i> (rs1801310)	GG	81	32,8	71	42,0	29	24,8	0,01
	GA	132	53,4	69	40,8	71	60,7	
	AA	34	13,8	29	17,2	17	14,5	
<i>GGT7</i> (rs6119534)	CC	35	19,6	31	28,2	16	20,5	0,03
	CT	142	79,3	79	71,8	58	74,4	
	TT	2	1,1	0	0,0	4	5,1	
* <i>P</i> –уровень значимости связи SNP со степенью тяжести острого панкреатита, тест χ^2 Пирсона (<i>df</i> =4).								

Хотя установлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов SNP rs1799930 гена *NAT2* между группами пациентов с различными степенями тяжести ОП, тем не менее, характерных трендов в изменении частот генотипов от легкого до тяжелого течения болезни не наблюдалось. Напротив, в отношении других генов ФБК, а именно *CYP1A1* (rs1048943) и *CYP2E1* (rs3813867) установлена отчетливая тенденция в

накоплении генотипов с вариантными аллелями по мере утяжеления клинической картины острого панкреатита. Статистически значимых различий в распределении частот генотипов других исследованных полиморфных вариантов генов в зависимости от степени тяжести ОП не установлено.

6.2. Связь полиморфных вариантов генов с изменениями лабораторных показателей при остром панкреатите

Исследование промежуточных фенотипов, патогенетически связанных с развитием заболевания и зачастую демонстрирующих более сильную, чем фенотип болезни, связь с ДНК-маркерами (Goldman and Ducci, 2007; Han I. W., 2020), является одним из важных методологических подходов к оценке вовлеченности тестируемых генов в конкретные механизмы развития патологии на клеточном, биохимическом и метаболическом уровнях. Для острого панкреатита промежуточными патогенетически значимыми фенотипами являются уровень лейкоцитов крови и уровень амилазы крови. Кроме того, в рамках настоящего исследования нам представлялось важным изучить параметры про- (уровень активных форм кислорода) и антиоксидантного (уровень глутатиона в крови) статуса, которые также имеют патогенетическое значение в развитии острого панкреатита (Armstrong A. et al., 2013, 2018; Pérez P. et al., 2015).

Нами были исследованы связи полиморфных вариантов генов с промежуточными фенотипами острого панкреатита: уровнем окисленного глутатиона (GSSG), уровнем активных форм кислорода (ROS), уровнем амилазы и лейкоцитов в крови. Учитывая тот факт, что 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-квантилях. Оценивали влияние исследуемых полиморфных локусов на нормализованные количественные показатели, используя метод линейного регрессионного анализа. Результаты представлены в таблице 50.

Установлено влияние полиморфных вариантов генов каталитической и модифицирующей субъединиц глутаматцистеинлигазы с уровнем окисленного глутатиона в крови. Наиболее низкие значения GSSG установлены для генотипов C/A rs7517826 и G/A rs41303970 гена *GCLM* (модель сверхдоминирования), а также генотипа T/T rs648595 гена *GCLC* (рецессивная модель). Генотипы T/T rs10273639 *PRSS1*, A/G rs213950 *CFTR*, A/A rs2069812 *IL5*, G/G rs1800795 *IL6*, A/A rs1799930 *NAT2*, а также G/A rs17883901 *GCLC* ассоциировались с наиболее высокими значениями активных форм кислорода (ROS) в крови. Генотип T/T rs320 *LPL* и, особенно, генотип C/C rs3813867 *CYP2E1* характеризовались повышенным уровнем лейкоцитов в крови пациентов с острым панкреатитом. Кроме того, носители генотипов четырех ферментов метаболизма глутатиона, таких как G/A rs1801310 *GSS*, A/G rs5760489 *GGT1*, T/T rs2275984 *GGT5* и A/A rs11546155 *GGT7*, имели наиболее высокий уровень лейкоцитов крови в сравнении с альтернативными генотипами. Наиболее высокие значения амилазы крови наблюдались у носителей генотипов T/T rs320 *LPL*, G/G rs4902346 *GPX2* (почти четырехкратное увеличение амилазы крови в сравнении с альтернативными генотипами!) и T/T rs2275984 *GGT5*. В отношении других исследованных нами генов не были установлены статистически значимые влияния генотипов на данные количественные показатели крови пациентов с острым панкреатитом.

Таблица 50 - Установленные связи исследованных полиморфных вариантов генов с количественными показателями крови больных ОП

Ген (SNP ID)	Генотипы	Окисленный глутатион			Активные формы кислорода			Лейкоциты			Амилаза		
		Me	Q1/Q3 ¹	P ²	Me	Q1/Q3 ¹	P ²	Me	Q1/Q3 ¹	P ²	Me	Q1/Q3 ¹	P ²
1	2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<i>PRSS1</i> (rs10273639)	T/T	5,41	2,38/8,51	0,87	3,84	2,35/4,73	0,008^{AD}	7,80	6,50/12,40	0,78	139,0	83,5/219,0	0,79
	T/C	3,49	2,81/10,41		2,52	1,90/3,65		8,10	6,70/13,20		142,0	72,0/248,0	
	C/C	6,43	3,97/9,42		2,30	1,80/2,81		8,80	6,70/12,70		165,5	91,5/287,0	
<i>CFTR</i> (rs213950)	A/A	3,38	2,50/5,41	0,24	3,55	1,82/4,26	0,03^{OD}	8,80	6,50/14,40	0,66	113,5	80,0/167,0	0,22
	A/G	6,22	3,26/9,49		2,46	1,90/3,21		8,80	6,60/13,20		164,0	84,0/310,0	
	G/G	7,50	3,16/10,93		3,37	2,35/3,92		8,00	6,75/12,25		182,0	84,0/264,0	
<i>IL5</i> (rs2069812)	A/A	3,16	1,83/3,78	0,41	3,68	2,62/4,73	0,007^{AD}	12,80	6,50/15,20	0,39	168,0	96,0/243,0	0,70
	A/G	5,92	2,50/10,61		2,81	1,82/3,92		8,30	6,60/12,40		165,5	87,0/246,0	
	G/G	6,23	3,49/9,95		2,32	1,98/3,39		8,00	6,70/12,35		140,0	80,0/264,0	
<i>IL6</i> (rs1800795)	G/G	3,80	2,81/8,51	0,96	3,59	2,44/4,61	0,0004^D	8,60	6,55/13,10	0,37	128,5	81,0/245,0	0,45
	G/C	5,93	3,11/9,49		2,31	1,80/2,96		8,90	6,75/12,90		169,0	98,0/294,0	
	C/C	6,30	3,29/10,41		2,18	1,60/3,69		7,95	6,50/10,80		123,0	86,0/218,0	
<i>LPL</i> (rs320)	T/T	6,10	3,26/10,87	0,32	2,62	1,78/3,65	0,43	9,30	6,70/14,40	0,01^{AD}	168,0	86,0/321,0	0,03^D
	T/G	5,35	2,50/8,51		2,95	2,02/4,26		7,90	6,50/11,80		120,0	70,0/218,5	
	G/G	2,23	0,63/6,37		2,43	2,33/2,74		7,90	6,60/9,85		102,0	95,0/137,5	

Продолжение таблицы 50

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
NAT2 (rs1799930)	G/G	3,64	1,89/10,18	0,59	2,71	2,25/3,38	0,04^R	8,70	6,80/12,30	0,87	168,0	87,0/264,0	0,16
	G/A	6,40	5,00/9,88		2,25	1,80/3,69		8,00	6,40/13,90		114,0	76,0/244,0	
	A/A	6,50	5,35/7,65		3,87	2,49/5,25		9,50	7,00/12,40		271,0	164,0/424,0	
CYP2E1 (rs3813867)	G/G	6,23	2,81/10,41	0,77	2,52	1,98/3,65	0,79	8,70	6,70/12,80	0,0008^R	154,5	81,5/256,0	0,68
	G/C	4,59	4,12/7,09		2,60	1,53/3,92		6,90	6,30/7,80		219,0	114,0/241,0	
	C/C	9,49	9,49/9,49		2,04	2,04/2,04		17,40	17,10/19,10		244,0	244,0/244,0	
GPX2 (rs4902346)	A/A	4,21	2,50/9,49	0,99	2,57	2,02/3,65	0,48	8,00	6,70/12,80	0,95	141,0	81,0/243,0	0,0005^R
	A/G	5,75	3,11/9,35		2,77	2,15/4,24		8,50	6,60/12,60		164,0	87,0/280,0	
	G/G	5,93	5,93/5,93		1,78	1,78/1,78		8,85	7,00/12,30		544,0	313,0/1502,0	
GCLM (rs7517826)	C/C	6,35	3,56/9,49	0,02^{OD}	2,51	2,04/3,84	0,60	8,70	6,90/12,30	0,45	97,0	72,0/279,0	0,58
	C/A	3,11	1,83/4,12		2,73	1,25/3,68		7,60	6,50/12,90		169,0	92,0/472,0	
	A/A	7,50	3,26/11,92		2,62	1,73/3,69		7,00	6,45/10,85		220,0	98,0/300,0	
GCLM (rs41303970)	G/G	6,76	5,41/9,49	0,007^{OD}	2,35	2,04/3,52	0,94	8,60	6,70/12,60	0,89	161,0	86,0/241,0	0,96
	G/A	2,23	0,70/4,59		2,88	2,52/3,16		8,50	6,60/14,40		157,5	78,5/290,0	
	A/A	9,35	9,35/9,35		-	-		7,20	5,90/9,90		226,0	142,0/310,0	
GCLC (rs648595)	G/G	10,51	3,83/12,41	0,04^R	3,59	2,26/4,22	0,47	7,95	6,60/12,10	0,92	164,0	92,0/244,0	0,81
	G/T	4,59	3,16/8,51		2,32	1,60/3,39		8,20	6,60/12,90		168,0	87,0/300,0	
	T/T	4,61	2,03/8,08		2,73	2,18/3,65		7,90	6,60/12,60		148,0	84,0/280,0	

Продолжение таблицы 50

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>GCLC</i> (rs17883901)	G/G	5,93	3,11/10,41	0,75	2,52	1,98/3,69	0,04^D	8,80	6,70/12,80	0,82	164,0	85,0/272,0	0,84
	G/A	5,74	2,89/8,50		5,00	1,19/5,25		7,80	6,40/12,35		96,0	68,0/195,0	
	A/A	3,29	3,29/3,29		2,18	2,18/2,18		8,30	6,70/9,90		-	-	
<i>GSS</i> (rs1801310)	G/G	6,22	3,56/11,92	0,49	2,44	1,73/3,52	0,32	7,50	6,50/11,80	0,0005^D	167,0	86,0/280,0	0,93
	G/A	5,00	2,38/8,62		2,57	2,06/3,81		9,10	6,75/15,00		164,0	81,0/248,0	
	A/A	3,29	2,50/9,35		2,81	2,35/4,73		7,90	6,60/11,20		103,0	83,0/338,0	
<i>GGT1</i> (rs5760489)	A/A	5,41	2,86/10,61	0,79	2,52	2,04/3,69	0,33	7,50	6,60/10,20	0,003^{OD}	114,0	68,0/220,0	0,59
	A/G	5,93	3,83/7,09		2,56	1,78/3,32		9,90	6,90/14,80		182,0	92,0/279,0	
	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	
<i>GGT5</i> (rs2275984)	T/T	5,48	2,23/10,41	0,65	2,97	2,04/3,82	0,44	8,80	6,80/12,80	0,009^R	169,0	92,0/486,0	0,01^D
	T/C	4,12	3,11/8,51		2,56	2,03/3,81		7,80	6,50/12,40		153,0	83,5/230,5	
	C/C	6,43	2,86/10,61		2,25	1,94/3,09		6,90	5,90/8,20		92,0	66,0/114,0	
<i>GGT7</i> (rs11546155)	G/G	6,35	2,86/9,49	0,83	2,68	2,02/3,69	0,51	7,80	6,50/11,80	0,03^D	148,0	81,0/ 244,0	0,20
	G/A	5,35	3,56/10,93		2,39	1,50/4,63		9,85	6,90/13,90		166,5	86,0/ 310,5	
	A/A	4,61	3,29/5,93		1,98	1,78/2,18		10,60	9,05/12,15		534,0	534,0/ 534,0	

¹ медианы и 25%/76% квартили показателей крови у носителей различных генотипов;

²уровень статистической значимости связи SNP с нормализованными показателями крови (линейный регрессионный анализ).

R – рецессивная модель, D – доминантная модель, OD – модель сверхдоминирования, AD – аддитивная модель.

6.3. Ассоциации полиморфных вариантов генов с возрастом манифестации острого панкреатита, риском развития осложнений и смертельного исхода на фоне заболевания

Прогнозирование вероятности риска развития осложнений и летального исхода при остром панкреатите на ранних стадиях развития патологического процесса на основе оценки ДНК-маркеров открывает возможности выбора оптимальных и персонализированных подходов к лечению пациента и профилактике осложнений. В этой связи нам представлялось важным установить клинически значимые генетические маркеры, на основании которых можно прогнозировать осложнения острого панкреатита. С помощью непараметрического дисперсионного анализа нами были проанализированы влияния полиморфизмов исследуемых генов на возраст манифестации острого панкреатита – ни по одному из изучаемых ДНК-маркеров не было установлено статистической взаимосвязи ($P > 0,05$) (данные не представлены).

В группе пациентов с острым панкреатитом нами были проанализированы ассоциации исследуемых SNPs генов с риском развития гнойных и воспалительных осложнений, таких как инфицированный панкреонекроз, гнойный парапанкреатит, перипанкреатический инфильтрат и перитонит, развивающихся у отдельных пациентов с острым панкреатитом. На рисунке 10 представлена схема, суммирующая выявленные ассоциации исследуемых полиморфных генов с риском развития данных осложнений. В формировании риска развития перипанкреатического инфильтрата принимали участие пять полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона: rs761142 *GCLC* (генотип A/A, OR=1,70, 95%CI 1,12-2,59, $P=0,01$), rs3827715 (генотип T/C, OR=1,60, 95%CI 1,05-2,44, $P=0,028$) и rs7517826 (генотип C/A, OR=1,96, 95%CI 1,27-3,05, $P=0,002$) гена *GCLM*, rs4820599 (генотипы A/G-G/G, OR=1,67, 95%CI 1,07-2,60, $P=0,02$) и rs5760489 (генотип A/G, OR=1,54, 95%CI 1,01-2,34, $P=0,04$) гена *GGT1*, а

также SNP rs1800896 *IL10* (аллель С, OR=1,57, 95%CI 1,19-2,08, $P=0,001$). Полиморфный вариант rs5760489 гена *GGT1* также ассоциировался с риском развития гнойного парапанкреатита (генотипы А/Г-Г/Г, OR=2,00, 95%CI 1,26-3,20, $P=0,003$) и ферментативного перитонита (аллель Г, OR=1,54, 95%CI 1,08-2,18, $P=0,018$), в то время как SNP rs4820599 (аллель Г, OR=1,57, 95%CI 1,04-2,37, $P=0,036$) данного гена *GGT1* оказывал влияние на риск развития гнойного парапанкреатита. С развитием гнойного парапанкреатита также ассоциировались три полиморфных варианта ГФМГ rs6119534 *GGT7* (генотип Т/Т, OR=7,99, 95%CI 1,35-47,18, $P=0,017$), rs6088660 *GSS* (аллель Т, OR=1,62, 95%CI 1,14-2,29, $P=0,007$) и rs5760492 *GGT1* (генотипы Г/А-А/А, OR=2,46, 95%CI 1,27-4,78, $P=0,005$), а также rs3813867 *CYP2E1* (генотип С/С, OR=17,48, 95%CI 1,66-183,73, $P=0,009$), rs1800795 *IL6* (генотипы Г/Г-Г/С, OR=2,26, 95%CI 1,16-4,42, $P=0,01$) и rs320 *LPL* (аллель Т, OR=1,56, 95%CI 1,08-2,24, $P=0,015$). SNP rs5760492 гена *GGT1* также был ассоциирован с риском развития инфицированного панкреонекроза (генотипы Г/А-А/А, OR=2,07, 95%CI 1,08-3,97, $P=0,02$) и ферментативного перитонита (аллель А, OR=2,16, 95%CI 1,23-3,78, $P=0,005$). SNPs rs320 *LPL* (аллель Т, OR=1,52, 95%CI 1,04-2,24, $P=0,028$) и rs3813867 *CYP2E1* (генотип С/С, OR=20,62, 95%CI 2,03-209,46, $P=0,005$) также были ассоциированы с риском развития инфицированного панкреонекроза. Полиморфизм rs3813867 (аллель Г, OR=4,29, 95%CI 1,03-17,78, $P=0,01$) гена *CYP2E1* также повышал риск развития ферментативного перитонита у больных ОП. С риском развития инфицированного панкреонекроза, кроме упомянутых выше SNPs rs5760492 *GGT1*, rs3813867 *CYP2E1* и rs320 *LPL*, были ассоциированы полиморфные варианты rs11546155 (генотипы Г/А-А/А, OR=1,82, 95%CI 1,06-3,12, $P=0,03$) гена *GGT7*, rs2275984 (генотипы Т/Т-Т/С, OR=4,86, 95%CI 1,15-20,52, $P=0,007$) гена *GGT5*

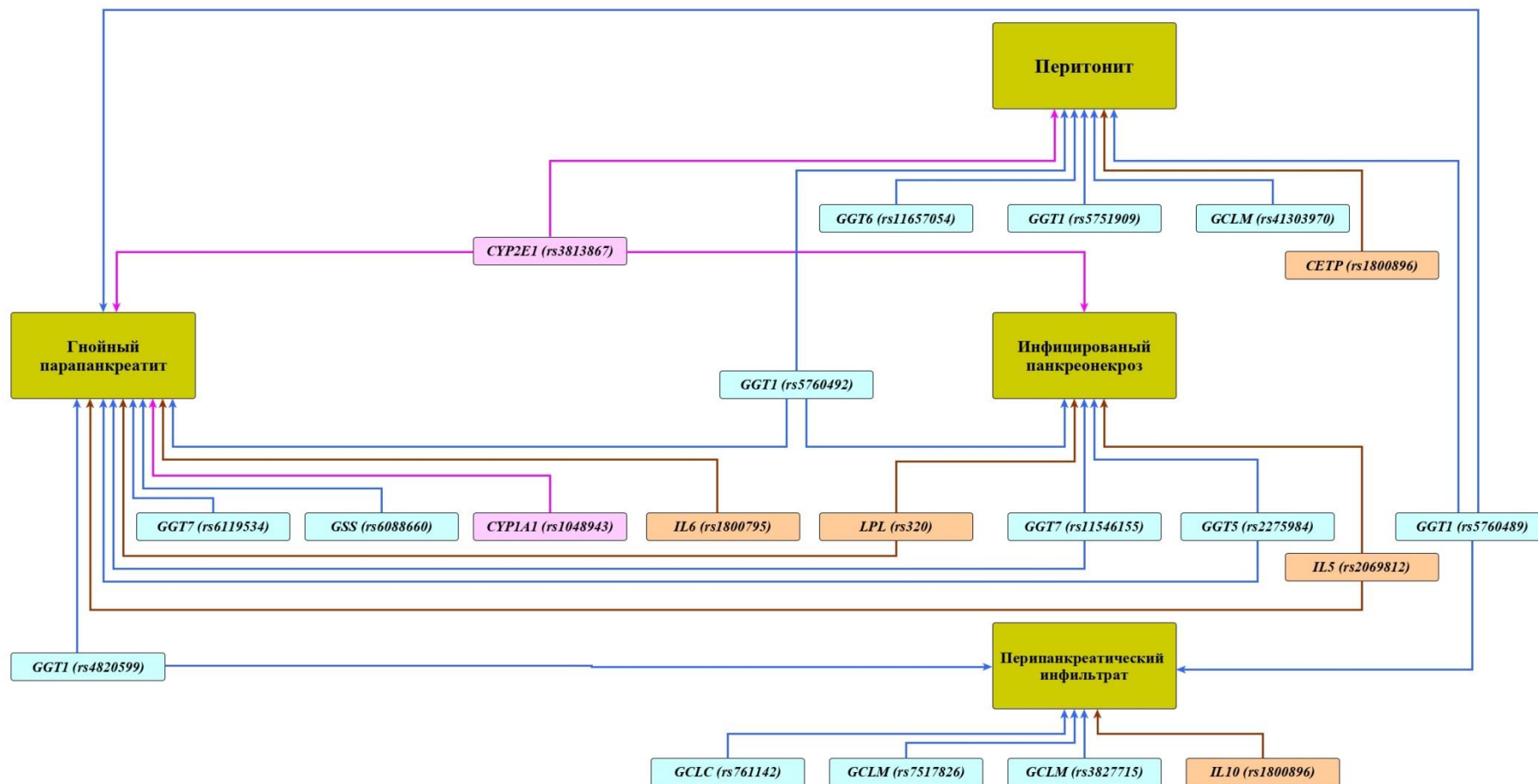


Рисунок 10 - Ассоциации исследуемых полиморфных генов с риском развития гнойных и воспалительных осложнений острого панкреатита (Светло-коричневым цветом (надписи и стрелки) выделены полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита; розовым цветом выделены полиморфизмы генов ферментов АОС и биотрансформации ксенобиотиков; голубым цветом выделены полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона)

и SNP rs2069812 (генотип A/A, OR=2,77, 95%CI 1,45-5,29, $P=0,003$) гена *IL5*, который также был ассоциирован с риском развития гнойного парапанкреатита (генотип A/A, OR=2,69, 95%CI 1,42-5,11, $P=0,004$). Вероятность риска возникновения ферментативного перитонита определялась (кроме упомянутых выше rs3813867 *CYP2E1*, rs5760492 *GGT1* и rs5760489 *GGT1*) полиморфными вариантами генов rs41303970 (генотип G/A, OR=1,58, 95%CI 1,02-2,45, $P=0,04$) гена *GCLM*, rs5751909 (аллель A, OR=2,20, 95%CI 1,45-3,33, $P=2,0 \times 10^{-4}$) гена *GGT1*, rs11657054 (аллель G, OR=1,50, 95%CI 1,03-2,18, $P=0,036$) гена *GGT6* и rs708272 (генотипы G/A-A/A, OR=2,08, 95%CI 1,31-3,31, $P=0,001$) гена *CETP*.

На рисунке 11 представлена схема, суммирующая выявленные ассоциации исследуемых полиморфных генов с риском развития аррозивного кровотечения, дигестивного свища и псевдокисты при остром панкреатите.

Установлено, что предрасположенность к аррозивному кровотечению ассоциирована с SNPs ГФМГ: rs17883901 (генотип G/A, OR=6,20, 95%CI 1,33-28,81, $P=0,03$) гена *GCLC*, rs4820599 (генотип G/G, OR=17,80, 95%CI 2,82-112,46, $P=0,01$) и rs5760489 (генотип G/G, OR=4,15, 95%CI 2,13-93,86, $P=0,017$) гена *GGT1*, rs11546155 (генотип A/A, OR=20,16, 95%CI 1,82-223,37, $P=0,05$) гена *GGT7*, а также SNPs rs1800795 (аллель G, OR=5,47, 95%CI 1,14-26,30, $P=0,01$) гена *IL6* и rs7674870 (генотип A/A, OR=5,98, 95%CI 1,14-31,30, $P=0,02$) гена *SLC7A11*. SNP rs1800795 (генотип G/C, OR=1,85, 95%CI 1,17-2,91, $P=0,007$) гена *IL6* также был ассоциирован с повышенным риском развития псевдокисты ПЖ, в то время как SNP rs7674870 (генотип A/A, OR=9,49, 95%CI 1,05-85,94, $P=0,02$) гена *SLC7A11* был связан с повышенным риском формирования свища ПЖ у больных острым панкреатитом.

Повышенный риск формирования свища поджелудочной железы также был связан с влиянием полиморфных вариантов генов rs6088660 (аллель T, OR=4,54, 95%CI 1,19-17,33, $P=0,02$) *GSS* и rs2069812 (генотип A/A, OR=8,85, 95%CI 1,36-57,82, $P=0,04$) *IL5*.

Установлено, что предрасположенность к формированию псевдокисты поджелудочной железы на фоне острого панкреатита кроме полиморфных вариантов rs1800795 гена *IL6* и rs1800896 (аллель T, OR=1,50, 95%CI 1,07-2,11, $P=0,018$) гена *IL10*, ассоциирована с тремя SNPs генов ферментов метаболизма глутатиона rs41303970 (аллель G, OR=1,61, 95%CI 1,07-2,43, $P=0,018$) гена *GCLM*, rs648595 (аллель G, OR=1,47, 95%CI 1,01-2,13, $P=0,04$) гена *GCLC* и rs2275984 (генотипы T/T-C/C, OR=1,65, 95%CI 1,01-2,70, $P=0,04$) гена *GGT5*, а также тремя SNPs генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков rs1048943 (аллель C, OR=2,10, 95%CI 1,25-3,55, $P=0,007$) гена *CYP1A1*, rs1799930 (аллель G, OR=1,46, 95%CI 1,03-2,08, $P=0,03$) гена *NAT2* и rs1051740 (генотипы T/C-C/C, OR=1,79, 95%CI 1,13-2,82, $P=0,01$) гена *EPHX1*.

В связи с тем, что деструктивные формы острого панкреатита характеризуются высокими показателями смертности пациентов от развивающихся осложнений и полиорганной недостаточности нами был проведен анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов генов с риском смертельного исхода.

Высокая вероятность смертельного исхода была связана с носительством четырех полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона rs1801310 (генотип G/A, OR=6,76, 95%CI 1,51-30,38, $P=0,002$) и rs6088660 (генотип C/T, OR=4,01, 95%CI 1,24-13,04, $P=0,01$) гена *GSS*, rs2551715 (генотип C/T, OR=3,29, 95%CI 1,03-10,50, $P=0,03$) гена *GSR* и rs5760489 (генотипы A/A-G/G, OR=7,84, 95%CI 1,01-60,95, $P=0,009$) гена *GGT1*, а также двух трансмембранных транспортеров ксенобиотиков SNP rs1045642 (генотип T/T, OR=2,97, 95%CI 1,04-8,52, $P=0,04$) гена *ABCB1* и rs7674870 (генотипы A/A-G/G, OR=4,39, 95%CI 1,22-15,78, $P=0,01$) гена *SLC7A11*.

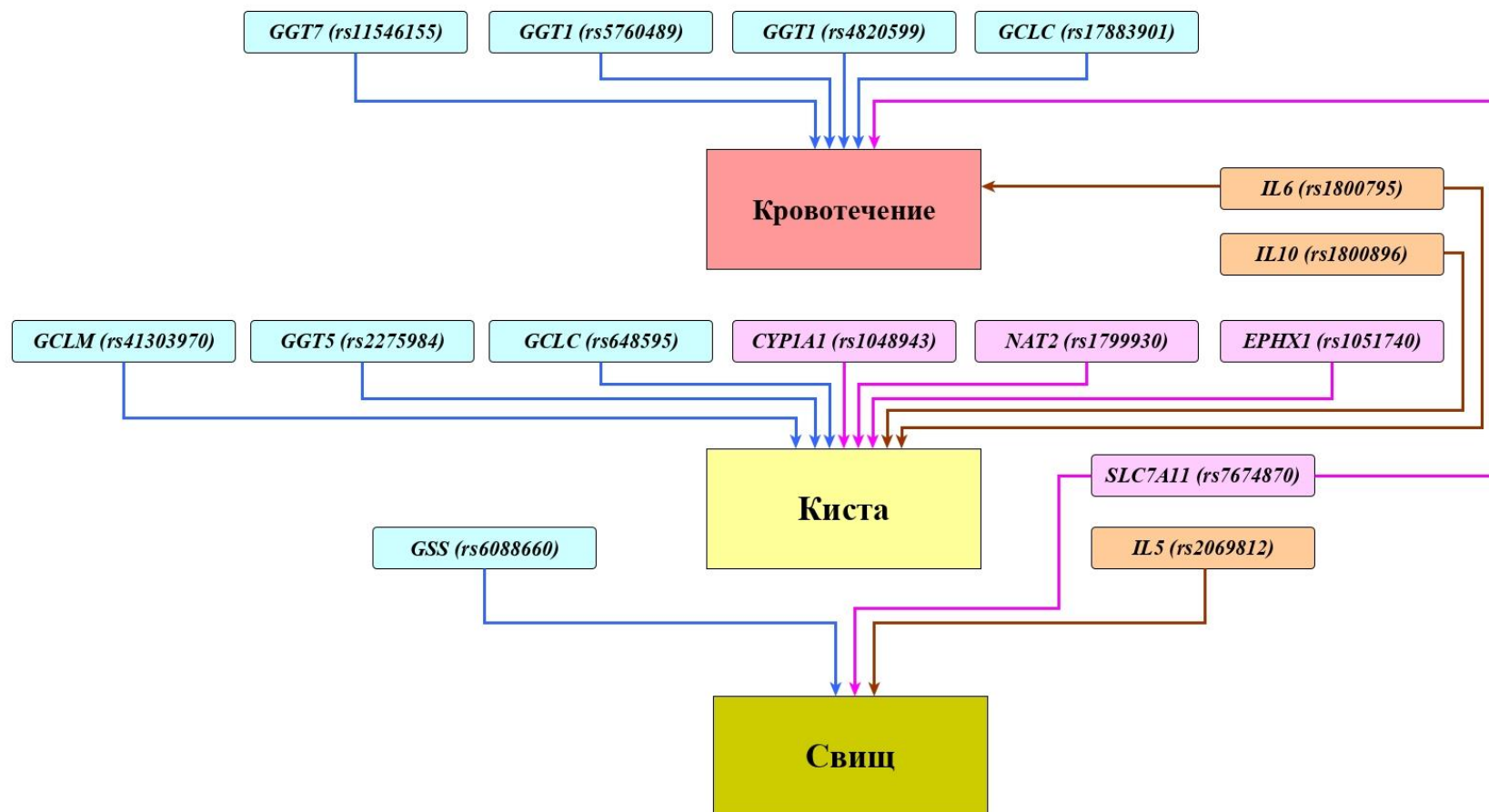


Рисунок 11 - Ассоциации исследуемых полиморфных генов с риском развития осложнений ПЖ при остром панкреатите (Светло-коричневым цветом (надписи и стрелки) выделены полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита; розовым цветом выделены полиморфизмы генов ферментов АОС и биотрансформации ксенобиотиков; голубым цветом выделены полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона)

Глава 7. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ АННОТИРОВАНИЕ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ГЛУТАТИОНА И БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИХ ВОВЛЕЧЕННОСТИ В МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАНКРЕАТИТА

7.1. Анализ экспрессии исследуемых генов в тканях поджелудочной железы

В настоящее время функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов, особенно тех, которые расположены в некодирующих участках генома, становится востребованной и популярной биоинформатической методологией, позволяющей приблизиться к более глубокому пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе выявляемых гено-фенотипических взаимосвязей (Karchin A. et al., 2009; Niu K. et al., 2019). Однако перед тем как приступить к функциональному аннотированию полиморфных вариантов генов, нам представлялось важным оценить экспрессию исследуемых генов в тканях поджелудочной железы и проанализировать корреляции между уровнями их транскрипционной активности (Приложение Е). Для реализации поставленной задачи нами были использованы ресурсы TCGA базы данных Pancreatic Expression Database (PED, <http://www.pancreasexpression.org:9000/>). При этом мы использовали набор данных транскриптомного анализа, проведенного в тканях поджелудочной железы, полученных от здоровых индивидов. Полнотранскриптомная база данных использовалась нами для выкопировки экспрессионного профиля исследуемых нами генов. Мы выражаем благодарность Jacek Marzec (Barts Cancer Institute, Лондон) за помощь в получении доступа к данным PED по транскриптомному профилю пациентов.

Таблица 51 - Матрица парных корреляций между экспрессионными профилями исследуемых генов в тканях ПЖ в норме

Ген	ABCB1	AOX1	CETP	CYP1A1	CYP2E1	EPHX1	GCLC	GCLM	GGCT	GGT1	GGT5	GGT6	GGT7	GPX2	GSR	GSS	GSTM1	GSTP1	GSTT1	IL10	IL1B	IL6	LPL	NAT2	NQO1	PRSS1	SLC7A11	SPINK1	TNF
ABCB1	1,00																												
AOX1	0,62	1,00																											
CETP	0,28	0,32	1,00																										
CYP1A1	0,11	0,21	0,11	1,00																									
CYP2E1	-0,18	-0,01	-0,04	0,16	1,00																								
EPHX1	0,08	0,32	0,02	0,06	0,16	1,00																							
GCLC	0,39	0,33	0,16	0,09	-0,18	0,00	1,00																						
GCLM	0,51	0,44	0,12	0,20	-0,14	0,08	0,45	1,00																					
GGCT	-0,35	-0,19	-0,15	0,09	-0,06	0,01	-0,06	-0,19	1,00																				
GGT1	0,16	0,20	-0,07	0,14	0,16	0,33	-0,02	0,08	0,02	1,00																			
GGT5	0,01	0,22	0,31	0,05	0,07	0,00	-0,16	-0,04	-0,17	0,33	1,00																		
GGT6	0,02	0,09	-0,31	0,08	0,22	0,27	-0,13	0,00	0,21	0,71	0,09	1,00																	
GGT7	0,10	0,02	-0,08	0,05	0,21	0,30	-0,11	-0,06	-0,23	0,16	-0,16	0,08	1,00																
GPX2	-0,08	-0,27	-0,34	-0,05	0,04	0,03	-0,03	-0,17	0,19	0,28	-0,09	0,53	0,07	1,00															
GSR	0,27	0,17	-0,22	0,03	-0,18	0,08	0,31	0,40	-0,08	0,23	-0,29	0,28	0,03	0,21	1,00														
GSS	-0,45	-0,55	-0,29	-0,04	-0,09	-0,12	-0,34	-0,36	0,50	-0,08	-0,26	0,04	0,10	0,23	-0,13	1,00													
GSTM1	-0,00	-0,01	0,07	-0,09	-0,02	-0,06	-0,08	-0,05	0,05	-0,00	0,03	-0,06	-0,07	-0,00	-0,04	-0,03	1,00												
GSTP1	-0,44	-0,26	-0,24	0,08	0,20	0,09	-0,26	-0,33	0,39	0,48	0,28	0,58	-0,06	0,41	-0,10	0,31	0,06	1,00											
GSTT1	-0,03	0,06	0,04	0,06	0,03	0,01	-0,05	-0,04	0,07	-0,08	-0,00	0,00	-0,00	0,03	-0,03	-0,03	0,06	0,03	1,00										
IL10	0,15	0,27	0,40	0,11	0,01	0,17	0,12	0,01	-0,05	0,16	0,40	-0,00	-0,21	-0,13	-0,12	-0,29	0,06	0,02	-0,03	1,00									
IL1B	-0,25	-0,15	-0,08	-0,01	0,01	-0,02	-0,26	-0,06	0,10	0,30	0,28	0,27	-0,16	0,17	-0,00	0,08	0,09	0,44	-0,02	0,05	1,00								
IL6	0,12	0,33	0,48	0,08	0,06	0,05	0,08	0,12	-0,02	0,07	0,40	-0,13	-0,18	-0,19	-0,11	-0,24	0,03	-0,02	0,06	0,49	0,15	1,00							
LPL	0,33	0,36	0,35	-0,08	-0,12	0,15	0,14	0,09	-0,22	-0,01	0,32	-0,08	-0,09	-0,15	-0,04	-0,28	0,09	-0,17	-0,07	0,35	-0,06	0,39	1,00						
NAT2	0,05	-0,14	-0,17	0,09	-0,03	-0,23	-0,00	-0,00	0,07	0,13	-0,12	0,24	-0,12	0,33	0,26	0,13	0,13	0,18	-0,04	-0,15	-0,00	-0,18	-0,05	1,00					
NQO1	-0,42	-0,43	-0,41	-0,05	0,06	-0,08	-0,22	-0,25	0,39	0,29	-0,01	0,52	-0,15	0,72	0,14	0,40	0,03	0,67	0,01	-0,07	0,38	-0,13	-0,25	0,37	1,00				
PRSS1	0,31	0,49	-0,16	0,05	0,18	0,30	0,08	0,11	-0,08	0,50	0,05	0,55	0,20	0,19	0,26	-0,25	-0,12	0,16	0,07	0,01	0,08	-0,04	0,03	-0,03	0,06	1,00			
SLC7A11	-0,22	-0,12	-0,35	-0,06	-0,01	-0,14	0,00	-0,02	0,20	0,02	-0,11	0,21	-0,16	0,31	0,23	0,12	-0,07	0,31	0,00	-0,15	0,18	-0,05	-0,25	0,18	0,49	0,12	1,00		
SPINK1	0,27	0,35	-0,22	-0,01	0,13	0,22	-0,06	-0,03	0,00	0,38	0,01	0,54	0,25	0,41	0,19	-0,11	-0,09	0,21	0,00	-0,12	0,00	-0,07	0,00	0,08	0,16	0,67	0,25	1,00	
TNF	0,08	0,12	0,30	0,02	0,05	-0,08	-0,07	0,02	-0,09	0,17	0,39	0,06	-0,16	0,02	-0,13	-0,17	0,07	0,10	-0,02	0,28	0,38	0,35	0,21	0,03	0,00	0,00	-0,14	-0,01	1,00

В таблице 51 представлена матрица парных корреляций между экспрессионными профилями исследуемых генов в тканях поджелудочной железы здоровых индивидов. Красные цифры отражают статистически значимые корреляции между генами, голубой заливкой выделены коэффициенты корреляций умеренной силы ($0,7 < R \leq 0,3$), жирным шрифтом выделены сильные коэффициенты корреляций ($R \geq 0,7$). Как видно из коэффициентов корреляции, представленных в таблице, тесно взаимосвязанной является экспрессия генов ферментов метаболизма глутатиона друг с другом, с другими генами ферментов АОС (*GPX2*, *GSTP1*), а также обращает на себя внимание их коэкспрессия с генами-кандидатами панкреатита. Так, экспрессия гена *GGT1* положительно коррелировала с экспрессией генов *GGT5* ($r=0,335$, $P<0,0001$), *GGT6* ($r=0,714$, $P<0,0001$) и *GGT7* ($r=0,167$, $P=0,02$). Транскрипционная активность гена *GCLC* положительно коррелировала с уровнем экспрессии генов *GCLM* ($r=0,459$, $P<0,0001$) и *GSR* ($r=0,316$, $P<0,0001$) и отрицательно – с уровнем мРНК генов *GSS* ($r=-0,340$, $P<0,0001$) и *GGT5* ($r=-0,168$, $P=0,02$). Уровень экспрессии *GGT5* отрицательно коррелировал с *GGT7* ($r=-0,166$, $P=0,02$), *GSR* ($r=-0,297$, $P<0,0001$) и *GSS* ($r=-0,267$, $P=0,0003$). Уровень мРНК гена *GCLM* положительно коррелировал с экспрессией гена *GSR* ($r=0,408$, $P<0,0001$) и отрицательно с экспрессией генов *GSS* ($r=-0,366$, $P<0,0001$) и *GGCT* ($r=-0,191$, $P=0,01$). Уровень экспрессии гена *GGCT* был положительно связан с уровнями экспрессии генов *GSS* ($r=0,501$, $P<0,0001$) и *GGT6* ($r=0,211$, $P=0,004$) и отрицательно – с *GGT5* ($r=-0,171$, $P=0,02$) и *GGT7* ($r=-0,233$, $P=0,002$). Экспрессия гена *GSS* была положительно связана с уровнем мРНК гена *GGT6* ($r=0,283$, $P=0,0001$). Интересная закономерность наблюдалась между экспрессией генов *GGT1* и *GGT6* и основными генами-кандидатами панкреатита (*PRSS1* и *SPINK1*). В частности, уровень экспрессии гена *GGT1* положительно коррелировал с уровнем экспрессии генов *PRSS1* ($r=0,503$, $P<0,0001$) и *SPINK1* ($r=0,381$, $P<0,0001$). Аналогичные корреляции

наблюдались в отношении взаимосвязи уровня мРНК гена *GGT6* и экспрессией генов *PRSS1* ($r=0,550$, $P<0,0001$) и *SPINK1* ($r=0,540$, $P<0,0001$). Следует отметить, что ген *GGT5* коэкспрессировался с генами, связанными с воспалительным процессом цитокинов (*IL10* ($r=0,401$, $P<0,0001$), *IL1B* ($r=0,285$, $P<0,0001$), *IL6* ($r=0,403$, $P<0,0001$)), а также гена *LPL* ($r=0,321$, $P<0,0001$). Напротив, экспрессия гена *GGT7* слабо отрицательно коррелировала с уровнем мРНК генов цитокинов *IL10* ($r= -0,401$, $P<0,0001$), *IL1B* ($r= -0,285$, $P<0,0001$), *IL6* ($r= -0,403$, $P<0,0001$). На рисунке 12 представлена дендрограмма матрицы множественных корреляций между уровнями экспрессии исследуемых генов в поджелудочной железе. Как видно из рисунка, исследуемый набор генов по уровню экспрессии в тканях поджелудочной железы кластеризуется на семь относительно независимых друг от друга групп (выделены красной обводкой). Что касается генов ферментов метаболизма глутатиона, то они формировали три независимых кластера генов, уровень экспрессии которых был взаимосвязан: *GCLM* и *GCLC* (1-й кластер), *GGT1*, *GGT6* и *GSTP1* (2-й кластер), а также *GGCT* и *GSS* (3-й кластер). С целью выделения интегральных факторов, обуславливающих общую изменчивость экспрессии изучаемых генов в ПЖ, набор данных по экспрессии генов нами был проанализирован методом главных компонент (Ким Д.О. и др., 1989). Факторный анализ позволяет выявить скрытые переменные факторов, отвечающих за наличие линейных статистических корреляций между наблюдаемыми переменными, то есть фактически провести «объективную R-классификацию» анализируемых признаков (Ким Д.О. и соавт., 1989). Факторный анализ показал, что существенная доля ($\approx 33\%$) совместного варьирования экспрессии генов обусловлена взаимодействием двух факторов. На рисунке 13 (нижняя часть рисунка с цифровыми значениями) представлены факторные нагрузки экспрессии исследуемых генов в поджелудочной железе и характеристика

главных компонент. При анализе нами интерпретировались только существенные значения факторных нагрузок, составляющие более 0,400.

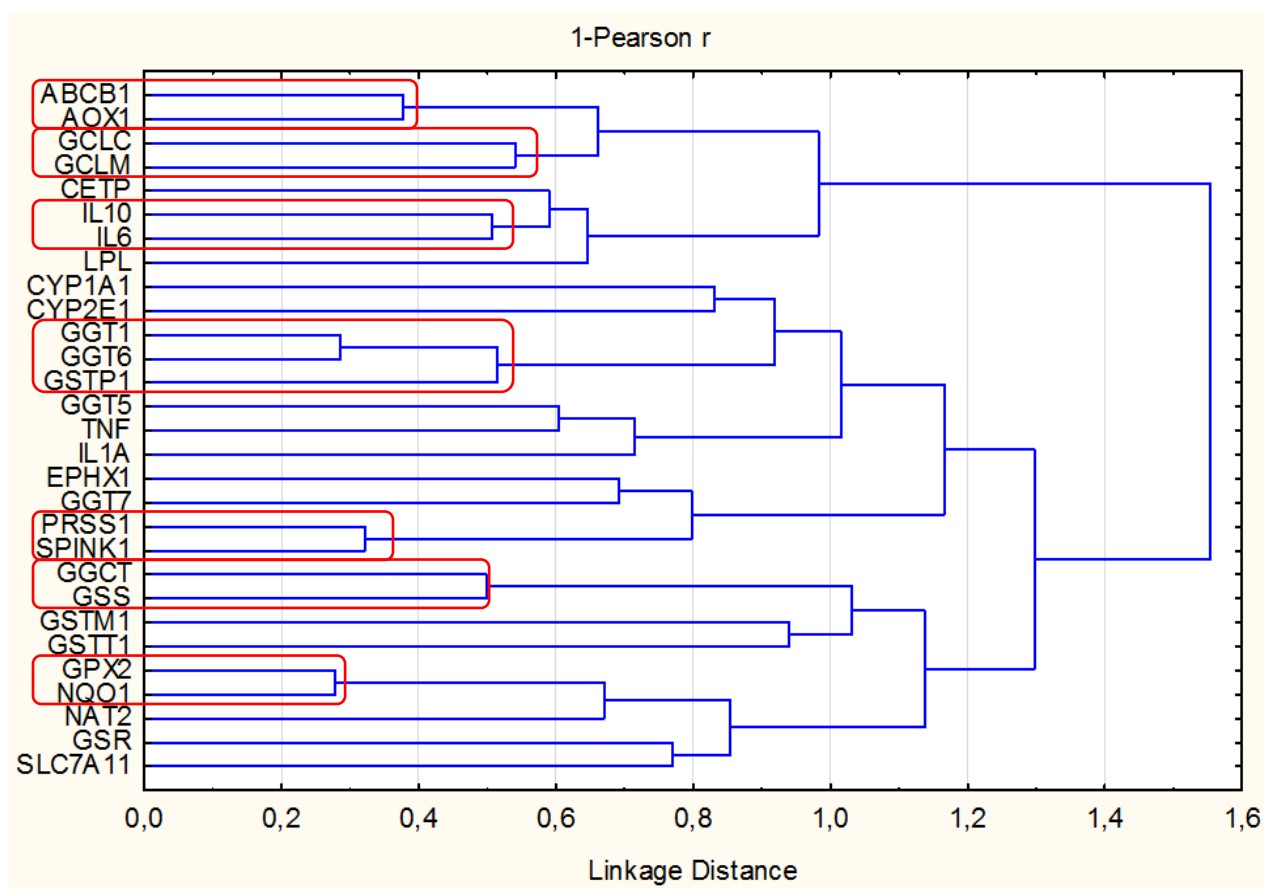


Рисунок 12 - Кластерный анализ матрицы множественных корреляций между уровнями экспрессии исследуемых генов в поджелудочной железе

В 1-й фактор (определял около 18% изменчивости уровня мРНК анализируемых генов) вошло 13 генов, как с положительными, так и с отрицательными нагрузками. 2-й фактор определял порядка 12% изменчивости экспрессии комплекса изучаемых генов. Для облегчения смысловой интерпретации главных компонент (ГК) проводили нормализованное варимакс-вращение (varimax normalized) переменных с последующей их визуализацией в системе двух координат или двух факторов (верхняя часть рисунка 13). В результате нами было выделено 7 групп коэкспрессирующихся генов (группы взаимно коррелирующих генов обведены красной линией). С целью биологической интерпретации полученных данных для каждого блока взаимно экспрессирующихся генов

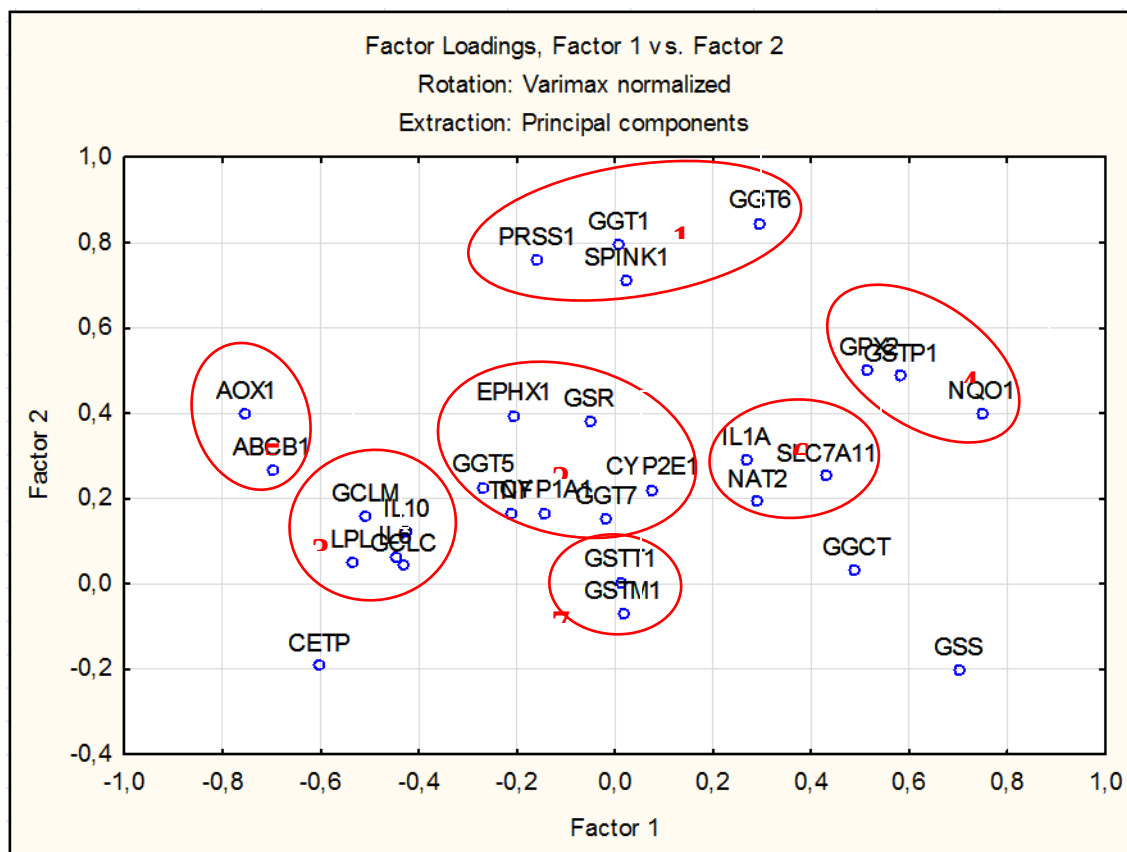
нами был применен анализ обогащения (Enrichment analysis) терминами различных биоинформатических ресурсов с использованием online-инструмента Enrichr (<https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>), интегрирующего широкий спектр омиксных и экспериментальных данных (Kuleshov et al, 2016).

На рисунке представлено распределение генов относительно уровня их экспрессии в ПЖ в пространстве координат двух ГК. Серые ячейки - выделены значения нагузок более 0,400 – принятый в исследовании критерий для включения признака в интерпретацию ГК с биологическими терминами, оценивались процедурой False Discovery Rate (FDR) и интерпретировались при значении $Q \leq 0,05$.

В таблице 52 представлены результаты анализа обогащения для трех наборов взаимно экспрессирующихся генов, которые включали ГФМГ, выделенных с помощью факторного анализа методом главных компонент (рисунок 20). Установлено, что гены, составляющие 1-ю группу, а именно *PRSS1*, *SPINK1*, *GGT6* являются мишенями для транскрипционного фактора NR5A2 ($Q=0,02$), который представляет собой ядерный рецептор, регулирующий метаболизм холестерина и глюкозы в печени, подавление стресса эндоплазматического ретикулума, контролирует выработку глюкокортикоидов в кишечнике, развитие поджелудочной железы и дифференцировку её ацинарных клеток, а также подавляет острую воспалительную реакцию в ткани (Cobo E. et al., 2018).

Интересные данные получены в отношении локализации исследованных генов в различных клеточных компартментах, где они способны выполнять специфические биологические функции. Установлено, что ферменты GGT1 и GGT6 ассоциированы с наружной частью клеточных мембран ($Q < 0,01$) и участвуют в синтезе воспалительного липидного медиатора лейкотриена D₄ ($Q=0,003$). Белки PRSS1, SPINK1 и фермент GGT1 обнаруживаются в периплазматическом пространстве ($Q=0,02$). PRSS1 и

GGT1 являются частью мембранного комплекса Меприна А, который обладает металлоэндопептидазной активностью, катализируя гидролиз белков и пептидов.



Гены	Factor 1	Factor 2	Гены	Factor 1	Factor 2
<i>ABCB1</i>	0,589435	0,460980	<i>GSS</i>	-0,610831	-0,399618
<i>AOX1</i>	0,602605	0,602450	<i>GSTM1</i>	0,005223	-0,072269
<i>CETP</i>	0,633375	-0,005503	<i>GSTP1</i>	-0,700571	0,295082
<i>CYP1A1</i>	0,085658	0,200997	<i>GSTT1</i>	-0,012113	0,000975
<i>CYP2E1</i>	-0,137722	0,189057	<i>IL10</i>	0,369728	0,242266
<i>EPHX1</i>	0,079142	0,438704	<i>IL1A</i>	-0,340825	0,198792
<i>GCLC</i>	0,399495	0,167602	<i>IL6</i>	0,410040	0,189098
<i>GCLM</i>	0,439183	0,299946	<i>LPL</i>	0,498169	0,206539
<i>GGCT</i>	-0,478843	-0,111542	<i>NAT2</i>	-0,335107	0,097704
<i>GGT1</i>	-0,243389	0,759129	<i>NQO1</i>	-0,831934	0,161716
<i>GGT5</i>	0,190502	0,296400	<i>PRSS1</i>	-0,070535	0,771614

<i>GGT6</i>	-0,530415	0,721491	<i>SLC7A1</i> 1	-0,486460	0,114213
<i>GGT7</i>	-0,027355	0,151677	<i>SPINK1</i>	-0,231657	0,673960
<i>GPX2</i>	-0,641574	0,326980	<i>TNF</i>	0,153903	0,219570
<i>GSR</i>	-0,063024	0,380535			
			Factor 1	Factor 2	
Собственное значение ГК			5,2	4,0	
Доля объясненной общей вариации, %			18,4	14,2	

Рисунок 13 - Факторные нагрузки экспрессии исследуемых генов в поджелудочной железе и характеристика главных компонент

Коэкспрессирующиеся гены 2-й группы, кроме того что *GGT5* и *GGT7*, являясь якорными компонентами плазматической мембраны ($Q=0,01$), участвуют в биосинтезе и утилизации глутатиона ($Q=0,0008$) и синтезе лейкотриена D₄ ($Q<0,02$), а также вовлечены в синтез аминокислоты таурина и ее производной гипотаурина ($Q=0,0007$), активно происходящий в поджелудочной железе и печени, обеспечивающий антиоксидантную защиту (Aruoma E. et al., 1988) и взаимосвязанный с метаболизмом желчных кислот (Lehninger C., 2005).

Таблица 52 - Статистические значимые биологические термины, ассоциированные с тремя группами коэкспрессирующихся генов, включающими гены ферментов метаболизма глутатиона

Термин	Ассоциированные гены	FDR	Ресурс/база данных
1	2	3	4
Группа 1: <i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> , <i>GGT1</i> , <i>GGT6</i>			
NR5A2 human tf ARCHS4 coexpression	<i>PRSS1</i> , <i>SPINK1</i> , <i>GGT6</i>	0,02	ARCHS4
Leukotriene D4 metabolic process (GO:1901748)	<i>GGT1</i> , <i>GGT6</i>	0,003	GO (BP)

Продолжение таблицы 52

1	2	3	4
Intrinsic component of external side of plasma membrane	<i>GGT1, GGT6</i>	0,008	JC
Anchored component of external side of plasma membrane	<i>GGT1, GGT6</i>	0,01	JC
Meprin A complex	<i>PRSS1, GGT1</i>	0,01	JC
Anchored component of plasma membrane	<i>GGT1, GGT6</i>	0,01	JC
Periplasmic space	<i>PRSS1, SPINK1, GGT1</i>	0,02	JC
Группа 2: <i>GSR, GGT5, GGT7, CYP1A1, CYP2E1, EPHX1, TNF</i>			
Free radical-induced apoptosis	<i>GSR, TNF</i>	0,0008	BioPlanet
Taurine and hypotaurine metabolism	<i>GGT5, GGT7</i>	0,0007	BioPlanet
Glutathione biosynthesis and recycling	<i>GGT5, GGT7</i>	0,0008	BioPlanet
Metapathway biotransformation Phase I and II WP702	<i>GSR, EPHX1, CYP1A1, CYP2E1</i>	0,0001	WP
Glutathione metabolism WP100	<i>GSR, GGT5</i>	0,002	WP
Oxidative Stress WP408	<i>GSR, CYP1A1</i>	0,003	WP
Nuclear Receptors Meta-Pathway WP2882	<i>GSR, CYP1A1, TNF</i>	0,005	WP
Selenium Micronutrient Network WP15	<i>GSR, TNF</i>	0,01	WP
Arachidonic acid metabolism	<i>GGT5, CYP2E1</i>	0,01	Kegg
Biological oxidations Homo sapiens R-HSA-211859	<i>GGT5, GGT7, EPHX1, CYP1A1, CYP2E1</i>	0,000002	Reactome
Metabolism Homo sapiens R-HSA-1430728	<i>GGT5, GGT7, GSR, EPHX1, CYP1A1, CYP2E1</i>	0,002	Reactome
Aflatoxin activation and detoxification Homo sapiens R-HSA-5423646	<i>GGT5, GGT7</i>	0,005	Reactome
Arachidonic acid metabolism Homo sapiens R-HSA-2142753	<i>GGT5, CYP1A1</i>	0,02	Reactome
leukotriene D4 metabolic process (GO:1901748)	<i>GGT5, GGT7</i>	0,01	GO (BP)
leukotriene D4 biosynthetic process (GO:1901750)	<i>GGT5, GGT7</i>	0,02	GO (BP)

Продолжение таблицы 52

1	2	3	4
External side of plasma membrane	<i>GGT5, GGT7, GSR, TNF</i>	0,0009	JC
glutamate-cysteine ligase complex	<i>GSR, CYP2E1, TNF</i>	0,001	JC
Superoxide dismutase complex	<i>GSR, CYP2E1, TNF</i>	0,009	JC
BAX complex	<i>GSR, CYP2E1, CYP1A1, TNF</i>	0,009	JC
Glutathione synthase complex	<i>GSR, CYP2E1</i>	0,01	JC
Anchored component of plasma membrane	<i>GGT5, GGT7</i>	0,01	JC
Nascent polypeptide-associated complex	<i>GSR, CYP2E1, TNF</i>	0,02	JC
BCL-2 complex	<i>GSR, CYP1A1, CYP2E1, TNF</i>	0,03	JC
5-lipoxygenase complex	<i>GGT5, TNF</i>	0,03	JC
Membrane part	<i>GGT5, GGT7, GSR, EPHX1, CYP1A1, CYP2E1, TNF</i>	0,04	JC
Bcl-2 family protein complex	<i>GSR, CYP2E1, CYP1A1, TNF</i>	0,04	JC
Группа 3: <i>GCLM, GCLC, LPL, IL10, IL6</i>			
NFKB1 human	<i>GCLC, LPL, IL10, IL6</i>	0,00007	TRRUST
RELA human	<i>GCLC, LPL, IL10, IL6</i>	0,0001	TRRUST
SP1 human	<i>GCLC, LPL, IL10, IL6</i>	0,0002	TRRUST
JUND human	<i>GCLC, IL6</i>	0,001	TRRUST
JUN human	<i>GCLC, IL6</i>	0,01	TRRUST
Aryl Hydrocarbon Receptor WP2586	<i>GCLC, LPL</i>	0,002	WP
negative regulation of programmed cell death (GO:0043069)	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,02	GO (BP)
negative regulation of apoptotic process (GO:0043066)	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,03	GO (BP)
Nascent polypeptide-associated complex	<i>GCLM, GCLC, IL10, IL6</i>	0,0002	JC
IgD immunoglobulin complex	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,0003	JC
IgD B cell receptor complex	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,0007	JC

Продолжение таблицы 52

1	2	3	4
nucleotide-excision repair factor 2 complex	<i>GCLM, GCLC</i>	0,006	JC
Aryl hydrocarbon receptor complex	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,006	JC
Superoxide dismutase complex	<i>GCLM, GCLC, IL6</i>	0,008	JC
BAX complex	<i>GCLC, IL10, IL6</i>	0,04	JC
ARCHS4 – анализ данных по РНК-секвенированию человека и мыши; GO (BP) – Gene Ontology (Biological Process); JC - Jensen COMPARTMENTS; TRRUST – база данных транскрипционной регуляции генных сетей; BioPlanet – интегрированная платформа для исследования сигнальных клеточных путей; WP – WikiPathways 2019 Human, Kegg и Reactome – базы данных по пасвеям.			

Совместно с ферментами биотрансформации ксенобиотиков ГФМГ обеспечивают процессы детоксикации чужеродных соединений (*GSR, EPHX1, CYP1A1* и *CYP2E1*, $Q=0,0001$), вовлечены в контроль окислительного стресса (*GSR* и *CYP1A1*, $Q=0,0001$) и индуцированный свободными радикалами клеточный апоптоз (*GSR* и *TNF*, $Q=0,0008$). *GGT5* и *CYP2E1* участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты ($Q=0,0001$). *GSR* и *TNF* – участники метаболизма селена ($Q=0,01$), являющегося кофактором некоторых ферментов АОС. Согласно информации из базы данных Jensen Compartments, многие ГФМГ совместно с другими ферментами входят в состав или связаны с функционированием ферментных комплексов, а именно глутамат-цистеинлигазного комплекса (*GSR, CYP2E1* и *TNF*, $Q=0,001$), супероксиддисмутазного комплекса (*GSR, CYP2E1* и *TNF*, $Q=0,0001$), глутатионсинтазного комплекса (*GSR* и *CYP2E1*, $Q=0,01$), 5-липоксигеназного комплекса (*GGT5* и *TNF*, $Q=0,03$), BAX-комплекса (*GSR, CYP2E1, CYP1A1* и *TNF*, $Q=0,009$), формирующего гетеродимер с комплексом BCL-2 (*GSR, CYP2E1, CYP1A1* и *TNF*, $Q=0,04$), действующего как активатор апоптоза благодаря открытию зависящего от напряжения митохондриального анион-канала (VDAC), что приводит к потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома C (Shi S. et al., 2003).

GSR, *CYP2E1* и *TNF* были ассоциированы с термином Nascent polypeptide-associated complex ($Q=0,03$) или NACA – связанный с рибосомами комплекс, предотвращающий некорректное связывание коротких синтезированных полипептидов с белками цитозоля и участвующий в транспорте пептидов эндоплазматический ретикулум (Rospert B. et al., 2002). Касаясь 3-й группы коэкспрессирующихся генов, следует отметить, что многие из них, а именно *GCLC*, *LPL*, *IL10* и *IL6*, являются общими мишенями для отдельных транскрипционных факторов, таких как *NFKB1* ($Q=0,00007$), *RELA* ($Q=0,0001$) и *SP1* ($Q=0,0002$). Гены *GCLC* и *IL6* являются мишенями для ТФ *JUND* ($Q=0,001$) и *JUN* ($Q=0,01$). Гены *GCLM*, *GCLC* и *IL6* ассоциируются с комплексом арилгидрокарбонового рецептора ($Q=0,006$), супероксиддисмутаза комплексом ($Q=0,008$), BAX-комплексом ($Q=0,04$), комплексом иммуноглобулина D В-клеток ($Q<0,0007$), а также подавляют запрограммированную клеточную гибель ($Q<0,02$). Экспрессия *GCLM*, *GCLC*, *IL10*, *IL6* связана с комплексом NACA ($Q=0,002$), функциональная роль которого описана выше. Гены субъединиц глутаматцистеинлигазы (*GCLM* и *GCLC*) ассоциированы с комплексом, осуществляющим эксцизионную репарацию нуклеотидов ($Q=0,006$).

7.2. *In silico* анализ влияния исследуемых полиморфных вариантов на экспрессию генов в поджелудочной железе, печени и крови

Использование омиксных данных портала GTEx, а именно данных по экспрессии исследуемых генов в трех видах тканей (поджелудочная железа, печень и цельная кровь) и данных генотипирования SNPs позволило нам выявить статистически значимые expression Quantitative Trait Loci (*cis* eQTLs) – локусы генома, ассоциированные с изменением транскрипционной активности генов.

Результаты анализа связи исследуемых полиморфизмов с экспрессией генов в поджелудочной железе, печени и крови представлены в таблице 53. Среди исследованных генов-кандидатов панкреатита локусы rs10273639,

rs6580502 и rs708272 были ассоциированы с выраженным ($P \leq 0,001$) увеличением (*PRSS1*, *PRSS2* – находится в полном сцеплении с *PRSS1* и *SPINK1*) и снижением (*CETP*) экспрессии соответствующих генов. Однако локусы rs10273639 *PRSS1*, rs10273639 *PRSS2* и rs6580502 *SPINK1* были связаны со снижением экспрессии соответствующих генов в крови ($P \leq 0,03$) и, особенно, в печени ($P \leq 0,004$). SNP rs320 ассоциировался с повышенной экспрессией гена *LPL* только в крови ($P = 5,4 \times 10^{-6}$).

Статистически значимые eQTLs установлены также для полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы, в частности для rs3813867 *CYP2E1* в поджелудочной железе ($P = 0,04$), rs4902346 *GPX2* в печени ($P = 0,02$) и крови ($P = 0,0002$), rs1799930 *NAT2* в печени ($P = 0,0001$), а также *SLC7A11* в крови ($P = 0,01$) и *SLCO1B1* в печени ($P = 0,04$).

Наибольший интерес представляли для нас результаты поиска eQTLs для генов ферментов метаболизма глутатиона. Установлено, что полиморфные варианты rs636933, rs648595 и rs761142 ассоциированы с увеличением экспрессии гена *GCLC* в поджелудочной железе ($P \leq 0,0002$) и печени за исключением rs636933 ($P \leq 0,02$), в то время как в крови все 3 SNPs были связаны со снижением уровня мРНК гена *GCLC* ($P \leq 0,03$).

Все четыре полиморфных варианта гена *GCLM* были ассоциированы со снижением его экспрессии как в тканях поджелудочной железы ($P \leq 0,03$), так и в печени ($P \leq 0,005$) и крови ($P \leq 0,03$).

Таблица 53 - Связь исследуемых полиморфизмов с экспрессией генов в поджелудочной железе, печени и крови (анализ с помощью GTEx eQTL Calculator, <https://www.gtexportal.org>)

Ген	Эффект аллель ¹	SNP ID	Поджелудочная железа		Печень		Цельная кровь	
			<i>P</i>	<i>beta</i>	<i>P</i>	<i>beta</i>	<i>P/FDR*</i>	<i>beta/Z</i>
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Известные гены-кандидаты панкреатита								
<i>PRSSI</i>	T> <u>C</u>	rs10273639	0,76	0,01	0,004	-0,31	6,8×10⁻⁴⁵	-14,1*
<i>PRSS2</i>	T> <u>C</u>	rs10273639	0,0000004	0,26	0,007	-0,29	0,03	-0,10
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>SPINK1</i>	T> <u>C</u>	rs6580502	0,001	0,14	0,00008	-0,21	0,01	-0,11
<i>CFTR</i>	A> <u>G</u>	rs213950	-	-	-	-	-	-
<i>TNF</i>	G> <u>A</u>	rs1800629	-	-	-	-	1,8×10⁻¹⁷	-8,50*
<i>IL1B</i>	A> <u>G</u>	rs16944	-	-	-	-	-	-
<i>IL5</i>	A> <u>G</u>	rs2069812	-	-	-	-	-	-
<i>IL6</i>	G> <u>C</u>	rs1800795	-	-	-	-	-	-
<i>IL10</i>	T> <u>C</u>	rs1800896	-	-	-	-	3,7×10⁻²⁶	10,6*
<i>CETP</i>	G> <u>A</u>	rs708272	9,1×10⁻⁶	-0,33	-	-	9,8×10⁻⁴⁴	-13,9*
<i>LPL</i>	T> <u>G</u>	rs320	-	-	-	-	5,4×10⁻⁶	0,21
Гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы								
<i>ABCB1</i>	A> <u>G</u>	rs1045642	0,80	0,01	0,65	-0,02	2,9×10⁻⁷	-5,12*
<i>CYP1A1</i>	T> <u>C</u>	rs1048943	0,63	0,09	0,16	0,27	0,67	0,05
<i>CYP2E1</i>	G> <u>C</u>	rs3813867	0,04	-0,34	0,43	0,16	0,84	-0,02
<i>EPHX1</i>	T> <u>C</u>	rs1051740	0,71	0,01	0,84	-0,01	8,6×10⁻⁸	5,35*
<i>GPX2</i>	A> <u>G</u>	rs4902346	0,29	-0,05	0,02	-0,14	2,6×10⁻³⁷	-12,8*
<i>NAT2</i>	G> <u>A</u>	rs1799930	-	-	0,0001	-0,20	-	-
<i>NQO1</i>	G> <u>A</u>	rs1800566	0,27	0,09	0,99	0,00	1,1×10⁻¹³	-7,44*
<i>AOX1</i>	A> <u>G</u>	rs55754655	0,31	-0,09	0,33	-0,09	1,00	0,00
<i>SLC7A11</i>	A> <u>G</u>	rs7674870	0,90	-0,01	0,36	0,07	7,3×10⁻¹⁴	-7,48*
<i>SLCO1B1</i>	C> <u>T</u>	rs2417957	-	-	0,04	0,17	-	-
Гены ферментов метаболизма глутатиона								
<i>GCLC</i>	A> <u>G</u>	rs12524494	-	-	-	-	8,5×10⁻¹⁸	-8,59*
<i>GCLC</i>	G> <u>A</u>	rs17883901	0,09	-0,15	0,16	0,14	0,93	0,00
<i>GCLC</i>	C> <u>T</u>	rs606548	0,37	0,07	0,06	0,18	8,8×10⁻¹⁶	-8,04*
<i>GCLC</i>	G> <u>A</u>	rs636933	0,00004	0,24	0,22	0,08	2,1×10⁻²⁶	-10,63*
<i>GCLC</i>	T> <u>G</u>	rs648595	0,0000003	0,23	0,003	0,16	1,2×10⁻⁷⁰	-17,8*
<i>GCLC</i>	A> <u>C</u>	rs761142	0,0002	0,18	0,02	0,13	4,2×10⁻⁵¹	-15,03*
<i>GCLM</i>	T> <u>C</u>	rs2301022	0,03	-0,10	0,005	-0,17	0,11	-0,03
<i>GCLM</i>	T> <u>C</u>	rs3827715	0,00004	-0,19	0,0001	-0,20	8,0×10⁻⁸	5,36*
<i>GCLM</i>	C> <u>A</u>	rs7517826	0,0000001	-0,22	0,0004	-0,19	4,3×10⁻²⁰	9,18*
<i>GCLM</i>	G> <u>A</u>	rs41303970	0,00003	-0,22	0,0001	-0,24	0,01	-0,06
<i>GGCT</i>	A> <u>G</u>	rs38420	0,001	-0,21	0,51	-0,05	2,3×10⁻¹⁷	-8,47*
<i>GGCT</i>	T> <u>C</u>	rs4270	0,05	-0,09	0,06	-0,11	0,04	-0,07
<i>GGCT</i>	C> <u>T</u>	rs6462210	0,01	-0,18	0,04	-0,19	0,001	-0,15
<i>GGT1</i>	A> <u>G</u>	rs4820599	5,1×10⁻³⁰	0,77	0,0002	0,25	9,6×10⁻⁶²	-16,58*
<i>GGT1</i>	G> <u>A</u>	rs5751909	2,3×10⁻²³	0,71	0,0006	0,24	1,3×10⁻⁶¹	-16,56*
<i>GGT1</i>	A> <u>G</u>	rs5760489	9,3×10⁻²⁶	0,72	0,0003	0,24	1,8×10⁻⁶¹	-16,54*
<i>GGT1</i>	G> <u>A</u>	rs5760492	4,3×10⁻⁴³	0,89	0,00001	0,32	2,4×10⁻¹¹²	-22,52*

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>GGT5</i>	T> <u>C</u>	rs2267073	0,55	-0,02	0,77	-0,02	0,83	0,01
<i>GGT5</i>	T> <u>C</u>	rs2275984	0,43	-0,03	0,84	-0,01	3,4×10⁻⁷	-5,10*
<i>GGT5</i>	A> <u>G</u>	rs8140505	0,79	0,01	0,98	0,00	0,17	0,06
<i>GGT6</i>	G> <u>A</u>	rs11657054	0,000001	0,25	0,01	0,24	-	-
<i>GGT7</i>	G> <u>A</u>	rs11546155	0,28	-0,06	0,10	-0,13	0,0001	-0,10
<i>GGT7</i>	C> <u>T</u>	rs6119534	0,17	-0,06	0,47	-0,04	2,7×10⁻⁷⁰	-17,72*
<i>GSR</i>	T> <u>C</u>	rs2551715	0,19	-0,06	0,74	-0,02	2,7×10⁻¹⁸⁶	29,11*
<i>GSS</i>	G> <u>A</u>	rs13041792	0,42	0,04	0,46	0,04	0,68	0,01
<i>GSS</i>	A> <u>G</u>	rs1801310	0,01	0,10	0,77	-0,01	0,05	0,03
<i>GSS</i>	C> <u>T</u>	rs6088660	0,01	0,11	0,09	-0,09	6,0×10⁻⁷	4,99*

¹ Аллель, эффект влияния которого оценивался на уровень экспрессии гена выделен жирным шрифтом и подчеркнут. Статистически значимые влияния SNPs ($P \leq 0.05$) выделены жирным шрифтом. * Z – балл и соответствующий *FDR* оценки влияния SNP на уровень экспрессии гена в крови (eQTLGen, www.eqtlgen.org)

Все три SNPs гена *GGCT* также были связаны со снижением его экспрессии в поджелудочное железе ($P \leq 0,05$) и крови ($P \leq 0,04$), а SNP rs6462210 – со снижением уровня мРНК *GGCT* в печени ($P = 0,04$). Все четыре полиморфных варианта гена *GGT1* ассоциировались с выраженным повышением уровня его экспрессии в поджелудочной железе ($P \leq 2,3 \times 10^{-23}$) и печени ($P \leq 0,0006$) и снижением его уровня в крови ($P \leq 0,00003$). SNP rs11657054 ассоциировался с повышенным уровнем транскрипционной активности *GGT6* в поджелудочной железе ($P = 0,000001$) и печени ($P = 0,01$). SNP rs11546155 был ассоциирован со снижением уровня мРНК гена *GGT7* в крови ($P = 0,0001$).

Полиморфные локусы генов *GGT5* и *GSR* не показали статистически значимых ассоциаций с уровнем экспрессии данного гена. SNPs rs1801310 и rs6088660 ассоциировались с повышением транскрипционной активности гена *GSS* в поджелудочной железе ($P = 0,01$) и печени ($P \leq 0,05$).

Кроме того, для некоторых полиморфных локусов генов нами были установлены *trans*-QTLs (дистантные QTLs) в поджелудочной железе – локусы, ассоциированные с экспрессией на расстоянии более 1 миллиона

нуклеотидов (МВ). SNP rs1800629 G>A гена *TNF* ассоциировался со снижением экспрессии генов *C4A* ($P=2,0 \times 10^{-11}$), *RNF5* ($P=8,7 \times 10^{-8}$) и *CYP21A1P* ($P=0,0000019$) и повышением экспрессии псевдогена *WASF5P* ($P=4,5 \times 10^{-11}$), генов *HLA-C* ($P=2,9 \times 10^{-7}$), *HLA-B* ($P=0,00011$) и *CCHCR1* ($P=0,000049$). Полиморфный вариант rs1051740 T>C гена *EPHX1* был ассоциирован с повышением уровня мРНК гена *LEFTY1* ($P=0,000017$). SNP rs4902346 A>G гена *GPX2* ассоциировался с повышением уровня мРНК гена *CHURC1* ($P=5,8 \times 10^{-51}$) и снижением экспрессии гена *SPTB* ($P=0,000077$). Полиморфизм rs13041792 G>A гена *GSS* был ассоциирован с увеличением транскрипционной активности генов *EDEM2* ($P=1,3 \times 10^{-18}$), *PROCR* ($P=2,8 \times 10^{-10}$) и *MYH7B* ($P=4,4 \times 10^{-8}$). SNP rs1801310 A>G гена *GSS* ассоциировался с повышением уровня экспрессии генов *EDEM2* ($P=0,0000015$) и *PROCR* ($P=0,0000024$) и снижением уровня мРНК гена *MMP24-AS1* ($P=0,000097$) в поджелудочной железе. Полиморфный вариант rs6119534 (наличие аллеля Т) гена *GGT7* был ассоциирован с увеличением транскрипционной активности гена *GGT6* ($P=8,4 \times 10^{-7}$), а также генов *EDEM2* ($P=6,1 \times 10^{-8}$), *PROCR* ($P=0,000027$) и *MYH7B* ($P=0,000043$) в поджелудочной железе, а также значительным снижением экспрессии генов *PROCR* ($P=6,3 \times 10^{-20}$), *EDEM2* ($P=2,5 \times 10^{-79}$), *TRPC4AP* ($P=8,5 \times 10^{-8}$) и *UQCC1* ($P=8,5 \times 10^{-26}$) и увеличением уровня мРНК генов *EIF2S2* ($P=2,1 \times 10^{-42}$), *ITCH* ($P=7,1 \times 10^{-49}$), *MYH7B* ($P=7,9 \times 10^{-15}$), *MAP1LC3A* ($P=9,3 \times 10^{-104}$) в крови согласно данным интернет-ресурса eQTLGen. SNPs rs2267073 T>C ($P=9,5 \times 10^{-25}$) и rs2275984 T>C ($P=6,9 \times 10^{-13}$) гена *GGT5* были ассоциированы со снижением уровня мРНК псевдогена *POM121L9P*.

Затем нами был проведен анализ взаимосвязей SNPs генов ферментов метаболизма глутатиона с экспрессией генов, вовлеченных в регуляцию секреции ферментов поджелудочной железы. Учитывая важнейшую роль глутатиона в обеспечении и регуляции различных физиологических процессов в клетках поджелудочной железы, включая синтез и секрецию

пищеварительных ферментов (Githens K. et al., 1991; Neuschwander T. et al., 1997), мы сочли важным проанализировать потенциально возможные взаимосвязи полиморфных вариантов ГФМГ с экспрессией генов, вовлеченных в данные биологические процессы. Для решения поставленной задачи с помощью биоинформатического инструмента eQTL Calculator базы данных GTEx portal (www.gtexportal.org) нами был осуществлен eQTL-анализ полиморфных вариантов ГФМГ для выявления групп взаимно экспрессирующихся в тканях поджелудочной железы генов, вовлеченных в различные этапы регуляции синтеза и секреции панкреатических ферментов. На рисунке 14 представлена общая схема и основные регуляторы секреции пищеварительных ферментов в ацинарных и протоковых клетках поджелудочной железы человека согласно базе данных KEGG (<https://www.genome.jp/kegg>), которая нами использовалась при отборе генов для тестирования взаимосвязей их экспрессии с полиморфными вариантами ГФМГ. Объектом для анализа были следующие группы генов: молекулярные шапероны (также известны как белки теплового шока), восстанавливающие правильную нативную третичную структуру и образование активных центров белков (ферментов ПЖ) в результате их мисфолдинга (неправильного сворачивания); катепсины – лизосомальные протеазы, осуществляющие деградацию белков и участвующие в преждевременной внутриклеточной активации трипсиногена при остром панкреатите (Lerch M.M., Halangk W., 2006); трансмембранные протеазы, активирующие проферменты ПЖ; гены, кодирующие пищеварительные ферменты и их ингибиторы, а также белки, участвующие в секреции (экзоцитозе) ферментов в протоки поджелудочной железы.

Для полиморфных вариантов ГФМГ установлены многочисленные eQTLs, ассоциированные с экспрессией молекулярных шаперонов в ПЖ.

Аллель rs13041792-A гена глутатионсинтазы (*GSS*) ассоциировался с повышенной экспрессией генов *HSPE1* ($P=0,0056$, $\beta=0,11$), *HSPA1A*

($P=0,0032$, $\beta=0,16$), *HSPBP1* ($P=0,0037$, $\beta=0,15$), *HSPA4* ($P=0,034$, $\beta=0,095$), *HSPH1* ($P=0,026$, $\beta=0,12$), *DNAJA1* ($P=0,019$, $\beta=0,12$) и пониженной экспрессией *HSPA12A* ($P=0,0019$, $\beta=-0,27$). Аллель rs6088660-T гена *GSS* был ассоциирован с пониженной экспрессией генов шаперонов *HSPE1* ($P=0,030$, $\beta=-0,071$), *HSPA1A* ($P=0,016$, $\beta=-0,11$), *HSPA1B* ($P=0,0019$, $\beta=-0,13$), *HSPH1* ($P=0,021$, $\beta=-0,10$) и *DNAJB1* ($P=0,022$, $\beta=-0,11$). Аллель rs1801310-G гена *GSS* ассоциировался с повышением мРНК гена *HSPB1* ($P=0,023$, $\beta=0,083$). Аллель rs2551715-C гена глутатион-дисульфид редуктазы (*GSR*) был связан с повышенным уровнем экспрессии генов *HSPB1* ($P=0,019$, $\beta=0,086$), *HSPA7* ($P=0,0028$, $\beta=0,21$) и *HSPA5* ($P=0,035$, $\beta=0,077$).

Полиморфные варианты гена γ -глутамилтрансферазы 1 (*GGT1*) были ассоциированы с разнонаправленными изменениями экспрессии генов шаперонов. Так, аллель rs4820599-G ассоциировался со снижением экспрессии генов *HSPB6* ($P=0,042$, $\beta=-0,096$) и *HSPB9* ($P=0,016$, $\beta=-0,16$) и повышением экспрессии *HSPB1* ($P=0,012$, $\beta=0,094$), *HSPA1B* ($P=0,034$, $\beta=0,091$).

Аллель rs5760489-G гена *GGT1* был связан с повышенной экспрессией генов *HSPB1* ($P=0,040$, $\beta=0,076$) и *HSPA1B* ($P=0,027$, $\beta=0,094$) и пониженной экспрессией *HSPB6* ($P=0,021$, $\beta=-0,11$) и *HSPB9* ($P=0,043$, $\beta=-0,14$). Аллель rs5760492-A ассоциировался с повышенным уровнем мРНК *HSPA1B* ($P=0,019$, $\beta=0,10$) и пониженным уровнем экспрессии гена *HSPB6* ($P=0,024$, $\beta=-0,11$). Аллель rs5751909-A гена *GGT1* был связан со снижением экспрессии генов шаперонов *HSPB6* ($P=0,046$, $\beta=-0,096$) и *DNAJA1* ($P=0,029$, $\beta=-0,091$). Полиморфные варианты гена γ -глутамилтрансферазы 5 (*GGT5*) ассоциировались с пониженным уровнем экспрессии генов шаперонов: аллель rs8140505-G с *HSPA6* ($P=0,0019$, $\beta=-0,19$), *HSP90AB1* ($P=0,027$, $\beta=-0,071$) и *HSPB8* ($P=0,048$, $\beta=-0,093$), аллель rs2275984-C с *HSPA12A* ($P=0,040$, $\beta=-0,14$). Аллель rs11657054-A гена γ -глутамилтрансферазы 6 (*GGT6*)

ассоциировался с повышенным уровнем экспрессии гена *HSPA7* ($P=0,047$, $\beta=0,14$). Аллель rs6119534-T гена γ -глутамилтрансферазы 7 (*GGT7*) был связан с повышением экспрессии генов шаперонов *HSPB1* ($P=0,044$, $\beta=0,088$) и ($P=0,0094$, $\beta=0,12$), в то время как аллель rs11546155-A *GGT7* ассоциировался со снижением экспрессии гена *HSPA1B* ($P=0,012$, $\beta=-0,13$).

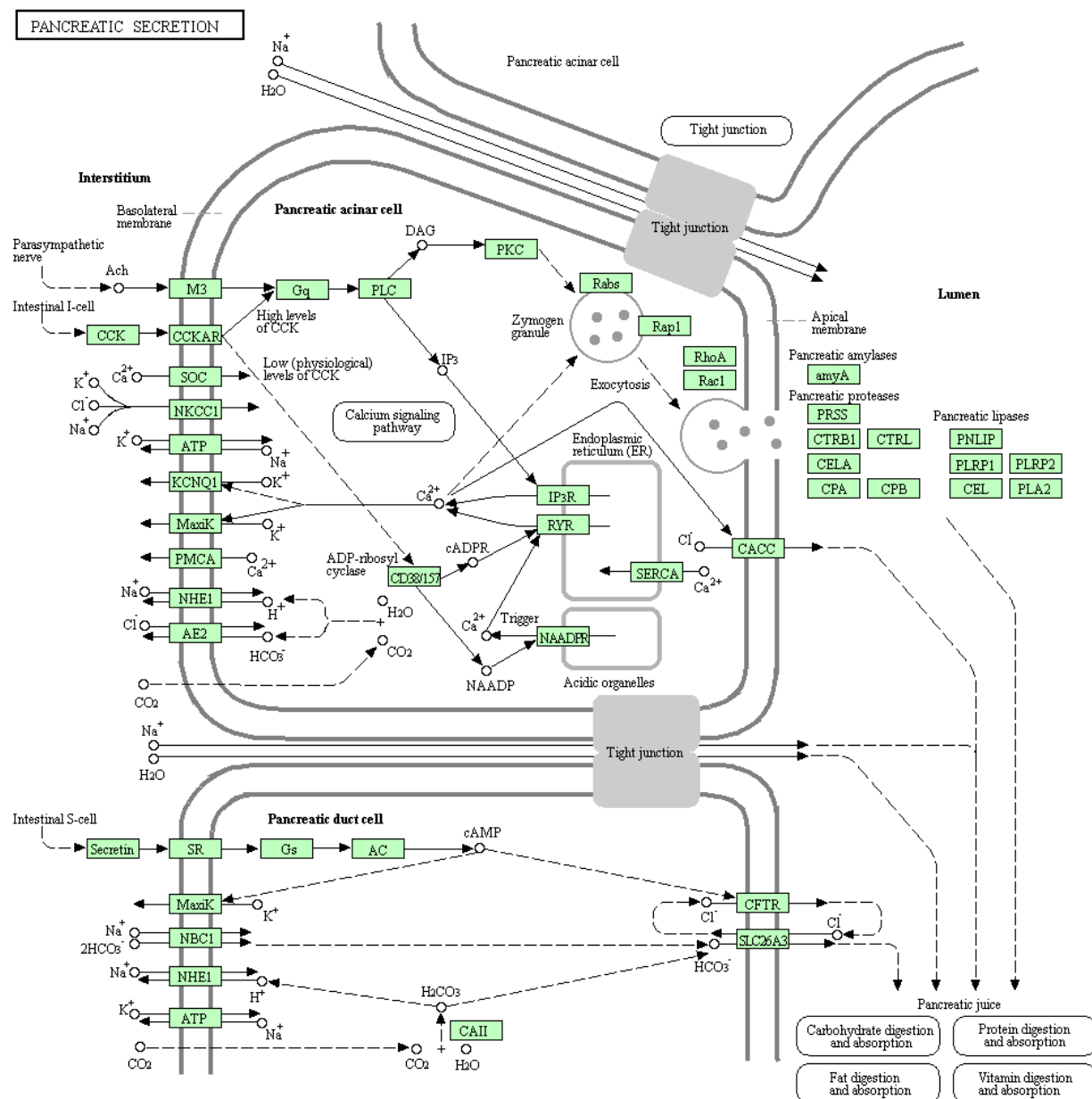


Рисунок 14 - Схема и основные регуляторы секреции пищеварительных ферментов в ацинарных и протоковых клетках поджелудочной железы человека (<https://www.genome.jp/kegg/>)

Разнонаправленные ассоциации обнаружены между минорными аллелями полиморфизмов генов, кодирующих каталитическую (*GCLC*) и модифицирующую (*GCLM*) субъединицы глутаматцистеинлигазы и транскрипционной активностью генов шаперонов. Так, аллель rs606548-Т гена *GCLC* был ассоциирован с пониженной экспрессией гена *HSPA6* ($P=0,045$, $\beta=-0,18$). Аллель rs648595-G ассоциировался с пониженной экспрессией *HSPA1B* ($P=0,037$, $\beta=-0,079$) и повышенной *HSPB11* ($P=0,034$, $\beta=0,12$). Аллель rs17883901-A гена *GCLC* был связан с повышенным уровнем экспрессии генов *HSPH1* ($P=0,014$, $\beta=0,18$) и *HSPB11* ($P=0,011$, $\beta=0,26$) и пониженной экспрессией гена *HSPB2* ($P=0,023$, $\beta=-0,25$). Аллель rs3827715-C гена *GCLM* отрицательно коррелировал с экспрессией генов *HSPA14* ($P=0,037$, $\beta=-0,11$), *DNAJC4* ($P=0,029$, $\beta=-0,072$) и *PDIA2* ($P=0,018$, $\beta=-0,15$), тогда как аллель rs41303970-A *GCLM* был связан с повышенной транскрипционной активностью гена *HSPB2* ($P=0,016$, $\beta=0,19$).

Аллель rs38420-G гена γ -глутамилциклотрансферазы (*GGCT*) был ассоциирован со снижением экспрессии генов *HSPA9* ($P=0,037$, $\beta=-0,084$), *HSPB6* ($P=0,031$, $\beta=-0,13$) и повышением уровня мРНК гена *HSPA5* ($P=0,022$, $\beta=0,11$).

Также нами были установлены взаимосвязи полиморфных вариантов ГФМГ с уровнями экспрессии в поджелудочной железе генов катепсинов. Аллель rs4820599 – G гена *GGT1* был ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии катепсинов *CTSV* ($P=0,0065$, $\beta=0,097$) и *CTSC* ($P=0,032$, $\beta=0,089$). Аллели rs5760489 – G и rs5760492 – A гена *GGT1* были связаны с повышенной транскрипционной активностью генов *CTSV* ($P=0,0068$, $\beta=0,095$) и *CTSV* ($P=0,031$, $\beta=0,078$) соответственно. Аллель rs2275984 – C гена *GGT5* ассоциировался с пониженной экспрессией *CTSG* ($P=0,017$, $\beta=-0,15$) и повышенным уровнем *CTSH* ($P=0,0086$, $\beta=0,16$). Аллель rs2267073 – C гена *GGT5* отрицательно коррелировал с транскрипционной активностью гена

CTSO ($P=0,044$, $\beta=-0,063$). Аллель rs6119534 – Т гена *GGT7* был ассоциирован с пониженным уровнем экспрессии гена *CTSE* ($P=0,019$, $\beta=-0,15$). Аллель rs1801310 – G гена *GSS* положительно коррелировал с уровнем экспрессии гена катепсина *CTSG* ($P=0,048$, $\beta=0,13$). Аллель rs648595 – G гена *GCLC* был ассоциирован со сниженной транскрипционной активностью гена *CTSS* ($P=0,0055$, $\beta=-0,082$). Аллель rs4270 – C гена *GGCT* положительно коррелировал с экспрессией генов катепсинов *CTSB* ($P=0,011$, $\beta=0,14$) и *CTSV* ($P=0,025$, $\beta=0,082$).

Нами были установлены корреляции полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона с экспрессией генов трансмембранных протеаз, осуществляющих активацию зимогенов поджелудочной железы. Установлено, что аллель rs4820599 – G гена *GGT1* был связан с повышенным уровнем экспрессии генов *TMPRSS2* ($P=0,0079$, $\beta=0,10$) и *ERG* ($P=0,049$, $\beta=0,11$). Аллель rs5760489 – G *GGT1* также ассоциировался с повышением экспрессии гена *TMPRSS2* ($P=0,012$, $\beta=0,094$). Напротив, аллели rs5751909 – А и rs5760492-А гена *GGT1* негативно коррелировали с уровнем экспрессии генов *ST14* ($P=0,0013$, $\beta=-0,14$) и *ST14* ($P=0,0022$, $\beta=-0,14$) соответственно. Аллели rs2275984 – С гена *GGT5* и rs11546155 – А гена *GGT7* ассоциировались с пониженным уровнем транскрипции генов *HPN* ($P=0,012$, $\beta=-0,11$) и *TMPRSS5* ($P=0,037$, $\beta=-0,19$) соответственно. Аллель rs11657054 – А гена *GGT6* был связан с повышением экспрессии гена *TMPRSS5* ($P=0,019$, $\beta=0,17$). Аллели rs6462210 – Т и rs4270-С гена *GGCT* негативно коррелировали с уровнем экспрессии генов *TMPRSS13* ($P=0,0082$, $\beta=-0,19$) и *TMPRSS11B* ($P=0,0077$, $\beta=-0,24$) соответственно. Аллели rs606548 – Т и rs1788390 – А гена *GCLC* были связаны со снижением экспрессии генов *CORIN* ($P=0,045$, $\beta=-0,19$) и *ERG* ($P=0,042$, $\beta=-0,17$), а также повышением уровня экспрессии гена *ERG* ($P=0,0035$, $\beta=0,27$). Аллель rs2301022 – С гена

GCLM был связан с пониженным уровнем экспрессии гена *TMPRSS2* ($P=0,039$, $\beta=-0,075$).

Уровень экспрессии генов, кодирующих пищеварительные ферменты ПЖ и их ингибиторы, был ассоциирован с полиморфными вариантами ГФМГ. Установлено, что аллель rs5751909 – А гена *GGT1* взаимосвязан с увеличением экспрессии генов *AMY2A* ($P=0,047$, $\beta=0,079$), *AMY2B* ($P=0,045$, $\beta=0,064$) и *CPA4* ($P=0,033$, $\beta=0,14$). Аллель rs5760489 – G гена *GGT1* также был ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии генов *AMY2B* ($P=0,0035$, $\beta=0,091$), *CTRB2* ($P=0,047$, $\beta=0,13$), *CPA4* ($P=0,034$, $\beta=0,13$) и *PRSS1* ($P=0,026$, $\beta=0,052$). Аллель rs4820599 – G гена *GGT1* был ассоциирован с увеличением транскрипционной активности генов *AMY2B* ($P=0,0023$, $\beta=0,095$), *CELA3B* ($P=0,046$, $\beta=0,080$) и *CPA1* ($P=0,028$, $\beta=0,064$). Аллель rs5760492 – А гена *GGT1* ассоциировался с повышенным уровнем экспрессии генов *CELA3B* ($P=0,047$, $\beta=0,080$) и *CPA4* ($P=0,0028$, $\beta=0,19$). Аллель rs8140505 – G гена *GGT5* был связан с увеличением транскрипционной активности гена *CELA2B* ($P=0,0046$, $\beta=0,094$). Аллель rs11657054 – А гена *GGT6* отрицательно коррелировал с уровнем мРНК *CELA3A* ($P=0,036$, $\beta=-0,093$) и положительно – с мРНК *CELA3B* ($P=0,011$, $\beta=0,10$). Аллель rs6119534 – Т гена *GGT7* был ассоциирован с увеличением экспрессии *PRSS1* ($P=0,027$, $\beta=0,052$) и *SPINK1* ($P=0,015$, $\beta=0,11$).

Аллель rs1801310 – G гена *GSS* был взаимосвязан с повышенным уровнем экспрессии генов *AMY2A* ($P=0,05$, $\beta=0,075$), *CTRL* ($P=0,011$, $\beta=0,081$), *PRSS1* ($P=0,043$, $\beta=0,046$) и *SPINK1* ($P=0,032$, $\beta=0,096$). Аллель rs13041792 – А *GSS* ассоциировался с увеличением транскрипционной активности гена *SPINK1* ($P=0,032$, $\beta=0,096$). Аллель rs6088660 – Т *GSS* был связан с повышенным уровнем экспрессии гена *CPA3* ($P=0,035$, $\beta=-0,12$).

Аллель rs2551715 – С *GSR* ассоциировался с увеличением экспрессии гена *CTRL* ($P=0,038$, $\beta=0,067$) и снижением экспрессии гена *PLA2G12A* ($P=0,044$, $\beta=-0,077$).

Аллель rs648595 – G гена *GCLC* был ассоциирован с повышенным уровнем экспрессии гена *CELA3A* ($P=0,018$, $\beta=0,090$) и пониженным уровнем экспрессии генов *PLA2G12A* ($P=0,031$, $\beta=-0,074$) и *PLA2G10* ($P=0,0062$, $\beta=-0,18$). Аллели rs636933 – A и rs761142 – C гена *GCLC* были ассоциированы с повышенным уровнем экспрессии гена *CPA4* ($P=0,011$, $\beta=0,18$) и ($P=0,035$, $\beta=0,12$) соответственно. Аллель rs2301022 – C гена *GCLM* ассоциировался со снижением экспрессии гена *AMY2A* ($P=0,025$, $\beta=-0,084$), тогда как аллель rs3827715 – C – со снижением уровня мРНК *CPB2* ($P=0,0024$, $\beta=-0,24$) и *PLA2G1B* ($P=0,0039$, $\beta=-0,086$). Аллель rs7517826 – A гена *GCLM* также был ассоциирован со снижением экспрессии генов *CPB2* ($P=0,0066$, $\beta=-0,20$) и *PLA2G1B* ($P=0,038$, $\beta=-0,058$). Аллель rs41303970 – A *GCLM* отрицательно коррелировал с уровнем экспрессии гена *PLA2G1B* ($P=0,0053$, $\beta=-0,096$). Аллель rs6462210 – T гена *GGCT* был связан с пониженным уровнем экспрессии генов *AMY2A* ($P=0,032$, $\beta=-0,12$), *CELA3B* ($P=0,00029$, $\beta=-0,21$), *CPB2* ($P=0,050$, $\beta=-0,22$), *PNLIP* ($P=0,038$, $\beta=-0,071$) и *PLA2G1B* ($P=0,0053$, $\beta=-0,12$). Аллель rs4270 – C гена *GGCT* отрицательно коррелировал с мРНК гена *PRSS2* ($P=0,024$, $\beta=-0,12$).

Также нами были установлены взаимосвязи полиморфных вариантов ГФМГ с уровнем экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в экзоцитозе зимогенов в протоки поджелудочной железы. Аллели rs5751909 – A и rs5760492 – A гена *GGT1* были ассоциированы с пониженным уровнем экспрессии генов *RAB8A* ($P=0,041$, $\beta=-0,098$) и *RAB8A* ($P=0,010$, $\beta=-0,12$) соответственно. Аллели rs11546155 – A и rs6119534 – T гена *GGT7* отрицательно коррелировали с мРНК генов *RAB8A* ($P=0,030$, $\beta=-0,13$) и *RAB11A* ($P=0,029$, $\beta=-0,071$) соответственно. Аллель rs7517826 – A гена

GCLM был связан с пониженным уровнем экспрессии генов *RAB3D* ($P=0,045$, $\beta=-0,058$) и *RAB8A* ($P=0,043$, $\beta=-0,092$). Аллель rs606548 – Т гена *GCLC* коррелировал с повышением экспрессии гена *RAC1* ($P=0,010$, $\beta=0,15$). Аллель rs13041792 – А гена *GSS* был связан с повышенным уровнем экспрессии гена *RHOA* ($P=0,019$, $\beta=0,091$). Аллель rs4270 – С гена *GGCT* ассоциировался с пониженным уровнем транскрипционной активности гена *RAB11A* ($P=0,008$, $\beta=-0,087$).

7.3. Функциональное аннотирование полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона: регуляторный потенциал, связывание транскрипционных факторов и эпигенетическая регуляция

Одним из наиболее сложных этапов генетико-эпидемиологического исследования является интерпретация выявленных гено-фенотипических ассоциаций, учитывая тот факт, что подавляющее большинство локусов, ассоциированных с мультифакториальными заболеваниями, установленных в результате проведенных полногеномных ассоциативных исследований, расположены в некодирующих участках генома (Nishizaki B., 2018). Бурное развитие омиксных технологий, благодаря которым получены огромные массивы биологических данных, включая результаты глубокого секвенирования ДНК и РНК, экспрессионного профилирования тысяч генов, которые стали доступны для исследователей всего мира, появилась реальная возможность для расшифровки молекулярных механизмов, лежащих в основе гено-фенотипических ассоциаций (Manzoni M. et al., 2018).

Для функционального аннотирования полиморфных локусов генов ФМГ, оценки их регуляторного потенциала, выявления участков связывания транскрипционных факторов и потенциальных механизмов эпигенетической регуляции экспрессии генов нами использовался большой арсенал доступных биоинформатических интернет-ресурсов и инструментов. В таблице 54 представлены сводные данные по функциональному аннотированию полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона *in silico*.

Серыми ячейками выделены SNPs, которые показали самостоятельные ассоциации с риском развития различных форм панкреатита по результатам настоящей работы. Как видно из таблицы, большинство исследованных полиморфных локусов ГФМГ характеризуются регуляторным потенциалом, оцененным базой данных Regulome и биоинформатическим инструментом FuncPred.

В наибольшей степени представляли интерес SNPs, ассоциированные с панкреатитами, а именно: rs41303970, rs3827715 и rs2301022 гена *GCLM*, rs648595 и rs606548 гена *GCLC* и rs2275984 гена *GGT5*. Согласно информации базы данных Regulome SNPs rs41303970 (также имеет высокий балл FuncPred=0,582) и rs2301022 гена *GCLM* имеют участки связывания для ТФ и представляют собой регионы, чувствительные к ДНКазе (4 балла). Полиморфные варианты rs3827715 гена *GCLM*, rs648595 (также имел балл FuncPred=0,187) и rs606548 гена *GCL* и rs2275984 (также имел балл FuncPred=0,433) гена *GGT5* могут иметь участки связывания для транскрипционных факторов или повышенную чувствительность к ДНКазе (5 баллов).

Согласно данным интернет-ресурса HaploReg, SNPs, ассоциированные с панкреатитом, находятся в сильном неравновесии по сцеплению ($r^2 > 0,8$) с другими локусами в пределах своих генов. Кроме того установлено, что некоторые SNPs, тесно сцепленные с ассоциированными с панкреатитами локусами, также находятся в сцеплении с другими генами. SNP rs6681078 (сцеплен с rs3827715 *GCLM*, $r^2=0,93$) находится в сцеплении с геном *DNTTIP2* (deoxynucleotidyltransferase terminal interacting protein 2); локусы rs12524494 ($r^2=1,00$) и rs12524494 (сцеплен с rs606548 *GCLC*, $r^2=0,86$) с геном *RP1-27K12.4* (функция не известна); 36 SNPs, сцепленных с локусом rs6119534 *GGT7*, находятся в сцеплении с геном *NCOA6* (nuclear receptor coactivator 6), SNPs rs6120750 и rs67159833 (сцеплены с rs6119534 *GGT7*, $r^2=0,82$ и $r^2=0,87$ соответственно) также сцеплены с геном *ACSS2* (acyl-CoA synthetase short

chain family member 2); локус rs2236270 (сцеплен с rs6119534 *GGT7*, $r^2=0,87$) находится в неравновесии по сцеплению с геном фермента метаболизма глутатитона *GSS* (glutathione synthetase).

Согласно результатам биоинформатического анализа, выполненного с помощью инструмента FuncPred, промоторный SNP rs41303970 находится в области связывания транскрипционных факторов. С помощью интернет-ресурса HarloReg установлено, что полиморфные варианты, ассоциированные с риском развития панкреатита, расположены в участках связывания различных ТФ. В частности, SNP rs3827715 *GCLM* формирует участки связывания для ТФ AP-1, CEBPB и Myc, SNP rs2301022 *GCLM* – для ТФ BATF и Pax-4. Полиморфизм rs648595 гена *GCLC* формирует сайт связывания для транскрипционного фактора AP-1, а rs12524494 *GCLC* – сразу для 10 ТФ: Evi-1, HDAC2, Hoxa10, Hoxa9, Hoxb13, Hoxb9, Pax-4, Sox, Zfp105 и p300. SNP rs2275984 гена *GGT5* создает участки связывания для транскрипционных факторов: CTCTL, CTCT, Ets, INSM1, Nr2f2, Pbx3, Rad21, SMC3 и SP1.

Локус rs6119534 гена *GGT7* создает участки связывания для четырех ТФ: Myc, Pax-6, SP1 и WT1. С использованием инструмента VEP установлено, что аллель А SNP rs41303970 гена *GCLM* создает сайты связывания для комплексов транскрипционных факторов TEAD4::ELK1 и HOXB2::ELF1. Аллель С полиморфизма rs3827715 гена *GCLM* формирует сайт связывания для ТФ RUNX3 и RUNX2. Аллель Т SNP rs606548 гена *GCLC* образует участки связывания для комплексов транскрипционных факторов ETV2::RFX5 и GCM1::FIGLA.

Затем *in silico* нами был проведен анализ по предсказанию сайтов связывания с транскрипционными факторами (TFBS) с использованием недавно разработанного биоинформатического инструмента atSNP search (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>), позволяющего предсказывать участки связывания для ТФ в области SNPs на основе совпадения величин PWM (position weight matrices) и рассчитывать *P*-уровни значимости, количественно определяющие

влияние SNP на TFBS ($P_{\text{SNP impact}}$), также P -уровни значимости связывания ТФ для референсного (loss – потеря TFBS) и альтернативного (gain создание TFBS) аллелей по отдельности. Нами было выбрано пороговое значение $P_{\text{SNP impact}} \leq 0,01$ для включения тестируемых ТФ в качестве потенциальных кандидатов для связывания с регионом SNP.

Таблица 54 - Сводные данные по функциональному аннотированию полиморфных вариантов ГФМГ

[illegible]

Продолжение таблицы 54

[illegible]

¹ SNP Function Prediction (FuncPred) – онлайн инструмент предсказания функции SNP (<https://snpinfo.niehs.nih.gov/snpinfo/snpfunc.html>); ² HaploReg – интернет-ресурс по аннотированию некодирующих SNPs (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>); ³ VEP - Ensembl Variant Effect Predictor определяет влияние полиморфизмов на гены, транскрипты и белки, а также регуляторные области (<https://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>); ⁴ atSNP – онлайн инструмент для оценки аффинности влияния SNPs на связывание ТФ в геноме (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>); ⁵ SNPnexus - онлайн инструмент для отбора функциональных SNPs (<https://www.snp-nexus.org>); ⁶ QTLbase - База данных полногеномного анализа QTL различных молекулярных признаков в более чем 70 типах тканей/клеток.

В результате нами были предсказаны наборы ТФ (транскрипционных факторов), участки связывания для которых формируются в областях SNPs в зависимости от наличия референсного или альтернативного аллелей (таблица 54). В приложении G представлена детальная характеристика наборов ТФ, участки связывания для которых были предсказаны в областях исследуемых SNPs. Так, в отношении SNPs rs41303970 rs3827715 rs2301022 гена *GCLM* выявлено, что они сопряжены с потерей TFBS для различных транскрипционных факторов. В частности, SNP rs41303970 гена *GCLM* сопровождается потерей (loss) сайта связывания для транскрипционного активатора Znf143 ($P=0,007$).

Полиморфизм rs3827715 характеризуется потерей участков связывания для ТФ: XBP1, MLX, HIF1A, GRHL1, HEY1, ETS, XBP1, MYC, CREB3L1, CREB3L2, HES7 и комплексов ТФ AHR::ARNT::HIF1A, HIF1A::ARNT и MYC::MAX ($P\leq 0,009$), а также образованием (gain) участка связывания для ТФ AP1, который регулирует экспрессию генов, вовлеченных в дифференцировку, пролиферацию и апоптоз в ответ на различные стимулы, включая цитокины, факторы роста и стресс (Ameyar B. et al., 2003). SNP rs2301022 сопряжен с потерей участков связывания для ТФ: SPIC, TP53 и E2F ($P\leq 0,003$). SNPs rs12524494 гена *GCLC* проявил ассоциацию с риском развития острого панкреатита. Было предсказано, что полиморфизм rs606548 сопровождается потерей TFBS для 36 транскрипционных факторов: WT1,

YY1, ATF3, MYC, TCF3, TCF4, MESP1, BHLHE41, BHLHE40, TFCEP2, USF2, REST, ASCL2, MYCN, MNT, TFAP2, EGR3, REST, EGR1, ARNTL, SIN3A, Myog, Tcf12, EBOX, MXI1, TFCEP2, ZEB1, Myod1, EGR4, ARNT, MLXIPL, MAX, TBX5, TAL1, HES5, MYF6 ($P \leq 0,01$), а также образованием сайтов связывания для ТФ CTCF и RAD21 ($P \leq 0,007$), которые известны как репрессоры транскрипции. SNP rs648595 был ассоциирован с потерей TFBS для 7 ТФ: HES1, TFCEP2, Klf1, ZSCAN4, E2F, KLF4 и SP3 ($P \leq 0,008$), а также образованием участка связывания для ТФ AP1 ($P = 0,0006$), регулирующего экспрессию генов в ответ на различные стимулы, как было описано выше для SNP rs3827715. Нуклеотидная замена A>G rs12524494 была связана с потерей участков связывания для ТФ: HOXC12 ($P = 0,0006$) и MYEF2 ($P = 0,0007$) и образованием сайтов для 6 ТФ: SRY, HSFY2, SPDEF, PRDM1, NFAT и IRF1 ($P \leq 0,009$). Полиморфизм rs2275984 гена *GGT5* был связан с образованием сайтов связывания для 17 ТФ: ELF1, BCL, ETS, RAD21, REST, SMC3, RAD21, CTCF, POU2F2, YY1, ESRRA, EP300, E2F1, EGR1, E2F, EGR2 и SMC3 ($P \leq 0,008$), а также потерей участков связывания для 6 ТФ: CEBP, NFIC, ZBTB7A, RXRA, TCF12 и ESRRG ($P \leq 0,009$). SNP rs6119534 гена *GGT7*, ассоциированный с развитием острого панкреатита, был связан с образованием TFBS для 9 ТФ: TBX20, ATF6, NR2C2, NKX2-5, EGR4, SREBF1, ATF1, EGR2 и RUNX3 ($P \leq 0,001$), а также потерей участков связывания для 11 ТФ: BCL, NFE2, MYC, YY1, SIN3A, CHD2, CTCF, MZF1, E2F1, EP300 и TFAP2A ($P \leq 0,001$).

Интернет-ресурс HaploReg позволил установить, что с промоторным SNP rs41303970 способны связываться 28 различных белков, являющихся транскрипционными факторами CTCF, POL2, BCLAF1, EGR1, ELF1, PAX5C2, PAX5N19, RAD21, SMC3, SP1, YY1, ZNF143, TCF4, KAP1, MAX, CMYC, E2F1, E2F4, E2F6, HDAC2, HNF4A, TAF1, CCNT2, CTCFL, HEY1, TFIIIC110, ZBTB7A и GATA1, значительная часть которых способствует положительной регуляции транскрипции. С помощью биоинформатических ресурсов базы

данных QTLbase было установлено, что SNP rs41303970 представляет собой sQTL (локус, влияющий на сплайсинг) гена *DNTTIP2* в поджелудочной железе ($\beta=-0,34$, $P=7,8 \times 10^{-4}$), например, путем изменения аффинности связывания специфических для последовательности факторов сплайсинга с пре-мРНК. Еще один sQTL в ПЖ был обнаружен для rs648595 гена *GCLC* ($\beta=-0,36$, $P=3,8 \times 10^{-7}$).

Два экзонных полиморфизма, а именно rs2275984 (K298R) гена *GGT5* и rs11657054 (A58V) гена *GGT6*, были проанализированы с помощью биоинформатического инструмента Polyphen интернет-ресурса SNPnexus, в результате чего было установлено, что SNP rs2275984 является нейтральным в отношении влияния на функции белкового продукта гена, тогда как SNP rs11657054 может иметь негативное влияние на активность GGT6.

Затем были проанализированы потенциальные эпигенетические регуляторы экспрессии генов ферментов метаболизма глутатиона. Скрининг баз интернет-ресурса SNPnexus (базы TarBase и miRBASE) и использование биоинформатического инструмента FuncPred позволили установить, что SNP rs4270, расположенный в 3'-нетранслируемой области гена *GGCT*, имеет сайты связывания для мкРНК hsa-miR-580 и hsa-miR-1246.

С помощью базы данных QTLbase был осуществлен анализ связи полиморфных вариантов ГФМГ с уровнем метилирования специфических участков ДНК (mQTL, methylation Quantitative Trait Locus) в тканях поджелудочной железы. Установлено 2 mQTLs для двух SNPs rs3827715 (cg16731318, $P=1,9 \times 10^{-8}$) и rs2301022 (cg16731318, $P=7,9 \times 10^{-7}$) гена *GCLM*.

Примечательным был факт обнаружения сразу четырех mQTLs в поджелудочной железе, которые в значительной степени ассоциировались с SNP rs6119534 гена *GGT7*: cg20592836 (аллель А, $\beta=17,20$, $P=9,4 \times 10^{-21}$), cg08999081 (аллель Т, $\beta=0,60$, $P=5,2 \times 10^{-10}$), cg24642439 (аллель Т, $\beta=0,68$, $P=1,4 \times 10^{-9}$) и cg06115741 (аллель Т, $\beta=0,65$, $P=2,8 \times 10^{-9}$). Другими словами,

полиморфизм rs6119534 гена *GGT7* (особенно при наличии аллеля А) был тесно взаимосвязан с гиперметилованием четырех участков в геноме.

Анализ данных интернет-ресурса HaploReg позволил установить связь SNPs rs3827715 и rs2301022 гена *GCLM* с модификациями гистонов в области промотора, которые могут наблюдаться в островковых клетках поджелудочной железы. Кроме того, обнаружено, что SNP rs648595 гена *GCLC* связан с модификациями гистонов в области энхансера в тканях ПЖ, в том числе и в островковых клетках. С помощью интернет-ресурса SNPnexus установлено, что SNP rs648595, а также другие полиморфные варианты rs761142 и rs636933 гена *GCLC* в ПЖ ассоциированы с модификацией гистона H3K4me1, тогда как SNP rs17883901 гена *GCLC* был связан с модификацией гистона H3K4me3. Участков открытого хроматина, связанных с увеличением чувствительности к ДНКазе для полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма глутатиона, ассоциированных с острым панкреатитом, не обнаружено.

7.4. In silico поиск химических факторов окружающей среды, характеризующихся токсикогенетическим влиянием на экспрессию генов, ассоциированных с развитием панкреатита

Принимая во внимание значимую роль средовых факторов риска в развитии ненаследственных (мультифакториальных) форм панкреатитов представлялось важным понимание потенциальных механизмов, посредством которых внешние факторы способствуют развитию болезни при наличии к ней генетической предрасположенности. Наибольший интерес для понимания этиопатогенеза панкреатита представляли факторы химической природы: употребление алкоголя, курение, употребление определенных видов пищи, лекарственных препаратов и т.д., в отношении которых установлены прямые причинно-следственные взаимосвязи между фактом воздействия определенного фактора риска и развитием заболевания (Whitcomb D., 2006; Forsmark et al., 2018).

Для генов, ассоциированных в настоящем исследовании с развитием ОП (*SPINK1*, *PRSS1*, *CFTR*, *IL1B*, *IL10*, *CETP*, *CYP2E1*, *AOX1*, *ABCB1*, *GCLM*, *GCLC*, *GGT5* и *GGT7*), с целью поиска химических веществ (ХВ), влияющих на их экспрессию/ активность, был выполнен анализ обогащения терминами базы данных Drug Signature Database, аккумулирующей информацию по экспериментально подтвержденным токсикогенетическим эффектам лекарств, с помощью *in silico* инструментов интернет-ресурса Enrichr (<https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/enrich>). Было выявлено 457 химических веществ (1-й список ХВ), ассоциированных с данным набором генов при уровне значимости $FDR \leq 0,05$. Параллельно с помощью базы данных Comparative Toxicogenomics Database, <http://ctdbase.org> (CTD) нами была получена информация об известных панкреотоксических веществах (для поиска были использованы термины «Pancreatitis», «Pancreatitis, Acute Necrotizing», «Pancreatitis, Alcoholic» и «Pancreatitis, Chronic») и сформирован 2-й список ХВ, включающий 102 панкреатогенных токсиканта. Затем в мануальном режиме из 1-го списка были выбраны только те ХВ, которые ассоциированы с развитием панкреатита. Таким образом, был сформирован 3-й список ХВ, который включал 16 ксенобиотиков или лекарственных препаратов панкреотоксического действия, влияющих на экспрессию исследуемых нами генов для дальнейшей патогенетической интерпретации выявленных ассоциаций. В таблице 55 представлены панкреатотоксические химические вещества/лекарственные препараты, влияющие на экспрессию или активность генов, ассоциированных с развитием ОП.

Таблица 55 - Панкреатотоксические химические вещества/лекарственные препараты, влияющие на экспрессию или активность генов, ассоциированных с развитием острого панкреатита

Данные Drug Signatures Database (DSigDB) согласно полученных нами результатов				Данные Comparative Toxicogenomics Database (CTD)			
№	Исследованные гены ¹	FDR	Химическое вещество (ХВ) ²	ХВ ID	Ассоциированный фенотип	Гены, ассоциированные с влиянием ХВ ³	Число ссылок PubMed ⁴
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	<i>IL10, IL1B, GCLM</i>	0,003	Ацетаминофен	D000082	Панкреатит	<i>ALB, CCK, CLDN2, CNR1, CNR2, HGF, HLA-DQA1, HLA-DRB1, INS, LPL, MIR100, MIR130A, MIR130B, MIR141, MIR148A, MIR150, MIR155, MIR15A, MIR181C, MIR181D, MIR182, MIR183, MIR192, MIR200A, MIR200B, MIR214, MIR216B, MIR217, MIR22, MIR27A, MIR27B, MIR29A, MIR29C, MIR30A, MIR30B, MIR31, MIR335, MIR361, MIR375, MIR429, MPO, NUPR1, PPP3CA, PTGS2, SPINK1, SST</i>	16

Продолжение таблицы 55

1	2	3	4	5	6	7	8
2.	<i>IL10, GGT5, GCLC, SPINK1, ABCB1, IL1B, AOX1, CYP2E1, GCLM</i>	0,005	Бензо(а)пирен	D001564	Острый панкреонекроз	<i>PTHLH</i>	2
3.	<i>GCLC, ABCB1, GCLM</i>	0,02	Карбамазепин	D002220	Панкреатит	<i>MIR155, PPP3CA, SST</i>	4
4.	<i>IL1B, CYP2E1</i>	0,008	Циметидин	D002927	Панкреатит		1
5.	<i>IL10, ABCB1, IL1B</i>	0,002	Динопростон	D015232	Панкреатит	<i>HGF, MPO, PTGS2</i>	4
6.	<i>GCLC, IL1B, CYP2E1</i>	0,005	Этанол	D000431	Панкреатит	<i>CFTR, CPA1, PRSS1, PTHLH, SPINK1</i>	4
7.	<i>IL10, GCLC, ABCB1, IL1B, GCLM</i>	0,0001	Индометацин	D007213	Панкреатит	<i>ALB, CNR1, INS, LPL, MPO, PPP3CA, PTGS2, TRPV1</i>	10
8.	<i>ABCB1, CYP2E1, IL10,</i>	0,001	Изониазид	D007538	Панкреатит	<i>ALB, CLDN2, HGF, MPO, NUPR1</i>	6

Продолжение таблицы 55

1	2	3	4	5	6	7	8
9.	<i>GCLC, ABCB1, GCLM, CFTR</i>	9,0×10⁻⁷	Кетопрофен	D007660	Панкреатит	<i>ALB, MPO, PTGS2</i>	4
10.	<i>ABCB1, IL1B</i>	0,01	Метформин	D008687	Панкреатит	<i>INS, MIR155, MPO, NUPR1, PTGS2, SST</i>	8
11.	<i>CETP, ABCB1</i>	0,004	Невирапин	D019829	Панкреатит	<i>ALB, HGF, LPL</i>	4
12.	<i>ABCB1, CFTR</i>	0,005	Оланзапин	D000077152	Панкреатит	<i>ALB, INS</i>	3
13.	<i>IL10, IL1B, AOX1, CFTR</i>	0,0005	Оксифенбутазон	D010113	Панкреатит	-	2
14.	<i>ABCB1, IL1B</i>	0,002	Ставудин	D018119	Панкреатит	<i>ALB, LPL, PTGS2</i>	5
15.	<i>IL10, IL1B</i>	0,007	Сульфасалазин	D012460	Панкреатит	<i>HGF, MPO, PTGS2</i>	4
16.	<i>ABCB1, IL1B</i>	0,004	Тамоксифен	D013629	Панкреатит	<i>ALB, CFTR, CLDN2, HGF, HLA-DRB1, LPL, MIR15A, MIR192, MIR20B, MIR22, MIR27A, MIR361, MIR375, NUPR1, PTGS2, SPINK1, SST, TRPV1</i>	12

¹ Исследованные нами гены, которые показали статистически значимые ассоциации ($FDR \leq 0.05$) с химическими веществами (лекарственными препаратами) базы данных Drug Signatures Database (Enrichment analysis с помощью инструмента Enrichr), вызывающими различные формы панкреатитов согласно информации базы данных CTD;

² Химические вещества, способные вызывать панкреатит согласно информации базы данных CTD;

³ Гены, экспрессия которых, изменяется (увеличивается или уменьшается) под влиянием ХВ согласно информации базы данных CTD; ⁴ Количество публикаций базы PubMed, демонстрирующих токсикогенетические эффекты ХВ из базы данных CTD.

ГЛАВА 8. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА

Сложность лечения больных острым панкреатитом часто бывает связана с тем, что агрессивные факторы работают на уже измененной поджелудочной железе в условиях алкогольной болезни, обострения алкогольного гепатита, или на фоне сформировавшегося цирроза печени. Развившаяся гипоксия ткани поджелудочной железы утяжеляет течение острого панкреатита.

Применяемые схемы лечения острого панкреатита не в полной мере учитывают первичные изменения метаболизма в поджелудочной железе, которые способствуют инициации болезни, в первую очередь посредством активации пищеварительных ферментов в панкреатических ацинарных клетках (Ni Y. et al., 2008; Zhou X. et al., 2009; Yu X. et al., 2009; Armstrong J.A. et al., 2018). С учетом полученных нами данных о генетически детерминированных особенностях метаболизма глутатиона при ОП и всё большего числа научных доказательств того, что этиопатогенетическую роль в развитии острого панкреатита может играть первичный дефицит глутатиона в ацинарных клетках поджелудочной железы, возникает потребность проведения клинического исследования для оценки эффективности применения восстановленного глутатиона в составе комплексной терапии острого панкреатита. До настоящего времени было предпринято несколько попыток по исследованию эффективности лечения глутатионом острого панкреатита. В частности, Sharer N.M. с соавторами исследовали эффективность лекарственных препаратов, которые являются предшественниками глутатиона, а именно S-аденозилметионин и N-ацетилцистеин (вводили внутривенно отдельно в первые сутки госпитализации пациентов), в лечении 79 больных с впервые возникшим эпизодом острого панкреатита среднетяжелого и тяжелого течения.

Независимо от времени начала терапии положительного влияния на степень тяжести, частоту осложнений, сроки пребывания в стационаре и смертность больных от острого панкреатита установлено не было (Sharer N.M. et al., 1995). Не было установлено влияния комбинации препаратов N-ацетилцистеина, селена и витамина С на течение и исходы тяжелого острого панкреатита в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, выполненном Siriwardena A.K. с соавторами (Siriwardena A.K. et al., 2007). Также у больных с острым панкреатитом не установлено позитивного терапевтического эффекта на течение и исходы болезни комбинации препаратов витамина С, N-ацетилцистеина и антоксил форте (Sateesh J. et al., 2009). В России Винник Ю.М. и соавт. установили, что включение глутоксима в комплексное лечение острого панкреатита позволяет быстрее нормализовать лабораторные показатели, иммунный статус больного и добиться снижения количества осложнений (Дунаевская С.С., 2010).

Применение N-ацетилцистеина при экспериментальном панкреатите приводило к ослаблению ингибирования митохондриальных функций, за счет частичного восстановления митохондриальных ферментов и восстановления мембранного потенциала, ингибированию экспрессии апоптотических белков в клетках. Цитопротекторное действие препарата опосредовалось подавлением окислительного стресса и апоптоза, восстановлением гомеостаза GSH и митохондриальной биоэнергетики (Al-Nahdi A.M., 2018), значительно улучшало фагоцитоз, хемотаксис и опсонизацию нейтрофилов и системные изменения в повреждении легочной и почечной тканях по всем микроскопическим параметрам (Atayoğlu K., 2017).

В результате проведенного в Китае исследования по оценке эффективности 7-дневного лечения путем внутривенного введения восстановленного глутатиона у 22 пациентов с алкогольной интоксикацией

(Huang et al., 2005) была обнаружена нормализация (более выраженная, чем в контрольной группе пациентов) лабораторных показателей: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинина, мочевины и креатинкиназы.

В рамках настоящего исследования принципиально важной задачей было клиническое тестирование гипотезы о существовании первичного дефицита восстановленного глутатиона в тканях поджелудочной железы, обусловленного сочетанным влиянием генетических и средовых факторов, которые способствует инициации острого алкогольно-алиментарного панкреатита. Для подтверждения данной гипотезы было проведено клиническое исследование эффективности лечения данной формы панкреатита и его осложнений с помощью инъекционной формы восстановленного глутатиона, трипептида, состоящего из трех аминокислот: цистеина, глицина и глутаминовой кислоты. Препарат TAD600 выпускается во флаконах по 10 шт. в упаковке. Один флакон с порошком содержит активное вещество – восстановленный глутатион в виде натриевой соли (0,646 г). Препарат относится к веществам, обеспечивающим антиоксидантную защиту клеток и тканей от токсических повреждений, вызванных воздействием различных неблагоприятных факторов. Используется при отравлении этиловым спиртом, для защиты клеток от радиоактивного облучения, обладает жиросжигающим и омолаживающим действием.

В основную группу было включено 56 пациентов, удовлетворявших критериям включения в испытательную группу, проходивших стационарное лечение в хирургических отделениях больниц клинических баз кафедры хирургических болезней №2 в период 2013-2015 гг. В качестве группы сравнения использовалась выборка пациентов общей численностью 172 пациента (группа контроля), сформированная посредством рандомизированного отбора из общей когорты больных с диагнозом острого

алкогольно-алиментарного панкреатита, получавших стандартное лечение, и соответствующая основной группе по соотношению пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести. Обе группы были идентичны по полу, возрасту.

Согласно «Клиническим рекомендациям по острому панкреатиту» все пациенты с установленным диагнозом острого алкогольно-алиментарного панкреатита в условиях хирургического стационара (при легком течении) или АРИТ (при тяжелом и среднетяжелом течении) получали консервативное лечение, которое включало в себя голод в течение 2-3 суток, постановку назогастрального зонда; введение спазмолитиков и неспецифических противовоспалительных средств, препаратов, подавляющих секрецию поджелудочной железы; десенсибилизирующую и антисекреторную терапию; инфузионную терапию с форсированием диуреза в течение 24-48 ч; введение коллоидных плазмозаменителей; современных анестетиков, раннюю нутритивную поддержку; антибактериальную терапию (КР ОП, 2015, 2020).

Пациентам основной группы кроме проведения стандартной терапии внутривенно один раз в сутки вводили препарат в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, начиная с первых суток поступления в стационар, что соответствует IA фазе острого панкреатита и в течение 2 – 7 суток в зависимости от тяжести состояния, с целью патофизиологического «обрыва» формирования очагов некроза в ПЖ.

Проведен сравнительный анализ основной и контрольной групп по различным клиническим характеристикам и исходам заболевания, результаты которого представлены в таблице 56. Как видно из таблицы, основная и контрольная группы были идентичны по степени тяжести острого алкогольно-алиментарного панкреатита на момент поступления в стационар в соотношении пациентов со среднетяжелым течением к пациентам с тяжелой формой болезни как 3:1.

Так, в группе леченых GSH к концу первой недели пребывания в стационаре у 75% пациентов наступило клиническое улучшение, которое проявлялось в отсутствии или уменьшении жалоб, нормализации температуры тела, лабораторных показателей (количества лейкоцитов в периферической крови и соотношение их популяций, показателей СОЭ, уровня амилазы крови и мочи), уменьшении количества осложнений, сокращении срока пребывания в стационаре.

Кроме того, было установлено, что у пациентов, получавших препарат GSH, в 3 раза реже, чем в группе пациентов, находившихся на стандартной терапии, регистрировалась некротическая форма острого панкреатита (25,0% в основной и 74,3% в контрольной группах). Еще более выраженные различия в частоте больных с некротической формой ОП между основной и контрольной группами (18,0% в основной и 81,6% в контрольной группах) наблюдались после исключения из выборок пациентов с хирургическими операциями (рисунок 15), тем самым демонстрируя эффективность назначения препарата GSH пациентом в начальной стадии острого алкогольно-алиментарного панкреатита в отношении профилактики панкреонекроза.

Таблица 56 - Сравнительная клиническая характеристика эффективности лечения препаратом GSH больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом среднетяжелого и тяжелого течения

Клинические характеристики / оперативные вмешательства при остром панкреатите		Пациенты, получавшие лечение GSH (N=56)		Пациенты, не получавшие лечение GSH (N=172)		P	P ²
		N	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8
Степени тяжести и формы острого панкреатита							
Степени тяжести ОП ¹	II степень	42	75,0	129	75,0	1,00	0,10
	III степень	14	25,0	43	25,0		
Степени тяжести ОП ³	I степень	42	75,0	16	9,3	9,4×10 ⁻²²	8,0×10 ⁻¹⁶
	II степень	9	16,1	124	72,1		
	III степень	5	8,9	32	18,6		
Форма ОП	Отечная	42	75,0	38	25,7	1,2×10 ⁻¹⁰	2,0×10 ⁻¹²
	Некротическая	14	25,0	110	74,3		
Осложнения острого панкреатита							
Парапанкреатический инфильтрат	Есть	2	3,6	54	31,4	0,00003	0,002
	Нет	54	96,4	118	68,6		

Продолжение таблицы 56

1	2	3	4	5	6	7	8
Инфицированный панкреонекроз	Есть	5	8,9	29	16,9	0,15	0,70
	Нет	51	91,1	143	83,1		
Псевдокиста ПЖ	Есть	2	3,6	68	39,5	4,0×10 ⁻⁷	1,8×10 ⁻¹⁰
	Нет	54	96,4	104	60,5		
Ферментативный перитонит	Есть	4	7,1	64	37,2	0,00002	-
	Нет	52	92,9	108	62,8		
Гнойно-некротический парапанкреатит	Есть	4	7,1	33	19,2	0,03	-
	Нет	52	92,9	139	80,8		
Кровотечение	Есть	0	0,0	2	1,2	0,42	-
	Нет	56	100,0	170	98,8		
Дигестивный свищ	Есть	1	1,8	1	0,6	0,40	-
	Нет	55	98,2	171	99,4		
Хирургическое лечение острого панкреатита							
Ультразвуковое дренирование	Есть	4	7,1	34	19,8	0,02	-
	Нет	52	92,9	138	80,2		
Лапароскопическое дренирование	Есть	4	7,1	63	36,6	0,00003	-
	Нет	52	92,9	109	63,4		

Продолжение таблицы 56

1	2	3	4	5	6	7	8
Ультразвуковое дренирование гнойного абсцесса	Есть	4	7,1	33	19,2	0,03	-
	Нет	52	92,9	139	80,8		
Некрсеквестрэктомия	Есть	4	7,1	30	17,4	0,06	-
	Нет	52	92,9	142	82,6		
Исходы острого панкреатита							
Нормализация уровня лейкоцитов крови (конец 2-й недели госпитализации)	Есть	42	75,0	16	9,3	1,1×10 ⁻²²	1,6×10 ⁻¹⁵
	Нет	14	25,0	156	90,7		
Нормализация уровня глюкозы крови (конец 2-й недели госпитализации)	Есть	4	7,1	8	4,7	0,46	0,12
	Нет	52	92,9	164	95,3		
Смертельный исход	Есть	3	5,4	5	2,9	0,39	-
	Нет	53	94,6	167	97,1		
Срок пребывания в стационаре (койко-дни)	Me (Q25-Q75)	5 (4-7)		21 (20-21)		<0,0001	<0,0001

- ¹ Степень тяжести ОП на момент поступления в стационар (до лечения GSH) согласно интегральной системы оценки тяжести по APACHE II (КР ОП, 2020);
- ² Уровень значимости различий между группами, получавшими и не получавшими лечение GSH, у которых не проводились какие-либо оперативные вмешательства;
- ³ Степень тяжести ОП по факту законченного случая заболевания (КР ОП, 2015, 2020).

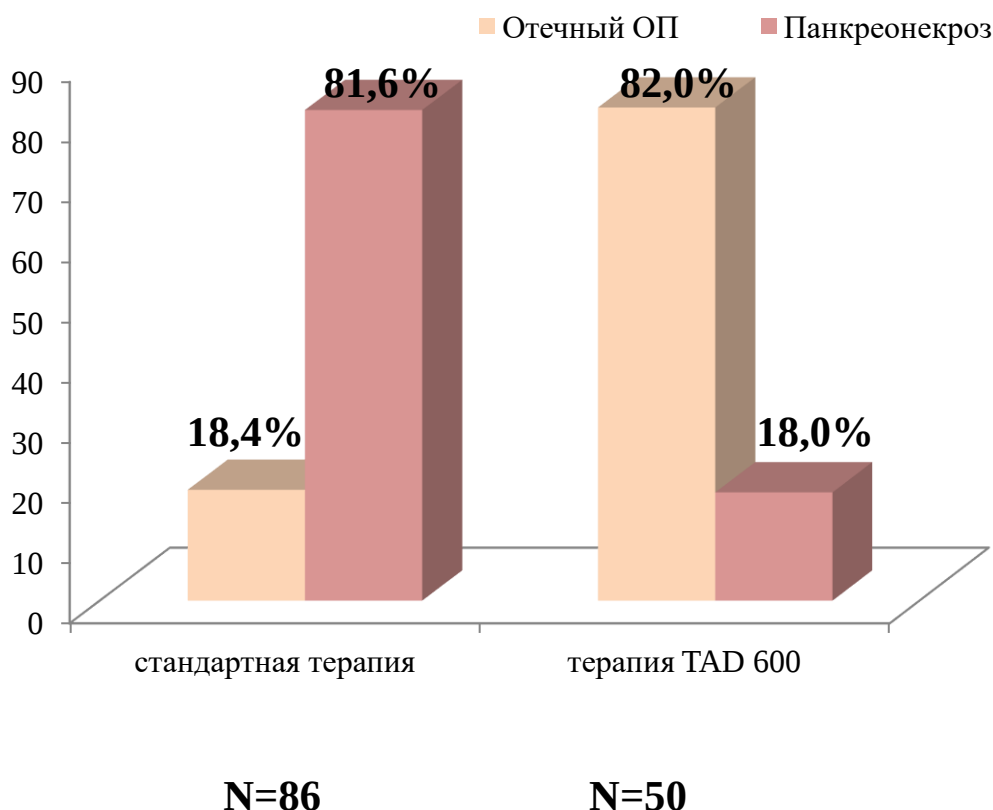


Рисунок 15 - Распределение больных с отеочной и некротической формами острого алкогольно-алиментарного панкреатита по результатам стандартной терапии и терапии GSH

Анализ позволил выявить межгрупповые различия в частотах осложнений, формирующихся на фоне острого алкогольно-алиментарного панкреатита. Так, перипанкреатический инфильтрат обнаруживался более чем 8,5 раза реже у пациентов, которые получали терапию GSH, чем больных, находившихся на стандартном лечении (3,6% в основной и 31,4% в контрольной группах). В таблице 57 и на рисунке 16 представлены частоты развития перипанкреатического инфильтрата у больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом по результатам стандартной терапии и терапии GSH как в общих группах, так и среди пациентов, у которых не проводились какие-либо операции, соответственно. На рисунке 17 представлено распределение пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом

в зависимости от наличия псевдокисты поджелудочной железы по результатам стандартной терапии и терапии GSH (без хирургических операций). Псевдокиста поджелудочной железы развивалась у 3,6% пациентов, леченных GSH, в то время как в контрольной группе наблюдалась почти у 40% пациентов. Ферментативный перитонит и гнойно-некротический парапанкреатит значительно чаще обнаруживались в контрольной группе, чем у пациентов основной группы. Однако в данном случае нельзя сделать заключение о том, что это связано исключительно с применением препарата GSH, так как при исключении из выборок всех пациентов с оперативными вмешательствами оказалось, что в обеих группах отсутствуют пациенты с данными осложнениями, так как они собственно и являются показаниями для хирургического лечения.

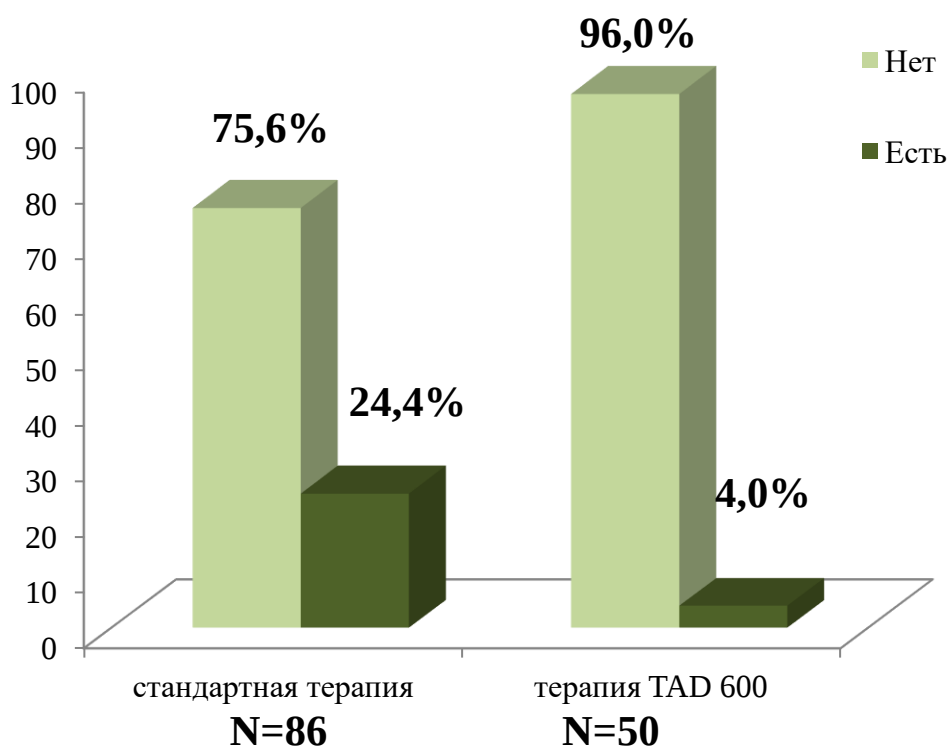


Рисунок 16 - Частота развития перипанкреатического инфильтрата у больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом по результатам стандартной терапии и терапии GSH

Как видно из таблицы, пациенты, находившиеся на стандартной терапии, в сравнении с пациентами, получавшими GSH, в связи с

развивающимися осложнениями значительно чаще подвергались различным оперативным вмешательствам, таким как перкутанное, лапароскопическое дренирование.

Кроме того, обнаружено, что применение препарата GSH не оказывало значимого влияния на риск инфицирования панкреонекроза, а также развитие у пациентов кровотечения и дигестивного свища поджелудочной железы. Также было установлено, что у пациентов, леченных GSH, до конца 2-й недели после госпитализации нормализация лейкоцитоза крови происходила в 7-8 раз чаще, чем у больных, находившихся на стандартной терапии (таблица 56, рисунок 18). Вследствие значительного улучшения общего состояния, клинико-лабораторных показателей на фоне приема препарата GSH у пациентов реже развивались осложнения, улучшался прогноз заболевания и сокращались сроки пребывания в стационаре.

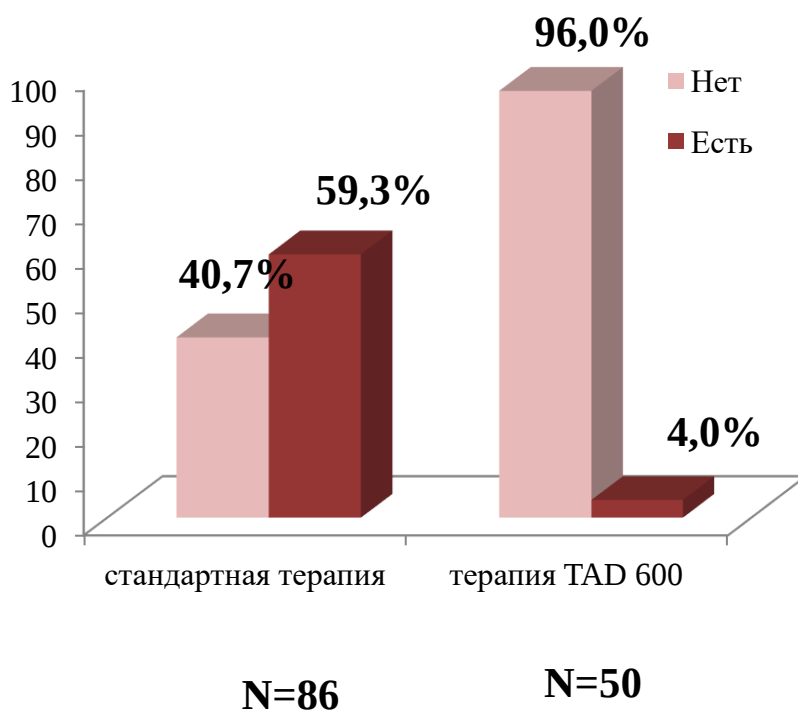


Рисунок 17 - Частота развития псевдокисты поджелудочной железы у больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом по результатам стандартной терапии и терапии GSH

Приведем клинические примеры применения препарата GSH у больных с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом.

Пример 1. Больной Л., 53 года, поступил 17.03.2015 г. в хирургическое отделение ОБУЗ КГКБ № 4 (история болезни № 3589) с жалобами на боли в животе, многократную рвоту, не приносящую чувства облегчения, общую слабость и головную боль. В анамнезе: употреблял алкогольные напитки в течение трех дней. Ранее стационарное лечение не проходил. Гемотрансфузий не было. Аллергических реакций не было. Объективно отмечается общее состояние средней степени тяжести, в сознании. Кожные покровы бледные, покрыты липким потом. При аускультации дыхание в легких везикулярное, ЧДД - 21 в мин. АД - 100/70 мм рт. ст., PS - 100 ударов в минуту. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации вздут, болезненный в эпигастрии и левом подреберье. Больному проведено стандартное обследование и определена плазменная концентрация общего глутатиона - 0,89 ммоль/мл. В общем анализе крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, Hb - 145 г/л, ЦП 0,95; лейкоциты $11,7 \times 10^9/л$: п/я - 3, с/я - 84, м - 6, л - 7; анализ мочи без патологии, диастаза мочи - 1042 ед.; биохимический анализ крови: общий белок - 74 г/л; креатинин - 98 г/л, мочевины - 5,7 г/л; общий билирубин - 11,2 мкмоль/л, К - 4,9 ммоль/л, Na - 142 ммоль/л, Ca - 2,39 ммоль/л, амилаза крови - 82 г/мл/ч, глюкоза крови - 7,9 ммоль/л; ЭКГ: метаболические изменения миокарда, синусовая тахикардия. УЗИ органов брюшной полости: печень - признаки жирового гепатоза 2 ст. Желчный пузырь - 4×7 см, стенка до 0,2 см (не утолщена), содержимое гомогенное, конкременты не выявлены. Общий желчный проток 0,7 см. Поджелудочная железа увеличена (3,5×2,8×3,0), контуры ее нечеткие. Свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено. Рентгеноскопия органов грудной клетки и брюшной полости - сердце и легкие без патологических изменений. ФГДС - эрозивный гастрит, умеренно выраженный дуоденит, папиллит, косвенные признаки панкреатита.

Клинический диагноз: Острый алкогольно-алиментарный (алкогольный) панкреатит. Отек поджелудочной железы. Эрозивный гастрит.

Больному проведено стандартное консервативное комплексное лечение. В течение 2 суток с момента поступления в стационар пациенту были выполнены внутривенные инъекции препарата GSH (1 раз в сутки). На третьи сутки пребывания пациента в стационаре самочувствие его улучшилось, интенсивность болей уменьшилась, тошноты, рвоты не было, диурез достаточный, АД – 130/85 мм рт. ст., ЧСС – 78 ударов в минуту; была повторно определена концентрация общего глутатиона плазмы, которая составила 44,5 ммоль/мл. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 11-й день пребывания в стационаре.

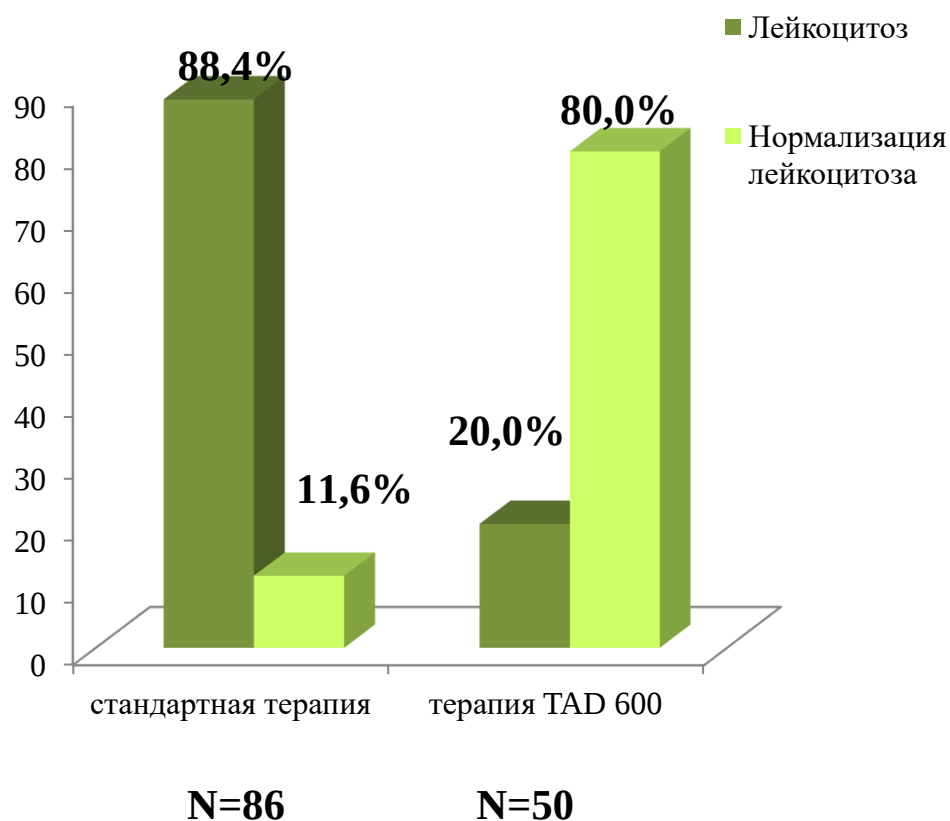


Рисунок 18 - Доля больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом, у которых нормализовался уровень лейкоцитов крови к концу 2-й недели пребывания в стационаре на фоне стандартной терапии и терапии GSH

Пример 2. Больной К., 37 лет, поступил 28.09.2015 г. в хирургическое отделение ОБУЗ КГКБ № 4 (история болезни № 9989) с жалобами на интенсивную боль в эпигастральной области, тошноту и многократную рвоту, не приносящую чувства облегчения, общую слабость и головную боль. В анамнезе: употреблял алкогольные напитки в течение недели. Ранее неоднократно проходил стационарное лечение по поводу алкогольной интоксикации и острого алкогольно-алиментарного панкреатита. Операций не было. Гемотрансфузий не было. Аллергических реакций не было. При объективном исследовании: общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, влажные. При аускультации в легких дыхание везикулярное, ЧДД – 21 в минуту. АД – 95/70 мм рт. ст., PS – 100 ударов в минуту. Язык обложен коричневым налетом. Живот вздут, при пальпации болезненный в эпигастрии и левом подреберье. Симптомы раздражения брюшины положительные.

Проведено стандартное обследование и определена плазменная концентрация общего глутатиона – 4,59 ммоль/мл.

В общем анализе крови: эритроциты $4,6 \times 10^{12}/л$, Hb – 148 г/л, ЦП 0,9, лейкоциты $9,2 \times 10^9 /л$: п/я – 16, э – 1, с/я – 44, м – 2, л – 37; СОЭ – 16; анализ мочи соломенно-желтого цвета, частичная прозрачность, плотность 1,014, реакция кислая, белок – 0,066 г/л; диастаза мочи – 450 ед.; биохимический анализ крови: креатинин – 87 ммоль/л, мочевины – 3,8 ммоль/л; общий билирубин – 19,0 мкмоль/л, общий белок – 80 г/л, амилаза крови – 643 г/мл/ч, глюкоза крови – 6,4 ммоль/л; ЭКГ: метаболические изменения миокарда, синусовая тахикардия; гипертрофия миокарда левого желудочка; УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, гепатит, мелкоочаговый асептический панкреонекроз, ферментативный перитонит. Рентгеноскопия органов грудной клетки и брюшной полости: легкие и сердце без патологических изменений. На уровне L₂₋₃ слева определяется умеренно

вздутая петля тонкой кишки. ФГДС: эрозивный антральный гастрит, выраженный дуоденит, косвенные признаки панкреатита.

Клинический диагноз: Острый алкогольно-алиментарный (алкогольный) панкреатит. Мелкоочаговый асептический панкреонекроз. Ферментативный перитонит. Эрозивный антральный гастрит. Выраженный дуоденит.

Больному под внутривенным наркозом проведена диагностическая лапароскопия. Обнаружено: в брюшной полости около 600 мл светлого выпота. Желчный пузырь серо-голубого цвета, печень интенсивно красного цвета увеличена за счет правой доли, край закруглен. Отмечается ферментативный отек *ligamentum hepatoduodenalis*, единичные очаги стеатонекроза определяются по большому и малому сальнику, париетальной брюшине. Заключение: Мелкоочаговый стерильный панкреонекроз, разлитой ферментативный перитонит. Выполнена лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости. В круглую связку печени введено 100 мл 0,25% раствора лидокаина. Также больному проведено стандартное консервативное комплексное лечение и выполнены внутривенные инъекции препарата GSH в течение 2 суток с момента поступления в стационар. На третьи сутки пребывания пациента в стационаре повторно определена плазменная концентрация общего глутатиона – 232 ммоль/мл). Побочных действий препарата не наблюдали. На третий день состояние больного улучшилось, интенсивность болей уменьшилась, стул, диурез в норме; язык влажный, обложен белым налетом, ЧДД=18/мин; ЧСС=72/мин; живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии; перистальтика прослушивается. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на 13-й день пребывания в стационаре.

Пример 3. Больной К., 38 лет, поступил в хирургическое отделение ГKB №4 25.04.2016 г. с жалобами на интенсивные опоясывающие боли в эпигастрии, многократную рвоту, не приносящую чувства облегчения, и

выраженную слабость. Считает себя больным около пяти суток, после обильного приема алкоголя и жирной пищи появились вышеуказанные жалобы. Самостоятельное лечение спазмолитиками без эффекта. Общее состояние тяжелое. Кожные покровы боковых стенок живота багрово-синюшного цвета. ЧДД – 27 в минуту, PS – 118 ударов в минуту, АД – 90/65 мм рт. ст. Язык сухой, обложен темным налетом. Живот вздут, симптомы Воскресенского, Мейо-Робсона и Щеткина-Блюмберга положительные.

Результаты лабораторных методов исследования: Общий анализ крови: эритроциты $5,7 \times 10^{12}/л$; Hb=170 г/л; ЦП=0,99; Ht=0,45; лейкоциты $14,2 \times 10^9/л$; п/20, с/63, э/2, м/2, лф/13. Общий белок – 92 г/л; креатинин – 102 мкмоль/л; мочевины 8,4 ммоль/л; билирубин 18 мкмоль/л; амилаза – 96 г/ч л, глюкоза – 10,3 ммоль/л. Общий анализ мочи: объем – 70 мл; цвет желтый, частично прозрачная, плотность – 1,026; белок – 0,033 г/л; pH – кислая; эритроциты – 1-2 в п/зр, лейкоциты – 3-5 в п/зр, диастаза – 550 ед.

УЗИ: печень увеличена, край закруглен, структура однородная; внутрипеченочные желчные протоки и холедох не расширены, желчный пузырь 9×4 см, толщина стенки 2 мм, конкрементов нет. ПЖ увеличена, эхогенность повышена, контур неровный. В брюшной полости определяется 500 мл свободной жидкости. Забрюшинная клетчатка повышенной эхогенности, определяется экссудация с обеих сторон.

ФГДС: Эрозивный гастродуоденит. Папиллит. Косвенные признаки панкреатита.

Диагноз: Острый алкогольно-алиментарный панкреатит, стерильный панкреонекроз. Ферментативный перитонит.

Больной помещен в отделение ОРИТ для проведения комплексной интенсивной консервативной терапии, после чего, через 5 часов от момента поступления выполнена диагностическая лапароскопия для устранения перитонита. В брюшной полости обнаружено около 500 мл мутной темной жидкости. Брюшина гиперемирована с множественными бляшками

стеатонекроза. Печень увеличена, красно-кирпичного цвета, край закруглен, желчный пузырь напряжён, петли кишечника вздуты, определяется единичная перистальтика. Выполнена лапароскопическая санация, блокада круглой связки печени 0,25% раствором новокаина и дренирование брюшной полости. Больной продолжил лечение в отделение интенсивной терапии.

27.04.2016 г. Состояние больного тяжелое. Больной заторможен, PS – 120 в минуту, живот вздут, из брюшной полости по дренажам получено до 300 мл мутной геморрагической жидкости. В общем анализе крови отмечается палочкоядерный сдвиг лейкоформулы до 32 и токсическая зернистость нейтрофилов. Принято решение о необходимости выполнения лапаротомии.

Под эндотрахеальным наркозом выполнена срединная лапаротомия. Из брюшной полости удалено около 200 мл темной жидкости с нитями фибрина. Печень увеличена в размерах, красно-кирпичного цвета с глинистым оттенком. На париетальной брюшине, большом и малом сальнике определяются множественные бляшки стеатонекроза. Из сальниковой сумки удалено до 100 мл мутной жидкости. Поджелудочная железа увеличена в размерах, тёмного цвета на всем протяжении. По ходу боковых каналов отмечается ферментативный некроз парапанкреатической и забрюшинной клетчатки. Выполнена абдоминализация поджелудочной железы и первичная некрэктомия. Удалены участки некроза забрюшинной клетчатки справа и слева. Двенадцатиперстная кишка мобилизована по Кохеру-Клермону, удалена парадуоденальная клетчатка, пропитанная ферментативным экссудатом. Выполнен гемостаз с помощью тампонов с перекисью водорода. Выполнено дренирование забрюшинной клетчатки по Д.П. Назаренко и восстановлен ход париетальной брюшины над дренажами, дренирование сальниковой сумки, дренирование брюшной полости перчаточными дренажами в подвздошных областях с обеих сторон. Наложены послойно швы на раны и асептические повязки.

С четвертых суток пребывания больного в стационаре выполнялись внутривенные инъекции препарата GSH в течение двух суток.

Состояние больного оставалось тяжёлым. С целью энтерального питания с помощью гастродуоденоскопа в начальный отдел тощей кишки проведен зонд.

За период стационарного лечения больному было выполнено девять этапных некрсеквестрэктомий, проводилась ревизия забрюшинной клетчатки, удалялись секвестры различных размеров.

23.06.2016 г. При КТ брюшной полости и забрюшинного пространства в проекции поджелудочной железы с распространением на забрюшинную клетчатку и подпечёночное пространство был обнаружен воспалительный инфильтрат.

26.06.2016 г. у больного развилось аррозивное кровотечение, была выполнена релапаротомия с целью остановки кровотечения, но на 62-е сутки наступила смерть больного от полиорганной недостаточности.

Среди 56 больных острым алкогольно-алиментарным панкреатитом, получавших терапию препаратом GSH, у шести пациентов выполнялись различные виды оперативных вмешательств. Именно эта небольшая группа пациентов представляла интерес в связи с тем, что у них наблюдалась низкая эффективность или отсутствие эффекта от терапии GSH. В таблице 57 представлена клиническая характеристика течения и исходов острого алкогольно-алиментарного панкреатита у пациентов, получавших консервативное лечение (лечение GSH и стандартная терапия) и подвергавшихся различным видам оперативных вмешательств. Пять из шести пациентов были мужчины. У пятерых пациентов диагностирован панкреонекроз. На момент госпитализации у всех шестерых пациентов установлена тяжелая форма острого алкогольно-алиментарного панкреатита в соответствии с интегральной системой оценки тяжести по APACHE II.

У четверых пациентов развился инфицированный панкреонекроз и гнойно-некротический парапанкреатит, трое из которых впоследствии умерли от осложнений и полиорганной недостаточности после более чем 2-месячного лечения в стационаре. Трое из шести прооперированных пациентов были выписаны в удовлетворительном состоянии на 4-е, 10-е и 66-е сутки после госпитализации соответственно. У двоих из них уже к концу первой недели диагностирована легкая форма ОП. Терапию GSH все эти трое пациентов получали с первого дня госпитализации, тогда как у троих умерших пациентов введение препарата GSH было начато только 4-е, 5-е и 8-е сутки, соответственно.

С целью проведения фармакогенетической оценки эффективности лечения препаратом восстановленного глутатиона GSH в профилактике осложнений ОААП нами был проведен анализ влияния препарата на риск развития осложнений, стратифицированный по генотипам полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона. На рисунке 19 представлена схема, суммирующая результаты оценки эффективности применения препарата GSH для лечения ОААП и профилактики развивающихся на его фоне осложнений. Установлено, что аллели или генотипы 6 полиморфных вариантов ГФМГ: *GGT6* rs11657054 – G ($P=0,04$), *GSS* rs1801310 – G/A-A/A ($P=0,01$), *GGT1* rs5751909 – G/A-A/A ($P=0,04$), *GGT5* rs2267073 – T ($P=0,04$), *GCLM* rs41303970 – G/A-A/A ($P=0,02$) и *GCLM* rs3827715 – T/C ($P=0,02$) были ассоциированы с повышенным риском развития перитонита у пациентов, находившихся на стандартной терапии болезни, в то время как у пациентов, получавших препарат GSH, «патологические» эффекты данных генотипов не проявлялись. Кроме того, генотип *GCLM* rs3827715 – C/C был ассоциирован с риском развития гнойно-некротического парапанкреатита ($P=0,02$) у пациентов, получавших стандартную терапию острого панкреатита, а у пациентов, леченных GSH, данное осложнение не развивалось. Гомозиготные генотипы rs11546155 – G/G-A/A

характеризовались протективным влиянием в отношении риска развития как гнойно-некротического парапанкреатита ($P=0,04$), так и ферментативного перитонита ($P=0,02$) и панкреонекроза ($P=0,002$) исключительно у пациентов, получавших лечение препаратом GSH, а у пациентов на фоне стандартной терапии протективный эффект данных генотипов не наблюдался. Аналогичный протективный эффект наблюдался в ассоциации аллеля *GGCT* rs38420 – G ($P=0,007$) с развитием панкреонекроза. У пациентов, получавших стандартную терапию, генотипы *GSR* rs2551715 – T/T ($P=0,02$) и *GCLC* rs606548 – C/C ($P=0,03$) ассоциировались с повышенным риском развития панкреонекроза, тогда как у лиц, получавших GSH, данные генотипы были нейтральны в отношении риска развития указанного осложнения. У пациентов, получавших стандартную терапию ОП, аллели rs761142 – A ($P=0,03$) и rs648595 – G ($P=0,008$) гена *GCLC* были ассоциированы с повышенным риском развития перипанкреатического инфильтрата и псевдокисты поджелудочной железы, соответственно. Генотипы *GSS* rs6088660 – C/T-T/T ($P=0,04$) и *GGT5* rs2275984 – T/T ($P=0,04$) у пациентов, получавших стандартную терапию ОП, были связаны с риском развития инфицированного панкреонекроза, а у пациентов, леченных GSH, данное осложнение не развивалось. Однако носительство генотипа *GSS* rs6088660 – C/T-T/T, независимо от стандартной терапии ($P=0,03$) или терапии GSH ($P=0,01$), было связано с повышенным риском развития панкреонекроза.

Анализ генетического статуса пациентов и влияние на результат лечения в основной группе установил, что положительный эффект от лечения GSH связан с нивелированием негативных эффектов многих «неблагоприятных» для прогноза течения заболевания генотипов, данные представлены на рисунке 19.

При анализе генетического статуса умерших в послеоперационном периоде пациентов, у которых применение GSH начато позднее, обнаружены

генотипы, связанные с повышенным риском развития гнойно-некротического парапанкреатита и инфицированного панкреонекроза: rs5760489 (генотипы A/G-G/G, $P=0,001$), rs5760492 (генотипы G/A-A/A, $P=0,002$) и rs4820599 (аллель G, $P=0,02$) гена *GGT1*, rs6119534 (генотип T/T, $P=0,01$) гена *GGT7*, rs2069812 (генотип A/A, $P=0,002$) гена *IL5*, rs1800795 *IL6* (генотипы G/G-G/C, $P=0,001$), rs320 *LPL* (аллель T, $P=0,01$), rs3813867 *CYP2E1* (генотип C/C, $P=0,01$), rs7674870 (генотип A/A, $P=0,021$) гена *SLC7A11*, rs1045642 (генотип T/T, $P=0,03$) гена *ABCB1*.

Таким образом, назначение пациентам носителям рискованных в отношении развития тяжелого панкреатита генотипов инъекционного препарата GSH до развития необратимых изменений в ПЖЖ позволяет нивелировать негативное действие многих «неблагоприятных» генотипов, существенно улучшает состояние больных, снижает тяжесть клинических проявлений болезни, в значительной степени уменьшает вероятность развития осложнений, ускоряет процесс восстановления нарушенных физиологических функций и лабораторно-инструментальных показателей, значительно снижает показания к выполнению хирургических методов лечения при осложнениях панкреонекроза и сокращает сроки пребывания в стационаре.

Таблица 57 - Клиническая характеристика течения и исхода острого алкогольно-алиментарного панкреатита у пациентов, получавших консервативное лечение и подвергавшихся различным оперативным вмешательствам

№ п/п	Пациенты с ОП	Пол	Возраст	Форма ОП ¹	Время, от начала болезни до начала стандартного лечения, ч	Степень тяжести		Осложнения ОП						Хирургическое лечение ОП				Лечение GSH		Исходы ОП				
						На момент поступления в стационар ²	На 7-й день госпитализации	Перипанкреатический инфильтрат	Псевдокиста ПЖ	Инфицированный панкреонекроз	Гнойно-некротический парапанкреатит	Ферментативный перитонит	Кровотечение	Дигестивный свищ	Ультразвуковое дренирование	Лапароскопическое дренирование	Ультразвуковое дренирование гнойного абсцесса	Некрэвэкстрэктомия	В/в инфузия GSH	Сутки начала лечения	Срок пребывания в стационаре (койко- дни)	Нормализация уровня лейкоцитов в крови (конец 2-й недели госпитализации)	Выписка в удовлетворительном состоянии	Смертельный исход
1	Больная П.	Ж	44	Н	>24	III	III	-	-	√	√	-	-	-	√	-	√	√	√	4	56	-	-	√
2	Больной К.	М	43	Н	12-24	III	III	-	-	√	√	√	-	-	√	√	√	√	√	1	66	-	√	-
3	Больной А.	М	46	Н	>24	III	III	-	-	√	√	-	-	-	√	-	√	√	√	5	76	-	-	√
4	Больной Л.	М	48	Н	6-12	III	I	-	-	-	-	√	-	-	-	√	-	-	√	1	10	√	√	-
5	Больной Ко.	М	44	Н	6-12	III	III	-	-	√	√	√	-	√	√	√	√	√	√	8	67	-	-	√
6	Больной Т.	М	54	О	>24	III	I	-	-	-	-	√	-	-	-	√	-	-	√	1	4	√	√	-

¹Форма ОП: Н – некротическая, О – отечная. ² Степень тяжести согласно интегральной системы оценки тяжести по АРАСНЕ II (КР ОП, 2020);. Розовая заливка – умершие пациенты.

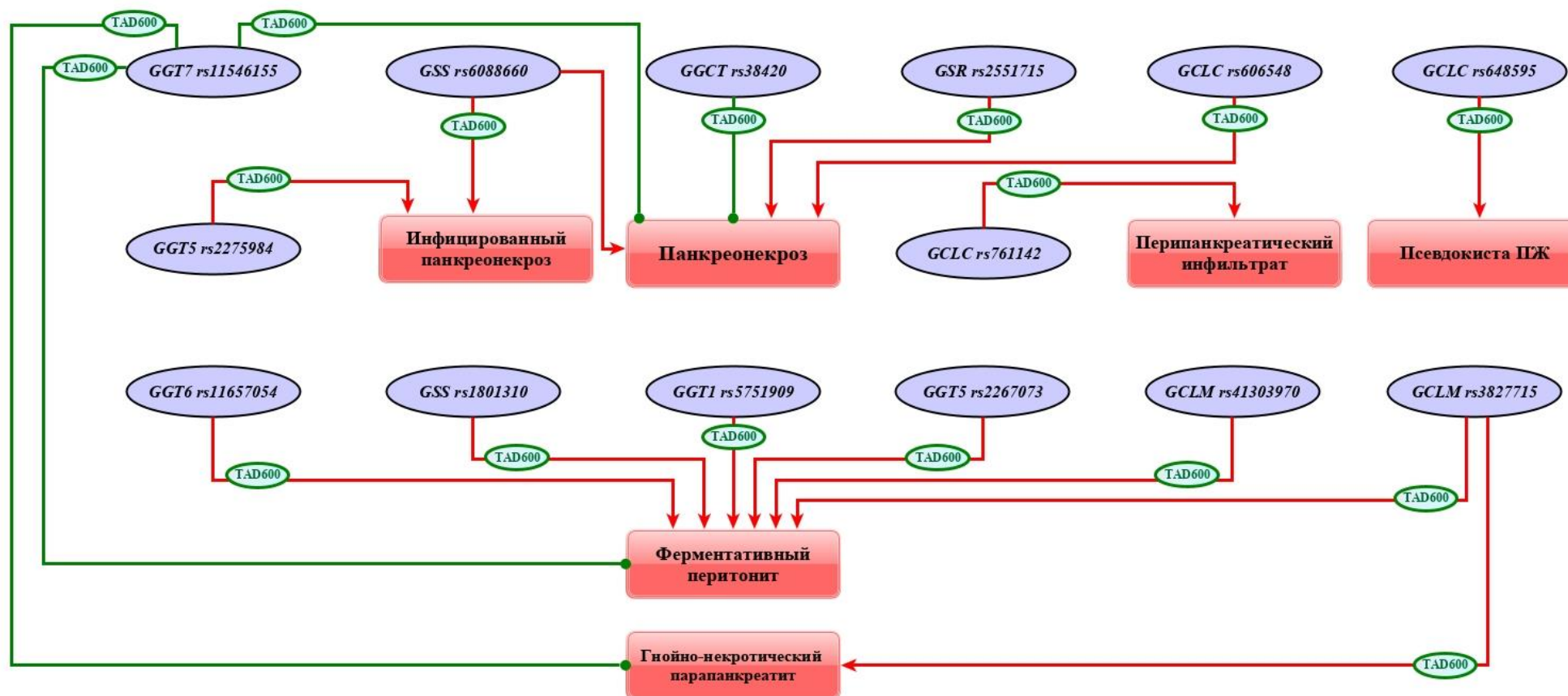


Рисунок 19 - Схема, отражающая эффективность применения препарата GSH для лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита и профилактики осложнений в зависимости от генотипов ГФМГ (Красными и зелеными стрелками обозначены ассоциации генотипов ГФМГ с повышенным и пониженным риском развития осложнений)

болезни, соответственно; синими блоками обозначены генотипы, негативное влияние которых на риск развития осложнений нивелируется при применении препарата GSH)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты раскрывают отдельные звенья патогенеза острого панкреатита, что позволяет улучшить результаты лечения заболевания путем профилактики осложнений и необходимости оперативного вмешательства. Генетические маркеры, которые показали ассоциации с риском развития острого панкреатита, могут претендовать на роль объектов для генетического тестирования предрасположенности к заболеванию у жителей Центральной России.

В работе впервые на репрезентативной группе пациентов проведен комплексный анализ вовлеченности широкого спектра полиморфных локусов известных генов-кандидатов панкреатита, генов ФБК и ферментов метаболизма глутатиона с предрасположенностью к острому алкогольно-алиментарному и билиарному панкреатиту, а также оценена их связь с клиническим течением, исходом болезни и эффективностью различных видов лечения. Обнаружены новые генетические маркеры предрасположенности к острому панкреатиту, среди которых ведущее место занимали полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона, антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков. Выявлен спектр генетических маркеров, ассоциированных с развитием осложненного течения острого панкреатита. Установлены уникальные сочетания генотипов полиморфных вариантов различных классов генов, определяющих предрасположенность к клинко-патогенетическим вариантам острого панкреатита. Впервые обнаружена высокая эффективность внутривенного введения восстановленного глутатиона при остром алиментарно-алкогольном панкреатите в дозе 600 мг/сутки в первые двое суток госпитализации пациентов в отношении профилактики прогрессирования болезни и развития осложнений, в том числе у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни. Разработаны и практически применены новые безопасные миниинвазивные способы лечения острого панкреатита, в том числе основанные на генетическом тестировании

отдельных полиморфных вариантов генов. Впервые показана возможность использования полиморфных вариантов различных классов генов в качестве предикторов эффективности отдельных консервативных и хирургических методов лечения острого панкреатита и его осложнений.

Для подавляющего большинства исследованных нами полиморфных локусов генов частоты генотипов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга. В то же время мы обнаружили выраженные отличия частот минорных аллелей жителей Центральной России не только при сравнении с основными расовыми группами, но и с популяциями Европы.

Значительные различия по частотам минорных аллелей выявлены между жителями Центральной России и популяциями Африки (по 41 SNPs), Америки (по 39 SNPs) и Восточной (по 44 SNPs) и Южной (по 38 SNPs) Азии. Наименьшее число различий установлено при сравнении с европейской популяцией (обнаружены различия по 13 ДНК-маркерам). В большей степени обнаруженные различия наблюдались в группе генов ферментов метаболизма глутатиона, указывая на различные механизмы реакции организма на окислительный стресс в зависимости от принадлежности пациента к определенной популяционной группе.

Наибольшее количество исследований посвящено роли известных генов-кандидатов панкреатита. SNP rs6580502 (C>T) во 2 интроне гена *SPINK1* (панкреатический секреторный ингибитор трипсина) хотя ранее и был исследован при хроническом панкреатите (Tang X.Y. et al., 2019), ассоциации данного полиморфного локуса с риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита нами выявлены впервые.

В результате GWAS в европейской популяции SNP rs10273639 (C>T), расположенный в области генов *PRSS1-PRSS2*, показал сильную ассоциацию с риском развития острого панкреатита (Whitcomb D.C. et al., 2012) и впоследствии был подтвержден крупномасштабным европейским

(Derikx M.H. et al., 2015) и азиатским (Masamune A. et al., 2015) исследованиями как высокоинформативный генетический маркер алкогольного панкреатита. Кроме того, полиморфизм rs10273639 по результатам недавно выполненного метаанализа был подтвержден как значимый генетический маркер предрасположенности к острому панкреатиту, как у европейцев, так и у азиатов (Deng Y. et al., 2020). В рамках нашего исследования мы подтвердили, что данный маркер ассоциирован с повышенным риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, но не связан с предрасположенностью к билиарной форме острого панкреатита.

Полиморфизм rs213950 (A>G) расположен в 10 экзоне гена *CFTR* и сопровождается аминокислотной заменой Met470Val в полипептидной цепи трансмембранного белка. Недавно было установлено, что аллель Met470 (A) SNP ассоциирован с повышенным риском развития хронического панкреатита как у европейцев, так и у азиатов (Zhou W.B. et al., 2020). Мы обнаружили, что генотип G/G *CFTR* ассоциируется с повышенным риском как алкогольно-алиментарного, так и билиарного острого панкреатита. Экспериментально установлено, что Val470 (G) связан с меньшей активностью белка CFTR, в то время как Met470 (A) формирует белок с нормальной активностью (Cuppens H. et al., 1998). Таким образом, «низкоактивный генотип» G/G *CFTR* повышает риск развития острого панкреатита.

В нашем исследовании полиморфизм rs16944 *IL1B* (A>G или T>C) показал ассоциацию с повышенным риском острого билиарного панкреатита (генотипы G/G-A/A). Однако результаты проведенного метаанализа (Yin W.Y. et al., 2013) не установили влияния на риск развития острого панкреатита данного SNP. В то же время полученные нами результаты частично согласуются с результатами исследования, выполненного в китайской популяции (Chi D.Z. et al., 2015), в рамках которого было

установлено, что генотип rs16944 – T/T (A/A) ассоциирован с повышенным риском развития острого панкреатита.

Исследований по вовлеченности данного SNP в развитие различных форм панкреатита до настоящего времени в мире не проводилось. Нами впервые установлено, что генотип rs2069812 – A/G *IL5* ассоциирован с повышенным риском развития ОААП. Известно, что SNP rs2069812 *IL5* ассоциирован с повышенным уровнем эозинофилов крови (Yamamoto H. et al., 2003). Интересным является тот факт, что *IL5* контролирует дифференцировку эозинофилов и В-клеток в иммуноглобулин-секретирующие клетки и может иметь прямое отношение к развитию и прогрессированию панкреатита (Manohar M. et al., 2017). В частности, исследования на людях и экспериментальные исследования указывают на то, что накопление и дегрануляция эозинофилов в поджелудочной железе могут играть решающую роль в развитии патогенеза панкреатита, включая фиброз. Показано, что при экспериментальном панкреатите дефицит *IL5* защищает мышей от индукции эозинофильных активных хемокинов и профибротических цитокинов, а также накопления тканевого коллагена (Manohar M. et al., 2017).

Мы установили, что полиморфизм rs1800896 (T>C) гена *IL10* ассоциирован с повышенным риском развития острого билиарного (носительство аллеля T или A) и алкогольно-алиментарного (носительство генотипа T/C или A/G). Что частично согласуется с результатами мета-анализа, выполненного Zhou с соавторами (Zhou W.B. et al., 2017), в котором установлено, что носительство аллеля G, или C, ассоциировано с повышенным риском развития острого панкреатита.

Ассоциации полиморфных вариантов гена *CYP2E1* уже были объектом для анализа взаимосвязи с риском алкогольного панкреатита, однако статистически значимых взаимосвязей полиморфизма данного гена с развитием болезни обнаружено не было (Yang B.M. et al., 2001).

Делеционный генотип *del/del GSTT1* был ассоциирован с повышенным риском развития ОБП. Статистически значимых взаимосвязей полиморфных вариантов гена *GSTT1* с развитием каких-либо форм панкреатита в литературе не описано.

Также нами впервые установлено, что делеционный генотип *del/del GSTT1* был ассоциирован с повышенным риском развития ОБП, а аллели rs1800566 – А гена *NQO1*, rs1045642 – А гена *ABCB1*, rs55754655 – А гена *AOX1* были ассоциированы с повышенным риском развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

В литературе имеется ограниченное число исследований по оценке вовлеченности полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона в развитие различных форм панкреатита.

Нами впервые были обнаружены ассоциации двух SNPs: rs12524494 *GCLC* (генотип А/Г) и rs6119534 *GGT7* (генотип С/Т) с повышенным риском развития ОП и ОААП, а rs12524494 *GCLC* (генотип А/Г) и с ОБП. С повышенным риском развития ОБП связан rs2275984 *GGT5* (аллель С и генотип С/Т), а с пониженным – rs11546155 *GGT7* (аллель Г и генотип Г/А).

Полиморфные локусы генов *GCLM* и *GCLC* проявляли свои эффекты в отношении риска развития острого панкреатита в зависимости от пола, что может быть связано как с особенностями образа жизни, так и психологическими отличиями мужского и женского организма (Pinsonneault J. et al., 2003; Weiss L.A. et al., 2006). Так, гены rs2069812 *IL5*, rs55754655 *AOX1*, rs1045642 *ABCB1* ассоциировались с риском развития ОП только у мужчин, rs1800629 *TNF*, rs1800896 *IL10*, rs708272 *CETP*, rs320 *LPL*, rs1801310 *GSS* – только у женщин, полиморфные варианты генов rs6580502 *SPINK1*, rs213650 *CFTR*, rs10273639 *PRSS1*, rs6119534 *GGT7* ассоциировались с ОП независимо от пола.

Анализ данных анкетирования пациентов позволил выявить широкий спектр факторов среды, которые могут иметь этиологическое значение для развития острого панкреатита.

Оценка совместного влияния средовых факторов риска и исследуемых полиморфных локусов генов обнаружила статистически значимые генно-средовые взаимодействия, которые наглядно продемонстрировали механизмы, посредством которых факторы окружающей среды способны реализовать свое влияние на риск развития патологии у генетически восприимчивых индивидов.

В первую очередь заслуживает внимание роль вредных привычек, таких как чрезмерное употребление алкоголя и курение, как наиболее хорошо охарактеризованных факторов риска развития острого панкреатита (Kristiansen L. et al., 2008; Irving H.M. et al., 2009; Yadav D. et al., 2009; Alexandre et al., 2011; Samokhvalov A.V. et al., 2009). В отношении отдельных полиморфных вариантов генов установлен синергизм влияния злоупотребления алкоголем и курения на риск развития острого панкреатита, а именно: *PRSS1* (rs10273639), *CFTR* (rs213950), *CETP* (rs708272), *AOX1* (rs55754655), *GCLM* (rs3827715) и *GGCT* (rs4270).

Известно, что сигаретный дым способен усиливать степень повреждения поджелудочной железы, вызванного действием этанола, по всей видимости, посредством ишемии поджелудочной железы и (или) секвестрацию лейкоцитов (Pham A. et al., 2018). В работе Wittel с соавторами (Wittel U.A. et al., 2006) было показано, что сигаретный дым нарушает соотношение трипсиногена с его панкреатическим ингибитором SPINK1, тем самым повышая восприимчивость ПЖ крыс к самоперевариванию.

Однако на первый план выступали результаты, демонстрирующие влияние злоупотребления алкоголем (употребление крепких спиртных напитков 2 и более раз в неделю, 200 и более граммов этанола в день, стаж

употребления крепких спиртных напитков более 10 лет) на развитие острого панкреатита у носителей определенных генотипов исследованных генов.

Так, у лиц, регулярно употребляющих крепкий алкоголь (2 и более раз в неделю), установлено, что повышенный риск развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита имеет место при потенцирующем влиянии таких генотипов, как: *SPINK1* rs6580502 – T/T, *PRSS1* rs10273639 – T/T, *LPL* rs320 – T/T и *ABCB1* rs1045642 – T/T-C/T. У лиц, употребляющих алкоголь более 200 граммов в сутки, повышенный риск развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита потенцируется влиянием таких генотипов, как: *SPINK1* rs6580502 – T/T, *NAT2* rs1799930 – G/A, *LPL* rs320 – T/T-T/G и *GGCT* rs4270 – T/T-T/C. Также генотипы *CFTR* rs213950 – G/G, *LPL* rs320 – T/T и *NQO1* rs1800566 – G/A-A/A способствуют увеличению риска развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита при употреблении алкоголя более 10 лет. Кроме того, выявлены генотипы, которые обладают протективными (защитными) эффектами в отношении развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита, но при условии отсутствия факта злоупотребления алкоголем (при употреблении алкоголя менее 2 раз в неделю): *CFTR* rs213950 – A/G-A/A, *SLC7A11* rs7674870 – G/G и *GGT1* rs5751909 – G/A-A/A.

Интересен также и тот факт, что потенцирующее влияние отдельных генотипов у злоупотребляющих алкоголем индивидов обнаружено и в отношении риска развития острого билиарного панкреатита: у лиц, регулярно употребляющих крепкий алкоголь (2 и более раз в неделю), установлено, что повышенный риск развития острого билиарного панкреатита имеет место при потенцирующем влиянии *EPHX1* rs1051740 T/C-C/C. Генотипы *EPHX1* rs1051740 – T/C-C/C, *GGT5* rs2275984 – T/C-C/C способствуют увеличению риска развития острого билиарного панкреатита при употреблении алкоголя более 10 лет. У лиц, употребляющих алкоголь

более 200 гграммов в сутки, повышенный риск развития острого билиарного панкреатита потенцируется влиянием *GSS* rs6088660 – C/T-T/T.

Кроме того, выявлены генотипы, которые обладают защитными эффектами в отношении развития острого билиарного панкреатита, при употреблении алкоголя менее 2 раз в неделю: *CFTR* rs213950 – A/G-A/A, *ABCB1* rs1045642 – C/C, *GCLM* rs3827715 – T/C-C/C, *GGT1* rs5760489 – A/G-G/G. При употреблении алкоголя менее 10 лет: *GGT1* rs4820599 – A/G-G/G *GGT1* rs5760489 – A/G-G/G. И при употреблении алкоголя менее 200 граммов в сутки: *CFTR* rs213950 – A/G-A/A, *ABCB1* rs1045642 – C/C, *GCLM* rs41303970 – G/A, *GGT1* rs5760489 – A/G.

Что касается курения, второго по значимости фактора риска развития панкреатита после алкоголя, то у курящих носителей с генотипом *GCLM* 3827715 – T/C повышался риск развития ОААП, а генотипы *CETP* rs708272 – G/A-A/A, *AOX1* rs55754655 – A/G-G/G, *ABCB1* rs1045642 – C/T-C/C, *GGCT* rs4270 – T/C-C/C, напротив, при отсутствии курения обладали протективным эффектом в отношении развития острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

Курение повышало риск развития ОБП у носителей генотипов *GGCT* rs4270 – T/C-C/C и *GCLM* rs2301022 – T/T. Генотипы *CFTR* rs213950 – A/G-A/A, *GCLM* rs3827715 – T/C-C/C, *GCLM* rs41303970 – G/A, *GGT1* rs4820599 – A/G-G/G, *GGT1* rs5760489 – A/G-G/G, *GGT7* rs11546155 – G/A-A/A обладали протективным эффектом в отношении развития острого билиарного панкреатита у некурящих больных.

Установленные генно-средовые взаимодействия, с одной стороны указывают на то, что для развития острого панкреатита имеет значение не только факт употребления алкоголя накануне болезни (это факт регистрировался у всех пациентов с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом), но и регулярность его хронического употребления, его суточная доза, а также стаж употребления до развития первого эпизода

острого панкреатита, что полностью согласуется с результатами крупных эпидемиологических исследований и метаанализов (Kristiansen L. et al., 2008; Irving H.M. et al., 2009; Samokhvalov A.V. et al., 2015). С другой стороны, гено-средовые взаимодействия указывают на важную модифицирующую роль отдельных генотипов полиморфных вариантов генов, способствующих формированию патологических процессов в поджелудочной железе и свойственных для острого панкреатита. Хотя ранее у пациентов с хроническим панкреатитом был обнаружен генотип rs6580502 – A/G во 2 интроне гена *SPINK1* (Zou W.B. et al., 2016), ассоциация данного SNP с риском развития острого панкреатита и ее зависимость от злоупотребления алкоголем была впервые обнаружена в настоящем исследовании.

На основании исследований, выполненных на поджелудочной железе человека, крысы, мыши и морской свинки, показано, что алкоголь нарушает экспрессию и локализацию CFTR, что может способствовать развитию панкреатита (Park H.W. et al., 2008; Maléth J. et al., 2015). Вполне очевидно, что подавление экспрессии гена *CFTR* может быть функционально связано с несинонимичной заменой A>G (Met470Val), т.е. SNP rs213950. По крайней мере, именно аллель A (Met470) ассоциирован с повышенным риском развития хронического панкреатита как у европейцев, так и у азиатов (Zhou W.B. et al., 2020). В этом контексте полученные нами впервые данные о потенцировании аллелем A гена *CFTR* риска развития острого и хронического при употреблении 200 и более граммов этанола день и стаже злоупотребления крепких спиртных напитков более 10 лет выглядят вполне логично относительно этиопатогенеза болезни.

Как известно, SNP rs10273639, расположенный в участке между генами *PRSS1* и *PRSS2*, в значительной степени ассоциирован с риском развития алкогольного панкреатита (Derikx M.H. et al., 2015). Нами впервые показано, что этот риск развития ОП у носителей данного SNP зависит от фактора риска – злоупотребления алкоголем. Оба гена кодируют трипсиногены,

которые входят в семейство трипсиновых сериновых протеаз, необходимых для расщепления (протеолиза) пищевых белков в кишечнике.

Протективный в отношении панкреатита эффект аллеля Т реализуется посредством снижения экспрессии трипсиногена (Whitcomb D.C. et al., 2012). По всей видимости, злоупотребление алкоголем у носителей аллеля С посредством пока неизвестных механизмов способствует повышенной внутриацинарной активации трипсиногена с последующим перевариванием тканей поджелудочной железы.

Из литературы известно, что дефицит липопротеинлипазы, который сопровождается, как правило, гиперхиломикронемией и гипертриглицеридемией, связан с развитием панкреатита вследствие повреждения клеток поджелудочной железы хиломикронами и свободными жирными кислотами, а также в результате перегрузки ацинарных клеток катионами Ca^{2+} (Wang J.G. et al., 2009). Носительство аллеля rs320-T, ассоциированного с пониженной экспрессией *LPL* (данные eQTLGen, <https://www.eqtlgen.org>), в синергизме с действием этанола вследствие злоупотребления алкоголем, способствует увеличению риска острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

Ассоциация генотипов Т/Т-С/Т SNP rs1045642 гена *ABCB1* с повышенным риском развития острого панкреатита нами обнаружена впервые. Из литературы известно, что генотип rs1045642-Т/Т ассоциирован с пониженным риском развития рака поджелудочной железы (Pang L. et al., 2014). У носителей генотипа Т/Т экспрессия гена *ABCB1* в лейкоцитах крови понижена в сравнении с носителями генотипов с аллелем С (Hoffmeyer S. et al., 2000; Sauna Z.E., 2007), в то время как согласно данным eQTLGen (<https://www.eqtlgen.org>), аллель Т связан с повышением экспрессии гена *ABCB1* в крови. Также не обнаружено статистически значимого влияния аллелей SNP rs1045642 на экспрессию гена *ABCB1* в поджелудочной железе.

В связи с несогласованностью данных по оценке влияния SNP rs1045642 на транскрипционный профиль гена *ABCB1* интерпретация ассоциации генотипов у злоупотребляющих алкоголем индивидов проблематична.

Ассоциации SNPs rs1799930 гена *NAT2*, rs1800566 гена *NQO1* и rs4270 *GGCT* с риском развития острого панкреатита обнаружены впервые как в целом, так и на фоне злоупотребления алкоголем.

Связь полиморфных вариантов гена *NAT2* на фоне злоупотребления алкоголем зарегистрирована при самых разных заболеваниях (Kiyohara C. et al., 2014). Однако природа установленных взаимосвязей по-прежнему остается неясной.

Существует предположение, что снижение активности фермента *NQO1* при остром панкреатите ассоциировано с повышенной экспрессией субъединиц НАДФН-оксидазы, ключевого фермента генерации реактивных форм кислорода. Активность и фармакологическая стимуляция данного фермента снижает уровень НАДФН и снижает выраженность проявления болезни (Shen A. et al., 2018). Учитывая, что полиморфизм G>A rs1800566 сопровождается снижением экспрессии гена *NQO1*, длительное воздействие алкоголя на поджелудочную железу может способствовать усилению проявлений окислительного стресса, связанного с повышенной генерацией свободных радикалов. Какие-либо полиморфные варианты гена *GGCT* ранее не исследовались в отношении их связи с развитием острого панкреатита. В то же время вызывает интерес и факт, что *GGCT* находится в физическом взаимодействии с белком CFTR (Pankow S. et al., 2015).

По мнению Pandol S.J. и соавторов, увеличение скорости синтеза белка, которое происходит для пополнения запасов пищеварительных ферментов после еды, увеличивает потребность в сворачивании белка, что приводит к увеличению потребности в синтезе и функциональности шаперонов и фолдаз в эндоплазматической сети. Накопление неправильно свернутых и

развернутых белков оказывает токсичное воздействие на клетку и вызывает апоптоз (Pandol S.J., 2011).

Длительное нарушение питания, злоупотребление алкоголем, приводят к стрессу эндоплазматической сети и изменению адаптивного развернутого белкового ответа и, как следствие, патологическим изменениям в клетках ПЖ (Ellgaard and Ruddock, 2005; Hatahet and Ruddock, 2009; Shimizu and Hendershot, 2009), которые заключаются в неспособности восстановления дисульфидов, образующихся во время складывания, вследствие недостатка восстановленного глутатиона и значительных нарушений кинетики фермента оксидоредуктазы (Chakravarthi and Bulleid, 2004; Pandol S.J., 2011).

Нами обнаружено, что употребление белков менее 84 граммов в сутки повышает риск развития ОААП у носителей генотипов *A/G-A/A IL5 rs2069812* и ОБП – у носителей генотипов *G/T-G/G GCLC rs648595*. А употребление белков более 84 граммов в сутки снижает риск развития ОААП у носителей *T/C-T/T PRSS1 rs10273639*, *A/G-A/A CFTR rs213950*, *C/T-C/C ABCB1 rs1045642*; и ОБП – у носителей генотипов *A/G-A/A CFTR rs213950*, *G/A-A/A GGCT rs38420*, *C/C ABCB1 C/T rs1045642*.

Согласно данным литературы, избыточное употребление жиров с пищей способствует развитию панкреатита (Ямлиханова А.Ю., 2010).

Воздействие длинноцепочечных триглицеридов в проксимальном отделе тонкого кишечника подавляет секрецию гелина и стимулирует секрецию РYY и РР, что приводит к повышению внутридуоденального давления и тормозит моторику (Feinle-Bisset C., 2005).

Избыточное употребление жиров с пищей и ожирение увеличивают риск развития осложнений и смертности у пациентов с острым панкреатитом (Pérez S., 2019). В эксперименте у тучных гызунов обнаружен дефицит PGC-1 α (коактиватор транскрипции и главный регулятор митохондриального биогенеза, который проявляет дисрегуляцию у субъектов с ожирением) в поджелудочной железе. PGC-1 α действует как селективный репрессор

ядерного фактора- κ B (NF- κ B) по отношению к IL-6 в поджелудочной железе. Дефицит PGC-1 α усиливает опосредованную NF- κ B активацию IL6 в поджелудочной железе при панкреатите, что приводит к тяжелой воспалительной реакции вследствие повышения уровня IL-6 в крови, усилению местного и системного воспалительного ответа (Pérez S., 2019).

Установлена связь гиперлипидемии с повышенным риском развития острого панкреатита и более тяжелым его течением. (Adiamah A. et al., 2018; Garg R., Rustagi T., 2018; Lee P.J., Papachristou G.I., 2019).

Мы обнаружили, что употребление жиров более 89 граммов в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов IL5 rs2069812 – A/G-A/A, GCLC rs606548 – C/T-T/T, GGT7 rs6119534 – C/T-T/T, а употребление менее 89 граммов в сутки снижало риск развития ОААП у носителей CFTR rs213950 – A/G-A/A и GGT1 rs5751909 – G/A-A/A.

Употребление жиров более 89 граммов в сутки повышало риск развития ОБП у носителей генотипов IL5 rs2069812 – A/G, NAT2 rs1799930 – G/A-A/A, GCLC rs648595 – G/T-G/G, GGT5 rs2275984 – T/C-C/C, GGT7 rs6119534 – C/T-T/T, а употребление менее 89 граммов в сутки снижало риск развития ОБП у носителей GSR rs2551715 – C/T.

Углеводы, а именно полифенолы, регулируют дифференциацию и клеточный рост, модулируют активацию NF- κ B, структуру хроматина, глутатион (Rahman I., 2006). Фенольные соединения свежих фруктов и овощей в основном являются производными и/или изомерами флавонов, изофлавонов, флавонолов, катехинов, токоферолов и фенольных кислот, обладающих противовоспалительным эффектом.

Природные антиоксиданты ликопин (в больших количествах содержится в помидорах, арбузах и многих цитрусовых), лютеолин (содержится в зеленых овощах), эллаговая кислота, некоторые тритерпены (содержатся во многих фруктах и овощах нашего региона) обладают химиопрофилактическим потенциалом, противовоспалительным и

противоопухолевым действием (Shimoi K., 2000), вызывая остановку клеточного цикла, старение или апоптоз патологически измененных клеток (Amin A.R., 2009).

Ингибирование сигнального пути NF-κB путем вмешательства в несколько целей передачи сигналов является распространенной мишенью природных агентов. Многие природные соединения генерируют активные формы кислорода, которые активируют членов семейства p53 и вызывают остановку клеточного цикла и апоптоз (Amin A.R., 2009).

Исследований о взаимном влиянии нарушения питания и генетических факторов на развитие панкреатита до настоящего времени в мире не проводилось.

Lutgendorff F. (2009) установил наличие дефицита глутатиона и нарушения процессов его синтеза до развития острого панкреатита, связанные с недополучением с пищей как самого глутатиона, так и продуктов, необходимых для его синтеза. Так, была обнаружена повышенная активность GCL и экспрессия субъединиц GCL GCLc и GCLm у животных с экспериментальным панкреатитом, получавших пробиотики, что приводило к значительному увеличению содержания GSH. Однако пробиотики, вводимые после начала ОП, действовали как дополнительная окислительная нагрузка в уже критически поврежденной окислительно-восстановительной системе и утяжеляли течение заболевания.

Потребление продуктов, содержащих глутатион в достаточном количестве, способствует поддержанию его уровня в организме для осуществления окислительно-восстановительных процессов.

Свежие фрукты и овощи являются хорошими диетическими источниками глутатиона. В необходимом количестве глутатион содержится также в мясе, натуральных молочных продуктах и яйцах.

Употребление углеводов менее 381 граммов в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов *IL1B* rs16944 – A/G-A/A, *NAT2*

rs1799930 – G/A-A/A и *GSS* rs1801310 – G/A-A/A, а употребление более 390г в сутки снижало риск развития заболевания у носителей генотипов *GGT1* rs5751909 – G/A-A/A. В отношении ОБП – употребление углеводов менее 381 грамм в сутки повышало риск развития заболевания у носителей генотипов *IL5* rs2069812 – A/G, *NAT2* rs1799930 – G/A и *GCLC* rs648595 – G/T.

Употребление свежих овощей и фруктов менее 27 грамм в сутки повышало риск развития ОААП у носителей генотипов *NQO1* rs1800566 – G/A-A/A и *GCLM* rs41303970 – G/A-A/A, а употребление более 27 грамм в сутки снижало риск развития ОААП у носителей *PRSS1* rs10273639 – T/C-T/T, *LPL* rs320 – T/G-G/G, *GGT1* rs4820599 – G/A-A/A и *GGT1* rs5751909 – G/A-A/A.

Употребление свежих овощей и фруктов менее 27 грамм в сутки повышало риск развития ОБП у носителей генотипов *IL6* rs1800795 – G/C-C/C, *NAT2* rs1799930 – G/A-A/A, *GSS* rs1801310 – G/A-A/A, *GGT5* rs2275984 – T/C-C/C и *GGT7* rs6119534 – C/T, а употребление более 27 грамм в сутки снижало риск развития ОБП у носителей *GGT1* rs4820599 – A/G-G/G, *GGT1* rs5751909 – G/A-A/A и *GGT1* rs5760489 – A/G-G/G.

На основании количества установленных статистически значимых *mbmdr*-моделей был рассчитан относительный вклад каждого из изученных генетических маркеров и различных средовых факторов риска в предрасположенность к развитию каждой из изучаемых форм панкреатита. Суммация числа *mbmdr*-моделей по группам генов и средовым факторам риска показала, что в развитие ОААП наиболее существенный вклад вносят полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита (23%) в сравнении с их вкладом в развитие ОБП (12,5%). Полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной системы в наибольшей степени вносили вклад в детерминацию билиарного (11,5%), в сравнении с ОААП (4%). При различных формах панкреатита

суммарный вклад полиморфных вариантов ГФМГ был выражен в большей степени, чем влияние других исследованных генов, и варьировал в диапазоне от 29 до 32%. Еще в большей степени был выражен вклад средовых факторов в генно-средовые взаимодействия (41-44% при разных клинических формах болезни), что свидетельствует о взаимном влиянии генетических маркеров и факторов риска на развитие различных форм панкреатита. При анализе ассоциаций парных сочетаний генотипов, показавших статистически значимые взаимосвязи с развитием ОП, было установлено 9 парных сочетаний генотипов, ассоциированных с риском развития ОААП, которые включали взаимодействия пяти SNPs генов-кандидатов панкреатита *SPINK1* rs6580502, *CFTR* rs213950, *IL5* rs2069812, *TNF* rs1800629, *IL10* rs1800896, трех SNPs генов ФБК и АОС *AOX1* rs55754655, *NQO1* rs1800566 и *ABCB1* rs1045642, а также двух полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона *GCLM* rs3827715 и *GGT1* rs5760489. Предрасположенность к ОБП ассоциировалась с 8 сочетаниями генотипов: *CFTR* rs213950, *IL10* rs1800896, *LPL* rs320, *CYP2E1* rs3813867, *EPHX1* rs1051740, *SLC7A11* rs7674870, *GCLM* rs3827715 и *GGT5* rs2267073. Результаты моделирования генно-средовых и межгенных взаимодействий показали, что в детерминации предрасположенности к различным формам панкреатита принимают участие как средовые факторы, так и полиморфные варианты известных генов-кандидатов панкреатита и гены ферментов метаболизма глутатиона.

Добиться хороших результатов в лечении мультифакториальных заболеваний возможно только с помощью персонализированной терапии конкретного больного на основе оценки взаимосвязи вариабельности генов с клиническими проявлениями посредством выбора максимально эффективного и безопасного способа лечебной коррекции болезни и профилактики осложнений (DiSanzo et al., 2017; Ala-Korpela and Holmes, 2019).

Мы установили, что в развитии отечного панкреатита принимают участие шесть полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма

глутатиона: rs606548 *GCLC* (аллель Т), rs6088660 *GSS* (генотип С/С), rs4820599 *GGT1* (генотип А/А), rs2275984 *GGT5* (аллель С), rs11546155 (генотип G/G) и rs6119534 (генотип С/Т) гена *GGT7*, три SNPs генов-кандидатов ОП rs708272 *CETP* (генотипы G/G-A/A), rs6580502 *SPINK1* (генотип Т/Т) и rs1800896 *IL10* (генотипы Т/Т-Т/С), а также полиморфизм rs1799930 гена ФБК *NAT2* (аллель А).

Риск развития панкреонекроза определялся полиморфными вариантами следующих генов: rs12524494 (генотип А/Г) и rs648595 (генотип G/Т) гена *GCLC*, rs1048943 (генотип С/С) гена *CYP1A1* и rs1800795 (генотип G/С) гена *IL6*. Общими генами предрасположенности к острому панкреатиту были следующие полиморфные варианты: rs10273639 *PRSS1* (генотип С/С), rs213950 *CFTR* (генотип G/G), rs55754655 *AOX1* (генотип А/А) и rs1045642 *ABCB1* (генотипы Т/Т-С/Т). Мы также установили, что полиморфные варианты rs606548 (генотип С/С) и rs648595 (генотип G/Т) гена *GCLC*, rs6088660 *GSS* (генотипы С/Т-Т/Т), rs4820599 *GGT1* (аллель G), rs11546155 *GGT7* (аллель А), rs38420 *GGCT* (генотипы G/G-A/A), rs213950 *CFTR* (генотип G/G-A/A) являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза.

На тяжесть течения острого панкреатита влияет много факторов. Так на начальном этапе развития заболевания активация интраацинарной протеазы и NFκB, происходящие независимо друг от друга, MyD88 (центральный адаптер сигнального пути TLR) и IL1-рецептор вызывают активацию NFκB с целью защиты ацинарных клеток (Mayerle J., 2019). Активация NFκB приводит к хронической инфильтрации ПЖ иммунными клетками, однако панкреатит развивается только после воздействия фактора риска (Miller Y. et al, 2011). Инфильтрация нейтрофилов является неспецифической реакцией иммунной системы, усиливающей местное воспаление путем высвобождения ROS, и активирует пищеварительные ферменты. Активированные макрофаги секретируют большое количество провоспалительных цитокинов (IL6, TNF,

IL12 и IL1b) и NO-синтазу, что приводит к высвобождению оксида азота. В результате фагоцитоза зимогенов макрофагами происходит активация трипсиногена и макрофагов. Разрыв везикул, содержащих трипсин и катепсин В, ведет к цитозольному перераспределению катепсинов, которое приводит к активации трипсиногена и NFκB через высвобождение IL1b, непосредственно связанного с активацией MyD88 – NFκB (Mayerle J., 2019).

Изучив регуляцию глутамат-цистеинлигазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза глутатиона, при экспериментальном отечном или некротическом панкреатите, было обнаружено быстрое восстановление дефицита глутатиона при отечном панкреатите, а также неэффективная активация глутамат-цистеинлигазы, вызванная повышенной активностью цитозольной рибонуклеазы, при панкреонекрозе (Pereda J., 2008).

Martí Andrés P. (2020) описал дисульфидный стресс, связанный с тяжелыми острыми воспалительными процессами, характеризующийся снижением уровня GSH, а также цистеинилированием белка.

В отношении генов ферментов метаболизма глутатиона установлено, что частота генотипа G/G rs1801310 GSS была наименьшей у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита в сравнении с пациентами, у которых диагностированы другие степени тяжести болезни. Кроме того, генотип T/T rs6119534 GGT7 более чем в пять раз чаще встречался среди пациентов с тяжелой формой в сравнении с другими клиническими вариантами проявления болезни. Повышенный окислительный стресс, характеризующийся истощением глутатиона, может иметь значение в опосредовании прогрессирования степени тяжести панкреатита. Что подтверждается в работах Rahman S.H. – функциональный генотип GSTT1 *A был связан с тяжелым течением панкреатита (Rahman S.H. et al., 2004).

В сравнении с легкой формой ОП у пациентов с тяжелым панкреатитом наблюдалось двукратное увеличение частоты генотипа A/A rs2069812 гена

IL5. Для больных с тяжелым течением ОП также была характерна более высокая частота генотипа G/C и низкая частота генотипа C/C SNP rs1800795 гена *IL6*. Влияние генов цитокинов на степень тяжести ОП изучалось многими авторами, были получены противоречивые результаты (Smithies A.M., 2000; Sargen K., 2000; Zhang D.L., 2005). Хотя установлены статистически значимые различия в распределении частот генотипов SNP rs1799930 гена *NAT2* между группами пациентов с различными степенями тяжести ОП, тем не менее характерных тенденций в изменении частот генотипов от легкого до тяжелого течения болезни не наблюдалось. Напротив, в отношении других генов ФБК, а именно *CYP1A1* (rs1048943) и *CYP2E1* (rs3813867) установлена отчетливая тенденция в накоплении генотипов с вариантными аллелями по мере утяжеления острого панкреатита.

Нами были исследованы связи полиморфных вариантов генов с промежуточными фенотипами острого панкреатита: уровнем окисленного глутатиона (GSSG), уровнем активных форм кислорода (ROS), уровнем амилазы и лейкоцитов в крови, модифицирующей субъединицы глутаматцистеинлигазы с уровнем окисленного глутатиона в крови. Наиболее низкие значения GSSG установлены для генотипов C/A rs7517826 и G/A rs41303970 гена *GCLM* (модель сверхдоминирования), а также генотипа T/T rs648595 гена *GCLC* (рецессивная модель). Генотипы T/T rs10273639 *PRSS1*, A/G rs213950 *CFTR*, A/A rs2069812 *IL5*, G/G rs1800795 *IL6*, A/A rs1799930 *NAT2*, а также G/A rs17883901 *GCLC* ассоциировались с наиболее высокими значениями активных форм кислорода (ROS) в крови. Генотип T/T rs320 *LPL* и, особенно, генотип C/C rs3813867 *CYP2E1* характеризовались повышенным уровнем лейкоцитов в крови пациентов с острым панкреатитом. Кроме того, носители генотипов четырех ферментов метаболизма глутатиона – G/A rs1801310 *GSS*, A/G rs5760489 *GGT1*, T/T rs2275984 *GGT5* и A/A rs11546155 *GGT7* имели наиболее высокий уровень лейкоцитов крови в сравнении с альтернативными генотипами. Наиболее высокие значения амилазы крови

наблюдались у носителей генотипов T/T rs320 *LPL*, G/G rs4902346 *GPX2* и T/T rs2275984 *GGT5*. Вовлеченность генов ФМГ подтверждает ключевую роль острого дефицита глутатиона в развитии окислительного стресса, что, безусловно, не может не отразиться на лабораторных маркерах острого панкреатита.

С клинической точки зрения представлялось важным выявление генетических маркеров, которые увеличивают риск развития панкреонекроза у больных с острым панкреатитом на момент поступления в стационар – полиморфные варианты rs606548 C/C и rs648595 G/T гена *GCLC*, rs6088660 *GSS* C/T-T/T, rs4820599 *GGT1* аллель G, rs11546155 *GGT7* аллель A, rs38420 *GGCT* G/G-A/A являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза. Частота генотипа G/G rs1801310 *GSS* была наименьшей у пациентов с тяжелой формой острого панкреатита, в сравнении с пациентами, у которых диагностированы другие степени тяжести ОП, генотип T/T rs6119534 *GGT7* более чем в пять раз чаще встречался среди пациентов с тяжелой формой ОП. В формировании риска развития парапанкреатического инфильтрата принимали участие пять полиморфных вариантов генов ФМГ: rs761142 *GCLC* (генотип A/A), rs3827715 (генотип T/C) и rs7517826 (генотип C/A) гена *GCLM*, rs4820599 (генотипы A/G-G/G) и rs5760489 (генотип A/G) гена *GGT1*, а также SNP rs1800896 *IL10* (аллель C). Полиморфный вариант rs5760489 гена *GGT1* также ассоциировался с риском развития гнойного парапанкреатита (генотипы A/G-G/G) и ферментативного перитонита (аллель G), в то время как SNP rs4820599 (аллель G) данного гена *GGT1* оказывал влияние на риск развития гнойного парапанкреатита. С развитием гнойного парапанкреатита также ассоциировались три полиморфных варианта ГФМГ rs6119534 *GGT7* (генотип T/T), rs6088660 *GSS* (аллель T) и rs5760492 *GGT1* (генотипы G/A-A/A), а также rs3813867 *CYP2E1* (генотип C/C), rs1800795 *IL6* (генотипы G/G-G/C) и rs320 *LPL* (аллель T). SNP rs5760492 гена *GGT1* также был ассоциирован с риском

развития инфицированного панкреонекроза (генотипы G/A-A/A) и ферментативного перитонита (аллель A). SNPs rs320 *LPL* (аллель T) и rs3813867 *CYP2E1* (генотип C/C) тоже были ассоциированы с риском развития инфицированного панкреонекроза. Полиморфизм rs3813867 (аллель G) гена *CYP2E1* также повышал риск развития ферментативного перитонита у больных ОП. С риском развития инфицированного панкреонекроза, кроме упомянутых выше SNPs rs5760492 *GGT1*, rs3813867 *CYP2E1* и rs320 *LPL*, были ассоциированы полиморфные варианты rs11546155 (генотипы G/A-A/A) гена *GGT7*, rs2275984 (генотипы T/T-T/C) гена *GGT5* и SNP rs2069812 (генотип A/A) гена *IL5*, который тоже был ассоциирован с риском развития гнойного парапанкреатита (генотип A/A). Вероятность риска возникновения ферментативного перитонита определялась (кроме упомянутых выше rs3813867 *CYP2E1*, rs5760492 *GGT1* и rs5760489 *GGT1*) полиморфными вариантами генов rs41303970 (генотип G/A) гена *GCLM*, rs5751909 (аллель A) гена *GGT1*, rs11657054 (аллель G) гена *GGT6* и rs708272 (генотипы G/A-A/A) гена *CETP*.

Также установлено, что предрасположенность к развитию аррозивного кровотечения при панкреонекрозе ассоциирована с четырьмя полиморфными локусами генов ФМГ – rs17883901 (генотип G/A) гена *GCLC*, rs5760489 (генотип G/G) и rs4820599 (генотип G/G) гена *GGT1*, rs11546155 (генотип A/A) гена *GGT7*, а также SNPs rs1800795 (аллель G) гена *IL6* и rs7674870 (генотип A/A) гена *SLC7A11*. SNP rs1800795 (генотип G/C) гена *IL6* также был ассоциирован с повышенным риском развития псевдокисты ПЖ, в то время как SNPrs7674870 (генотип A/A) гена *SLC7A11* был связан с повышенным риском формирования свища ПЖ у больных острым панкреатитом. Повышенный риск формирования свища поджелудочной железы также был связан с влиянием полиморфных вариантов генов rs6088660 (аллель T) *GSS* и rs2069812 (генотип A/A) *IL5*. Установлено, что предрасположенность к формированию псевдокисты поджелудочной железы

на фоне острого панкреатита, кроме полиморфных вариантов rs1800795 гена *IL6* и rs1800896 (аллель T) гена *IL10*, ассоциирована с тремя SNPs генов ферментов метаболизма глутатиона – rs41303970 (аллель G) гена *GCLM*, rs648595 (аллель G) гена *GCLC* и rs2275984 (генотипы T/T-C/C) гена *GGT5*, а также тремя SNPs генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков rs1048943 (аллель C) гена *CYP1A1*, rs1799930 (аллель G) гена *NAT2* и rs1051740 (генотипы T/C-C/C) гена *EPHX1*.

Высокая вероятность смертельного исхода была связана с носительством четырех полиморфных вариантов генов метаболизма глутатиона rs1801310 (генотип G/A) и rs6088660 (генотип C/T) гена *GSS*, rs2551715 (генотип C/T) гена *GSR* и rs5760489 (генотипы A/A-G/G) гена *GGT1*, а также двух трансмембранных транспортеров ксенобиотиков SNP rs1045642 (генотип T/T) гена *ABCB1* и rs7674870 (генотипы A/A-G/G) гена *SLC7A11*.

В исследовании de-Madaria E., Martínez J., (2008) сообщается об ассоциации генотипа A/G полиморфизма -238 гена *TNF- α* с повышенным риском развития полиорганной недостаточности. Генотип C/C полиморфного локуса -174 гена *IL-6* был связан с билиарным ОП. Tukiainen E. (2008) сообщил об отрицательной связи между *TNF- α -308* и тяжестью острого панкреатита. Powell J.J. обнаружил связь аллеля *TNF- α -308* с тяжелым ОП у жителей Венгрии (Powell J.J., 2001). Исследование Zhang D.L. установило ассоциацию аллеля *TNF- α -308* с панкреатогенным шоком, однако авторы уточнили, что полиморфизм не влияет на тяжесть заболевания или восприимчивость к нему (Zhang DL, 2003). Проведенный Yang Z. (2012) метаанализ установил, что данные полиморфизмы не влияли на риск развития острого панкреатита.

Сложность лечения больных острым панкреатитом обусловлена сочетанием его с состоянием хронического злоупотребления алкоголем, отравлением суррогатами, которые во многих случаях определяют судьбу

пациента, поскольку агрессивные факторы работают на уже измененной поджелудочной железе в условиях алкогольной болезни. В связи с этим главной целью лечения является устранение гипоксии ткани поджелудочной железы, которая утяжеляет течение острого панкреатита и повышает риск развития осложнений.

Проведенные по оценке эффективности лечения острого панкреатита окисленным глутатионом или его компонентами исследования обнаружили нормализацию ассоциированных с ОП лабораторных показателей (Винник Ю.С., Дунаевская С.С., 2010; Sharer N.M. et al., 1995; Neuschwander-Tetri B.A., 1995; Huang et al., 2005; Siriwardena A.K. et al., 2007; Sateesh J. et al., 2009).

Вследствие сочетанного влияния генетических и средовых факторов в тканях поджелудочной железы развивается дефицит восстановленного глутатиона, возникает необходимость применения именно восстановленной формы глутатиона в терапии ОААП. Проведенное нами исследование доказало, что своевременное внутривенное введение восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворяя в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе существенно улучшает объективное и субъективное состояние больных, снижает тяжесть клинических проявлений болезни, в значительной степени уменьшает вероятность развития осложнений, ускоряет процесс восстановления нарушенных при панкреатите физиологических функций и лабораторно-инструментальных показателей, значительно снижает показания к выполнению хирургических методов лечения и сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре.

МИХТЛ при остром панкреатите нашли широкое применение за рубежом и в России (Нестеренко Ю.А., 1998; Багненко С.Ф., 2006; Семёнов

Д.Ю., 2011; Литвин А.А., 2011; Li A., 2016; Bang J.Y., 2019). Мы также придерживаемся подобной тактики. Поскольку основной проблемой в течении панкреонекроза являются деструктивные изменения в ПЖ и парапанкреатической клетчатке, то адекватное дренирование зон деструкции, поддерживающих общую полость и создающих хороший доступ к гнойно-некротическим очагам с целью проведения этапных некрсеквестрэктомий с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией, является оправданным. Предпринятая нами попытка использования лапароскопических технологий в дренировании сальниковой сумки и брюшной полости (Евразийский патент № 025548, 2017) позволила добиться положительных результатов в лечении ОП путем снижения частоты развития гнойных осложнений и поздней летальности.

Предложенные нами способы эндоскопического разрешения холедохолитиаза при остром билиарном панкреатите (патент РФ № 2614891; патент РФ № 41594; Евразийский патент № 025548) позволили радикально устранить патологию внепеченочных желчных путей, восстановить проходимость БСДК, устранить внутрипротоковую гипертензию с минимальным риском постманипуляционных осложнений. Лапароскопическая холецистэктомия позволяет устранить очаг инфекции и источник возможного рецидива холедохолитиаза, но неосуществима у пациентов с высокой степенью операционно-анестезиологического риска и деструктивным холециститом, выполнение холецистостомии с термической мукоклазией по предложенной нами методике (патент на полезную модель № 116333) позволяет решить эту проблему.

Нами были установлены генотипы с наиболее благоприятным эффектом от проведенного лечения и рисковые в отношении развития тяжелого течения заболевания, вплоть до летального исхода. В связи с этим целесообразно при выборе лечебной тактики пациентов учитывать и генетический статус больного.

Проведенный нами биоинформатический анализ показал, что тесно взаимосвязанной друг с другом является экспрессия генов ферментов метаболизма глутатиона, с другими генами ферментов АОС (*GPX2*, *GSTP1*), и их коэкспрессия с генами-кандидатами панкреатита.

Проведенный анализ обогащения терминами различными биоинформатических ресурсов с использованием online-инструмента Enrichr (Kuleshov et al., 2016) позволил установить, что коэкспрессирующиеся гены 1-ой группы *PRSS1*, *SPINK1*, *GGT6* являются мишенями для транскрипционного фактора ядерного рецептора NR5A2, регулирующего метаболизм холестерина и глюкозы в печени, подавляющего стресс эндоплазматической сети, контролирующего выработку глюкокортикоидов в кишечнике, развитие и дифференцировку ацинарных клеток поджелудочной железы, а также подавляющего острую воспалительную реакцию в ткани (Cobo I. et al., 2018). Ферменты *GGT1* и *GGT6* ассоциированы с наружной частью клеточных мембран и участвуют в синтезе воспалительного липидного медиатора лейкотриена D₄. *PRSS1* и *GGT1* обнаруживаются в периплазматическом пространстве и являются частью мембранного комплекса Меприна А, который обладает металлоэндопептидазной активностью, катализируя гидролиз белков и пептидов. Коэкспрессирующиеся гены 2-й группы участвуют в биосинтезе и утилизации глутатиона, синтезе лейкотриена D₄, вовлечены в синтез аминокислоты таурина и гипотаурина, активно происходящий в поджелудочной железе и печени, обеспечивающий антиоксидантную защиту (Aruoma O. et al., 1988). Совместно с ферментами биотрансформации ксенобиотиков ГФМГ обеспечивают процессы детоксикации чужеродных соединений (*GSR*, *EPHX1*, *CYP1A1* и *CYP2E1*), вовлечены в контроль окислительного стресса (*GSR* и *CYP1A1*) и индуцированный свободными радикалами клеточный апоптоз (*GSR* и *TNF*). *GGT5* и *CYP2E1* участвуют в метаболизме арахидоновой кислоты. *GSR* и *TNF* являются участниками

метаболизма селена – кофактора ферментов АОС. Согласно информации из базы данных Jensen Compartments, многие ФМГ совместно с другими ферментами связаны с функционированием ферментных комплексов, а именно глутамат-цистеинлигазного комплекса (*GSR*, *CYP2E1* и *TNF*), супероксиддисмутазного комплекса (*GSR*, *CYP2E1* и *TNF*), глутатионсинтазного комплекса (*GSR* и *CYP2E1*), 5-липоксигеназного комплекса (*GGT5* и *TNF*), BAX-комплекса (*GSR*, *CYP2E1*, *CYP1A1* и *TNF*), формирующего гетеродимер с комплексом BCL-2 (*GSR*, *CYP2E1*, *CYP1A1* и *TNF*), действующий как активатор апоптоза благодаря открытию митохондриального канала (VDAC), что в итоге приводит к потере мембранного потенциала и высвобождению цитохрома *c* (Shi Y. et al., 2003). *GSR*, *CYP2E1* и *TNF* были ассоциированы с NACA (Nascent polypeptide-associated complex) – связанный с рибосомами комплекс, предотвращающий некорректное связывание коротких синтезированных полипептидов с белками цитозоля (Rospert S. et al., 2002). Коэкспрессирующиеся гены 3-й группы *GCLC*, *LPL*, *IL10* и *IL6* являются общими мишенями для отдельных транскрипционных факторов, таких как NFkB1, RELA и SP1. Гены *GCLC* и *IL6* являются мишенями для TF JUND и JUN. Гены *GCLM*, *GCLC* и *IL6* ассоциируются с комплексом арилгидрокарбонового рецептора, супероксиддисмутажным комплексом, BAX-комплексом, комплексом иммуноглобулина DB-клеток, а также подавляют запрограммированную клеточную гибель. Экспрессия *GCLM*, *GCLC*, *IL10*, *IL6* связана комплексом NACA, функциональная роль которого описана выше. Гены субъединиц глутаматцистеинлигазы (*GCLM* и *GCLC*) ассоциированы с комплексом, осуществляющим эксцизионную репарацию нуклеотидов. Установленные патофизиологические связи изученных нами генов с транскрипционными факторами и функционированием ферментных комплексов позволили не только расширить представления о роли ГФМГ в окислительном стрессе, развивающемся при панкреатите, объяснить механизм влияния генов на

развитие осложнений, но и с успехом применить полученные результаты в лечении пациентов.

Полученные нами в ходе исследования результаты позволяют разобраться в молекулярных механизмах развития острого панкреатита, обосновывают целесообразность проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований по оценке потенциальной роли нарушений метаболизма глутатиона в патогенезе данных заболеваний и эффективности восстановления эндогенного пула глутатиона как методов их лечения и профилактики. Генетические маркеры, показавшие статистически значимые ассоциации с риском развития острого панкреатита, могут использоваться для предиктивного тестирования предрасположенности к данным заболеваниям как в рамках медико-генетического консультирования, так и при «генетической паспортизации» населения. Предиктивное генетическое тестирование данных полиморфных вариантов генов может быть востребовано для прогнозирования не только риска развития, но и тяжести течения острого панкреатита, риска развития осложнений, а также для определения тактики хирургического лечения пациентов. В частности, с целью снижения риска постманипуляционных кровотечений при эндоскопической папиллосфинктеротомии из-за наличия отека медиальной стенки ДПК и препятствий со стороны БСДК рекомендуется использование лазера. Результаты исследования обосновывают необходимость применения в лечении острого алкогольно-алиментарного панкреатита внутривенного введения восстановленной формы глутатиона у пациентов-носителей рисков в отношении развития осложнений генотипов. В качестве мер профилактики острого панкреатита выступают мероприятия по поддержанию в организме достаточного уровня глутатиона посредством употребления белковой пищи, свежих овощей и фруктов, аминокислот-предшественников эндогенного синтеза глутатиона (ацетилцистеин, глицин) в качестве пищевых добавок, а также запрета или ограничения курения, злоупотребления алкоголем и

ограничения употребления жирной пищи. Результаты диссертационного исследования могут использоваться в рабочих программах по дисциплинам: хирургия, медицинская генетика, гастроэнтерология и на циклах повышения квалификации врачей в рамках непрерывного медицинского образования по специальностям: хирургия, генетика, лабораторная генетика и гастроэнтерология.

Заключение

Изучение роли генетических и средовых факторов в формировании мультифакториальных заболеваний, клиническом течении и развитии осложнений является актуальной темой современных научных исследований.

Острый панкреатит – широко распространенное заболевание, основной вклад в его развитие вносят оксидативный стресс, нарушение баланса в анти- и прооксидантной системе. Глутатион и три фермента (глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза и глутатионредуктаза) – единственная система в организме, которая участвует в трех линиях антиоксидантной защиты из четырех. Кроме того, глутатион обладает способностью восстанавливать другие антиоксиданты (витамины С и Е), действует как иммуномодулятор, принимая участие в активации естественных киллеров и Т-лимфоцитов, и влияет на секрецию и активацию ферментов ПЖ. Возникающий остро или в течение длительного времени дефицит глутатиона приводит к развитию окислительного стресса, стресса эндоплазматической сети, нарушению синтеза ферментов ПЖ, аутолизу клеток и развитию панкреатита. Исследования генетических основ антиоксидантной системы и ее роли в развитии панкреатита носят фрагментарный характер и охватывают отдельные гены ферментов АОС и метаболизма глутатиона. Системного анализа генов ферментов АОС и метаболизма глутатиона до настоящего времени не проводилось. Нами проведен анализ ассоциаций 49 ДНК-маркеров с риском развития острого (алкогольно-алиментарного и билиарного) панкреатита. Полиморфные варианты генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной системы и метаболизма глутатиона (*ABCB1* rs1045642, *AOX1* rs55754655, *GCLC* rs12524494, *GGT7* rs6119534), а также отдельные гены-кандидаты (*SPINK1* rs6580502, *PRSS1* rs10273639, *CFTR* rs213950) представляют собой значимые генетические маркеры предрасположенности к острому панкреатиту у жителей Центральной России. Потенциальные

молекулярные механизмы, связанные с участием генов в патогенезе болезни, обусловлены эндогенным дефицитом восстановленного глутатиона, приводящим к развитию окислительного повреждения клеток, нарушению фолдинга пищеварительных ферментов в эндоплазматической сети, активации ЭР-стресса и запуску клеточного ответа на неупакованные белки; внутриацинарной активации пищеварительных ферментов и нарушению их секреции в протоки ПЖ; аутофагии и апоптозу клеток; воспалительным и некротическим изменениям поджелудочной железы.

Изученные нами полиморфные локусы исследованных генов вносят неравнозначный вклад в формирование предрасположенности к клиническим формам острого панкреатита. Так, в развитии алкогольно-алиментарного панкреатита в наибольшей степени играют роль гены-регуляторы активности панкреатических ферментов (*SPINK1* и *PRSS1*), гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков (*ABCB1* и *NQO1*) и ген глутатионредуктазы, восстанавливающий окисленный глутатион (*GSR*). Наиболее значимыми полиморфными вариантами генов, которые вносят вклад в развитие острого билиарного панкреатита, были гены ферментов метаболизма глутатиона (*GCLM*, *GGT1*, *GGT5*, *GSTT1*) и гены интерлейкинов (*IL1B* и *IL5*). Общими генами предрасположенности к острому панкреатиту были полиморфные варианты генов ферментов метаболизма глутатиона (*GCLC*, *GGT7*), антиоксидантной системы (*AOX1*) и интерлейкина 10 (*IL10*).

Результаты моделирования генно-средовых и межгенных взаимодействий показали, что генетическая предрасположенность к различным клиническим формам панкреатита определяется неравнозначным влиянием полиморфных локусов различных классов генов во взаимодействии со средовыми факторами, среди которых определяющее значение имеют злоупотребление алкоголем и курение, а также недостаточное содержание в пищевом рационе белков, свежих овощей и фруктов в сочетании с повышенным потреблением жиров.

С клинической точки зрения представлялось важным выявление генетических маркеров, которые увеличивают риск развития панкреонекроза и его осложнений на этапе госпитализации. Наибольший вклад в детерминацию гнойно-воспалительных и деструктивных осложнений острого панкреатита вносили гены ферментов метаболизма глутатиона, биотрансформации ксенобиотиков и цитокинов.

На основании полученных нами в ходе исследования результатов, а также литературных данных нам удалось связать практически все известные патогенетические изменения, обнаруженные при ОП, с дефицитом глутатиона, начиная с нарушения фолдинга ферментов ПЖ и заканчивая воспалительными и апоптозными повреждения органа. У пациентов, предрасположенных к панкреатиту, имеет место выраженный дефицит глутатиона в ПЖ, который с одной стороны связан с недостаточным употреблением с пищей белка и свежих овощей и фруктов, с другой – его уровень истощается под влиянием хронического употребления алкоголя и курения, кульминацией данных изменений является прием больших доз алкоголя и пищи, провоцирующих развитие ОП. Дефицит глутатиона не только способствует активации окислительного стресса и поражения ткани ПЖ свободными радикалами и воспалением, но и нарушает процесс созревания белков-проферментов, активирует стресс эндоплазматической сети и при невозможности восстановления синтеза глутатиона запускает процесс аутофагии и апоптоза, что приводит к развитию деструктивных изменений в поджелудочной железе.

В связи с вышеизложенным, включение восстановленного глутатиона в схему консервативного лечения острого панкреатита компенсирует дефицит глутатиона и поможет улучшить результаты лечения путем снижения частоты развития осложнений. Препарат восстановленного глутатиона для внутривенного введения продемонстрировал высокую эффективность в лечении острого панкреатита и профилактике гнойно-септических осложнений.

Внутривенное введение восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворяя в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе с целью профилактики развития осложнений у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни способствует быстрому и выраженному клиническому улучшению состояния больных, нормализации воспалительных изменений в поджелудочной железе и существенно снижало риск развития осложнений и летального исхода.

Выбор хирургической тактики при остром панкреатите зависит от причины заболевания.

Так, в случае билиарного панкреатита основным этапом лечения считаем радикальное устранение холедохолитиаза, восстановление проходимости желчных протоков путем применения различных видов папиллотомии и удаление желчного пузыря как дополнительного очага инфекции и источника рецидива холедохолитиаза.

Применение эндоскопической папиллотомии (ЭП) при «вклиненном» и «вентильном» холедохолитиазе чревато развитием постманипуляционных осложнений, которых по возможности хотелось бы избежать. Одним из основных осложнений ЭП является кровотечение из папиллотомического разреза, возникающее как во время самого вмешательства, так и в ранние сроки после его выполнения. Данное осложнение возникает у 2-11% больных.

Наш опыт лечения ОБП позволяет с целью безопасного и эффективного способа устранения холедохолитиаза и снижения риска постманипуляционных кровотечений применять лазер, поскольку он обладает меньшей повреждающей способностью, надежно осуществляет гемостаз по линии разреза передней стенки БСДК. К группе риска относим пациентов с ригидной и отечной медиальной стенкой ДПК вследствие

острого билиарного панкреатита, наличие анатомо-физиологических препятствий со стороны БСДК и носительство генотипа A/G *IL5* rs2069812.

При «вклиненном» холедохолитиазе конкремент защищает не только заднюю стенку БСДК, но и устье ППЖ от действия лазерного луча, тем самым устраняет возможность утяжеления ОБП (патент РФ № 2614891). При «вентильном» холедохолитиазе в процессе лапароскопической холецистэктомии у пациентов при наличии риска постманипуляционного кровотечения рекомендуем рассекать переднюю стенку БСДК на антегадно проведенном проводнике из фторопласта для защиты задней стенки сосочка (патент РФ № 41594).

Выполнение ЛХЭ при билиарном панкреатите позволяет устранить источник возможного рецидива холедохолитиаза и дополнительный очаг инфекции, однако наличие высокого операционно-анестезиологического риска накладывает определенные ограничения. Решить эту проблему у пациентов с деструктивным холециститом поможет холецистостомия с термической мукоклазией по предложенной нами методике (патент на полезную модель № 116333).

Таким образом, активная хирургическая тактика у больных с ОБП является оправданной и приоритетной.

Хирургические способы лечения острого алкогольно-алиментарного панкреатита в основном представлены дренирующими операциями. От инвазивности и своевременности их выполнения, как правило, зависит исход заболевания.

Обнаруженные нами связи генотипов полиморфных локусов с развитием осложнений и исходом заболевания необходимо учитывать при выборе лечебной тактики у пациентов.

Так, у носителей «неблагоприятных» генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития осложнений инфицированного панкреонекроза при обнаружении в процессе диагностической лапароскопии

ферментативного перитонита, геморрагического выпота, большого количества очагов стеатонекроза на париетальной брюшине и большом сальнике, лапароскопическое дренирование следует дополнить лапароскопически ассистированной минилапаротомией и оментобурсостомией (Евразийский патент № 025548, 2017).

Влияние генотипов полиморфных локусов изученных нами генов на исход хирургического лечения пациентов с острым панкреатитом представлены на рисунке 20.



Рисунок 20 - Влияние генотипов полиморфных локусов изученных нами генов на исход хирургического лечения пациентов с острым алкогольным панкреатитом

ВЫВОДЫ

1. Выполнение эндоскопической папиллотомии с использованием лазера позволяет быстро ($P=0,01$), безопасно и эффективно устранить проблему холедохолитиаза при остром билиарном панкреатите, избежав развития постманипуляционных кровотечений (в 100% случаев) и улучшить результаты лечения заболевания, сократив сроки пребывания пациента в стационаре ($P=0,03$).
2. Применение лазера при выполнении эндоскопической папиллотомии на антеграднопроведенном проводнике из фторопласта в процессе лапароскопической холецистэктомии позволяет быстро ($P=0,01$) и безопасно устранить проблему холедохолитиаза и улучшить результаты лечения острого билиарного панкреатита, сократив сроки пребывания пациента в стационаре ($P=0,05$).
3. Применение способа лапароскопического дренирования сальниковой сумки с использованием предложенного нами устройства препятствует ее преждевременной облитерации канала, облегчает доступ к поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, позволяет осуществлять контроль и выполнять этапные некрсеквестрэктомии с минимальной анестезиологической и хирургической агрессией, снижает риск развития гнойно-некротического парапанкреатита ($P=0,002$) и летального исхода ($P=0,001$), а также сокращает длительность лечения в стационаре ($P=0,02$).
4. Выявлены полиморфные варианты генов, ассоциированных с предрасположенностью к острому алкогольно-алиментарному панкреатиту rs6580502 *SPINK1* ($P=0,0015$), rs10273639 *PRSS1* ($P=5 \times 10^{-4}$), rs1045642 *ABCB1* ($P=5 \times 10^{-4}$), rs1800566 *NQO1* ($P=0,03$) и rs2551715 *GSR* ($P=0,04$), а rs16944 *IL1B* ($P=0,04$), rs2069812 *IL5* ($P=0,04$), del/del *GSTT1* ($P=0,004$), rs3827715 и rs41303970 *GCLM* ($P=0,03$; $0,02$), rs4820599 и rs5760489 *GGT1* ($P=0,04$; $0,035$), rs2275984 *GGT5* ($P=0,001$) и rs11546155 *GGT7* ($P=0,007$) – к острому билиарному панкреатиту, тогда как ряд следующих генов SNPs rs213950 *CFTR*

($P=0,005/0,013$), *IL10* rs1800896 ($P=0,03/0,0038$), *AOX1* rs55754655 ($P=0,003/0,025$), rs12524494 *GCLC* ($P=0,03/0,04$) и rs6119534 *GGT7* ($P<0,0001/0,04$) не зависела от этиологии острого панкреатита. Взаимосвязи исследованных полиморфных вариантов генов характеризовались выраженным половым диморфизмом. SNPs rs2069812 *IL5* ($P=0,022$), rs55754655 *AOX1* ($P=0,005$) и rs1045642 *ABCB1* ($P<0,001$) ассоциировались с предрасположенностью к ОААП у мужчин, а SNPs rs1800629 *TNF* ($P=0,025$), rs1800896 *IL10* ($P=0,004$), rs708272 *CETP* ($P=0,0035$), rs320 *LPL* ($P=0,03$) и rs1801310 *GSS* ($P=0,0087$) – у женщин, в то время как SNPs rs6580502 *SPINK1* ($P=0,0078/0,048$), rs213950 *CFTR* ($P=0,03/0,004$), rs10273639 *PRSS1* ($P=0,004/0,045$) и rs6119534 *GGT7* ($P=0,0027/5\times 10^{-4}$) были ассоциированы с развитием ОП у обоих полов.

5. Выявлены гаплотипы генов ферментов метаболизма глутатиона, ассоциированные с пониженным (*H8* A-G-C-G-G-C гена *GCLM* ($P=0,06$), *H4* G-G-C гена *GSS* ($P=0,05$), *H3* A-A-A-A гена *GGT1* ($P=0,01$)) и повышенным риском развития ОП (*H6* A-G-A-A гена *GGT1* и *H2* G-T гена *GGT7* ($P=0,02$)).

6. Доказано, что средовые факторы риска, связанные с истощением эндогенных запасов глутатиона и развитием окислительного стресса, потенцирует негативное влияние исследуемых генов на развитие ОП. Суммация числа *mbmdr*-моделей по группам генов и средовым факторам риска показала, что в развитие ОААП наиболее существенный вклад вносят SNPs известных генов-кандидатов панкреатита (23%) в сравнении с их вкладом в развитие ОБП (12,5%). SNPs генов ФБК и АОС в наибольшей степени вносили вклад в детерминацию билиарного (11,5%), в сравнении с ОААП (4%). При различных формах панкреатита суммарный вклад SNPs ГФМГ был выражен в большей степени, чем влияние других исследованных генов, и варьировал в диапазоне от 29 до 32%. Еще в большей степени был выражен вклад средовых факторов в генно-средовые взаимодействия (41-44%), что свидетельствует о взаимном влиянии генетических маркеров и

факторов риска на развитие различных форм панкреатита. Методом *mbmdr* установлены межгенные и генно-средовые взаимодействия, ассоциированные с развитием ОП. Сочетания генотипов SNPs генов *SPINK1* rs6580502, *CFTR* rs213950, *IL5* rs2069812, *TNF* rs1800629, *IL10* rs1800896, трех SNPs генов ФБК и АОС: *AOX1* rs55754655, *NQO1* rs1800566 и *ABCB1* rs1045642, *GCLM* rs3827715 и *GGT1* rs5760489 были ассоциированы с риском развития ОААП. Предрасположенность к ОБП ассоциировалась с сочетаниями генотипов: *CFTR* rs213950, *IL10* rs1800896, *LPL* rs320, *CYP2E1* rs3813867, *EPHX1* rs1051740, *SLC7A11* rs7674870, *GCLM* rs3827715 и *GGT5* rs2267073.

7. Исследованные полиморфные варианты генов статистически значимо взаимосвязаны с тяжестью клинических проявлений и клинико-лабораторными показателями у больных ОП: SNPs rs41303970 и rs7517826 гена *GCLM* ($P=0,007; 0,02$), rs648595 гена *GCLC* ($P=0,04$) – с пониженным уровнем окисленного глутатиона плазмы крови; генотипы rs10273639-TT *PRSS1* ($P=0,008$), rs213950-AG *CFTR* ($P=0,03$), rs2069812-AA *IL5* ($P=0,007$), rs1800795-GG *IL6* ($P=0,0004$), rs1799930-AA *NAT2* ($P=0,04$) и rs17883901-GA *GCLC* ($P=0,04$) – с повышенным уровнем активных форм кислорода; генотипы rs320-TT *LPL* ($P=0,01$), rs3813867-CC *CYP2E1* ($P=0,0008$), rs1801310-GA *GSS* ($P=0,0005$), rs5760489-AG *GGT1* ($P=0,003$), rs2275984-TT *GGT5* ($P=0,009$) и rs11546155-AA *GGT7* ($P=0,03$) – с повышенным уровнем лейкоцитов в крови. Наиболее высокие значения амилазы крови наблюдались у носителей генотипов rs320-TT *LPL* ($P=0,03$), rs4902346-GG *GPX2* ($P=0,0005$) и rs2275984-TT *GGT5* ($P=0,01$). Полиморфные варианты генов оказывали значимое влияние на риск развития осложнений и исходы у больных с острым панкреатитом. Так, SNPs rs213950 *CFTR*, rs606548 и rs648595 гена *GCLC*, rs6088660 *GSS*, rs4820599 *GGT1*, rs11546155 *GGT7*, rs38420 *GGCT* ассоциировались с развитием панкреонекроза, SNPs rs2069812 *IL5*, rs1800795 *IL6*, rs1800896 *IL10*, rs320 *LPL*, rs1048943 гена *CYP1A1*, rs3813867 гена

CYP2E1, rs7674870 гена *SLC7A11*, rs1799930 гена *NAT2* и rs1051740 гена *EPHX1*, rs761142, rs17883901 и rs648595 гена *GCLC*, rs3827715, rs41303970 и rs7517826 гена *GCLM*, rs6088660 *GSS*, rs5760492, rs4820599 и rs5760489 гена *GGT1*, rs2275984 *GGT5*, rs6119534 и rs11546155 гена *GGT7* – с формированием гнойно-воспалительных осложнений. SNPs rs1801310 и rs6088660 гена *GSS* ($P=0,002;0,01$), rs2551715 гена *GSR* ($P=0,03$), rs5760489 гена *GGT1* ($P=0,009$), rs1045642 гена *ABCB1* ($P=0,04$) и rs7674870 гена *SLC7A11* ($P=0,01$) ассоциировались с повышенным риском смертельного исхода у больных с острым панкреатитом.

8. Функциональное аннотирование SNPs, выполненное с использованием различных биоинформатических инструментов, позволило установить, что исследованные полиморфные варианты генов метаболизма глутатиона обладают регуляторным потенциалом: находятся в сцеплении с 411 регуляторными SNPs, имеют *cis*- и *trans*-eQTLs в поджелудочной железе, печени и крови, являются объектами эпигенетической модификации посредством метилирования ДНК и ацетилирования гистонов в тканях поджелудочной железы, а также располагаются в областях мотивов ДНК, специфически связывающих транскрипционные факторы, которые способны влиять на экспрессию соответствующих генов.

9. Доказано, что внутривенное введение восстановленного глутатиона при остром алкогольно-алиментарном панкреатите в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе у пациентов с генотипами высокого риска неблагоприятного течения болезни способствовало быстрому и выраженному клиническому улучшению состояния больных, нормализации воспалительных изменений в поджелудочной железе и существенно снижало риск развития осложнений (в 3 раза). Проведенный фармакогенетический анализ позволил установить, что применение GSH

нивелирует негативные эффекты генотипов ферментов генов метаболизма глутатиона при остром панкреатите.

10. Полиморфные варианты исследованных генов были ассоциированы с эффективностью различных консервативных и хирургических методов лечения острого панкреатита: лапароскопического дренирования (*IL6* rs1800795), перкутанного дренирования гнойных очагов (*CETP* rs708272, *GGT1* rs5751909), консервативного лечения псевдокист размером менее 5 см (*IL6* rs1800795, *GCLC* rs17883901, *GPX2* rs4902346, *EPHX1* rs1051740), консервативного лечения стерильного панкреонекроза (*GCLC* rs636933), хирургического лечения инфицированного панкреонекроза (*SLC7A11* rs7674870, *GGT1* rs4820599). Однако у пациентов с вариантными генотипами *GCLM* rs41303970 наружное дренирование ассоциировалось с развитием нагноения, а у носителей генотипов полиморфных вариантов генов *CYP1A1* rs1048943, *SPINK1* rs6580502 и *GSS* rs1801310 требовалось проведение многоэтапной некрсеквестрэктомии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При прогнозировании развития острого панкреатита и его осложнений клинически значимым является применение генотипирования полиморфных локусов генов ферментов метаболизма глутатиона, антиоксидантной системы и биотрансформации ксенобиотиков, а также панкреатических ферментов и их регуляторов.
2. Рекомендовано включение в базовую терапию тяжелого острого алкогольно-алиментарного панкреатита пациентам с генотипами высокого риска внутривенное введение восстановленного глутатиона в дозе 0,646 граммов натриевой соли лиофилизированного восстановленного глутатиона, растворенного в 4 мл воды для инъекций, один раз в сутки в течение 7 дней в IA фазе с целью профилактики прогрессирования очага деструкции и развития осложнений.
3. Пациентам с острым билиарным панкреатитом, осложненным механической желтухой, холедохолитиазом при проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии использовать лазер.
4. Пациентам с острым алкогольно-алиментарным панкреатитом при хирургическом лечении перитонеального синдрома с признаками тяжелого течения панкреонекроза при лапароскопии использовать эндовидеохирургический способ дренирования брюшной полости и сальниковой сумки.
5. Для профилактики развития острого панкреатита рекомендуется поддержание в организме нормального уровня глутатиона посредством употребления белковой пищи, свежих овощей и фруктов, а также аминокислот-предшественников эндогенного синтеза глутатиона.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АФК – активные формы кислорода
- БДС – большой дуоденальный сосочек
- ГНПП – гнойно-некротический парапанкреатит
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗБК – забрюшинная клетчатка
- МРТ – магнитнорезонансная томография
- МФЗ – мультифакториальные заболевания
- НП – наследственный панкреатит
- ОААП – острый алкогольно-алиментарный панкреатит
- ОБП – острый билиарный панкреатит
- ОП – острый панкреатит
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПЖ – поджелудочная железа
- ППЖ – проток поджелудочной железы
- ПИТ – панкреатический секреторный ингибитор трипсина
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- ПОН – полиорганная недостаточность
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ССВО – синдром системного воспалительного ответа
- ССВР – синдром системной воспалительной реакции
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
- Х/О – хирургическое отделение
- ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
- ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭС – эндоплазматическая сеть

SAP – щелочная фосфатаза креветки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов, В. А. Участие матриксных металлопротеиназ (ММП-9, тимп-1) в механизмах обострения и хронизации панкреатита / В. А. Ахмедов, А. В. Будылгин, В. Т. Долгих // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 6. – С. 11–13.
2. Баранов, В. С. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину / В. С. Баранов, Е. В. Баранова, Т. Е. Иващенко. - Санкт-Петербург : Интермедика, 2000. - 272 с.
3. Бессонова, Л. О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л. О. Бессонова, Н. В. Верлан, Л. С. Колесниченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008 . – Т. 81, № 6. – С. 19–21.
4. Бромберг, Б. Б. Особенности изменения агрегационной функции тромбоцитов при остром панкреатите / Б. Б. Бромберг, В. Ф. Киричук, В. С. Тарасенко // Вестник хирургии имени И. И. Гекова. – 2009. –Т. 168, № 6. – С. 34–36.
5. Велигоцкий, Н. Н. Острый панкреатит / Н. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич, А. Ю. Бодрова // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т. 15, № 1. — С. 63–69.
6. Винник, Ю. С. Повреждения поджелудочной железы, осложненные острым панкреатитом: принципы диагностики и лечения / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев, О. В. Первова. - Красноярск, 2014. - 121 с. - ISBN 978-5-906477-07-1.
7. Винник, Ю. С. Эффективность применения глутоксима в комплексном лечении больных острым панкреатитом / Ю. С. Винник, Г. В. Булыгин, С. С. Дунаевская // Сибирское медицинское обозрение. - 2002. - № 2. - С. 29-32.
8. Генетические аспекты панкреатита / Ю. С. Винник, Д. В. Черданцев,

Е. В. Маркова (и др.) // Сибирский медицинский журнал. - 2004. - Т. 43, № 2. - С. 12-17.

9. Гигорьева, И. Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы / И. Н. Гигорьева // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, № 1. – С. 41–48.

10. Гигорьева, И. Н. Роль матричных металлопротеиназ и некоторых цитокинов в развитии фиброза поджелудочной железы / И. Н. Гигорьева, Ю. И. Рагино. – Текст: электронный // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 5. – С. 16–20. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2013_5_4 (дата обращения: 16.01.2021).

11. Диагностика и лечение окислительного стресса при остром панкреатите : (монография) / Д. В. Черданцев, Ю. С. Винник, Э. В. Каспаров (и др.). – Красноярск, 2002. – 147 с.

12. Диагностика и лечение острого панкреатита / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов (и др.). - Москва : ВИДР, 2013. - 382 с.

13. Диагностика и лечение острого панкреатита : (монография) / А. С. Ермолов, П. А. Иванов, Д. А. Благовестнов (и др.). – Москва : Видар, 2013. – 382 с. : ил.

14. Дибиров, М. Д. Панкреонекроз. Протокол диагностики и лечения : учебно-методическое пособие / М. Д. Дибиров, А. А. Юанов. – Москва, 2012. – 366 с.

15. Ермаков, В. В. Биогеохимия селена и его значение в профилактике эндемических заболеваний человека / В. В. Ермаков. - Текст : электронный // Вестник отделения наук о Земле РАН : электронный научно-информационный журнал. - 2004. - № 1(22). - С. 1-17. - URL: <http://geo.web.ru/conf/khitariada/1-2004/scpub-4.pdf> (дата обращения: 20.09.2020).

16. Идиятова, И. Ю. Острый панкреатит / И. Ю. Идиятова, Л. К. Кузьмина, С. Н. Стяжкина // Международный студенческий научный вестник. - 2016. - № 6. - С. 36.
17. Кляритская, И. Л. Новые факторы риска развития хронического панкреатита / И. Л. Кляритская, Ю. С. Работягова // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – № 2 (19). – С. 63–69.
18. Коагуляционно-литическое состояние при остром панкреатите / А. П. Власов, С. Г. Анаскин, Е. А. Николаев (и др.) // Фундаментальные исследования. – 2012. – Вып. 8, ч. 2. – С. 289–293.
19. Козлов, В. К. Иммунопатогенез и цитокиноterapia хирургического сепсиса : пособие для врачей / В. К. Козлов. - Санкт-Петербург : Ясный Свет, 2002. - 48 с.
20. Козлов, В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса: возможности диагностики / В. К. Козлов // Цитокины и воспаление. - 2006. -Т. 5, № 2. - С. 15-29.
21. Коновалов, Е. П. Этиология и патогенез острого панкреатита (Обзор литературы) / Е. П. Коновалов // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 2. – С. 48–53.
22. Кулес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кулес. - Москва : Реафарм, 2004. -144 с.
23. Кулинский, В. И. Глутатион ядра клетки и его функции / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. - 2010. - Т. 56, №. 6. - С. 657-662.
24. Кулинский, В. И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт, глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. - 2009. - Т. 55, № 3. - С. 255-277.
25. Лазаренко, В. А. Современное состояние проблемы вредных привычек как фактора риска развития панкреатита / В. А. Лазаренко,

А. Е. Антонов // Социальные аспекты здоровья населения. – 2017. – Т. 55, № 3. – С. 8.

26. Маев, И. В. Наследственный панкреатит / И. В. Маев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2004. - № 1. - С. 20-25.

27. Малыш, И. Р. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой / И. Р. Малыш, В. К. Козлов, Л. В. Згжебловская // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т. 6, № 3. - С. 49-56.

28. Мальгина, Н. В. Применение мексидола в комплексном лечении острого панкреатита / Н. В. Мальгина // Хирургия. - 2006. - № 10. - С. 42-50.

29. Маниатис Т. Методы генной инженерии. Молекулярное клонирование: пер. с англ./ Т. Маниатис, Э. Фрич, Д. Сэмбрук.-М.:Мир, 1984.-480с.

30. Махов, В. М. Хронический панкреатит / В. М. Махов. – Текст: электронный. – (2005). – 50 с. – URL: http://fnpnkovec.narod.ru/Files/Referats/Internal_dis/Pancreatitis_chronic.pdf (дата обращения: 16.01.2021).

31. Нагоев, Б. С. Роль антиоксидантной системы организма в патогенезе острых вирусных гепатитов / Б. С. Нагоев, М. Р. Иванова // Терапевтический архив. - 2003. - Т. 78, № 11. - С. 15-17.

32. Наследственный панкреатит: от истории к новым открытиям / Ю. А. Кучерявый, Н. В. Петрова, Т. С. Оганесян (и др.) // Фарматека. - 2011. - № 12. - С. 53-61.

33. Натальский, А. А. Полиморфизм генов у больных хроническим панкреатитом / А. А. Натальский, А. Ю. Богомолов, К. В. Андрианова // Теория и практика современной хирургии : материалы

Х Всероссийской конференции общих хирургов. - Рязань, 2018. - С. 219-220.

34. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечение) / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Б. Красногоров (и др.) // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 1. – С. 60–66.

35. Панкреонекроз / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, М. Д. Будурова, А. И. Алтунин. – Москва, 2007 – 223 с.

36. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. Д. Толстой, В. П. Панов, В. Б. Красногоров (и др.). – Санкт-Петербург, 2003. – 256 с.

37. Полиморфизм в генах человека, ассоциирующихся с биотрансформацией ксенобиотиков / А. В. Спицын, С. В. Макаров, Г. В. Пай, Л. С. Бычкова // Информационный вестник ВОГиС. - 2006. - Т. 10, № 1. - С. 97-105.

38. Полоников, А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям : дис. ... д-ра мед.наук : 03.00.15 / А. В. Полоников. - Москва, 2006. - 442 с.

39. Полоников, А. В. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и их комплексное влияние на предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям : диссертация ... доктора медицинских наук : 03.00.15 / А. В. Полоников. – Москва, 2006. – 442 с.

40. Порошенко, Г. Г. Генетика заболеваний органов пищеварения / Г. Г. Порошенко // Российский гастроэнтерологический журнал. - 2000. - № 1. - С. 5.

41. Прогностические критерии тяжести острого деструктивного панкреатита / Г. И. Синенченко, Л. П. Пивоварова, А. В. Шилев,

В. Г. Двойнов // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2007. - № 1. - С. 100-105.

42. Прокопьева, Н. В. Исследование системы метаболизма ксенобиотиков в печени при остром панкреатите : автореф. дис. ... канд. мед.наук : 03.00.04 / Н. В. Прокопьева. - Новосибирск, 2000. - 27 с.

43. Решина, И. В. Факторы риска, влияющие на прогрессирование хронического панкреатита / И. В. Решина, А. Н. Калягин // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 68, № 1. – С. 9–12.

44. Роль мутации гена панкреатического секреторного трипсина в развитии хронического панкреатита / Ю. А. Кучерявый, Д. С. Бордин, И. С. Шулятьев (и др.) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2011. - № 10. - С. 87-94.

45. Савельев, В. С. Острый панкреатит / В. С. Савельев, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Клиническая хирургия : национальное руководство / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – Москва : ГЭОТАР-Мед, 2009. – Т. 2. – С. 196–229.

46. Связь полиморфизма генов липопротеинлипазы и белка-переносчика эфиров холестерина с продолжительностью жизни больных с хронической ишемией мозга / И. В. Костомарова, Н. Н. Водолагина, Н. А. Малыгина (и др.) // Клиническая медицина. - 2008. - № 4. - С. 22-28.

47. Солодилова, М. А. Вовлеченность полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы в формирование предрасположенности к мультифакторным заболеваниям человека : автореферат дис. ... доктора биологических наук : 03.00.15 / М. А. Солодилова. – Москва, 2009. – 45 с.

48. Тарасенко, В. С. Острый деструктивный панкреатит. Некоторые аспекты патогенеза и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.27 / В. С. Тарасенко. - Оренбург, 2000. - 48 с.

49. Толпыгина, О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) / О. А. Толпыгина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2012. - № 2-2. - С. 178-180.

50. Трухан, Д. И. Иммуногенетические аспекты патогенеза острого панкреатита / Д. И. Трухан // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2000. – № 1. – С. 8–10.

51. Ушаков, А. А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24168> (дата обращения: 16.01.2021).

52. Ушаков, А. А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита / А. А. Ушаков, В. И. Овчинников, Д. А. Бабушкин. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24168> (дата обращения: 16.01.2021).

53. Фирсова, В. Г. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации / В. Г. Фирсова, В. В. Паршиков, В. П. Гадусов // Современные технологии в медицине. - 2011. - № 2. - С. 127-134.

54. Циммерман, Я. С. Аутоиммунный панкреатит-особая форма хронического панкреатита / Я. С. Циммерман. – Текст: электронный // Вестник Клуба панкреатологов. – 2014. – № 3. – С. 14–19. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Chem_Biol_2014_3_6 (дата обращения: 16.01.2021).

55. Шалимов, С. А. Острый панкреатит и его осложнения / С. А. Шалимов, А. П. Радзиховский, М. Е. Ничитайло. - Киев : Наукова думка, 1990. - 270 с.

56. Эпидемиология и этиология хронического панкреатита / С. И. Третьяк, С. М. Рацинский, Н. Т. Рацинская, Д. А. Авдевич // Здоровоохранение (Минск). – 2010. – № 1. – С. 15–19.
57. $\Delta F508$ CFTR interactome remodelling promotes rescue of cystic fibrosis / S. Pankow, C. Bamberger, D. Calzolari (et al.) // Nature. – 2015. – Vol. 528, No. 7583. – P. 510-516.
58. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis / H. Witt, M. Sahin-Toth, O. Landt (et al.) // Nat. Genet. - 2006. - Vol. 38, N 6. - P. 668-673.
59. A loss of function polymorphism (G191R) of anionic trypsinogen (PRSS2) confers protection against chronic pancreatitis / S. Santhosh, H. Witt, R. H. te Morsche (et. al.) // Pancreas. - 2008. - Vol. 36, N 3. - P. 317-320.
60. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years / Y. Zheng, Z. Zhou, H. Li (et al.) // Pancreas. – 2015. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 409–414.
61. A multiplex polymerase chain reaction protocol for the simultaneous analysis of the glutathioneS-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms / M. Arand, R. Mühlbauer, J. Hengstler (et al.) // Analytical biochemistry. – 1996. – Vol. 236, Iss. 1. – P. 184–186.
62. A novel A121 T mutation in human cationic trypsinogen associated with hereditary pancreatitis: functional data indicating a loss-of-function mutation influencing the R122 trypsin cleavage site / P. Felderbauer, J. Schnekenburger, R. Lebert (et al.) // J. Med. Genet. - 2008. -Vol. 45, N 8. - P. 507-512.
63. A novel lipoprotein lipase gene missense mutation in Chinese patients with severe hypertriglyceridemia and pancreatitis / T.-Z. Chen, S.-L. Xie, R. Jin, Z.-M. Huang // Lipids Health Dis. - 2014. - Vol. 13. - P. 52.

64. A novel Omega-class glutathione S-transferase gene in *Apis cerana cerana*: molecular characterisation of GSTO2 and its protective effects in oxidative stress / Y. Zhang, H. Yan, W. Lu (et al.) // *Cell Stress and Chaperones*. – 2013. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 503–516.

65. A population-based association study of SNPs of GSTP1, MnSOD, GPX2 and Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma / S. J Murphy, A. E. Hughes, C. C. Patterson(et al.) // *Carcinogenesis*. - 2007. - Vol. 28, N 6. - P. 1323-1328.

66. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis / A. Adiamah, E. Psaltis, M. Crook, D. N. Lobo // *Clinical nutrition*ю – 2018. – Vol. 37, Iss. 6. – P. 1810–1822.

67. A young woman with recurrent gestational hypercalcemia and acute pancreatitis caused by CYP24A1 deficiency / G. N. Woods, A. Saitman, H. Gao (et al.) // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2016. – Vol. 31, Iss. 10. – P. 1841–1844.

68. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research / G. D. Leschziner, T. Andrew, M. Pirmohamed, M. R. Johnson // *The pharmacogenomics journal*. – 2007. – Vol. 7, Iss. 3. – P. 154–179.

69. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis / G. R. Chandak, M. M. Idris, D. N. Reddy (et al.) // *Gut*. - 2004. -Vol. 53, N 5. - P. 723-728.

70. Acinar cell injury induced by inadequate unfolded protein response in acute pancreatitis / K. Barrera, A. Stanek, K. Okochi (et al.) // *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. – 2018. – Vol. 9, Iss. 2. – P. 37–46.

71. Acinar inflammatory response to lipid derivatives generated in necrotic fat during acute pancreatitis / A. Mateu, L. Ramudo, M. A. Manso (et al.) // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1842, Iss. 9. – P. 1879–1886.
72. Activation-dependent substrate recruitment by the eukaryotic translation initiation factor 2 kinase PERK / S. J. Marciniak, L. Garcia-Bonilla, J. Hu (et al.) // *J. Cell. Biol.* - 2006. - Vol. 172, N 2. - P. 201-209.
73. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis / G.-J. Wang, C.-F. Gao, D. Wei (et al.) // *World journal of gastroenterology*. – 2009 – Vol. 15, Iss. 12. – 1427.
74. Al Mofleh, Ibrahim-A Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / Ibrahim-A Al Mofleh // *World. J. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 14, N 5. - P. 675-684.
75. Ala-Korpela, M. Polygenic risk scores and the prediction of common diseases / M. Ala-Korpela, M. V. Holmes // *International journal of epidemiology*. – 2020. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 1–3
76. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R. H. Hawes, R. E. Brand (et al.) // *Arch. Intern. Med.* - 2009. - Vol. 169, N 11. - P. 1035-1045.
77. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis / J. Maléth, A. Balázs, P. Pallagi (et al.) // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 148, Iss. 2. – P. 427–439.
78. Alcohol policy has saved lives in the Russian Federation / M. Neufeld, C. Ferreira-Borges, A. Gil (et al.) // *International Journal of Drug Policy*. – 2020. – Vol. 80. – Art. 102636.
79. Alcohol research: past, present, and future / L. Gunzerath, B. G. Hewitt, T. K. Li, K. R. Warren // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2011. – Vol. 1216, Iss. 1. – P. 1–23.

80. Al-Nahdi, A. M. Cytoprotective Effects of N-Acetylcysteine on Streptozotocin-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in RIN-5F Pancreatic β -Cells / A. M. Al-Nahdi, A. John, H. Raza // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 201–216.

81. Al-Nahdi, A. M. Cytoprotective Effects of N-Acetylcysteine on Streptozotocin-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in RIN-5F Pancreatic β -Cells / A. M. Al-Nahdi, A. John, H. Raza // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 51, Iss. 1. – P. 201–216.

82. Ammori, B. J. Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis / B. J. Ammori // *Pancreas*. – 2003. – Vol. 26, Iss. 2. – P. 122–129.

83. Analysis of inflammation-and atherosclerosis-related gene polymorphisms in branch retinal vein occlusion / I. Steinbrugger, A. Haas, R. Maier (et al.) // *Molecular Vision*. – 2009. – Vol. 15. – P. 609–618.

84. Association analyses of genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, NQO1, NAT2, LPL, PRSS1, PSTI, and CFTR with chronic alcoholic pancreatitis in Japan / K. Maruyama, S. Harada, A. Yokoyama (et al.) // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2010. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. S34–S38.

85. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms, chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor Kazal 1 type, alcohol / V. Muddana, J. Lamb, J. B. Greer (et al.) // *World. J. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 14, N 28. - P. 4486-4491.

86. Association between genetic variants in CYP2E1 and CTSC genes and susceptibility to alcoholic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis / R. Usategui-Martín, C. Carbonell, I. Novo-Veleiro (et al.) // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2020. – Vol. 209. – Art. 107873.

87. Association between glutathione S-transferase P1, T1, and M1 genetic polymorphism and survival of patients with metastatic colorectal cancer / J. Stoecklacher, D. J. Park, W. Zhang (et al.) // *J. Natl. Cancer. Inst.* - 2002. - Vol. 94, N 12. - P. 936-942.

88. Association between GPX3 promoter methylation and malignant tumors: A meta-analysis / C. Zhou, H. Hu, Z. Zheng (et al.) // Pathology-Research and Practice. – 2019. – Vol. 215, Iss. 7. – Art. 152443.

89. Association of antioxidant enzyme gene polymorphisms and glutathione status with severe acute pancreatitis / S. H. Rahman, K. Ibrahim, M. Larvin (et al.) // Gastroenterology. - 2004. - Vol. 126. - P. 1312-1322.

90. Association of CYP1B1 codon 432 mutant allele in head and neck squamous cell cancer is reflected by somatic mutations of p53 in tumor tissue / Y. Ko, J. Abel, V. Harth (et al.) // Cancer research. – 2001. – Vol. 61, Iss. 11. – P. 4398–4404.

91. Association of NAD (P)H: quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a northern Chinese population / J. Zhang, W. A. Schulz, Y. Li (et al.) // Carcinogenesis. - 2003. - Vol. 24, N 5. - P. 905-909.

92. Association of polymorphic alleles of the calciumsensing receptor gene with the clinical severity of primary hyperparathyroidism / M. Yamauchi, T. Sugimoto, T. Yamaguchi (et al.) // Clin. Endocrinol. (Oxf). - 2001. - Vol. 55, N 3. - P. 373-379.

93. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis / E. Masson, J. M. Chen, V. Scotet (et al.) // Hum. Genet. - 2008. - Vol. 123, N 1. - P. 83-91.

94. atSNP Search: a web resource for statistically evaluating influence of human genetic variation on transcription factor binding / S. Shin, R. Hudson, C. Harrison (et al.) // Bioinformatics. – 2019. – Vol. 35, Iss. 15. – P. 2657–2659.

95. Baggaley, E. M. Oxidant-induced inhibition of the plasma membrane Ca²⁺-ATPase in pancreatic acinar cells: role of the mitochondria / E. M. Baggaley, A. C. Elliott, J. I. Bruce // American journal of physiology. Cell physiology. – 2008. – Vol. 295, Iss. 5. – P. C1247–C1260.

96. Banks P. A. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *The American journal of gastroenterology*. – 2006. – Vol. 101, Iss. 10. – P. 2379–2400.

97. Benjamini, Y. On the adaptive control of the false discovery rate in multiple testing with independent statistics / Y. Benjamini, Y. Hochberg // *Journal of educational and Behavioral Statistics* – 2000. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 60–83.

98. Blood ionized calcium is associated with clustered polymorphisms in the carboxyl-terminal tail of the calcium-sensing receptor / A. Scillitani, V. Guarnieri, S. de Geronimo (et al.) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2004. - Vol. 89, N 11. - P. 5634-5638.

99. Calcium signalling and pancreatic cell death: apoptosis or necrosis? / D. N. Criddle, J. V. Gerasimenko, H. K. Baumgartner (et al.) // *Cell. Death. Differ.* - 2007. - Vol. 14, N 7. - P. 1285-1294.

100. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia / S. Pidasheva, L. D'Souza-Li, L. Canaff (et al.) // *Hum. Mutat.* - 2004. - Vol. 24, N 2. - P. 107-111.

101. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients / A. L. F. Bernardino, D. R. Guarita, C. B. Mott // *JOP.* - 2003. - Vol. 4, N 5. - P. 169-177.

102. Chakravarthi, S. Glutathione is required to regulate the formation of native disulfide bonds within proteins entering the secretory pathway / S. Chakravarthi, N. J. Bulleid // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279, N 38. - P. 39872-39879.

103. Chakravarthi, S. The role of glutathione in disulphide bond formation and endoplasmic reticulum generated oxidative stress / S. Chakravarthi, C. E. Jessop, N. J. Bulleid // *EMBO Rep.* - 2006. - Vol. 7, N 3. - P. 271-275.

104. Changes in alcohol behaviour among adolescents in North-West Russia between 1995 and 2004 / A. Verho, T. Laatikainen, E. Vartiainen, P. Puska

// Journal of environmental and public health. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 736249.
– URL: <https://doi.org/10.1155/2012/736249>.

105. Chi, D. Z. Influence of interleukin-1 β and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis / D. Z. Chi, J. Chen, D. P. Huang // Genetics and molecular research : GMR. – 2015. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 975–980.

106. Chi, D. Z. Influence of interleukin-1 β and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis / D. Z. Chi, J. Chen, D. P. Huang // Genet. Mol. Res. - 2015. -Vol. 14, N 1. - P.975-980.

107. Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats / U. A. Wittel, K. K. Pandey, M. Andrianifahanana (et al.) // American Journal of Gastroenterology. – 2006. – Vol. 101, Iss. 1. – P. 148–159.

108. Chronic pancreatitis / J. Kleeff, D. C. Whitcomb, T. Shimosegawa (et al.) // Nature reviews Disease primers. – 2017. – Vol. 3. – Art. 17060.

109. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation / N. Teich, J. Ockenga, A. Hoffmeister (et al.) // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119, Iss. 2. – P. 461–465.

110. Chronic pancreatitis associated with an activation peptide mutation that facilitates trypsin activation / N. Teich, J. Ockenga, A. Hoffmeister (et al.) // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 119, N 2. - P. 461-465.

111. Chylomicronemia mutations yield new insights into interactions between lipoprotein lipase and GPIHBP1 / P. Gin, C. N. Goulbourne, O. Adeyo (et al.) // Human molecular genetics. – 2012. – Vol. 21, Iss. 13. – P. 2961–2972.

112. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Witt, R. Szmola (et al.) // Nat. Genet. - 2008. - Vol. 40, N 1. - P. 78-82.

113. Cigarette smoking associated with chronic pancreatitis: a case control study in China / Y. Lai, H. Yang, W. Han (et al.) // Tobacco Induced Diseases. – 2017. – Vol. 15. – Art. 38. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12971-017-0142-y>.

114. Clinical applications of personalized medicine: a new paradigm and challenge / M. Di Sanzo, L. Cipolloni, M. Borro (et al.) // Current pharmaceutical biotechnology. – 2017. – Vol. 18, Iss. 3. – P. 194–203.

115. Coffey, M. J. Pancreatitis in cystic fibrosis and cftr-related disorder / M. J. Coffey, C. Y. Ooi. - Electronic text // Acute Pancreatitis / ed. L. Rodrigo. - Rijeka, 2012. – P. 67-90. – URL: https://www.researchgate.net/publication/221922461_Pancreatitis_in_Cystic_Fibrosis_and_CFTR-Related_Disorder (датаобращения 20.09.2020).

116. Common polymorphisms in interleukin genes (IL4, IL6, IL8 and IL12) are not associated with alcoholic liver disease or alcoholism in Spanish men / M. Marcos, I. Pastor, R. González-Sarmiento, F. J. Laso // Cytokine. – 2009. – Vol. 45, Iss. 3. – P. 158–161.

117. Common variants at PRSS1–PRSS2 and CLDN2–MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan / A. Masamune, E. Nakano, S. Hamada (et al.) // Gut. – 2015. – Vol. 64, Iss. 8. – P. 1345–1346.

118. Common variants in the CLDN2-MORC4 and PRSS1-PRSS2 loci confer susceptibility to acute pancreatitis / F. U. Weiss, N. Hesselbarth, A. Párnitzky (et al.) // Pancreatology. – 2018. – Vol. 18, Iss. 5. – P. 477–481.

119. Contribution of the NQO1 and GSTT1 polymorphisms to lung adenocarcinoma susceptibility / N. Sunaga, T. Kohno, N. Yanagitani (et al.) // Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. - 2002. - Vol. 11, N 8. - P. 730-738.

120. Crucial role of group IIA phospholipase A2 in pancreatitis-associated adrenalinjury in acute necrotizing pancreatitis / S. Xu, C. Chen, W. X. Wang (et al.) // Pathol. Res. Pract. - 2010. -Vol. 206, N 2. - P. 73-82.

121. De Dios, I. Inflammatory role of the acinar cells during acute pancreatitis / I. De Dios // World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. – 2010. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 15–20.

122. Deng, Y. Effects of PRSS1-PRSS2 rs10273639, CLDN2 rs7057398 and MORC4 rs12688220 polymorphisms on individual susceptibility to

pancreatitis: A meta-analysis / Y. Deng, Z. Li // *Genomics*. – 2020. – Vol. 112, Iss. 1. – P. 848–852.

123. Derikx, M. H. M. Genetic factors in chronic pancreatitis; implications for diagnosis, management and prognosis / M. H. M. Derikx, J. P. H. Drenth // *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 24, N 3. - P. 251-270.

124. Diagnostics in patients with glutathione synthetase deficiency but without mutations in the exons of the GSS gene / R. Njålsson, K. Carlsson, A. Winkler (et al.) // *Human mutation*. – 2003. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 497–497.

125. Disulfide stress: a novel type of oxidative stress in acute pancreatitis / M. L. Moreno, J. Escobar, A. Izquierdo-Álvarez (et al.) // *Free Radic. Biol. Med.* - 2014. - Vol. 70. - P. 265-277.

126. DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes / A. Falchetti, F. Marini, F. Giusti (et al.) // *J. Intern. Med.* - 2009. - Vol. 266, N 1. - P. 69-83.

127. Dröge, W. Glutathione and immune function / W. Dröge, R. Breitkreutz // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2000. – Vol. 59, Iss. 4. – P. 595–600.

128. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations / D. Wolfe, S. Kanji, F. Yazdi (et al.) // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, Iss. 4. – Art. e0231883. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231883>.

129. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by (Cl⁻)_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion / H. W. Park, J. H. Nam, J. Y. Kim (et al.) // *Gastroenterology*. - 2010. - Vol. 139. - P. 620-631.

130. Early inhibition of prostaglandin synthesis by n-3 fatty acids determines histologic severity of necrotizing pancreatitis / M. Kilian, J. I. Gregor, I. Heukamp (et al.) // *Pancreas*. – 2009. – Vol. 38, Iss. 4. – P. 436–441.

131. Effect of N-acetylcysteine on neutrophil functions during experimental acute pancreatitis / K. Atayoğlu, G. Gürleyik, G. Demirel, S. Özkara

// Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery. – 2017. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 100–106.

132. Elkhoully, M. A. Hypertriglyceridemia-associated drug-induced acute pancreatitis / M. A. Elkhoully, M. J. Salazar, C. R. Simons-Linares // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48, Iss. 1. – P. 22–35.

133. Enhanced susceptibility to pancreatitis in severe hypertriglyceridaemic lipoprotein lipase-deficient mice and agonist-like function of pancreatic lipase in pancreatic cells / Y. Wang, L. Sternfeld, F. Yang (et al.) // *Gut*. - 2009. - Vol. 58, N 3. - P. 422-430.

134. Epoxide hydrolase polymorphisms, cigarette smoking and risk of colorectal adenoma in the Nurses' Health Study and the Health Professionals Follow-up Study / G. J. Tranah, E. Giovannucci, J. Ma (et al.) // *Carcinogenesis*. – 2004. – Vol. 25, Iss. 7. – P. 1211–1218.

135. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites / D. N. Criddle, M. G. Raraty, J. P. Neoptolemos (et al.) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2004. - Vol. 101, N 29. - P. 10738-10743.

136. Etiology and diagnosis of acute biliary pancreatitis / E. J. M. van Geenen, D. L. van der Peet, P. Bhagirath (et al.) // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2010. – Vol. 7, Iss. 9. – P. 495–502.

137. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis / S. Weissman, M. Aziz, R. B. Perumpail (et al.) // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, Iss. 22. – P. 2902–2915.

138. Evolution of trypsinogen activation peptides / J. M. Chen, Z. Kukor, M. C. Le (et al.) // *Mol. Biol. Evol.* - 2003. - Vol. 20, N 11. - P. 1767-1777.

139. Ewald, N. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management / N. Ewald, P. D. Hardt, H. U. Kloer // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2009. - Vol. 20, N 6. - P. 497-504.

140. Extracellular calcium sensing receptor in human pancreatic cells / G. Z. Racz, A. Kittel, D. Riccardi (et al.) // Gut. - 2002. - Vol. 51, N 5. - P. 705-711.
141. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis / W. Huang, D. M. Booth, M. C. Cane (et al.) // Gut. – 2014. – Vol. 63, Iss. 8. – P. 1313–1324.
142. Forsmark, C. E. AGA Institute technical review on acute pancreatitis / C. E. Forsmark, J. Baillie // Gastroenterology. – 2007. - Vol. 132. - P. 2022-2044.
143. Fretland, A. J. Epoxide hydrolases: biochemistry and molecular biology / A. J. Fretland, C. J. Omiecinski // Chem. Biol. Interact. - 2000. - Vol. 129, N 1-2. - P. 41-59.
144. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene / M. Hirota, K. Kuwata, M. Ohmuraya, M. Ogawa // JOP. - 2003. -Vol. 4, N 2. - P. 83-88.
145. Functional analysis of human microsomal epoxide hydrolase genetic variants / V. P. Hosagrahara, A. E. Rettie, C. Hassett, C. J. Omiecinski // Chem. Biol. Interact. - 2004. - Vol. 150. - P. 149-159.
146. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo / S. Hoffmeyer, O. Burk, O. Von Richter (et al.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2000. – Vol. 97, Iss. 7. – P. 3473–3478.
147. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (GPx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients / T. Hamanishi, H. Furuta, H. Kato (et al.) // Diabetes. - 2004. - Vol. 53, N 9. - P. 2455-2460.

148. Furtwängler, N. A. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines / N. A. Furtwängler, R. O. de Visser // *Drug and alcohol review*. – 2013. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 11–18.
149. Garg, R. Management of hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis / R. Garg, T. Rustagi // *BioMed research international*. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 4721357.
150. Gene polymorphisms in the interleukins gene and the risk of acute pancreatitis: a meta-analysis / X. Zhu, C. Hou, M. Tu (et al.) // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 115. – P. 50–59.
151. Genetic mechanisms underlying the pathogenesis of tropical calcific pancreatitis / S. Mahurkar, D. N. Reddy, G. V. Rao, G. R. Chandak // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, Iss. 3. – P. 264–269.
152. Genetic polymorphism in cytochrome P450 2E1 and alcoholic pancreatitis susceptibility: a meta-analysis / C. Wu, D. Wu, Y. Liu, Y. Zhong // *Hippokratia*. – 2018. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 60–67.
153. Genetic polymorphisms in alcohol-metabolizing enzymes and chronic pancreatitis / M. Verlaan, R. H. TeMorsche, H. M. Roelofs (et al.) // *Alcohol. Alcohol.* - 2004. - Vol. 39, N 1. - P. 20-24.
154. Genetic variants associated with gestational hypertriglyceridemia and pancreatitis / S. L. Xie, T. Z. Chen, X. L. Huang (et al.) // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, Iss. 6. – Art. e0129488.
155. Genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, cigarette smoking and pancreatic cancer risk / J. H. Jang, M. Cotterchio, A. Borgida (et al.) // *Carcinogenesis*. - 2012. - Vol. 33, N 4. - P. 818-827.
156. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Kirsten, E. Hegyi (et al.) // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, Iss. 10. – P. 1855–863.

157. German IBD study group. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases-A prospective study on incidence and severity / N. Teich, W. Mohl, B. Bokemeyer (et al.) // *J. Crohns. Colitis.* - 2016. - Vol. 10, N 1. - P. 61-68.

158. Glutamate cysteine ligase up-regulation fails in necrotizing pancreatitis / J. Pereda, J. Escobar, J. Sandoval (et al.) // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2008. – Vol. 44, Iss. 8. – P. 1599–1609.

159. Glutamate cysteine ligase up-regulation fails in necrotizing pancreatitis / J. Pereda, J. Escobar, J. Sandoval (et al.) // *Free Radic. Biol. Med.* - 2008. - Vol. 44, N 8. - P. 1599-1609.

160. Glutathione and glutathione-related enzymes in colorectal cancer patients / E. I. Saygili, T. Akcay, D. Konukoglu, C. Papilla // *J. Toxicol. Env. Health Part A.* - 2003. - Vol. 66, N 5. - P. 411-415.

161. Glutathione peroxidase 1 genotype is associated with an increased risk of coronary artery disease / J. P Winter, Y. Y. Gong, P. J Grant, C. P Wild // *CAD.* - 2003. - Vol. 14, N 2. - P. 149-153.

162. Glutathione S-transferase gene polymorphisms are associated with an improved treatment response to cisplatin-based chemotherapy in patients with non-small cell lung Cancer (NSCLC): a meta-analysis / H. Wang, X. Gao, X. Zhang (et al.) // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* – 2018. – Vol. 24. – P. 7482–7492.

163. Grey, M. J. Proteomic Study Defines How Alcohol Alters ER Structure and Redox Proteome to Trigger ER Stress and Acinar Cell Pathology in Pancreatitis / M. J. Grey // *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology.* – 2018. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 640–641.

164. Grigsby, B. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy / B. Grigsby, H. Rodriguez-Rilo, K. Khan // *Digestive diseases and sciences.* – 2012. – Vol. 57, Iss. 4. – P. 835–841.

165. Gukovsky, I. Organellar dysfunction in the pathogenesis of pancreatitis / I. Gukovsky, S. J. Pandol, A. S. Gukovskaya // *Antioxid. Redox. Signal.* - 2011. - Vol. 15, N 10. - P. 2699-2710.
166. Habtezion, A. Acute pancreatitis: a multifaceted set of organelle and cellular interactions / A. Habtezion, A. S. Gukovskaya, S. J. Pandol // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, Iss. 7. – P. 1941–1950.
167. Hahn, L. W. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene–gene and gene–environment interactions / L. W. Hahn, M. D. Ritchie, J. H. Moore // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 19, Iss. 3. – P. 376–382.
168. Hasan, A. The role of genetics in pancreatitis / A. Hasan, D. I. Moscoso, F. Kastrinos // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2018. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 587–603.
169. Hayes, J. D. Glutathione transferases / J. D. Hayes, J. U. Flanagan, I. R. Jowsey // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* - 2005. - Vol. 45. - P. 51-88.
170. Hein, D. W. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis / D. W. Hein // *Mutation Research*. – 2002. – Vol. 506–507. – P. 65–77.
171. Hereditary pancreatitis caused by mutation- induced misfolding of human cationic trypsinogen: a novel disease mechanism / E. Kereszturi, R. Szmola, Z. Kukor (et al.) // *Hum. Mutat.* - 2009. -Vol. 30, N 4. - P. 575-582.
172. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston (et al.) // *Nat. Genet.* - 1996. -Vol. 14, N 2. - P. 141.
173. Heterogeneity of interleukin 5 genetic background in atopic dermatitis patients: significant difference between those with blood eosinophilia and normal eosinophil levels / N. Yamamoto, H. Suguira, K. Tanaka, M. Uehara // *Journal of dermatological science*. – 2003. – Vol. 33, Iss. 2. – P. 121–126.

174. Hoek, J. B. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship / J. B. Hoek, A. Cahill, J. G. Pastorino // *Gastroenterology*. - 2002. - Vol. 122, N 7. - P. 2049-2063.
175. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatology*. – 2013. – Vol. 13, (4 Suppl. 2). – P. e1-e15.
176. Identification and functional characterization of mutations in LPL gene causing severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis / P. Han, G. Wei, K. Cai (et al.) // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – Vol. 24, Iss. 2. – P. 1286–1299.
177. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up / G. Del Vecchio Blanco, C. Gesuale, M. Varanese (et al.) // *Clinical journal of gastroenterology*. – 2019. – Vol. 12, Iss. 6. – P. 511–524.
178. Igaratimod (T-614) attenuates severe acute pancreatitis by inhibiting the NLRP3 inflammasome and NF- κ B pathway / C. Hou, X. Zhu, C. Shi (et al.) // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 119. – Art. 109455.
179. Immunological responses involved in promoting acute and chronic pancreatitis / M. Manohar, A. K. Verma, S. U. Venkateshaiah, A. Mishra // *Clinical Immunology & Research*. – 2017. – Vol. 1, Iss. 1. – P. 1–8.
180. Impaired autophagic flux mediates acinar cell vacuole formation and trypsinogen activation in rodent models of acute pancreatitis / O. A. Mareninova, K. Hermann, S. W. French (et al.) // *The Journal of clinical investigation*. – 2009. – Vol. 119, Iss. 11. – P. 3340–3355.
181. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 expression by angiotensin II in the pancreatic islets and β -cells / G. Chipitsyna, Q. Gong, C. F. Gray (et al.) // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148, Iss. 5. – P. 2198–2208.
182. Influence of antioxidants' gene variants on risk of diabetes mellitus and its complications: a systematic review / F. Bitarafan, M. Khodaeian,

O. Tabatabaei-Malazy, M. M. Amoli // *Minerva endocrinologica*. – 2019. – Vol. 44, Iss. 3. – P. 310–325.

183. Influence of cytokine gene variations on immunization to childhood vaccines / B. Yucesoy, V. J. Johnson, K. Fluharty (et al.) // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, Iss. 50. – P. 6991–6997.

184. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / Y. W. Yin, Q. Q. Sun, J. Q. Feng (et al.) // *Molecular biology reports*. – 2013. – Vol. 40, Iss. 10. – P. 5931–5941.

185. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: asystematic review and meta-analysis /Y. W. Yin, Q. Q Sun, J. Q Feng (et al.) // *Mol. Biol. Rep.* - 2013. -Vol. 40, N 10. - P. 5931-5941.

186. Influence of nuclear factor kappa B activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis / Y. Sailor, X. Yu, P. Baieti (et al.) // *J. Investig. Med.* - 2009. - N 2. - P. 319-323.

187. Intensive genetic analysis for Chinese patients with very high triglyceride levels: relations of mutations to triglyceride levels and acute pancreatitis / J. L. Jin, D. Sun, Y. X. Cao (et al.) // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 38. – P. 171–177.

188. Intracellular activation of trypsinogen in transgenic mice induces acute but not chronic pancreatitis / S. Gaiser, J. Daniluk, Y. Liu (et al.) // *Gut*. – 2011. – Vol. 60, Iss. 10. – P. 1379–1388.

189. Investigations of the interleukin 1 gene cluster and its association with acute pancreatitis / A. M. Smithies, K. Sargen, A. G. Demaine, A. N. Kingsnorth // *Pancreas*. - 2000. - Vol. 20, N 3. - P. 234-240.

190. Irving, H. M. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis / H. M. Irving, A. V. Samokhvalov, J. Rehm // *JOP : Journal of the pancreas*. – 2009. – Vol. 10, Iss. 4. – P. 387–392.

191. J. Mayerle, M. Sendler, E. Hegyi (et al.) Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156, Iss. 7. – P. 1951–1968.
192. Janssens, A. C. J. Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects / A. C. J. Janssens, C. M. van Duijn // *Human molecular genetics*. – 2008. – Vol. 17, Iss. R2. – P. R166–R173.
193. JNK2 is activated during ER stress and promotes cell survival / M. Raciti, L. V. Lotti, S. Valia (et al.) // *Cell death & disease*. – 2012. – Vol. 3, Iss. 11. – P. e429–e429.
194. Kersten, S. Physiological regulation of lipoprotein lipase / S. Kersten // *Biochimica et biophysica acta*. – 2014. – Vol. 1841, Iss. 7. – P. 919–933.
195. Kim, C. Anti-cancer natural products and their bioactive compounds inducing ER stress-mediated apoptosis: A review / C. Kim, B. Kim // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, Iss. 8. – Art. 1021.
196. Kim, I. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities / I. Kim, W. Xu, J. C. Reed // *Nat. Rev. Drug. Discov.* - 2008. - Vol. 7, N 12. - P. 1013-1030.
197. Kiraly, O. M. Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation / O. Kiraly, T. Wartmann, M. Sahin-Toth // *Gut*. - 2007. - Vol. 56. - P. 1433-1438.
198. La Rusch, J. Genetics of pancreatitis / J. la Rusch, D. C. Whitcomb // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2011. - Vol. 27. - P. 467-474.
199. Lajin, B. The NQO1 polymorphism C609T (Pro187Ser) and cancer susceptibility: a comprehensive meta-analysis / B. Lajin, A. Alachkar // *British journal of cancer*. – 2013. – Vol. 109, Iss. 5. – P. 1325–1337.
200. Lee, P. J. New insights into acute pancreatitis / P. J. Lee, G. I. Papachristou // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2019. – Vol. 16, Iss. 8. – P. 479–496.

201. Lee, S. P. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis / S. P. Lee, J. F. Nicolls, H. Z. Park // *N. Eng. U. Med.* - 1992. - Vol. 326. - P. 589-593.
202. Leflunomide: is a new oral agent in treatment of acute pancreatitis? / U. Kutluana, N. Oruc, D. Nart (et al.) // *Pancreas.* - 2010. - Vol. 39, N 2. - P. 237-242.
203. Lerch, M. M. Gallstone-related pathogenesis of acute pancreatitis / M. M. Lerch, A. Aghdassi // *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base.* – 2016. – Version 1.0, August 19. – DOI 10.3998/panc.2016.24.
204. Leung, P. S. Role of oxidative stress in pancreatic inflammation / P. S. Leung, Y. C. Chan // *Antioxidants & redox signaling.* – 2009. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 135–166.
205. Lewontin, R. C. A general asymptotic property of two-locus selection models / R. C. Lewontin, M. W. Feldman // *Theoretical population biology.* – 1988. – Vol. 34, Iss. 2. – P. 177–193.
206. Lewontin, R. C. On measures of gametic disequilibrium / R. C. Lewontin // *Genetics.* – 1988. – Vol. 120, Iss. 3. – P. 849–852.
207. Logsdon, C. D. Signal transduction in pancreatic acinar cell physiology and pathophysiology / C. D. Logsdon // *Curr. Opin. Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 16, N 5. - P. 404-409.
208. «Loss of function» mutations in the cationic trypsinogen gene (PRSS1) may act as a protective factor against pancreatitis / J. M. Chen, M. C. Le, D. Lucas (et al.) // *Mol. Genet. Metab.* - 2003. - Vol. 79, N 1. - P. 67-70.
209. Low-penetrance alleles predisposing to sporadic colorectal cancers: a French case-controlled genetic association study / S. Küry, B. Buecher, S. Robiou-du-Pont (et al.) // *BMC cancer.* – 2008. – Vol. 8. – Art. 326.
210. Lugea, A. Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: Role of the unfolded protein response / A. Lugea, R. T. Waldron, S. J. Pandol // *Pancreatology.* 2015. – Vol. 15 (4 Suppl.). – P. S1–S5.

211. Martí Andrés, P. Regulation of protein cysteinylolation and the inflammatory cascade by thioredoxin-related protein of 14 kDa in pancreas / P. Martí Andrés // Roderic: repositori de contingut lliure. – URL: <https://roderic.uv.es/handle/10550/76080> (date issued: 2020).

212. mbmdr: an R package for exploring gene-gene interactions associated with binary or quantitative traits / M. L. Calle, V. Urrea, N. Malats, K. Van Steen // Bioinformatics. – 2010. – Vol. 26, Iss. 17. – P. 2198–2199.

213. MB-MDR: model-based multifactor dimensionality reduction for detecting interactions in high-dimensional genomic data / M. L. Calle, V. Urrea Gales, N. Malats i Riera, K. Van Steen // RIUVic: Repositori institucional de la UVIC. – 2008. – URL: <http://repositori.uvic.cat/xmlui/handle/10854/408>.

214. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee, O. A. Mareninova, I. V. Odínokova (et al.) // Gut. – 2016. – Vol. 65, Iss. 8. – P. 1333–1346.

215. Mesotrypsin: a new inhibitor-resistant protease from, a zymogen in human pancreatic tissue and fluid / H. Rinderknecht, I. G. Renner, S. B. Abramson, C. Carmack (et al.) // Gastroenterology. - 1984. -Vol. 86, N 4. - P. 681-692.

216. Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease / K. E. Lohmueller, C. L. Pearce, M. Pike (et al.) // Nat. Genet. - 2003. - Vol. 33, N 2. - P. 177-182.

217. Meta-analysis of the impact of SPINK1 p. N34S gene variation in Caucasian patients with chronic pancreatitis. An update / M. Di Leo, M. Bianco, R. A. Zuppardo (et al.) // Digestive and Liver Disease. – 2017. – Vol. 49, Iss. 8. – P. 847–853.

218. Microsatellite polymorphism in intron 2 of human Toll-like receptor 2 gene is associated with susceptibility to acute pancreatitis in Japan / Y. Takagi,

A. Masamune, K. Kume (et al.) // Human immunology. – 2009. – Vol. 70, Iss. 3. – P. 200–204.

219. Mitochondrial injury in pancreatitis / R. Mukherjee, D. N. Criddle, A. Gukvoskaya (et al.) // Cell. Calcium. - 2008. - Vol. 44, N 1. - P. 14-23.

220. Modifying Effect of N-Acetyltransferase 2 Genotype on the Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Consumption of Alcohol and Caffeine-Rich Beverages / C. Kiyohara, M. Washio, T. Horiuchi (et al.) // Arthritis care & research. – 2014. – Vol. 66, Iss. 7. – P. 1048–1056.

221. Molecular, functional identification of a Ca^{2+} (polyvalent cation)-sensing receptor in rat pancreas / J. I. Bruce, X. Yang, C. J. Ferguson (et al.) // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol. 274, N 29. - P. 20561-20568.

222. Morisseau, C. Epoxide hydrolases: mechanisms, inhibitor designs, and biological roles / C. Morisseau, B. D. Hammock // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 2005. - Vol. 45. - P. 311-333.

223. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States : the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) / D. C. Whitcomb, D. Yadav, S. Adam (et al.) // Pancreatology. - 2008. - Vol. 8, N 4-5. - P. 520-531.

224. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer / M. D. Ritchie, L. W. Hahn, N. Roodi (et al.) // The American Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 69, Iss. 1. – P. 138–147.

225. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis / K. H. Lee, J. K. Ryu, W. J. Yoon (et al.) // Digestive diseases and sciences. – 2005. – Vol. 50, Iss. 10. – P. 1852–1856.

226. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, M. Becker (et al.) // Jama. - 2001. - Vol. 285, N 21. - P. 2716-2717.

227. Mutational screening of patients with nonalcoholic chronic pancreatitis: identification of further trypsinogen variants / N. Teich, N. Bauer, J. Mössner, V. Keim // *Am. J. Gastroenterol.* - 2002. - Vol. 97, N 2. - P. 341-346.

228. Mutations in the calcium-sensing receptor: a new genetic risk factor for chronic pancreatitis? / P. Felderbauer, W. Klein, K. Bulut (et al.) // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 41, N 3. - P. 343-348.

229. Mutations in the lipoprotein lipase gene as a cause of hypertriglyceridemia and pancreatitis in Taiwan / T. S. Jap, S. F. Jenq, Y. C. Wu (et al.) // *Pancreas.* - 2003. - Vol. 27, N 2. - P. 122-126.

230. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis / G. R. Chandak, M. M. Idris, D. N. Reddy (et al.) // *Med. Genet.* - 2002. - Vol. 39, N 5. - P. 347-351.

231. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis / J. E. Creighton, R. Lyall, D. I. Wilson (et al.) // *Brit. J. Surg.* - 2000. - Vol. 8, N 2. - P. 170-175.

232. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / N. Sharer, M. Schwarz, G. Malone (et al.) // *New England Journal of Medicine.* – 1998. – Vol. 339, Iss. 10. – P. 645–652.

233. N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms are associated with susceptibility to cancer: a meta-analysis / F. S. Tian, L. Shen, Y. W. Ren (et al.) // *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP.* – 2014. – Vol. 15, Iss. 14. – P. 5621–5626.

234. Nebert, D. W. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family / D. W. Nebert, V. Vasiliou // *Human genomics.* – 2004. – Vol. 1, Iss. 6. – P. 460–464.

235. Neufeld, M. Alcohol consumption and mortality in Russia since 2000: are there any changes following the alcohol policy changes starting in 2006? / M.

Neufeld, J. Rehm // Alcohol and Alcoholism. – 2013. – Vol. 48, Iss. 2. – P. 222–230.

236. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential / A. Jakkampudi, R. Jangala, B. R. Reddy (et al.) // Pancreatology. – 2016. – Vol. 16, Iss. 4. – P. 477–488.

237. Nijmeijer, R. M. Genetic and immunologic aspects of acute pancreatitis: An odyssey : doctoral dissertation / R. M. Nijmeijer, University Utrecht. – Netherlands, 2014. – 230 p. // Utrecht University Repository. – URL: <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/292362> (date issue: 10.04.2014)

238. Novel mutations in the calcium sensing receptor gene in tropical chronic pancreatitis in India / E. E. Murugaian, R. M. Premkumar, L. Radhakrishnan, B. Vallath // Scand. J. Gastroenterol. - 2008. - Vol. 43, N 1. - P. 117-121.

239. Novel pharmacogenetic markers for treatment outcome in azathioprine-treated inflammatory bowel disease / M. A. Smith, A. M. Marinaki, M. Arenas (et al.) // Aliment .Pharmacol. Ther. - 2009. - Vol. 30, N 4. - P. 375-384.

240. Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis / S. Pérez, S. Rius-Pérez, I. Finamor (et al.) // The Journal of Pathology. – 2019. – Vol. 247, Iss. 1. – P. 48–59.

241. Opal, S. Anti-inflammatory cytokines / S. Opal, V. De Palo // Chest. - 2000. - Vol. 1, N 17. - P. 1162-1172.

242. Oxidative stress alters mitochondrial bioenergetics and modifies pancreatic cell death independently of cyclophilin D, resulting in an apoptosis-to-necrosis shift / J. A. Armstrong, N. J. Cash, Y. Ouyang (et al.) // Journal of Biological Chemistry. – 2018. – Vol. 293, Iss. 21. – P. 8032–8047.

243. Oxidative stress in acute pancreatitis: lost in translation? / J. A. Armstrong, N. Cash, P. M. G. Soares (et al.) // Free radical research. – 2013. – Vol. 47, Iss. 11. – P. 917–933.

244. Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction / P. Newsholme, K. N. Keane, R. Carlessi, V. Cruzat // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2019. – Vol. 317, Iss. 3. – P. C420–C433.

245. Pancreatic phospholipase A2 activity in acute pancreatitis: a prognostic marker for early identification of patients at risk / J. Aufenanger, M. Samman, M. Quintel (et al) // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2002. - Vol. 40. - P. 293-297.

246. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis / E. Tukiainen, M.-L. Kylänpää, E. Kemppainen (et al.) // *Pancreas*. - 2005. - Vol. 30, N 3. - P. 239-242.

247. Pancreatitis in the setting of vaso-occlusive sickle cell crisis: A rare encounter / B. Hasan, T. Asif, C. Braun (et al.) // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, Iss. 4. – Art. e1193. – DOI 10.7759/cureus.1193.

248. Pancreatitis Risk in Primary Hyperparathyroidism: Relation to Mutations in the: SPINK1: Trypsin Inhibitor (N34S) and the Cystic Fibrosis Gene / P. Felderbauer, E. Karakas, V. Fendrich (et al.) // *American journal of gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103, Iss. 2. – P. 368–374.

249. Pancreatitis-associated protein I suppresses NF- κ B activation through a JAK/STAT-mediated mechanism in epithelial cells / E. Folch-Puy, S. Granell, J. C. Dagorn (et al.) // *The Journal of Immunology*. – 2006. – Vol. 176, Iss. 6. – P. 3774–3779.

250. Paszkowski, A. S. Therapeutic application of caspase 1/interleukin- 1β -converting enzyme inhibitor decreases the death rate in severe acute experimental pancreatitis / A. S. Paszkowski, B. Rau, M. J. Mayer // *Ann. Surg.* - 2002. - Vol. 235, N 1. - P. 68-76.

251. Pathogenic mechanisms of pancreatitis / M. Manohar, A. K. Verma, S. U. Venkateshaiah (et al.) // *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. – 2017. – Vol. 8, Iss. 1. – P. 10–25.

252. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? / B. Rau, B. Poch, F. Gansauge (et al.) // *Ann. Surg.* - 2000. - Vol. 231, N 3. - P. 352-360.

253. Pearce, N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? / N. Pearce // *International journal of epidemiology.* – 1993. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 1189–1192.

254. Peroxisome proliferator-activated receptor γ overexpression inhibits pro-fibrogenic activities of immortalised rat pancreatic stellate cells / R. Jaster, P. Lichte, B. Fitzner (et al.) // *Journal of cellular and molecular medicine.* – 2005. – Vol. 9, Iss. 3. – P. 670–682.

255. Pham, A. Chronic pancreatitis: review and update of etiology, risk factors, and management / A. Pham, C. Forsmark // *F1000Research.* – 2018. – Vol. 7 (F1000 Faculty Rev). – Art. 607. – URL: <https://doi.org/10.12688/f1000research.12852.1>.

256. Pharmacological stimulation of NQO1 decreases NADPH levels and ameliorates acute pancreatitis in mice / A. Shen, H. J. Kim, G. S. Oh (et al.) // *Cell death & disease.* – 2018. – Vol. 10, Iss. 1. – Art. 5.

257. Pharmacology of ORAI channels as a tool to understand their physiological functions / I. Bogeski, D. Al-Ansary, B. Qu (et al.) // *Expert review of clinical pharmacology.* – 2010. – Vol. 3, Iss. 3. – P. 291–303.

258. Polymorphism in alcohol-metabolizing enzymes, glutathione S-transferases and apolipoprotein E and susceptibility to alcohol-induced cirrhosis and chronic pancreatitis / A. Frenzer, W. J. Butler, I. D. Norton (et al.) // *J. Gastroenterol. Hepatol.* - 2002. - Vol. 17, N 2. - P. 177-182.

259. Polymorphism of genes involved in purine metabolism (XDH, AOX1, MOCOS) in kidney transplant recipients receiving azathioprine / M. Kurzawski, K. Dziewanowski, K. Safranow, M. Drozdziak // *Drug. Monit.* - 2012. - Vol. 34, N 3. - P. 266-274.

260. Polymorphisms at PRSS1–PRSS2 and CLDN2–MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study / M. H. Derikx, P. Kovacs, M. Scholz (et al.) // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, Iss. 9. – P. 1426–1433.

261. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics / R. V. Burim, R. Canalle, A. de Lôurdes Candolo Martinelli, C. S. Takahashi // *Mutagenesis*. - 2004. - Vol. 19, N 4. - P. 291-298.

262. Pridemore, W. A. Vodka and violence: alcohol consumption and homicide rates in Russia / W. A. Pridemore // *American Journal of Public Health*. – 2002. – Vol. 92, Iss. 12. – P. 1921–1930.

263. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, E. Buskens (et al.) // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 651–659.

264. Probiotics enhance pancreatic glutathione biosynthesis and reduce oxidative stress in experimental acute pancreatitis / F. Lutgendorff, L. M. Trulsson, L. P. van Minnen (et al.) // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2008. – Vol. 295, Iss. 5. – P. G1111–G1121.

265. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis / F. Lutgendorff, R. M. Nijmeijer, P. A. Sandström (et al.) // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, Iss. 2. – Art. e4512.

266. Pro-inflammatory cytokine-driven PI3K/Akt/Sp1 signalling and H₂S production facilitates the pathogenesis of severe acute pancreatitis / Y. Liu, R. Liao, Z. Qiang, C. Zhang // *Bioscience reports*. – 2017. – Vol. 37, Iss. 2. – Art. SR20160483. – URL: <https://doi.org/10.1042/BSR20160483>.

267. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: The multiethnic cohort / V. W. Setiawan, S. J. Pandol, J. Porcel (et al.) // *Pancreas*. - 2016. - Vol. 45, N 6. - P. 819-825.

268. Prosurvival Bcl-2 proteins stabilize pancreatic mitochondria and protect against necrosis in experimental pancreatitis / K. F. Sung, I. V. Odinokova, O. A. Mareninova (et al.) // *Exp. Cell. Res.* - 2009. - Vol. 315, N 11. - P. 1975-1989.

269. R990G polymorphism of calcium-sensing receptor does produce a gain-of-function and predispose to primary hypercalciuria / G. Vezzoli, A. Terranegra, T. Arcidiacono (et al.) // *Kidney. Int.* - 2007. - Vol. 71, N 11. - P. 1155-1162.

270. Rahman, I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation / I. Rahman, W. MacNee // *Eur. Respir. J.* - 2000. - Vol. 16, N 3. - P. 534-554.

271. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, S. Balachandra (et al.) // *Gut*. - 2007. - Vol. 56, Iss. 10. - P. 1439-1444.

272. Raraty, M. G. Epidemiology and Etiology of Acute Biliary Pancreatitis. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery / M. G. Raraty, A. Sheel, J. P. Neoptolemos // *The Pancreas*. - 2018. - P. 146-157. - DOI 10.1002 / 9781119188421.ch14.

273. Rau, B. Pathophysiologic role of oxygen free radicals in acute pancreatitis: initiating event or mediator of tissue damage? / B. Rau, B. Poch, F. Gansauge // *Ann. Surg.* - 2000. - Vol. 231, N 3. - P. 352-360.

274. Recurrent acute pancreatitis caused by association of a novel mutation of the calcium-sensing receptor gene and a heterozygous mutation of the SPINK1 gene / C. Baudry, V. Rebours, P. Houillier (et al.) // *Pancreas*. - 2010. - Vol. 39, N 3. - P. 420-421.

275. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors / L. Somogyi, S. P. Martin, T. Venkatesan, C. D. Ulrich // *Gastroenterology*. - 2001. - Vol. 120. - P. 708-717.
276. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Pérez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 1–14.
277. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Pérez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // *Redox. Biol.* - 2015. - Vol. 5. - P. 1-14.
278. Ribosome-free terminals of rough ER allow formation of STIM1 puncta and segregation of STIM1 from IP3 receptors / G. Lur, L. P. Haynes, I. A. Prior (et al.) // *Current Biology*. – 2009. – Vol. 19, Iss. 19. – P. 1648–1653.
279. Riccardi, D. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney / D. Riccardi, E. M. Brown // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* - 2010. -Vol. 298, N 3. - P. F485-F499.
280. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study / A. Floyd, L. Pedersen, G. L. Nielsen (et al.) // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98, N 6. - P. 1305-1308.
281. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study / L. Kristiansen, M. Grønbaek, U. Becker, J. S. Tolstrup // *American journal of epidemiology*. – 2008. – Vol. 168, Iss. 8. – P. 932–937.
282. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U. A. Ali, Y. Issa, J. C. Hagenaars (et al.) // *Clinical gastroenterology and hepatology*. – 2016. – Vol. 14, Iss. 5. – P. 738–746.
283. Risk prediction platform for pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy using artificial intelligence / I. W. Han, K. Cho, Y. Ryu (et al.) // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26, Iss. 30. – P. 4453–4464.

284. Rockman, M. V. Genetics of global gene expression / M. V. Rockman, L. Kruglyak // *Nature Reviews Genetics*. – 2006. – Vol. 7, Iss. 11. – P. 862–872.

285. Role of mast cells in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction / M. Dib, X. Zhao, X. D. Wang, R. Andersson // *Br. J. Surg.* - 2002. -Vol. 89. - P. 172-178.

286. Role of PGE2 in the development of pancreatic injury induced by chronic alcohol feeding in rats / E. Siegmund, H. Weber, M. Kasper, L. Jonas // *Pancreatology*. - 2003. - Vol. 3, N 1. - P. 26-35.

287. Rosmarinic acid attenuates sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats by inhibiting nuclear factor- κ B activation / Y. T. Fan, G. J. Yin, W. Q. Xiao (et al.) // *The American journal of Chinese medicine*. – 2015. – Vol. 43, Iss. 6. – P. 1117–1135.

288. Rutkowski, D. T. That which does not kill me makes me stronger: adapting to chronic ER stress / D. T. Rutkowski, R. J. Kaufman // *Trends. Biochem. Sci.* - 2007. - Vol. 32, N 10. - P. 469-476

289. Sahin-Tóth, M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen / M. Sahin-Tóth, M. Tóth // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2000. - Vol. 278, N. 2. - P. 286-289.

290. Sahin-Tóth, M. Human cationic trypsinogen Role of Asn-21 in zymogen activation and implications in hereditary pancreatitis / M. Sahin-Tóth // *Journal of Biological Chemistry*. – 2000. – Vol. 275, Iss. 30. – P. 22750–22755.

291. Sakai, N. S. Obesity, metabolic disease and the pancreas—Quantitative imaging of pancreatic fat / N. S. Sakai, S. A. Taylor, M. D. Chouhan // *The British journal of radiology*. – 2018. – Vol. 91, Iss. 1089. – Art. 20180267. – URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20180267>.

292. Samokhvalov, A. V. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses /

A. V. Samokhvalov, J. Rehm, M. Roerecke // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, Iss. 12. – P. 1996–2002.

293. Sand, J. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis / J. Sand, P. G. Lankisch, I. Nordback // *Pancreatology*. – 2007. – Vol. 7, Iss. 2–3. – P. 147–156.

294. Sauna, Z. E. Genomics and the mechanism of P-glycoprotein (ABCB1) / Z. E. Sauna, I. W. Kim, S. V. Ambudkar // *Journal of bioenergetics and biomembranes*. – 2007. – Vol. 39, Iss. 5-6. – P. 481–487.

295. Sen, C. K. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction / C. K. Sen // *Curr. Top. Cell. Regul.* - 2000. - Vol. 36. - P. 1-30.

296. Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer / L. Feng, Q. Qi, P. Wang (et al.) // *Journal of International Medical Research*. – 2018. – Vol. 46, Iss. 12. – P. 5228–5236.

297. Sharma, M. A rare etiology of idiopathic acute pancreatitis / M. Sharma, P. Somani // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23, Iss. 5. – P. 307. – DOI 10.4103/sjg.SJG_317_17.

298. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis / O. Kiraly, A. Boulling, H. Witt (et al.) // *Hum. Mutat.* - 2007. - Vol. 28. - P. 469-476.

299. Simons-Linares, C. R. Drug-induced acute pancreatitis in adults: an update / C. R. Simons-Linares, M. A. Elkhoully, M. J. Salazar // *Pancreas*. – 2019. – Vol. 48, Iss. 10. – P. 1263–1273.

300. Smoking, alcohol, and diet in relation to risk of pancreatic cancer in China: a prospective study of 0.5 million people / Y. Pang, M. V. Holmes, Y. Guo (et al.) // *Cancer medicine*. – 2018. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 229–239.

301. SNP500Cancer: a public resource for sequence validation, assay development, and frequency analysis for genetic variation in candidate genes / B. R. Packer, M. Yeager, L. Burdett (et al.) // *Nucleic acids research*. – 2006. – Vol. 34, suppl. 1. – P. D617–D621.

302. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé, E. Guinó, J. Valls (et al.) // *Bioinformatics*. – 2006. – Vol. 22, Iss. 15. – P. 1928–1929.
303. Species differences in the distribution of drug-metabolizing enzymes in the pancreas / A. B. Ulrich, J. S. Bruno, M. Schmied (et al.) // *Toxicol. Pathol.* - 2002. - Vol. 30, N 2. - P. 247-253.
304. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh: a preliminary report / L. Rossi, R. H. Pfützer, S. Parvin (et al.) // *Pancreatology*. - 2001. - Vol. 1, N 3. - P. 242-245.
305. Statistics of bicycle rider motion / J. K. Moore, M. Hubbard, A. L. Schwab (et al.) // *Procedia Engineering*. – 2010. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 2937–2942.
306. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase / C. C. Franklin, D. S. Backos, I. Mohar (et al.) // *Molecular aspects of medicine*. – 2009. – Vol. 30, Iss. 1-2. – P. 86–98.
307. Study of polymorphisms in the CYP2E1 gene in patients with alcoholic pancreatitis / B. M. Yang, D. A. O'Reilly, A. G. Demaine, A. N. Kingsnorth // *Alcohol*. – 2001. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 91–97.
308. Study of polymorphisms in the CYP2E1 gene in patients with alcoholic pancreatitis / B. Yang, D. A. O'Reilly, A. G. Demaine, A. N. Kingsnorth // *Alcohol*. -2001. - Vol. 23, N 2. - P. 91-97.
309. Subsets associated with developing acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia and the severity of pancreatitis / S. I. Jo, J. H. Chang, T. H. Kim (et al.) // *Pancreatology*. – 2019. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 795–800.
310. The combination of alcohol and cigarette smoke induces endoplasmic reticulum stress and cell death in pancreatic acinar cells / A. Lugea, A. Gerloff, H. Y. Su (et al.) // *Gastroenterology*. – 2017. –Vol. 153, Iss. 6. – P. 1674–1686.

311. The course of genetically determined chronic pancreatitis / V. Keim, H. Witt, N. Bauer (et al.) // JOP. - 2003. - Vol. 4, N 4. - P. 146-154.
312. The diagnostic potential of glutathione S-transferase (GST) polymorphisms in patients with colorectal cancer / J. Waś, M. Karasiewicz, A. Bogacz (et al.) // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2018. – Vol. 27, Iss. 11. – P. 1561–1566.
313. The human gamma-glutamyltransferase gene family / N. Heisterkamp, J. Groffen, D. Warburton, T. P. Sneddon // Human genetics. – 2008. – Vol. 123, Iss. 4. – P. 321–332.
314. The identification and structural characterization of C7orf24 as γ -glutamyl cyclotransferase an essential enzyme in the γ -glutamyl cycle / A. J. Oakley, T. Yamada, D. Liu (et al.) // Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283, Iss. 32. – P. 22031–22042.
315. The impact of single nucleotide polymorphisms on human aldehyde oxidase / T. Hartmann, M. Terao, E. Garattini (et al.) // Drug. Metab. Dispos. - 2012. -Vol. 40, N 5. - P. 856-864.
316. The Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and MORC4 Loci and the Risk of Post-ERCP Pancreatitis / P. Angsuwatcharakon, P. Sodsai, R. Rerknimitr, N. Hirankarn // Gastroenterology Research and Practice. – 2018. – Vol. 2018. – Art. 1064783.
317. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis / J. A. Kuivenhoven, J. W. Jukema, A. H. Zwinderman (et al.) // New Eng. J. Med. - 1998. - Vol. 338. - P. 86-93.
318. The role of epoxide hydrolase Y113H gene variant in pancreatic diseases / J. Ockenga, S. Strunck, C. Post (et al.) // Pancreas. - 2009. - Vol. 38, N 4. - P. e97-e101.

319. The role of NF- κ B activation in the pathogenesis of acute pancreatitis / Z. Rakonczay, P. Hegyi, T. Takacs (et al.) // Gut. – 2008. – Vol. 57, Iss. 2. – P. 259–267.

320. The ryanodine receptor mediates early zymogen activation in pancreatitis / S. Z. Husain, P. Prasad, W. M. Grant (et al.) // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – Vol. 102, Iss. 40. – P. 14386–14391.

321. The SPINK1 N34S mutation is not associated with type 2 diabetes mellitus in a population of the USA / A. Schneider, E. C. Lawrence, M. M. Barmada (et al.) // Diabetic medicine. – 2005. – Vol. 22, Iss. 6. – P. 744–748.

322. Toward a clinical diagnostic pipeline for SPINK1 intronic variants / X. Y. Tang, J. H. Lin, W. B. Zou (et al.) // Human genomics. – 2019. – Vol. 13, Iss. 1. – Art. 8.

323. Townsend, D. M. The importance of glutathione in human disease / D. M. Townsend, K. D. Tew, H. Tapiero // Biomed. Pharmacother. - 2003. - Vol. 57, N 3-4. - P. 145-155.

324. Two novel severe mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) cause familial and/or hereditary pancreatitis / C. Le Marechal, J. M. Chen, C. Le Gall (et al.) // Human mutation. – 2004. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 205–205.

325. Two novel severe mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) cause familial and/or hereditary pancreatitis / C. Le Maréchal, J. M. Chen, C. Le Gall (et al.) // Hum. Mutat. - 2004. - Vol. 23, N 2. - P. 205.

326. Varghese, J. Benign familial hypocalciurichypercalcemia / J. Varghese, T. Rich, C. Jimenez // Endocr. Pract. - 2011. - Vol. 17 (Suppl 1). - P. 13-17.

327. Variable regulation of glutamate cysteine ligase subunit proteins affects glutathione biosynthesis in response to oxidative stress / D. M. Krzywanski,

D. A. Dickinson, K. E. Iles (et al.) // Archives of biochemistry and biophysics. – 2004. – Vol. 423, Iss. 1. – P. 116–125.

328. Variation in the gamma-glutamyltransferase 1 (GGT1) gene and risk of chronic pancreatitis / H. Brand, B. Diergaarde, M. R. O'Connell (et al.) // Pancreas. – 2013. – Vol. 42, Iss. 5. – P. 836.

329. Wang, J. Oxidative stress in pancreatic beta cell regeneration / Wang, J., Wang, H. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2017. – Vol. 2017. – Art. 1930261. – URL: <https://doi.org/10.1155/2017/1930261>.

330. Weiss, F. U. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis / F. U. Weiss, F. Laemmerhirt, M. M. Lerch // Visceral medicine. – 2019. – Vol. 35, Iss. 2. – P. 73–81.

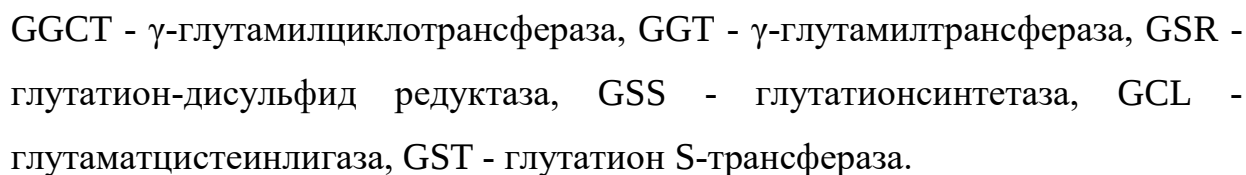
331. Witt, H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis / H. Witt // Gut. – 2003. – Vol. 52 (Suppl. 2). – P. ii31-ii41.

332. XBP1 links ER stress to intestinal inflammation and confers genetic risk for human inflammatory bowel disease / A. Kaser, A. H. Lee, A. Franke (et al.) // Cell. – 2008. – Vol. 134, N 5. – P. 743-756.

333. Zator, Z. Insights into the genetic risk factors for the development of pancreatic disease / Z. Zator, D. C. Whitcomb // Therapeutic advances in gastroenterology. – 2017. – Vol. 10, Iss. 3. – P. 323–336.

334. Zhou, D. The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator 470 Met Allele Is Associated with an Increased Risk of Chronic Pancreatitis in Both Asian and Caucasian Populations: A Meta-Analysis / D. Zhou, R. Bai, L. Wang // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2020. – Vol. 24, Iss. 1. – P. 24–32.

335. Zhou, X. Ghrelin inhibits the development of acute pancreatitis and nuclear factor kappa B activation in pancreas and liver / X. Zhou, C. Xue // Pancreas. – 2009. – Vol. 38, N 7. – P. 752-757.



**Биологические процессы и молекулярные функции, в которые
вовлечены исследуемые ферменты метаболизма глутатиона по
результатам анализа генных онтологий (Gene Ontology, GO:**

www.geneontology.org/)*

Biological Process (GO)			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
GO:0006749	glutathione metabolic process	12	2.46e-28
GO:0006750	glutathione biosynthetic process	8	1.5e-20
GO:0044272	sulfur compound biosynthetic process	11	2.13e-18
GO:1901687	glutathione derivative biosynthetic process	8	7.38e-18
GO:0006790	sulfur compound metabolic process	11	1.01e-15
GO:0006805	xenobiotic metabolic process	8	2.16e-11
GO:0071466	cellular response to xenobiotic stimulus	8	2.42e-11
GO:1901566	organonitrogen compound biosynthetic process	11	5.75e-11
GO:0044711	single-organism biosynthetic process	11	1.72e-09
GO:1901564	organonitrogen compound metabolic process	11	1.28e-08
GO:0019370	leukotriene biosynthetic process	4	4.91e-07
GO:0006534	cysteine metabolic process	3	7.02e-06
GO:0044281	small molecule metabolic process	10	7.86e-06
GO:0006979	response to oxidative stress	6	1.3e-05
GO:0044249	cellular biosynthetic process	12	2.63e-05
GO:1901576	organic substance biosynthetic process	12	3.05e-05
GO:0006536	glutamate metabolic process	3	0.000128
GO:0051409	response to nitrosative stress	2	0.00135
GO:0034641	cellular nitrogen compound metabolic process	11	0.00146
GO:0008637	apoptotic mitochondrial changes	3	0.00226
GO:0044271	cellular nitrogen compound biosynthetic process	9	0.00608
GO:2001237	negative regulation of extrinsic apoptotic signaling pathway	3	0.00621
GO:0006520	cellular amino acid metabolic process	4	0.00963
GO:0051900	regulation of mitochondrial depolarization	2	0.012
GO:0019752	carboxylic acid metabolic process	5	0.016
GO:0006807	nitrogen compound metabolic process	10	0.0239

Molecular Function (GO)			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
GO:0036374	glutathione hydrolase activity	4	2.02e-09
GO:0016755	transferase activity, transferring amino-acyl groups	5	2.32e-09
GO:0003840	gamma-glutamyltransferase activity	4	9.4e-09
GO:0016881	acid-amino acid ligase activity	3	0.000112
GO:0003824	catalytic activity	12	0.000153
GO:0004357	glutamate-cysteine ligase activity	2	0.000153
GO:0004364	glutathione transferase activity	3	0.000153
GO:0016740	transferase activity	8	0.00139
GO:0043295	glutathione binding	2	0.00561

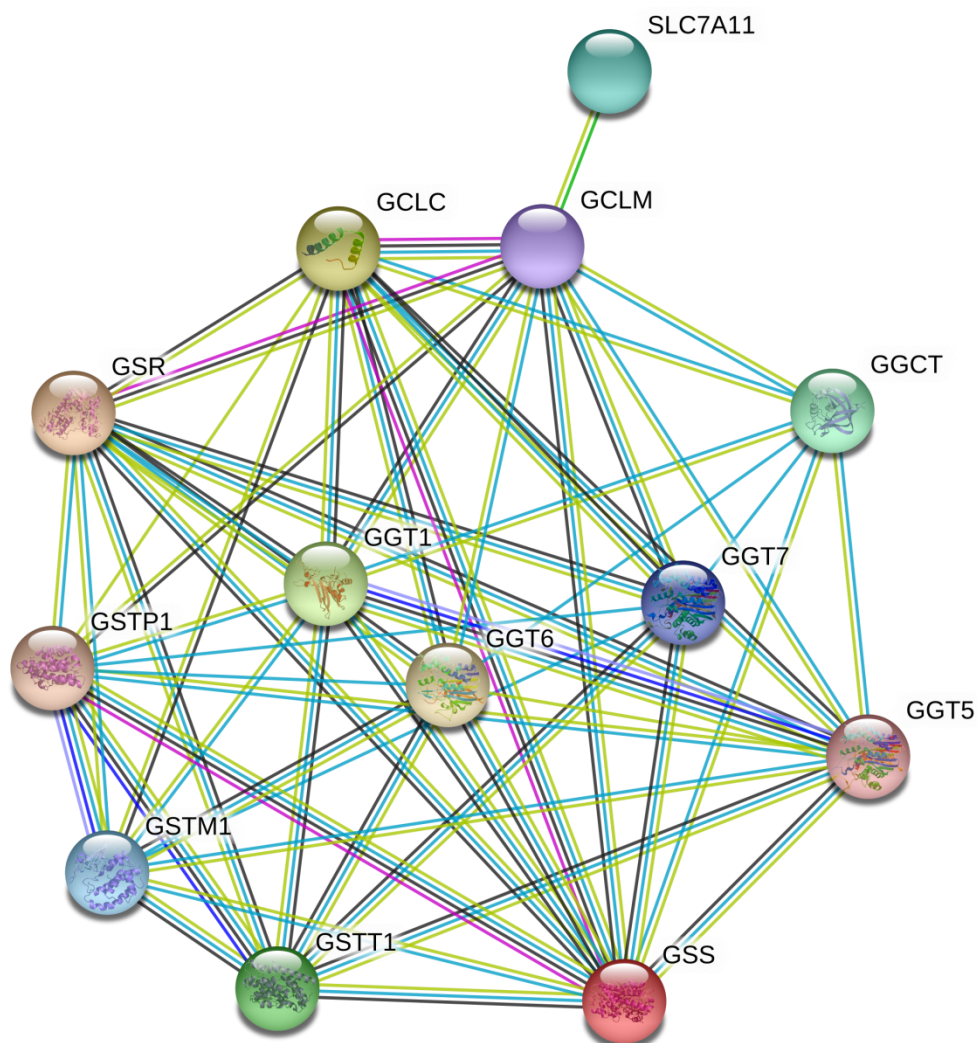
* Анализ генных онтологий выполнен с использованием биоинформатических инструментов базы данных STRING v10.5: <https://string-db.org/>

Данные по клеточной локализации (Gene Ontology, GO), участию в метаболических процессах (KEGG Pathways: www.genome.jp/kegg/) и доменной организации (Pfam: <http://pfam.xfam.org/> и InterPro: www.ebi.ac.uk/interpro/) исследуемых ферментов метаболизма глутатиона*

Cellular Component (GO)			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
GO:0031362	anchored component of external side of plasma membrane	4	4.88e-07
GO:0009897	external side of plasma membrane	5	6.3e-05
GO:0017109	glutamate-cysteine ligase complex	2	0.000122
GO:0009986	cell surface	6	0.000385
GO:0005829	cytosol	8	0.0246
KEGG Pathways			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
00480	Glutathione metabolism	12	3.07e-29
00460	Cyanoamino acid metabolism	4	4.92e-10
00430	Taurine and hypotaurine metabolism	4	1.96e-09
00590	Arachidonic acid metabolism	4	3.6e-06
01100	Metabolic pathways	7	0.000136
00982	Drug metabolism - cytochrome P450	3	0.000373
00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3	0.000385
05204	Chemical carcinogenesis	3	0.000401
PFAM Protein Domains			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
PF02798	Glutathione S-transferase, N-terminal domain	3	3.35e-05
PF00043	Glutathione S-transferase, C-terminal domain	3	3.59e-05
INTERPRO Protein Domains and Features			
<i>pathway ID</i>	<i>pathway description</i>	<i>count in gene set</i>	<i>false discovery rate</i>
IPR004045	Glutathione S-transferase, N-terminal	3	0.000357
IPR004046	Glutathione S-transferase, C-terminal	3	0.000357
IPR010987	Glutathione S-transferase, C-terminal-like	3	0.000858
IPR012336	Thioredoxin-like fold	3	0.0078

* Анализ выполнен с использованием биоинформатических инструментов базы данных STRING v10.5: <https://string-db.org/>

Интерактомная сеть взаимодействий ферментов метаболизма глутатиона, отобранных для исследования (сеть построена с помощью биоинформатических инструментов базы данных STRING v10.5, <https://string-db.org>)



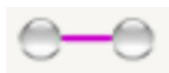
Линиями обозначены белок-белковые **взаимодействия**, которые отражают совместное участие белков/ферментов в детерминации общей функции*:



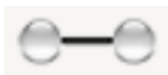
получены из различных биоинформатических баз данных;



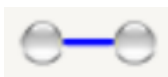
получены из различных литературных источников;



экспериментально установлены;



отражают совместную экспрессию белков;



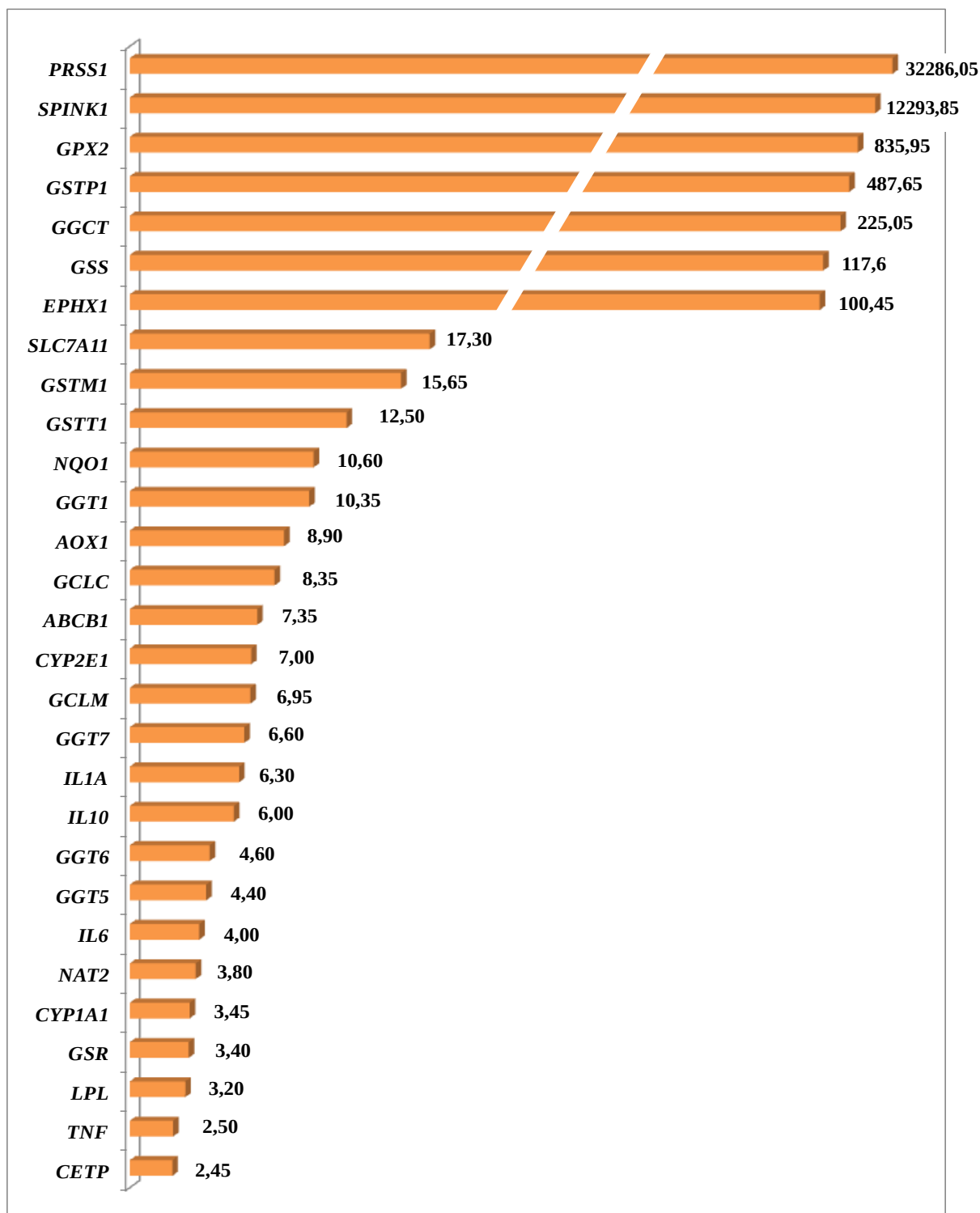
отражают общее происхождение генов;



представляют собой белковые гомологи.

* данные взаимодействия не обязательно отражают физические их взаимодействия белков друг с другом.

Экспрессия исследуемых генов в тканях поджелудочной железы



Значения относительного уровня экспрессии мРНК генов (представлены сверху вниз в порядке убывания уровня экспрессии в ПЖ), измеренные в тканях поджелудочной железы человека (N=174). Транскриптомный анализ выполнен с использованием чипа U133 Affymetrix: данные,

депонированные в GeneAtlas U133A gcrma [Su et al., 2004] и полученные через портал BioGPS (<http://biogps.org>) 12.02.2018.

Функциональное аннотирование SNPs

Exonic Splicing Enhancer (ESE) or Exonic Splicing Silencer (ESS)

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Matrix	Score	Method
rs11546155	G	6	+	GACCA G CG	SC35	4.06	ESEfind
rs11546155	A	6	+	GACCA A CG	SC35	3.7	ESEfind
rs11546155	G	7	+	TGACCA G	SRp40	3.2	ESEfind

Exonic Splicing Enhancer (ESE) or Exonic Splicing Silencer (ESS)

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Matrix	Score	Method
rs11657054	A	1	+	A CCCAGG	SRp40	2.88	ESEfind
rs11657054	G	2	+	G G CCCAGG	SC35	2.85	ESEfind
rs11657054	A	2	+	G A CCCAGG	SC35	2.49	ESEfind
rs11657054	G	3	+	GG G CCCAG	SC35	3.11	ESEfind
rs11657054	A	3	+	GG A CCCAG	SC35	4.41	ESEfind
rs11657054	A	4	+	CGG A CCC	SF2ASF2	2.25	ESEfind
rs11657054	A	6	+	CACG G A	SRp55	3.52	ESEfind
rs11657054	G	6	+	CACGG G C	SF2ASF2	2.06	ESEfind
rs11657054	G	7	+	ACACGG G	SRp40	2.73	ESEfind

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
-----	--------	----------	-------------------	------------------	------------------	--------------------	------------------------------------

rs13041792	G	1	+	GGACAtgg	0.6	0.728	V\$ATF6_01
rs13041792	A	1	+	AGACAtgg	0.6	0.728	V\$ATF6_01
rs13041792	G	7	-	GGGGAagg	0.714	0.742	V\$CACD_01
rs13041792	G	8	+	aggggaa ^g gaCATGG	0.795	0.565	V\$CDPCR3_01
rs13041792	A	8	+	aggggaa ^a gaCATGG	0.795	0.592	V\$CDPCR3_01
rs13041792	G	12	+	aagcagGGGAA ^g	0.989	0.922	V\$CEBP_Q3
rs13041792	A	12	+	aagcagGGGAA ^a	0.989	0.923	V\$CEBP_Q3
rs13041792	A	11	+	agcaggGGAA ^A g	0.990	0.939	V\$CEBP_Q3
rs13041792	G	11	-	agcagGGGAA ^g gacatggta	0.812	0.620	V\$DR3_Q4
rs13041792	A	11	-	agcagGGGAA ^a gacatggta	0.812	0.617	V\$DR3_Q4
rs13041792	A	7	-	ggGGAA ^A gacatggta	0.691	0.687	V\$DR4_Q2
rs13041792	G	7	-	ggGGAA ^G g	1	0.939	V\$ETS_Q6
rs13041792	A	7	-	ggGGAA ^A g	0.953	0.896	V\$ETS_Q6
rs13041792	G	8	+	aggGGAA ^G gaca	1	0.805	V\$GABP_B
rs13041792	G	1	+	^g GGACATgggta	0.757	0.755	V\$GATA_C
rs13041792	A	1	+	^a GACATgggta	0.757	0.763	V\$GATA_C
rs13041792	G	3	-	aA ^G GACatggtagtt	0.978	0.717	V\$GRE_C
rs13041792	G	5	+	GGAA ^G ga	0.834	0.761	V\$HMGIIY_Q6
rs13041792	A	5	+	GGAA ^A ga	1	0.909	V\$HMGIIY_Q6
rs13041792	G	9	+	cagGGGAA ^g g	0.896	0.808	V\$IK_Q5
rs13041792	A	9	+	cagGGGAA ^a g	0.896	0.784	V\$IK_Q5
rs13041792	G	1	+	GGACAtggtagtt	0.789	0.695	V\$MEIS1BHOXA9_02
rs13041792	A	1	+	AGACAtggtagtt	0.789	0.695	V\$MEIS1BHOXA9_02
rs13041792	G	1	+	^g gacaTGGTTa	0.899	0.870	V\$MYB_Q3
rs13041792	A	1	+	^a gacaTGGTTa	0.899	0.871	V\$MYB_Q3
rs13041792	G	15	+	ttaagCAGGGgaa ^g gac	0.791	0.811	V\$MYOD_Q6_01
rs13041792	A	7	+	ggGGAA ^A gac	1	0.965	V\$NFAT_Q4_01
rs13041792	G	1	-	^g gACATGggt	1	0.873	V\$P53_02
rs13041792	A	1	-	^a gACATGggt	1	0.881	V\$P53_02
rs13041792	G	7	+	ggggaa ^g gACATGgtagttt	0.630	0.705	V\$PAX3_B

rs13041792	A	7	+	gggggaa ag ACATGgtagttt	0.630	0.701	V\$PAX3_B
rs13041792	G	13	-	taagcaggggaa gg acatggttagT TTGT	0.927	0.539	V\$PAX4_04
rs13041792	G	14	-	ttaagcaggggaa gg acatggttagT TTTG	0.837	0.577	V\$PAX4_04
rs13041792	G	18	-	ggctttaagcaggggaa gg acatggT TAGT	0.783	0.673	V\$PAX4_04
rs13041792	A	3	+	AA AG Acatggttagttttgtgttta ggca	0.781	0.587	V\$PAX4_04
rs13041792	A	14	-	ttaagcaggggaa ag acatggttagT TTTG	0.837	0.577	V\$PAX4_04
rs13041792	A	18	-	ggctttaagcaggggaa ag acatggT TAGT	0.783	0.673	V\$PAX4_04
rs13041792	G	17	+	gctttaagCAGGGgaa gg acatgg ttag	0.988	0.634	V\$PAX5_01
rs13041792	A	17	+	gctttaagCAGGGgaa ag acatgg ttag	0.988	0.636	V\$PAX5_01
rs13041792	G	19	+	gggctTTAAGcaggggaa gg a	0.792	0.578	V\$PAX6_01
rs13041792	G	4	+	gaa gg ACATGgtagttttgt	0.576	0.557	V\$PAX6_01
rs13041792	A	19	+	gggctTTAAGcaggggaa aga	0.792	0.579	V\$PAX6_01
rs13041792	A	4	+	gaa ag ACATGgtagttttgt	0.576	0.557	V\$PAX6_01
rs13041792	G	26	+	gagctaagggtTTAAGcagggg aa gg ac	0.756	0.595	V\$PLZF_02
rs13041792	G	28	-	aggagctaagggtCTTTAagcagg ggaa gg	1	0.568	V\$PLZF_02
rs13041792	A	26	+	gagctaagggtTTAAGcagggg aa ag ac	0.756	0.580	V\$PLZF_02
rs13041792	A	16	+	ctttaagcaggGAA A Gacatggt tagtt	0.756	0.646	V\$PLZF_02
rs13041792	A	28	-	aggagctaagggtCTTTAagcagg ggaa ag	1	0.630	V\$PLZF_02
rs13041792	G	9	+	caggggaa gg aCATGGtag	0.689	0.659	V\$PPARA_01
rs13041792	G	20	-	agggtCTTTAagcaggggaa g	0.849	0.539	V\$PPARA_01
rs13041792	A	15	+	tttaagcaggGAA A Gacat	0.849	0.615	V\$PPARA_01
rs13041792	A	9	+	caggggaa aga CATGGtag	0.689	0.570	V\$PPARA_01

rs13041792	G	12	+	aagcaGGGGAaagacatggttag	0.751	0.440	V\$PPARG_02
rs13041792	G	6	+	gggaaGGACAtggttagtttgt	0.832	0.546	V\$PPARG_02
rs13041792	A	12	+	aagcaGGGGAaagacatggttag	0.751	0.440	V\$PPARG_02
rs13041792	A	10	+	gcaggGGAAAgacatggttagtt	0.715	0.412	V\$PPARG_02
rs13041792	A	6	+	gggaaAGACAtggttagtttgt	0.583	0.465	V\$PPARG_02
rs13041792	G	5	-	gGAAGGaca	0.937	0.900	V\$SF1_Q6_01
rs13041792	G	8	+	aggGGAAGgacatgg	0.762	0.741	V\$SPZ1_01
rs13041792	G	3	+	aagGACATggt	0.670	0.627	V\$SREBP1_01
rs13041792	G	11	-	agcAGGGGaaag	0.686	0.704	V\$SREBP1_01
rs13041792	A	3	+	aaaGACATggt	0.670	0.631	V\$SREBP1_01
rs13041792	A	11	-	agcAGGGGaa	0.686	0.703	V\$SREBP1_01
rs13041792	G	10	+	gCAGGGGaaagacat	1	0.675	V\$SZF11_01
rs13041792	A	10	+	gCAGGGGaaagacat	1	0.678	V\$SZF11_01
rs13041792	G	7	-	gggGAAGGac	0.8	0.678	V\$TEL2_Q6
rs13041792	G	1	-	ggacATGGT	0.901	0.856	V\$YY1_Q6
rs13041792	A	1	-	agacATGGT	0.901	0.860	V\$YY1_Q6

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs17883901	A	12	-	gtgattgGGTCA	0.977	0.962	V\$AP1_Q2_01
rs17883901	A	7	+	tgGGTCAc	0.957	0.958	V\$AP1_Q4_01
rs17883901	G	5	+	ggtcgCAGTTgaggggag	0.778	0.718	V\$AP4_01
rs17883901	A	5	+	ggtcacCAGTTgaggggag	0.778	0.724	V\$AP4_01
rs17883901	A	3	-	tcacAGTTGagg	0.8	0.799	V\$AREB6_02
rs17883901	A	9	+	atTGGGTcaca	0.922	0.890	V\$BACH2_01
rs17883901	G	2	+	cgcAGTTG	0.988	0.945	V\$BRCA_01
rs17883901	A	2	+	cacAGTTG	0.988	0.932	V\$BRCA_01
rs17883901	G	5	-	GGTCGcag	0.833	0.717	V\$CACD_01
rs17883901	A	11	+	tgATTGGgtcacag	0.943	0.887	V\$CEBPA_01
rs17883901	A	6	-	gggtcacAGTTGa	0.618	0.764	V\$COUP_DR1_Q6
rs17883901	A	6	+	gggtCACAGttga	0.904	0.819	V\$DR1_Q3

rs17883901	G	18	-	gcaagGGTGAttgggtcgcag	0.941	0.762	V\$DR3_Q4
rs17883901	A	18	-	gcaagGGTGAttgggtcacag	0.941	0.745	V\$DR3_Q4
rs17883901	G	15	-	agGGTGAttgggtcgca	0.872	0.635	V\$DR4_Q2
rs17883901	A	7	-	tgGGTCACagttgaggg	1	0.684	V\$DR4_Q2
rs17883901	A	15	-	agGGTGAttgggtcaca	0.872	0.635	V\$DR4_Q2
rs17883901	G	1	+	gCAGTTgagg	0.870	0.859	V\$EBOX_Q6_01
rs17883901	G	3	-	tcgcAGTTGa	0.873	0.858	V\$EBOX_Q6_01
rs17883901	A	1	+	aCAGTTgagg	0.870	0.858	V\$EBOX_Q6_01
rs17883901	A	3	-	tcacAGTTGa	0.873	0.859	V\$EBOX_Q6_01
rs17883901	G	8	-	ttgGGTCGcagttgagggg	0.805	0.755	V\$ER_Q6
rs17883901	A	8	-	ttgGGTCACagttgagggg	1	0.922	V\$ER_Q6
rs17883901	A	6	+	gggtCACAGttgag	0.862	0.814	V\$HNF4_Q6_01
rs17883901	A	10	+	gattgGGTCAc	0.866	0.832	V\$MAF_Q6_01
rs17883901	A	3	+	TCACagttgagggg	0.789	0.659	V\$MEIS1BHOXA9_02
rs17883901	A	14	-	gggtgattgGGTCA	0.841	0.733	V\$MEIS1BHOXA9_02
rs17883901	G	5	+	ggtcgCAGTTg	1	0.968	V\$MYB_Q3
rs17883901	A	5	+	ggtaCAGTTg	1	0.967	V\$MYB_Q3
rs17883901	G	6	+	gggtcgCAGTTgagggga	0.949	0.924	V\$MYOD_Q6_01
rs17883901	A	6	+	gggtcaCAGTTgagggga	0.949	0.923	V\$MYOD_Q6_01
rs17883901	G	20	+	gtgcaagggtgaTTGGGtcgcagttgagg	0.899	0.550	V\$MYOGNF1_01
rs17883901	A	20	+	gtgcaagggtgaTTGGGtcacagttgagg	0.899	0.535	V\$MYOGNF1_01
rs17883901	G	15	-	agggtgATTGGgtcgc	1	0.953	V\$NFY_01
rs17883901	A	15	-	agggtgATTGGgtcac	1	0.953	V\$NFY_01
rs17883901	G	11	-	tgATTGGgtcgca	1	0.942	V\$NFY_Q6_01
rs17883901	A	11	-	tgATTGGgtcaca	1	0.948	V\$NFY_Q6_01
rs17883901	G	3	+	tcgCAGTTga	0.8	0.800	V\$NKX25_Q5
rs17883901	A	3	+	tcaCAGTTga	0.8	0.796	V\$NKX25_Q5
rs17883901	G	8	+	ttggGTCGcagttgagggg	0.833	0.721	V\$PAX2_01
rs17883901	G	7	-	tgggtcgagTTGAGggga	0.818	0.697	V\$PAX2_01
rs17883901	A	8	+	ttggGTCACagttgagggg	1	0.819	V\$PAX2_01
rs17883901	A	7	-	tgggtcacagTTGAGggga	0.818	0.754	V\$PAX2_01
rs17883901	G	21	-	tgtgcaagGGTGAttgggtcg	0.744	0.685	V\$PAX3_B

rs17883901	A	11	+	tgattgggTCACAgttgaggg	0.744	0.799	V\$PAX3_B
rs17883901	A	21	-	tgtgcaagGGTGAttgggtca	0.744	0.689	V\$PAX3_B
rs17883901	G	25	+	ggcgtgtgCAAGGgtgattgggtcgcag	0.988	0.753	V\$PAX5_01
rs17883901	A	25	+	ggcgtgtgCAAGGgtgattgggtcacag	0.988	0.747	V\$PAX5_01
rs17883901	A	10	+	gattgggtCACAGttgaggggagcagct	0.964	0.799	V\$PAX5_01
rs17883901	G	13	+	ggtgaTTGGGtcgcagttgag	0.590	0.505	V\$PAX6_01
rs17883901	G	8	+	ttgggTCGCAgttgaggggag	0.540	0.575	V\$PAX6_01
rs17883901	A	13	+	ggtgaTTGGGtcacagttgag	0.590	0.508	V\$PAX6_01
rs17883901	A	8	+	ttgggTCACAgttgaggggag	0.728	0.663	V\$PAX6_01
rs17883901	A	9	-	attgggtcacagTTGAgggga	0.554	0.517	V\$PAX6_01
rs17883901	G	6	+	gggtcgcagTTGAgg	0.851	0.736	V\$PAX8_01
rs17883901	A	6	+	gggtcacagTTGAgg	0.851	0.741	V\$PAX8_01
rs17883901	A	5	-	ggTCACAgttgaggg	0.952	0.821	V\$PAX8_01
rs17883901	G	8	-	ttgggtCGCAG	0.718	0.648	V\$PAX_Q6
rs17883901	A	8	-	ttgggtCACAG	0.718	0.648	V\$PAX_Q6
rs17883901	G	13	+	ggtgattgggtCGCAGttga	0.649	0.650	V\$PPARA_01
rs17883901	A	13	+	ggtgattgggtCACAGttga	0.898	0.740	V\$PPARA_01
rs17883901	G	16	+	aagGGTGAttgggtcgcag	0.944	0.740	V\$PPARA_02
rs17883901	A	16	+	aagGGTGAttgggtcacag	0.944	0.726	V\$PPARA_02
rs17883901	A	8	+	ttgGGTCAcagttgagggg	1	0.605	V\$PPARA_02
rs17883901	A	10	+	gattgGGTCAcagttgagggg	1	0.753	V\$PPARG_01
rs17883901	G	18	+	gcaagGGTGAttgggtcgcagtt	0.899	0.579	V\$PPARG_02
rs17883901	G	10	+	gattgGGTCAcagttgaggggag	0.751	0.471	V\$PPARG_02
rs17883901	A	18	+	gcaagGGTGAttgggtcacagtt	0.899	0.579	V\$PPARG_02
rs17883901	A	10	+	gattgGGTCAcagttgaggggag	1	0.552	V\$PPARG_02
rs17883901	A	16	-	aagggtgattgggTCACAgttga	0.650	0.420	V\$PPARG_02
rs17883901	A	6	-	gggtcacAGTTGa	0.733	0.834	V\$PPAR_DR1_Q2
rs17883901	A	15	+	agggtgattggGTCACag	0.795	0.707	V\$RFX1_02
rs17883901	A	11	+	tgattGGTCA	1	0.981	V\$RORA_Q4
rs17883901	G	13	-	ggtgATTGGgtcgc	0.912	0.802	V\$SOX9_B1
rs17883901	A	13	-	ggtgATTGGgtcac	0.912	0.802	V\$SOX9_B1
rs17883901	A	1	+	acagttgaGGGGAg	0.746	0.772	V\$SP3_Q3

rs17883901	G	3	+	tcgCAGTTgag	0.756	0.676	V\$SREBP1_01
rs17883901	G	2	-	cgcAGTTGagg	0.774	0.755	V\$SREBP1_01
rs17883901	A	3	+	tcaCAGTTgag	0.756	0.680	V\$SREBP1_01
rs17883901	A	2	-	cacAGTTGagg	0.774	0.752	V\$SREBP1_01
rs17883901	G	8	-	ttGGGTCgcagt	0.741	0.711	V\$SREBP_Q3
rs17883901	A	8	-	ttGGGTCacagt	0.741	0.783	V\$SREBP_Q3
rs17883901	A	7	+	tgggTCACagttgag	0.991	0.857	V\$SREBP_Q6
rs17883901	G	5	+	ggtcgCAGTTgagggg	0.884	0.762	V\$TAL1BETAE47_01
rs17883901	A	5	+	ggtaCAGTTgagggg	0.884	0.790	V\$TAL1BETAE47_01
rs17883901	G	14	-	gggtgattgGGTCGc	0.6	0.646	V\$TAXCREB_02
rs17883901	A	14	-	gggtgattgGGTCAc	0.8	0.732	V\$TAXCREB_02
rs17883901	A	4	+	GTCACagttgagg	0.905	0.905	V\$TCF11_01
rs17883901	G	14	+	GGGTGattgggtcgc	1	0.840	V\$VDR_Q3
rs17883901	A	14	+	GGGTGattgggtcac	1	0.798	V\$VDR_Q3
rs17883901	A	6	+	GGGTCacagttgagg	1	0.712	V\$VDR_Q3
rs17883901	G	7	-	tgGGTCGcagttg	0.807	0.662	V\$ZF5_B

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs2100986	C	5	+	atCCCAAttgcc	0.910	0.813	V\$AP2_Q6
rs2100986	T	4	+	tccTAATTgccacagtcc	1	0.731	V\$CART1_01
rs2100986	C	10	+	gtgctatcccAATTG	0.781	0.588	V\$CDPCR3_01
rs2100986	C	1	-	CAATTgccacagtcc	0.781	0.515	V\$CDPCR3_01
rs2100986	C	7	-	CTATCccaattgcca	0.765	0.595	V\$CDPCR3_01
rs2100986	T	10	+	gtgctatccTAATTG	0.781	0.587	V\$CDPCR3_01
rs2100986	T	7	-	CTATCctaattgcca	0.765	0.595	V\$CDPCR3_01
rs2100986	C	1	+	caATTGCcacagtc	1	0.936	V\$CEBPA_01
rs2100986	C	9	-	tgctatcCAATtg	0.943	0.877	V\$CEBPA_01
rs2100986	T	1	+	taATTGCcacagtc	1	0.936	V\$CEBPA_01
rs2100986	T	9	-	tgctatcCTAATtg	0.909	0.849	V\$CEBPA_01
rs2100986	C	13	-	aatgtGCTATccc	0.690	0.678	V\$CEBPGAMMA_Q6

rs2100986	T	13	-	aatgtGCTATcct	0.690	0.686	V\$CEBPGAMMA_Q6
rs2100986	T	5	+	atccTAATTgcca	0.955	0.878	V\$CRX_Q4
rs2100986	T	9	+	tgctatcctaaTTGCCacagt	0.786	0.637	V\$DR3_Q4
rs2100986	C	2	+	cCAATTgcca	0.854	0.884	V\$EBOX_Q6_01
rs2100986	C	4	-	tcccAATTGc	0.854	0.844	V\$EBOX_Q6_01
rs2100986	C	16	-	tAGAATgtgctatccc	0.762	0.685	V\$GRE_C
rs2100986	T	15	+	agaatgtgctATCCTa	0.740	0.656	V\$GRE_C
rs2100986	T	16	-	tAGAATgtgctatcct	0.762	0.656	V\$GRE_C
rs2100986	C	1	-	caATTGC	0.821	0.778	V\$HMGiy_Q6
rs2100986	T	1	-	taATTGC	0.821	0.770	V\$HMGiy_Q6
rs2100986	C	7	-	ctATCCCaat	0.896	0.867	V\$IK_Q5
rs2100986	T	5	+	atccTAATTgcc	0.868	0.780	V\$IPF1_Q4
rs2100986	C	7	-	ctatcccAATTGccacag	0.788	0.823	V\$MYOD_Q6_01
rs2100986	C	29	+	cagggtgtagggtCTAGAatgtgctatccc	0.610	0.526	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	11	+	tgtgctatcccAATTGCcacagtcctgga	0.671	0.493	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	10	+	gtgctatcccaaTTGCCacagtcctggaa	0.669	0.572	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	1	-	caattgccacagTCCTGgaaccacacctt	0.610	0.620	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	8	-	gctatcccaattGCCACagtcctggaacc	0.852	0.533	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	15	-	agaatgtgctatCCCAAttgccacagtcc	0.899	0.665	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	29	+	cagggtgtagggtCTAGAatgtgctatcct	0.610	0.529	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	11	+	tgtgctatcctaATTGCCacagtcctgga	0.671	0.494	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	10	+	gtgctatcctaaTTGCCacagtcctggaa	0.669	0.575	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	1	-	taattgccacagTCCTGgaaccacacctt	0.610	0.629	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	8	-	gctatcctaattGCCACagtcctggaacc	0.852	0.536	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	T	15	-	agaatgtgctatCCTAAttgccacagtcc	0.688	0.592	V\$MYOGNF1_01
rs2100986	C	7	+	ctatcCCAATtgccac	1	0.901	V\$Nfy_01
rs2100986	C	8	+	gctatcCCAATtg	1	0.898	V\$Nfy_Q6_01
rs2100986	C	4	+	tccCAATTgc	0.8	0.819	V\$Nkx25_Q5
rs2100986	C	11	+	tgtgcTATCCcaatt	0.942	0.729	V\$OCT1_02
rs2100986	T	11	+	tgtgcTATCCtaatt	0.942	0.729	V\$OCT1_02
rs2100986	C	4	-	tcccaATTGCcac	0.840	0.800	V\$OCT1_03
rs2100986	T	5	+	atcCTAATtgcca	0.984	0.928	V\$OCT1_03

rs2100986	T	4	-	tcctaATTGCcac	0.840	0.848	V\$OCT1_03
rs2100986	C	8	+	gctatccCAATT	0.897	0.829	V\$OCT1_07
rs2100986	T	8	+	gctatccTAATT	1	0.885	V\$OCT1_07
rs2100986	T	1	+	TAATTg	1	1	V\$OG2_01
rs2100986	C	2	+	ccaattgcCACAGtcctggaaccacacc	0.964	0.672	V\$PAX5_01
rs2100986	T	2	+	ctaattgcCACAGtcctggaaccacacc	0.964	0.636	V\$PAX5_01
rs2100986	T	2	-	ctaattGCCAC	0.641	0.654	V\$PAX_Q6
rs2100986	C	7	+	CTATCCcaat	0.651	0.699	V\$POU3F2_02
rs2100986	T	7	+	CTATCcta	0.651	0.811	V\$POU3F2_02
rs2100986	T	8	-	gctatCCTAA	0.782	0.630	V\$POU3F2_02
rs2100986	C	9	-	tgctatcccaaTTGCCaca	0.762	0.714	V\$PPARA_02
rs2100986	T	9	-	tgctatcctaaTTGCCaca	0.762	0.699	V\$PPARA_02
rs2100986	C	19	-	gtctagaatgtgcTATCCcaatt	0.710	0.544	V\$PPARG_02
rs2100986	T	14	+	gaatgTGCTAtccctaattgccac	0.461	0.407	V\$PPARG_02
rs2100986	T	19	-	gtctagaatgtgcTATCCtaatt	0.710	0.568	V\$PPARG_02
rs2100986	C	7	+	ctatcccaattGCCACag	0.803	0.753	V\$RFX1_02
rs2100986	C	1	-	caATTGCcacagtctgg	0.738	0.715	V\$RFX1_02
rs2100986	T	1	-	taATTGCcacagtctgg	0.738	0.718	V\$RFX1_02
rs2100986	T	5	-	atccTAATTgccacag	1	0.961	V\$S8_01
rs2100986	C	7	+	ctatcCCAATtgcc	0.912	0.837	V\$SOX9_B1
rs2100986	C	3	-	cccAATTGCcacag	0.910	0.835	V\$SOX9_B1
rs2100986	T	3	-	cctaATTGCcacag	0.910	0.805	V\$SOX9_B1
rs2100986	C	4	+	tccCAATTgcc	0.750	0.633	V\$SREBP1_01
rs2100986	C	3	-	cccAATTGcca	0.750	0.629	V\$SREBP1_01
rs2100986	C	6	-	tatcccaattGCCAC	0.725	0.808	V\$VDR_Q3
rs2100986	T	6	-	tatccctaattGCCAC	0.725	0.786	V\$VDR_Q3

Exonic Splicing Enhancer (ESE) or Exonic Splicing Silencer (ESS)

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Matrix	Score	Method
rs2275984	C	4	+	CCCCTGG	SF2ASF2	2.08	ESEfind

rs2275984	C	4	+	CCCC CT GG	SRp40	3.32	ESEfind
rs2275984	C	5	+	CCCC CT G	SF2ASF2	2.34	ESEfind
rs2275984	T	6	+	GCCCC CT TG	SC35	2.69	ESEfind
rs2275984	C	6	+	GCCCC CT G	SC35	4.41	ESEfind

SNPs3D Prediction

RS #	Locus Accession #	Sequence Accession #	SNP	Control Type	svm_profile	svm_structure	rule_description
rs2275984	2687	NP_004112	R330K	population	-1.65962	NULL	NULL

SNPs3D Prediction

RS #	Locus Accession #	Sequence Accession #	SNP	Control Type	svm_profile	svm_structure	rule_description
rs2275984	2687	NP_004112	R330K	population	-1.65962	NULL	NULL

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs38420	G	13	+	aaTTACTccctg ggg gattactgctg	0.772	0.542	V\$AIRE_02
rs38420	A	8	+	ctCCCTG agg gat	0.904	0.838	V\$AP2_Q6
rs38420	G	8	+	ctCCCTG ggg gat	0.904	0.836	V\$AP2_Q6
rs38420	G	8	-	ctcccTG GG Gat	0.934	0.882	V\$AP2_Q6
rs38420	A	7	-	tCCCTG agg gatta	0.751	0.792	V\$AP2_Q6_01
rs38420	G	7	-	tCCCTG ggg gatta	0.751	0.796	V\$AP2_Q6_01
rs38420	A	1	-	agg attacTGCTGgttac	0.886	0.720	V\$AP4_01
rs38420	A	9	-	actccctg ag GATTActg	0.932	0.666	V\$CART1_01
rs38420	G	9	-	actccctg gg GATTActg	0.932	0.666	V\$CART1_01
rs38420	A	12	-	aTTACTcctg a	0.984	0.924	V\$CEBP_Q3
rs38420	G	12	-	aTTACTcctg g	0.984	0.923	V\$CEBP_Q3
rs38420	G	5	+	CCTG G gggattactgc	0.940	0.811	V\$CP2_02
rs38420	A	3	-	tg ag GATTActgc	1	0.916	V\$CRX_Q4

rs38420	G	3	-	tg gg GATTActgc	1	0.943	V\$CRX_Q4
rs38420	A	1	-	ag GATTActgctggtta	0.766	0.737	V\$DR4_Q2
rs38420	G	1	-	gg GATTActgctggtta	0.766	0.743	V\$DR4_Q2
rs38420	A	8	+	cTCCCTg ag ga	1	0.889	V\$EBF_Q6
rs38420	G	8	+	cTCCCTg gg ga	1	0.946	V\$EBF_Q6
rs38420	G	7	-	tccctG GG At	0.976	0.955	V\$EBF_Q6
rs38420	G	12	+	attactcCCTG G ggat	0.867	0.765	V\$HAND1E47_01
rs38420	A	10	-	taCTCC C tga	1	0.883	V\$IK_Q5
rs38420	G	4	+	ctg GGG ATta	0.896	0.791	V\$IK_Q5
rs38420	G	10	-	taCTCC C tgg	1	0.872	V\$IK_Q5
rs38420	A	2	-	gag GATTActgc	0.868	0.788	V\$IPF1_Q4
rs38420	G	2	-	ggg GATTActgc	0.868	0.820	V\$IPF1_Q4
rs38420	G	2	-	GGG Attac	0.952	0.926	V\$LRF_Q2
rs38420	A	3	+	tg agg attactgCTGGTtacaatttatt	0.821	0.494	V\$MYOGNF1_01
rs38420	A	29	-	tattcactgatGCCAAattactcc ctga	1	0.618	V\$MYOGNF1_01
rs38420	G	15	+	caaattactcccTG GG Gattactgctggt	0.718	0.490	V\$MYOGNF1_01
rs38420	G	3	+	tg ggg attactgCTGGTtacaatttatt	0.821	0.507	V\$MYOGNF1_01
rs38420	G	29	-	tattcactgatGCCAAattactcc ctgg	1	0.633	V\$MYOGNF1_01
rs38420	A	3	-	tg agg ATTActgc	1	0.927	V\$OCT1_03
rs38420	G	3	-	tg ggg ATTActgc	1	0.926	V\$OCT1_03
rs38420	A	14	-	aaattactccCTG AG gatt	0.809	0.772	V\$PAX2_01
rs38420	A	11	+	ttactcccTG AG Gattactgc	0.675	0.629	V\$PAX3_B
rs38420	A	13	-	aattactcCCTG A ggattact	0.771	0.633	V\$PAX3_B
rs38420	A	1	-	agg attactgctggttacaatttatTTATT	0.856	0.759	V\$PAX4_04
rs38420	A	2	-	gag gattactgctggttacaatttatTTAT	0.927	0.637	V\$PAX4_04
rs38420	A	4	-	ctg agg attactgctggttacaattTATTT	0.808	0.570	V\$PAX4_04
rs38420	A	5	-	cctg agg attactgctggttacaattTTATT	0.856	0.639	V\$PAX4_04
rs38420	A	6	-	ccctg agg attactgctggttacaattTTAT	0.927	0.596	V\$PAX4_04
rs38420	A	22	-	ttgatccaaattactcc ctga ggaTTACT	0.799	0.607	V\$PAX4_04
rs38420	G	1	-	ggg attactgctggttacaatttatTTATT	0.856	0.784	V\$PAX4_04
rs38420	G	2	-	ggg gattactgctggttacaatttatTTAT	0.927	0.692	V\$PAX4_04
rs38420	G	4	-	ctg ggg attactgctggttacaattTATTT	0.808	0.606	V\$PAX4_04

rs38420	G	5	-	cctg ggg attactgctggttacaatTTATT	0.856	0.647	V\$PAX4_04
rs38420	G	6	-	ccctg ggg attactgctggttacaTTTAT	0.927	0.650	V\$PAX4_04
rs38420	G	22	-	ttgatgccaaattactccctg ggga TTACT	0.799	0.607	V\$PAX4_04
rs38420	A	12	+	attacTCCCTg agg attactg	0.566	0.506	V\$PAX6_01
rs38420	A	8	+	ctcccTG AG Gattactgctgg	0.743	0.494	V\$PAX6_01
rs38420	A	2	+	gagg aTTACTgctggttaca	0.694	0.579	V\$PAX6_01
rs38420	A	1	+	agg atTACTGctggttacaat	0.603	0.480	V\$PAX6_01
rs38420	A	16	-	ccaaattactcCCTG Agg att	0.818	0.641	V\$PAX6_01
rs38420	G	12	+	attacTCCCTg ggg attactg	0.566	0.479	V\$PAX6_01
rs38420	G	2	+	gggga TTACTgctggttaca	0.694	0.569	V\$PAX6_01
rs38420	G	1	+	ggg atTACTGctggttacaat	0.603	0.478	V\$PAX6_01
rs38420	G	16	-	ccaaattactcCCTG Ggg att	0.540	0.511	V\$PAX6_01
rs38420	A	13	+	aattactcCCTG Agg	0.882	0.786	V\$PAX8_01
rs38420	G	13	+	aattactcCCTG Ggg	0.754	0.689	V\$PAX8_01
rs38420	A	4	+	CTG AG gattac	0.718	0.690	V\$PAX_Q6
rs38420	G	4	+	CTG Gg attac	0.899	0.787	V\$PAX_Q6
rs38420	A	27	+	ttcacttgatgcCAAATtactccctg agg	0.735	0.682	V\$PLZF_02
rs38420	A	25	-	cacttgatgccAATTActccctg agg at	0.735	0.652	V\$PLZF_02
rs38420	G	27	+	ttcacttgatgcCAAATtactccctg ggg	0.735	0.681	V\$PLZF_02
rs38420	G	25	-	cacttgatgccAATTActccctg ggg at	0.735	0.621	V\$PLZF_02
rs38420	A	23	+	cttgaTGCCAAattactccctg a	0.583	0.437	V\$PPARG_02
rs38420	A	10	+	tactcCCTG Agg attactgctgg	0.445	0.459	V\$PPARG_02
rs38420	A	10	-	tactccctg agg aTTACTgctgg	0.634	0.429	V\$PPARG_02
rs38420	A	23	-	cttgatgccaaatTACTCcttg a	0.517	0.408	V\$PPARG_02
rs38420	G	23	+	cttgaTGCCAAattactccctg g	0.583	0.431	V\$PPARG_02
rs38420	G	23	-	cttgatgccaaatTACTCcttg g	0.517	0.410	V\$PPARG_02
rs38420	G	5	+	cctG GGG Attactgc	0.783	0.732	V\$SPZ1_01
rs38420	A	15	-	caaattactCCCTG a	1	0.712	V\$SZF11_01
rs38420	G	5	+	cCTG GG Gattactgc	0.821	0.670	V\$SZF11_01
rs38420	G	15	-	caaattactCCCTG g	1	0.799	V\$SZF11_01
rs38420	A	12	-	attactccCTG AG	0.764	0.763	V\$TCF11_01
rs38420	G	2	+	G GGG Attactgctgg	0.952	0.701	V\$VDR_Q3

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs41303970	G	7	-	tctcCCG G GC	0.997	0.966	V\$AP2ALPHA_01
rs41303970	G	10	+	aggctcCCG G Cg	0.985	0.843	V\$AP2_Q6_01
rs41303970	G	2	+	c g gCGTTC	0.881	0.844	V\$BRCA_01
rs41303970	A	2	+	c a gCGTTC	0.881	0.831	V\$BRCA_01
rs41303970	A	6	-	ctccc a gCGTTCa	0.743	0.696	V\$COUP_DR1_Q6
rs41303970	G	3	-	cc g gcGTTCAggtcgcggctc	1	0.700	V\$DR3_Q4
rs41303970	A	3	-	cc a gcGTTCAggtcgcggctc	1	0.702	V\$DR3_Q4
rs41303970	G	12	-	tgaGGTCTcc g gcgttca	0.794	0.751	V\$ER_Q6
rs41303970	G	17	-	cctGGTGAggtctccc g gc	0.794	0.750	V\$ER_Q6
rs41303970	A	12	-	tgaGGTCTccc a gcgttca	0.794	0.753	V\$ER_Q6
rs41303970	G	10	-	aggtCTCCC g gc	0.8	0.738	V\$GABP_B
rs41303970	A	7	-	tctcCC A GCgttcagg	0.856	0.770	V\$HAND1E47_01
rs41303970	G	8	-	gtCTCCC g gc	1	0.901	V\$IK_Q5
rs41303970	A	8	-	gtCTCCC a gc	1	0.965	V\$IK_Q5
rs41303970	G	5	+	tccc g GCGTTc	0.910	0.878	V\$MYB_Q3
rs41303970	A	5	+	tccc a GCGTTc	0.910	0.878	V\$MYB_Q3
rs41303970	G	28	+	caccgcctccgcCTGGTgaggtctccc g g	0.821	0.591	V\$MYOGNF1_01
rs41303970	A	28	+	caccgcctccgcCTGGTgaggtctccc a g	0.821	0.591	V\$MYOGNF1_01
rs41303970	A	16	-	ctggtgaggtctCCC A Gcgttcaggtcgc	0.801	0.519	V\$MYOGNF1_01
rs41303970	A	17	-	cctggtgaggtcTCCC A gcgttcaggtcg	0.738	0.485	V\$MYOGNF1_01
rs41303970	G	17	+	cctgGTGAGgtctccc g gc	0.796	0.713	V\$PAX2_01
rs41303970	A	17	+	cctgGTGAGgtctccc a gc	0.796	0.691	V\$PAX2_01
rs41303970	A	7	-	tctccc a gCGTTCaggtcgcg	0.674	0.633	V\$PAX3_B
rs41303970	G	17	+	cctggTGAGGtctccc g gcgt	0.743	0.530	V\$PAX6_01
rs41303970	G	1	+	g gcgtTCAGGtcgcggctccg	0.818	0.533	V\$PAX6_01
rs41303970	G	10	-	aggctctccc g gCGTTCaggtc	0.659	0.508	V\$PAX6_01
rs41303970	A	17	+	cctggTGAGGtctccc a gcgt	0.743	0.528	V\$PAX6_01
rs41303970	A	1	+	a gcgtTCAGGtcgcggctccg	0.818	0.535	V\$PAX6_01

rs41303970	A	10	-	aggtctcccagCGTTCaggtc	0.659	0.532	V\$PAX6_01
rs41303970	G	3	+	CCGGCggtcag	0.718	0.610	V\$PAX_Q6
rs41303970	A	10	-	aggtctCCCAG	0.899	0.657	V\$PAX_Q6
rs41303970	A	13	+	gtgaggtctccCAGCGttca	0.649	0.550	V\$PPARA_01
rs41303970	G	19	+	cgcctGGTGAgttctcccggcgt	0.899	0.538	V\$PPARG_02
rs41303970	G	19	-	cgcctggtgaggtCTCCCggcgt	0.487	0.496	V\$PPARG_02
rs41303970	A	19	+	cgcctGGTGAgttctcccagcgt	0.899	0.538	V\$PPARG_02
rs41303970	A	19	-	cgcctggtgaggtCTCCCagcgt	0.487	0.496	V\$PPARG_02
rs41303970	A	20	-	ccgcctggtgaggTCTCCcagcg	0.731	0.421	V\$PPARG_02
rs41303970	A	5	-	tcCCAGCgt	0.796	0.783	V\$RFX_Q6
rs41303970	G	4	-	cCCGGCggtcaggt	0.943	0.738	V\$SP3_Q3
rs41303970	A	4	-	cCCAGCggtcaggt	0.924	0.730	V\$SP3_Q3
rs41303970	G	2	+	cggcgTTCAGgtc	0.904	0.798	V\$STAT_Q6
rs41303970	A	2	+	cagcgTTCAGgtc	0.904	0.798	V\$STAT_Q6
rs41303970	A	3	+	cCAGCGttcaggtcg	0.741	0.711	V\$SZF11_01
rs41303970	G	13	+	gTGAGGtctccggc	0.8	0.571	V\$TAXCREB_02
rs41303970	A	13	+	gTGAGGtctccagc	0.8	0.571	V\$TAXCREB_02
rs41303970	G	12	+	tgaGGTCTccc	0.777	0.767	V\$TBX5_01
rs41303970	A	12	+	tgaGGTCTccca	0.777	0.771	V\$TBX5_01
rs41303970	G	11	+	GAGGTctccggcgt	0.793	0.709	V\$VDR_Q3
rs41303970	G	12	+	tgaggtCTCCCgg	0.782	0.688	V\$ZF5_B
rs41303970	G	5	+	tcccggCGTTCag	0.840	0.718	V\$ZF5_B
rs41303970	A	12	+	tgaggtCTCCCag	0.782	0.735	V\$ZF5_B
rs41303970	A	5	+	tcccagCGTTCag	0.840	0.707	V\$ZF5_B

MicroRNA-binding sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	miRNA	Score	Energy
rs4270	T	8	-	CTGAAAA ^T GGATCAAACGTggag	hsa-miR-580	142.00	-12.34

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction	Forward Sequence	Core	Matrix	Transfac Matrix ID
-----	--------	----------	------------	------------------	------	--------	------------------------------------

			Strand		Match Score	Match Score	
rs4820599	A	11	-	ctgcgTGGGGaa	0.934	0.812	V\$AP2_Q6
rs4820599	G	10	-	tgctgtGGGGGac	0.992	0.858	V\$AP2_Q6
rs4820599	G	11	-	ctgcgTGGGGga	0.934	0.793	V\$AP2_Q6
rs4820599	A	10	-	tGCGTGgggaacg	0.698	0.787	V\$AP2_Q6_01
rs4820599	G	10	-	tGCGTGggggacg	0.698	0.793	V\$AP2_Q6_01
rs4820599	G	2	+	GGACGttt	0.8	0.677	V\$ATF6_01
rs4820599	A	2	+	gaacGTTT	0.889	0.843	V\$BRCA_01
rs4820599	A	2	-	GAAcGttt	0.881	0.830	V\$BRCA_01
rs4820599	G	2	+	ggaCGTTT	0.889	0.856	V\$BRCA_01
rs4820599	G	2	-	GGACGttt	0.844	0.682	V\$CADC_01
rs4820599	G	5	-	GGGGGacg	0.960	0.793	V\$CADC_01
rs4820599	A	10	-	tgctgtggGGAACgt	0.907	0.853	V\$CEBPA_01
rs4820599	A	10	+	tgctgtGGGAAC	0.989	0.946	V\$CEBP_Q3
rs4820599	G	2	+	gGACGTttgaggc	0.758	0.732	V\$COUP_DR1_Q6
rs4820599	A	11	+	ctgcGTGGGga	1	0.774	V\$EGR1_01
rs4820599	G	11	+	ctgcGTGGGgga	1	0.902	V\$EGR1_01
rs4820599	G	7	+	gtGGGGG	0.912	0.906	V\$ETF_Q6
rs4820599	A	5	-	ggGGAACg	0.937	0.881	V\$ETS_Q6
rs4820599	A	3	+	GGAAcgt	0.834	0.830	V\$HMGY_Q6
rs4820599	A	4	+	gggaCGTTTgag	0.792	0.791	V\$HNF4ALPHA_Q6
rs4820599	A	7	+	gtgGGGAACg	0.896	0.803	V\$IK_Q5
rs4820599	G	6	+	tggGGGACgt	0.903	0.836	V\$IK_Q5
rs4820599	A	5	-	GGGGAacgt	0.952	0.902	V\$LRF_Q2
rs4820599	G	4	-	GGGGAcgtt	0.952	0.943	V\$LRF_Q2
rs4820599	G	5	-	GGGGGacgt	1	0.946	V\$LRF_Q2
rs4820599	A	5	+	ggggaACGTTt	0.901	0.900	V\$MYB_Q3
rs4820599	A	2	-	gAACGTttgag	0.901	0.865	V\$MYB_Q3
rs4820599	G	5	+	gggggACGTTt	0.901	0.900	V\$MYB_Q3
rs4820599	A	19	+	cacatctctgcGTGGGgaacgtttgagg	0.752	0.523	V\$MYOGNF1_01
rs4820599	G	19	+	cacatctctgcGTGGGggacgtttgagg	0.752	0.523	V\$MYOGNF1_01

rs4820599	G	6	+	tgggggacgtttGAGGCactgatctgcag	0.641	0.482	V\$MYOGNF1_01
rs4820599	A	6	-	tggggaacgtTTGAGgcac	0.818	0.662	V\$PAX2_01
rs4820599	G	13	-	tcctgcgtggGGACgttt	0.833	0.661	V\$PAX2_01
rs4820599	A	10	+	tcgtgggGACGtttgaggc	0.674	0.714	V\$PAX3_B
rs4820599	A	16	-	atctcctgCGTGGggacgtt	0.815	0.667	V\$PAX3_B
rs4820599	G	10	+	tcgtgggGACGtttgaggc	0.710	0.739	V\$PAX3_B
rs4820599	G	16	-	atctcctgCGTGGggacgtt	0.815	0.667	V\$PAX3_B
rs4820599	A	5	-	ggggaacgtttgaggCACTGatctgcag	1	0.606	V\$PAX5_01
rs4820599	A	24	-	acgctcacatctcctGCGTGgggaacgt	0.802	0.686	V\$PAX5_01
rs4820599	G	5	-	gggggacgtttgaggCACTGatctgcag	1	0.599	V\$PAX5_01
rs4820599	G	24	-	acgctcacatctcctGCGTGgggacgt	0.802	0.686	V\$PAX5_01
rs4820599	A	18	+	acatcTCCTGcgtggggaacg	0.672	0.549	V\$PAX6_01
rs4820599	A	7	+	gtgggGACGtttgaggcact	0.659	0.589	V\$PAX6_01
rs4820599	A	19	-	cacatctcctgCGTGGggaac	0.722	0.605	V\$PAX6_01
rs4820599	G	18	+	acatcTCCTGcgtggggacg	0.672	0.581	V\$PAX6_01
rs4820599	G	7	+	gtgggGACGtttgaggcact	0.653	0.587	V\$PAX6_01
rs4820599	G	19	-	cacatctcctgCGTGGgggac	0.722	0.604	V\$PAX6_01
rs4820599	A	5	+	ggggaacgTTTGAgg	0.841	0.782	V\$PAX8_01
rs4820599	G	5	+	gggggacgTTTGAgg	0.841	0.782	V\$PAX8_01
rs4820599	A	1	-	aacgtTTGAGgc	0.900	0.846	V\$PBX1_03
rs4820599	G	1	-	gacgtTTGAGgc	0.900	0.846	V\$PBX1_03
rs4820599	A	13	+	tcctgcgtgggGACGtttg	0.600	0.531	V\$PPARA_01
rs4820599	A	1	+	aacgtttgaggCACTGatct	0.649	0.553	V\$PPARA_01
rs4820599	G	1	+	gacgtttgaggCACTGatct	0.649	0.553	V\$PPARA_01
rs4820599	G	2	-	ggacGTTTGaggcactgatc	0.750	0.542	V\$PPARA_01
rs4820599	G	5	+	gggGACGtttgaggcact	0.676	0.641	V\$PPARA_02
rs4820599	A	9	+	gcgtgGGGACgtttgaggcact	0.735	0.471	V\$PPARG_02
rs4820599	A	8	+	cgtggGACGtttgaggcactg	0.467	0.418	V\$PPARG_02
rs4820599	A	8	-	cgtggggaacgtTGAGGcactg	0.546	0.482	V\$PPARG_02
rs4820599	G	9	+	gcgtgGGGACgtttgaggcact	0.751	0.476	V\$PPARG_02
rs4820599	G	8	+	cgtggGGACGtttgaggcactg	0.487	0.424	V\$PPARG_02
rs4820599	G	8	-	cgtggggacgtTGAGGcactg	0.546	0.488	V\$PPARG_02

rs4820599	A	8	-	cgtGGGGA	0.8	0.846	V\$RBPJK_Q4
rs4820599	A	14	+	ctcctgcgtggGGAACgt	0.982	0.853	V\$RFX1_02
rs4820599	G	14	+	ctcctgcgtggGGACgt	0.792	0.716	V\$RFX1_02
rs4820599	A	5	-	ggGGAACgt	0.818	0.805	V\$RFX_Q6
rs4820599	G	8	+	cgtGGGGGacgtttg	0.998	0.834	V\$SPZ1_01
rs4820599	G	5	+	gggGACGtttgagg	0.798	0.765	V\$SPZ1_01
rs4820599	A	14	-	ctcctgCGTGGgga	0.947	0.861	V\$SREBP_Q6
rs4820599	G	14	-	ctcctgCGTGGggga	0.947	0.864	V\$SREBP_Q6
rs4820599	G	8	+	cgtgggGACGtttg	0.780	0.732	V\$TAXCREB_01
rs4820599	A	2	-	gaacgtttgAGGCAC	0.6	0.571	V\$TAXCREB_02
rs4820599	G	2	-	ggacgtttgAGGCAC	0.6	0.604	V\$TAXCREB_02
rs4820599	G	4	+	GGGGAcgtttgaggc	0.952	0.703	V\$VDR_Q3
rs4820599	G	7	-	gtgGGGGA	0.969	0.943	V\$WT1_Q6
rs4820599	A	11	-	ctGCGTGgggaac	0.849	0.658	V\$ZF5_B

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs5760489	G	6	+	ctCCCCtccag	1	0.802	V\$AP2_Q6
rs5760489	A	3	-	ccaCTCCA	0.6	0.728	V\$ATF6_01
rs5760489	G	3	-	ccgCTCCA	0.6	0.593	V\$ATF6_01
rs5760489	A	7	+	cctCCCA	0.648	0.697	V\$CADC_01
rs5760489	A	3	+	ccaCTCCA	0.706	0.799	V\$CADC_01
rs5760489	G	7	+	cctCCCC	0.648	0.697	V\$CADC_01
rs5760489	G	3	+	ccgCTCCA	0.706	0.747	V\$CADC_01
rs5760489	A	21	+	acccaacagccTCTCtcca	0.808	0.672	V\$DR3_Q4
rs5760489	G	21	+	acccaacagccTCTCtccg	0.808	0.687	V\$DR3_Q4
rs5760489	A	7	-	cctCCCA	1	0.765	V\$EGR1_01
rs5760489	G	7	-	cctCCCCtcca	0.863	0.698	V\$EGR1_01
rs5760489	G	11	-	ctctCCTCCgc	0.8	0.770	V\$GABP_B
rs5760489	A	2	-	caCTCAGTgcagcca	0.867	0.773	V\$HAND1E47_01
rs5760489	G	2	-	cgtCCTCAGTgcagcca	0.867	0.763	V\$HAND1E47_01

rs5760489	A	8	-	tcCTCCC a ct	1	0.963	V\$IK_Q5
rs5760489	G	8	-	tcCTCCC g ct	1	0.899	V\$IK_Q5
rs5760489	A	8	+	tcctCCC A ctccag	0.961	0.817	V\$KROX_Q6
rs5760489	A	11	-	ctctctccc a cTCCAGtcagccagcat	0.821	0.505	V\$MYOGNF1_01
rs5760489	A	17	-	aacagcctctccTCCC A ctccagtgcagc	0.738	0.507	V\$MYOGNF1_01
rs5760489	G	11	-	ctctctccc g cTCCAGtcagccagcat	0.821	0.518	V\$MYOGNF1_01
rs5760489	A	5	+	tcc C ACTCca	0.8	0.819	V\$NMX25_Q5
rs5760489	G	13	+	gcctctccTCCC G ctccagtgc	0.818	0.744	V\$PAX3_B
rs5760489	A	10	+	tctctcc C ACTCagtcagccagcat	0.813	0.778	V\$PAX5_01
rs5760489	A	5	+	tccc a ctCAGTGcagccagcattgtcc	1	0.715	V\$PAX5_01
rs5760489	A	12	-	cctctctccc a ctcCAGTGcagccagc	1	0.768	V\$PAX5_01
rs5760489	G	5	+	tccc g ctcCAGTGcagccagcattgtcc	1	0.716	V\$PAX5_01
rs5760489	G	12	-	cctctctccc g ctcCAGTGcagccagc	1	0.771	V\$PAX5_01
rs5760489	A	10	+	tctccTCCC A ctccagtgcag	0.559	0.586	V\$PAX6_01
rs5760489	G	10	+	tctccTCCC G ctccagtgcag	0.831	0.714	V\$PAX6_01
rs5760489	A	3	-	ccaCTCCAgtcag	0.779	0.697	V\$PAX6_Q2
rs5760489	A	8	-	tccTCCC A ctccag	0.861	0.684	V\$PAX6_Q2
rs5760489	G	3	-	cc g CTCCAgtcag	0.779	0.747	V\$PAX6_Q2
rs5760489	A	4	+	ccc a ctccAGTGCag	0.821	0.692	V\$PAX8_01
rs5760489	A	5	-	tcCC A CTccagtgc	0.844	0.789	V\$PAX8_01
rs5760489	G	5	-	tccc g cTCCAG	1	0.611	V\$PAX_Q6
rs5760489	G	6	+	ctccc G CTCCagtcagccagca	0.546	0.405	V\$PPARG_02
rs5760489	A	6	+	CTCCC a ct	0.8	0.838	V\$RBPJK_Q4
rs5760489	A	9	+	ctCCTCC c ac	0.971	0.907	V\$SP1_Q2_01
rs5760489	G	9	+	ctCCTCC c gc	0.971	0.899	V\$SP1_Q2_01
rs5760489	A	7	-	cCTCCC a ctccagt	0.793	0.752	V\$SP3_Q3
rs5760489	G	7	-	cCTCCC g ctccagt	0.793	0.723	V\$SP3_Q3
rs5760489	G	12	-	cCTCTCctccc g ct	0.755	0.730	V\$SP3_Q3
rs5760489	A	8	-	tcctccc A CTCCagt	0.784	0.735	V\$SPZ1_01
rs5760489	A	14	-	agcctctCCTCC c ac	1	0.867	V\$SPZ1_01
rs5760489	G	8	-	tcctccc G CTCCagt	0.827	0.770	V\$SPZ1_01
rs5760489	G	14	-	agcctctCCTCC c gc	1	0.868	V\$SPZ1_01

rs5760489	A	12	+	cctctCCTCCca	0.602	0.722	V\$SREBP_Q3
rs5760489	A	7	+	cctccCACTCca	0.914	0.858	V\$SREBP_Q3
rs5760489	A	7	+	cctcCCACTccagtg	0.945	0.949	V\$SREBP_Q6
rs5760489	G	8	+	tCCTCCcgc	1	0.929	V\$WT1_Q6
rs5760489	G	10	+	tctctCCCCTc	0.819	0.675	V\$ZF5_B

Transcription Factor Binding Sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	Core Match Score	Matrix Match Score	Transfac Matrix ID
rs6088660	C	5	+	TGATCtgg	0.6	0.728	V\$ATF6_01
rs6088660	T	5	+	TGATTtgg	0.6	0.728	V\$ATF6_01
rs6088660	T	6	+	ctgATTG	0.833	0.822	V\$BRCA_01
rs6088660	C	12	+	ccactctgaTCTGG	0.744	0.543	V\$CDPCR3_01
rs6088660	T	12	+	ccactctgaTTTGG	0.744	0.543	V\$CDPCR3_01
rs6088660	C	13	+	accACTCCtgatc	0.752	0.660	V\$CEBPGAMMA_Q6
rs6088660	T	13	+	accACTCCtgatt	0.752	0.674	V\$CEBPGAMMA_Q6
rs6088660	T	1	-	ttGGGCT	0.850	0.844	V\$DBP_Q6
rs6088660	C	15	+	ccaccactccTGATCtg	0.812	0.669	V\$DR4_Q2
rs6088660	C	16	+	gccaccactccTGATCtgg	0.826	0.756	V\$ER_Q6
rs6088660	C	10	-	actccTGATCt	0.751	0.758	V\$GATA_C
rs6088660	T	10	-	actccTGATTtgg	1	0.980	V\$GFI1_Q6
rs6088660	C	9	+	ctctgaTCTGGgctc	1	0.893	V\$HAND1E47_01
rs6088660	T	9	+	ctctgaTTTGGgctc	0.810	0.732	V\$HAND1E47_01
rs6088660	C	20	-	tctgccaccacTCCTGatctgggctgc	0.610	0.511	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	C	25	-	ggaactctgccACCACtctgatctggg	0.772	0.543	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	14	+	caccactctgaTTTGGgctcgcgatttc	0.718	0.568	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	13	+	accactctgatTTGGGctcgcgatttcg	0.899	0.515	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	12	+	ccactctgatTGGGCTcgcgatttcgt	0.819	0.506	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	20	-	tctgccaccacTCCTGatctgggctgc	0.610	0.514	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	25	-	ggaactctgccACCACtctgatctggg	0.772	0.543	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	28	-	tttggaaactctGCCACcactctgattt	0.852	0.494	V\$MYOGNF1_01
rs6088660	T	8	-	tcctgATTGggc	0.792	0.804	V\$OCT1_03

rs6088660	C	16	-	gccaccactcCTGATctgg	0.872	0.789	V\$PAX2_01
rs6088660	T	16	-	gccaccactcCTGATttgg	0.872	0.789	V\$PAX2_01
rs6088660	C	3	+	atctgggcTCGCGatttcgtt	0.809	0.710	V\$PAX3_B
rs6088660	T	3	+	atttgggcTCGCGatttcgtt	0.809	0.706	V\$PAX3_B
rs6088660	C	19	+	ctcgccacCACTCctgatctgggctcgc	0.813	0.605	V\$PAX5_01
rs6088660	T	19	+	ctcgccacCACTCctgatttgggctcgc	0.813	0.631	V\$PAX5_01
rs6088660	C	18	-	tcgccaccactCCTGAAtctgg	0.818	0.582	V\$PAX6_01
rs6088660	T	13	+	accacTCCTGatttgggctcg	0.672	0.477	V\$PAX6_01
rs6088660	T	6	+	ctgatTTGGGctcgcgatttc	0.590	0.527	V\$PAX6_01
rs6088660	T	18	-	tcgccaccactCCTGAAttgg	0.818	0.582	V\$PAX6_01
rs6088660	C	15	+	ccaccactCCTGAAtc	0.882	0.730	V\$PAX8_01
rs6088660	C	14	-	caCCAATcctgatct	0.844	0.817	V\$PAX8_01
rs6088660	T	15	+	ccaccactCCTGAAtt	0.882	0.736	V\$PAX8_01
rs6088660	T	14	-	caCCAATcctgattt	0.844	0.830	V\$PAX8_01
rs6088660	C	2	-	tctgggctcgcgATTTGgttcggaagct	0.735	0.562	V\$PLZF_02
rs6088660	T	2	-	tttgggctcgcgATTTGgttcggaagct	0.735	0.557	V\$PLZF_02
rs6088660	T	15	-	ccaccactcctgATTTGggctcgcgattt	0.735	0.566	V\$PLZF_02
rs6088660	C	5	-	tgatCTGGGctcgcgatttc	0.649	0.627	V\$PPARA_01
rs6088660	C	22	+	actctCGCCAccactcctgatct	0.583	0.429	V\$PPARG_02
rs6088660	C	9	+	ctcctGATCTgggctcgcgattt	0.538	0.434	V\$PPARG_02
rs6088660	T	22	+	actctCGCCAccactcctgattt	0.583	0.457	V\$PPARG_02
rs6088660	T	2	+	tttggGCTCGcgatttcgtccg	0.546	0.411	V\$PPARG_02
rs6088660	T	23	-	aactctcgccaccACTCctgatt	0.483	0.433	V\$PPARG_02
rs6088660	C	8	+	tcctgaTCTGGgctc	0.835	0.812	V\$SRF_C
rs6088660	T	8	+	tcctgaTTTGGgctc	0.866	0.828	V\$SRF_C
rs6088660	C	14	-	caccactcctgaTCTGGg	0.909	0.856	V\$SRF_Q4
rs6088660	T	14	-	caccactcctgaTTTGGg	0.957	0.879	V\$SRF_Q4
rs6088660	C	9	-	ctcctgaTCTGGgc	0.942	0.894	V\$SRF_Q6
rs6088660	T	9	-	ctcctgaTTTGGgc	0.989	0.919	V\$SRF_Q6
rs6088660	C	9	-	ctcctgATCTGGgctc	1	0.705	V\$TAL1BETAE47_01
rs6088660	C	2	+	tctgggCTCGCga	0.864	0.760	V\$ZF5_B
rs6088660	T	2	+	tttgggCTCGCga	0.864	0.760	V\$ZF5_B

MicroRNA-binding sites

SNP	Allele	Position	Prediction Strand	Forward Sequence	miRNA	Score	Energy
rs7674870	G	7	-	TCTCTG G CTATATTGCATAA	hsa-miR-9	140.00	-17.73

**Наборы транскрипционных факторов, участки связывания для которых
предсказаны с помощью биоинформатического инструмента atSNP
search (<http://atsnp.biostat.wisc.edu>)**

SNP ID	Аллель	Транскрипционный фактор (ТФ), связывающийся с SNP	Эффект ТФ на транскрипцию гена-мишени	P-уровень (SNP impact) ¹	P-уровень (аффинность к ТФ) ²
rs41303970 <i>GCLM</i>					
rs41303970	G*	SIN3A	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000008
rs41303970	G*	ELF1	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00002713
rs41303970	G*	E2F1	Активатор	0.00063277	0.0013193
rs41303970	G*	SPDEF	Активатор	0.001469	0.00539363
rs41303970	G*	PPARA	Дуальный	0.00118587	0.00992751
rs41303970	A	znf143	Активатор	0.00802439	0.00715183
rs3827715 <i>GCLM</i>					
rs3827715	T*	AP1	Активатор	0.00293176	0.00335889
rs3827715	C	XBP1	Активатор	0.00003069	0.00081675
rs3827715	C	MLX	Репрессор	0.00915411	0.00093065
rs3827715	C	HIF1A::ARNT	Активатор	0.00504025	0.00124462
rs3827715	C	HIF1A	Активатор	0.00012068	0.00137194
rs3827715	C	AHR::ARNT::HIF1A	Активатор	0.00412194	0.00148157
rs3827715	C	GRHL1	Активатор	0.00011298	0.00149854
rs3827715	C	HEY1	Репрессор	0.00014166	0.00150794
rs3827715	C	ETS	Активатор	0.00493036	0.00190569
rs3827715	C	MYC	Дуальный	0.00023904	0.00234251
rs3827715	C	MYC::MAX	Дуальный	0.00140315	0.00401597
rs3827715	C	CREB3L1	Активатор	0.00716135	0.00548545
rs3827715	C	CREB3L2	Активатор	0.0000825	0.00561675

rs3827715	C	HES7	Репрессор	0.00077804	0.00931655
rs2301022 <i>GCLM</i>					
rs2301022	T*	PDX1	Активатор	0.00066403	0.004476
rs2301022	T*	ELF3	Дуальный	0.00102824	0.0090783
rs2301022	T*	ZNF652	Репрессор	0.00062382	0.00947956
rs2301022	C	SPIC	Активатор	0.00003151	0.00106353
rs2301022	C	TP53	Активатор	0.00884307	0.00378427
rs2301022	C	E2F	Активатор	0.00063411	0.00379565
rs7517826 <i>GCLM</i>					
rs7517826	C	NFE2L1	Активатор	0.00000000	0.00000024
rs7517826	C	SOX17	Активатор	0.00008656	0.00023461
rs7517826	C	TGIF1	Репрессор	0.00030271	0.00210978
rs7517826	C	CREB1	Дуальный	0.00037614	0.00319809
rs7517826	C	BCL	Репрессор	0.0009077	0.00360475
rs7517826	C	MEIS1	Активатор	0.0007765	0.00391969
rs7517826	C	STAT4	Активатор	0.00036146	0.00438168
rs7517826	C	ESRRA	Активатор	0.00324337	0.00508248
rs7517826	C	MEIS2	Активатор	0.00528185	0.00566992
rs7517826	C	MEIS3	Неизвестно	0.00170313	0.00613075
rs7517826	C	PAX2	Активатор	0.00116767	0.00796219
rs7517826	C	IRF1	Активатор	0.00548667	0.00889233
rs7517826	A	CCDC6	Неизвестно	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000001
rs7517826	A	POU2F1	Активатор	0.00271389	0.00228069
rs7517826	A	HMGA1	Неизвестно	0.00419417	0.0033464
rs7517826	A	SOX14	Репрессор	0.00117687	0.00406735
rs7517826	A	ETS	Активатор	0.00182165	0.00436579
rs7517826	A	SOX21	Репрессор	0.0025525	0.00657245
rs7517826	A	SRY	Активатор	0.00109778	0.01077225

rs17883901 <i>GCLC</i>					
rs17883901	G	REST	Дуальный	0.00097532	0.00460551
rs17883901	G	SIX5	Активатор	0.00143693	0.00885429
rs17883901	G	CTCF	Репрессор	0.00371836	0.01011891
rs17883901	A	CEBPB	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000031
rs17883901	A	ESR1	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.0000009
rs17883901	A	AP1	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000122
rs17883901	A	NFE2L1	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000453
rs17883901	A	RXRG	Неизвестно	0.00149627	0.00188399
rs17883901	A	RORA	Активатор	0.00865425	0.00352615
rs17883901	A	CPHX	Неизвестно	0.00429468	0.00428358
rs17883901	A	PPARG::RXRA	Активатор	0.00320089	0.00438426
rs17883901	A	PPARG	Активатор	0.00381987	0.00447461
rs17883901	A	AP1	Активатор	0.00037872	0.00502544
rs17883901	A	JUND	Активатор	0.00140463	0.00597178
rs17883901	A	VDR	Активатор	0.00444783	0.00674023
rs17883901	A	JUN	Активатор	0.00501522	0.00743989
rs17883901	A	HLF	Активатор	0.0068464	0.00745564
rs17883901	A	CEBPB	Дуальный	0.00824535	0.00755512
rs17883901	A	CEBPD	Активатор	0.00170574	0.00797456
rs17883901	A	FOSL2	Активатор	0.00101641	0.00797862
rs17883901	A	HNF4A	Активатор	0.00147773	0.00835495
rs17883901	A	CREB1	Дуальный	0.00912143	0.00955513
rs17883901	A	HLF	Активатор	0.00500319	0.01033
rs636933 <i>GCLC</i>					
rs636933	G	ESRRA	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs636933	G	REST	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000001
rs636933	G	RAD21	Активатор	0.00003479	0.00065368

rs636933	G	EGR1	Активатор	0.0012378	0.00224434
rs636933	G	VDR	Активатор	0.00216706	0.00315262
rs636933	G	SIN3A	Репрессор	0.00562498	0.00844079
rs636933	G	GLI2	Дуальный	0.00331777	0.00866745
rs636933	A	PBX	Дуальный	0.00562263	0.0071141
rs636933	A	RHOXF1	Репрессор	0.00828817	0.00926763
rs636933	A	NFKB	Активатор	0.00235953	0.0096322
rs761142 <i>GCLC</i>					
rs761142	A	YY1	Дуальный	0.0016596	0.00234753
rs761142	A	HOXB6	Неизвестно	0.00038426	0.00275678
rs761142	A	CEBPA	Активатор	0.00191313	0.00881561
rs761142	C	HNF4A	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00002893
rs761142	C	E2F	Активатор	0.00362704	0.00320512
rs761142	C	NRF1	Активатор	0.00545849	0.00378918
rs761142	C	SOX14	Репрессор	0.00158949	0.00608772
rs761142	C	REST	Дуальный	0.00028291	0.00635676
rs648595 <i>GCLC</i>					
rs648595	T*	AP1	Активатор	0.00021314	0.00061688
rs648595	G	HES1	Активатор	0.00054581	0.00177254
rs648595	G	TFCP2	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00298368
rs648595	G	Klf1	Активатор	0.00075863	0.0039168
rs648595	G	ZSCAN4	Активатор	0.00176124	0.00468854
rs648595	G	E2F	Активатор	0.0066623	0.00642362
rs648595	G	KLF4	Активатор	0.00172451	0.00762738
rs648595	G	SP3	Дуальный	0.0026447	0.00877507
rs606548 <i>GCLC</i>					
rs606548	C	WT1	Неизвестно	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000038
rs606548	C	YY1	Дуальный	0.00000004	0.00000115

rs606548	C	ATF3	Дуальный	0.00001536	0.00002455
rs606548	C	MYC	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00003182
rs606548	C	TCF3	Дуальный	0.00004663	0.00015253
rs606548	C	TCF4	Активатор	0.00015372	0.00108915
rs606548	C	MESP1	Активатор	0.00009192	0.00168894
rs606548	C	BHLHE41	Репрессор	0.00010395	0.00196477
rs606548	C	BHLHE40	Дуальный	0.0054027	0.00237336
rs606548	C	TFCP2	Активатор	0.00126683	0.00262335
rs606548	C	USF2	Активатор	0.00306264	0.00323042
rs606548	C	REST	Дуальный	0.00111942	0.00323336
rs606548	C	ASCL2	Активатор	0.00058096	0.00337564
rs606548	C	MYCN	Активатор	0.0004143	0.00368425
rs606548	C	MNT	Дуальный	0.00106269	0.00405737
rs606548	C	TFAP2	Активатор	0.00023057	0.00472683
rs606548	C	EGR3	Неизвестно	0.00505679	0.00484729
rs606548	C	REST	Дуальный	0.00092302	0.00558022
rs606548	C	EGR1	Активатор	0.00030378	0.00558286
rs606548	C	ARNTL	Репрессор	0.00120014	0.00571248
rs606548	C	SIN3A	Репрессор	0.00156588	0.00576975
rs606548	C	Myog	Активатор	0.0037058	0.00579294
rs606548	C	Tcf12	Активатор	0.00430389	0.00594296
rs606548	C	EBOX	Активатор	0.00615049	0.00598713
rs606548	C	MXI1	Репрессор	0.00233995	0.00609672
rs606548	C	TFCP2	Активатор	0.00475418	0.00633846
rs606548	C	ZEB1	Дуальный	0.00635082	0.00666924
rs606548	C	Myod1	Активатор	0.00845936	0.00669435
rs606548	C	EGR4	Неизвестно	0.00878922	0.0067055
rs606548	C	ARNT	Активатор	0.0025482	0.00724873

rs606548	C	MLXIPL	Репрессор	0.00195068	0.00759103
rs606548	C	MAX	Дуальный	0.00046763	0.00823346
rs606548	C	TBX5	Активатор	0.000035	0.00863614
rs606548	C	TAL1	Активатор	0.00376022	0.00882408
rs606548	C	HES5	Репрессор	0.00389931	0.00907627
rs606548	C	MYF6	Активатор	0.00280248	0.01058168
rs606548	T*	CTCF	Репрессор	0.0058023	0.00655383
rs606548	T*	RAD21	Активатор	0.00554529	0.00759339
rs12524494 <i>GCLC</i>					
rs12524494	A	HOXC12	Активатор	0.00200257	0.00688448
rs12524494	A	MYEF2	Репрессор	0.00406146	0.00754157
rs12524494	G*	SRY	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00009106
rs12524494	G*	HSFY2	Активатор	0.00012279	0.00122658
rs12524494	G*	SPDEF	Активатор	0.00054293	0.00207513
rs12524494	G*	PRDM1	Репрессор	0.00542797	0.00930715
rs12524494	G*	NFAT	Активатор	0.00137282	0.00979334
rs12524494	G*	IRF1	Активатор	0.00191116	0.00981276
rs1801310 <i>GSS</i>					
rs1801310	A	TLX2	Активатор	0.0014153	0.00263248
rs1801310	A	GCM	Неизвестно	0.00022372	0.00858308
rs1801310	G	REST	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000008
rs1801310	G	CREB1	Дуальный	0.00000008	0.00000003
rs1801310	G	SIN3A	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000031
rs1801310	G	PAX4	Репрессор	0.00000016	0.00002521
rs1801310	G	ATF6	Активатор	0.00961523	0.00390895
rs1801310	G	SIN3A	Репрессор	0.00759046	0.00872657
rs1801310	G	CTCF	Репрессор	0.00295456	0.00944941
rs1801310	G	CREB1	Дуальный	0.00302781	0.01021329

rs1801310	G	ZIC1	Репрессор	0.00887099	0.01048468
rs13041792 GSS					
rs13041792	G	RAR	Дуальный	0.00150372	0.00118836
rs13041792	G	RARG	Активатор	0.00018808	0.00270213
rs13041792	G	ESRRA	Активатор	0.00102912	0.00366824
rs13041792	G	ESRRG	Активатор	0.00289579	0.00378847
rs13041792	G	ESRRB	Дуальный	0.00504356	0.00504684
rs13041792	G	SP2	Репрессор	0.00224543	0.00627048
rs13041792	G	SP1	Активатор	0.00161328	0.0063069
rs13041792	G	NR3C1	Активатор	0.00305799	0.00658576
rs13041792	A	FOXO1	Активатор	0.00006174	0.00438122
rs13041792	A	SMAD2::SMAD3::SMAD4	Активатор	0.00060569	0.00606931
rs13041792	A	PRDM1	Репрессор	0.00711087	0.00655635
rs13041792	A	NANOG	Дуальный	0.00852187	0.00745445
rs13041792	A	FOXJ2	Активатор	0.00835531	0.01037232
rs13041792	A	NFAT	Активатор	0.00508683	0.01044947
rs6088660 GSS					
rs6088660	C	NRF1	Активатор	0.00419316	0.00548957
rs6088660	C	HMG3	Неизвестно	0.00204861	0.00648375
rs6088660	C	ZNF143	Активатор	0.00537881	0.01062897
rs6088660	T	GFI1	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000002
rs6088660	T	TATA	Неизвестно	0.0009176	0.00250948
rs6088660	T	SRF	Активатор	0.00173638	0.0044898
rs6088660	T	TFCP2	Активатор	0.00630162	0.00884764
rs2551715 GSR					
rs2551715	T	SMARCA5	Неизвестно	0.00053716	0.00888774
rs2551715	C	ZNF143	Активатор	0.00048677	0.00332873
rs2551715	C	SIX5	Активатор	0.00065073	0.00344987

rs4820599 <i>GGT1</i>					
rs4820599	A	SPI1	Активатор	0.00188046	0.00445676
rs4820599	G	CHD2	Активатор	0.00002495	0.0000006
rs4820599	G	OVOL2	Репрессор	0.00000649	0.00102794
rs4820599	G	HINFP	Активатор	0.00396811	0.00162813
rs4820599	G	SP2	Репрессор	0.00488197	0.00353455
rs4820599	G	WT1	Неизвестно	0.00038079	0.00432507
rs4820599	G	GLIS3	Дуальный	0.00063739	0.00451941
rs4820599	G	TEAD2	Активатор	0.00120476	0.00558323
rs4820599	G	EGR4	Неизвестно	0.00847967	0.00684969
rs4820599	G	SP4	Дуальный	0.00102406	0.00933312
rs4820599	G	BHLHE40	Дуальный	0.00211326	0.00962968
rs4820599	G	E2F1	Активатор	0.00759391	0.01080929
rs4820599	G	ATF1	Активатор	0.00881056	0.01097613
rs5760489 <i>GGT1</i>					
rs5760489	A	EGR1	Активатор	0.00110854	0.00194333
rs5760489	A	EGR3	Неизвестно	0.00140761	0.00253327
rs5760489	A	NKX2-8	Неизвестно	0.00329434	0.00254347
rs5760489	A	SP4	Дуальный	0.00125388	0.00305367
rs5760489	A	SREBF1	Активатор	0.00013495	0.00342924
rs5760489	A	IRF	Неизвестно	0.0002595	0.00438503
rs5760489	A	NKX3-2	Репрессор	0.00333681	0.0061124
rs5760489	A	EP300	Активатор	0.00151764	0.00775895
rs5760489	A	Nkx2-5	Неизвестно	0.0090939	0.00811622
rs5760489	G	YY1	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000001
rs5760489	G	ELF1	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000018
rs5760489	G	POU2F2	Активатор	0.00000474	0.00000086
rs5760489	G	PAX4	Репрессор	0.00001019	0.00002282

rs5760489	G	PAX5	Активатор	0.00054897	0.00623322
rs5760489	G	CCNT2	Активатор	0.00109885	0.00625654
rs5760489	G	E2F1	Активатор	0.00137845	0.00911717
rs5760489	G	TATA	Неизвестно	0.00736649	0.01075739
rs5751909 <i>GGT1</i>					
rs5751909	G	RAD21	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000001
rs5751909	G	ZBTB7A	Репрессор	0.00005191	0.00128949
rs5751909	G	HEY1	Репрессор	0.00011989	0.00440705
rs5751909	G	MYC	Дуальный	0.00116072	0.00494513
rs5751909	G	Arnt	Активатор	0.00446536	0.00520923
rs5751909	G	ZNF354C	Дуальный	0.00328271	0.00555223
rs5751909	G	ARNT	Активатор	0.00982324	0.00631212
rs5751909	G	CTCF	Репрессор	0.00102005	0.00673261
rs5751909	G	HEY2	Активатор	0.00191942	0.00785444
rs5751909	G	EP300	Активатор	0.00153882	0.00804281
rs5751909	G	AHR::ARNT	Активатор	0.00663424	0.00856262
rs5751909	G	HES7	Репрессор	0.00146478	0.00929556
rs5751909	G	HIF1A::ARNT	Активатор	0.00716658	0.00957069
rs5751909	A	RHOXF1	Репрессор	0.00139645	0.00440232
rs5751909	A	FOXA	Активатор	0.00477625	0.00786435
rs5760492 <i>GGT1</i>					
rs5760492	G	REST	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs5760492	G	PPARA	Дуальный	0.00000119	0.0000042
rs5760492	G	PLAG1	Активатор	0.000926	0.00424102
rs5760492	G	TFAP2A	Дуальный	0.00170018	0.00434307
rs5760492	G	PAX5	Активатор	0.00079436	0.0050742
rs5760492	G	ZNF143	Активатор	0.00538527	0.00631872
rs5760492	G	RAD21	Активатор	0.00210589	0.00650645

rs5760492	G	CTCFL	Активатор	0.00104095	0.00698242
rs5760492	G	Atoh1	Дуальный	0.00802988	0.00781175
rs5760492	G	PLAG1	Активатор	0.00039821	0.00987956
rs5760492	G	AP1	Активатор	0.00179423	0.01061769
rs5760492	G	ZNF589	Репрессор	0.00167666	0.01092335
rs5760492	A	PAX	Неизвестно	0.00263306	0.00987668
rs2267073 GGT5					
rs2267073	T	CTCFL	Активатор	0.00015548	0.00187184
rs2267073	T	MYC	Дуальный	0.00386892	0.00888281
rs2267073	T	Stat5a::Stat5b	Активатор	0.00889589	0.01092437
rs2267073	C	HOXA5	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000421
rs2267073	C	GLI	Активатор	0.00052695	0.00190505
rs2267073	C	HOXA5	Активатор	0.00240937	0.00234349
rs2267073	C	ELF1	Дуальный	0.00682556	0.00453796
rs2267073	C	ELF3	Дуальный	0.00095289	0.00540823
rs2267073	C	SEF1	Неизвестно	0.00218545	0.00894193
rs2267073	C	TCF12	Активатор	0.00527995	0.01057291
rs8140505 GGT5					
rs8140505	G	ETV5	Активатор	0.00291156	0.00102443
rs8140505	G	ETV3	Репрессор	0.00035618	0.00113535
rs8140505	G	ETV4	Активатор	0.001741	0.00159783
rs8140505	G	GABPA	Активатор	0.00086628	0.00391729
rs8140505	G	ETV1	Активатор	0.00872426	0.00425841
rs8140505	G	ELK3	Дуальный	0.00257797	0.00493163
rs8140505	G	FEV	Репрессор	0.00233748	0.00626969
rs8140505	G	ELK1	Активатор	0.00494883	0.00661081
rs8140505	G	ELK4	Активатор	0.0027832	0.00665747
rs8140505	G	ERG	Активатор	0.00133868	0.00781425

rs8140505	G	FLI1	Активатор	0.00786604	0.00856928
rs8140505	A	TBX5	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000006
rs8140505	A	PAX4	Репрессор	0.00000032	0.00002678
rs8140505	A	ELF1	Дуальный	0.00051449	0.0010269
rs8140505	A	PAX5	Активатор	0.00010665	0.00150118
rs8140505	A	KLF4	Активатор	0.00084909	0.00208977
rs8140505	A	TATA	Неизвестно	0.00111679	0.00266266
rs8140505	A	AHR::ARNT	Активатор	0.00003872	0.00279749
rs8140505	A	KLF7	Активатор	0.00131405	0.00414109
rs8140505	A	SREBF1	Активатор	0.00087507	0.00428959
rs8140505	A	TBX15	Репрессор	0.00537901	0.00505076
rs8140505	A	EGR1	Активатор	0.00095642	0.00601118
rs8140505	A	TBX20	Дуальный	0.0008725	0.00759504
rs8140505	A	ZEB1	Дуальный	0.00715966	0.00824065
rs8140505	A	HEY2	Активатор	0.001489	0.01040356
rs2275984 GGT5					
rs2275984	T	CEBP	Активатор	0.00088097	0.00207236
rs2275984	T	NFIC	Активатор	0.00529811	0.00433249
rs2275984	T	ZBTB7A	Репрессор	0.00313291	0.00547078
rs2275984	T	RXRA	Активатор	0.00249148	0.0066144
rs2275984	T	TCF12	Активатор	0.00518443	0.00697231
rs2275984	T	ESRRG	Активатор	0.00834433	0.00915335
rs2275984	C*	ELF1	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	BCL	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	ETS	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	RAD21	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	REST	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	SMC3	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$

rs2275984	C*	RAD21	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	CTCF	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs2275984	C*	POU2F2	Активатор	0.00000474	0.00000169
rs2275984	C*	YY1	Дуальный	0.00001996	0.00043275
rs2275984	C*	ESRRA	Активатор	0.0002361	0.00057663
rs2275984	C*	EP300	Активатор	0.00024969	0.00153412
rs2275984	C*	E2F1	Активатор	0.00287757	0.00363635
rs2275984	C*	EGR1	Активатор	0.00174573	0.00364955
rs2275984	C*	E2F	Активатор	0.0088221	0.00727085
rs2275984	C*	EGR2	Активатор	0.00325506	0.00814174
rs2275984	C*	SMC3	Активатор	0.0084278	0.01050288
rs11657054 GGT6					
rs11657054	G	RAD21	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000001
rs11657054	G	NFE2	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000025
rs11657054	G	ETS	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000032
rs11657054	G	BCL	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000045
rs11657054	G	MYC	Дуальный	0.00001922	0.00002593
rs11657054	G	YY1	Дуальный	0.00080725	0.00111611
rs11657054	G	HNF4	Активатор	0.00162848	0.00121861
rs11657054	G	HEY2	Активатор	0.00163714	0.00147953
rs11657054	G	MLX	Репрессор	0.00159529	0.00301359
rs11657054	G	MNT	Дуальный	0.00247262	0.00395627
rs11657054	G	NRF1	Активатор	0.0064943	0.0055178
rs11657054	G	USF1	Активатор	0.00151966	0.00579057
rs11657054	G	BHLHE40	Дуальный	0.00474048	0.00614261
rs11657054	G	CLOCK	Активатор	0.00817756	0.00630766
rs11657054	G	BHLHE41	Репрессор	0.00248365	0.00685709
rs11657054	A	NR1H4	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000002

rs11657054	A	HINFP	Активатор	0.00030505	0.00143158
rs11657054	A	FOXP1	Репрессор	0.00035916	0.00421888
rs6119534 <i>GGT7</i>					
rs6119534	C	BCL	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000015
rs6119534	C	NFE2	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.0000002
rs6119534	C	MYC	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.0000004
rs6119534	C	YY1	Дуальный	0.00000594	0.00000091
rs6119534	C	SIN3A	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000221
rs6119534	C	CHD2	Активатор	0.00001599	0.00001589
rs6119534	C	CTCF	Репрессор	0.00008033	0.00033952
rs6119534	C	MZF1	Дуальный	0.00022484	0.00034306
rs6119534	C	E2F1	Активатор	0.00061261	0.00167946
rs6119534	C	EP300	Активатор	0.00415337	0.00941647
rs6119534	C	TFAP2A	Дуальный	0.00352178	0.01081979
rs6119534	T*	TBX20	Дуальный	0.00032883	0.00364006
rs6119534	T*	ATF6	Активатор	0.00961523	0.00390895
rs6119534	T*	NR2C2	Активатор	0.00082144	0.0047468
rs6119534	T*	NKX2-5	Неизвестно	0.00097439	0.00743501
rs6119534	T*	EGR4	Неизвестно	0.00136875	0.00751927
rs6119534	T*	SREBF1	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00823896
rs6119534	T*	ATF1	Активатор	0.00971052	0.00974911
rs6119534	T*	EGR2	Активатор	0.00674331	0.01029866
rs6119534	T*	RUNX3	Активатор	0.00935514	0.01037777
rs11546155 <i>GGT7</i>					
rs11546155	G	REST	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	$<1 \times 10^{-8}$
rs11546155	G	SIN3A	Репрессор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000003
rs11546155	G	MYC	Дуальный	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000033
rs11546155	G	SRF	Активатор	0.00011282	0.00084001

rs11546155	G	E2F1	Активатор	0.00125294	0.00253765
rs11546155	G	BHLHE40	Дуальный	0.00194928	0.00590474
rs11546155	G	TATA	Неизвестно	0.0061654	0.01051131
rs11546155	A	PPARG	Активатор	0.00049525	0.0008574
rs11546155	A	BRCA1	Активатор	0.00168154	0.00524121
rs11546155	A	SOX2	Дуальный	0.00417166	0.0059114
rs11546155	A	BACH2	Дуальный	0.00157306	0.00733458
rs38420 <i>GGCT</i>					
rs38420	G	NFKB	Активатор	0.00153788	0.00519657
rs38420	G	BCL6B	Активатор	0.00067747	0.0065948
rs4270 <i>GGCT</i>					
rs4270	T	AP1	Активатор	$<1 \times 10^{-8}$	0.00000386
rs4270	T	TATA	Неизвестно	0.00053287	0.00205832
rs4270	T	YY1	Дуальный	0.00084406	0.00250803
rs4270	T	MAX	Дуальный	0.00056952	0.00506532
rs4270	T	RORA	Активатор	0.00090967	0.00706708
rs4270	T	YY1	Дуальный	0.00324511	0.00746371
rs4270	T	NFE2L2	Активатор	0.00637882	0.00806724
rs4270	T	NANOG	Дуальный	0.00075581	0.00818595
rs4270	T	BCL	Репрессор	0.00977297	0.00853333
rs4270	T	SRF	Активатор	0.00368566	0.00946516
rs4270	G	IKZF2	Дуальный	0.00008088	0.00047148
rs4270	C	SPDEF	Активатор	0.0000757	0.00244421
rs4270	C	MYB	Активатор	0.00077391	0.00346384
rs4270	C	NRF1	Активатор	0.00016673	0.00351022
rs4270	C	MYBL2	Дуальный	0.00174097	0.00489544
rs4270	C	OTX1	Активатор	0.00919996	0.00494224
rs4270	C	EP300	Активатор	0.00043785	0.00534365

rs4270	C	MYBL1	Активатор	0.00331751	0.00572644
rs4270	C	RAD21	Активатор	0.00159881	0.00590612
rs4270	C	SPDEF	Активатор	0.00571213	0.00646097
rs4270	G	SIX4	Дуальный	0.00109842	0.00676528
rs4270	G	EP300	Активатор	0.00171818	0.00761329
rs4270	C	ETV1	Активатор	0.00925965	0.00768137
rs4270	G	RAD21	Активатор	0.00449063	0.00786458
rs4270	C	MYBL1	Активатор	0.00205669	0.00843348
rs4270	C	ELK1	Активатор	0.00109496	0.00863942
rs4270	C	OTX1	Активатор	0.00698475	0.00910899
rs4270	C	TATA	Неизвестно	0.00249106	0.00945551
rs4270	C	MYBL1	Активатор	0.00098987	0.01011722
rs4270	G	TFAP2B	Дуальный	0.00120954	0.01043046
rs6462210 GGCT					
rs6462210	C	PAX5	Активатор	0.00117467	0.00223217
rs6462210	C	IRF6	Неизвестно	0.00605844	0.00407336
rs6462210	C	ATF3	Дуальный	0.00171556	0.00657882
rs6462210	T	TAL1::GATA1	Активатор	0.00033794	0.0016826
rs6462210	T	NKX3-1	Репрессор	0.00419156	0.00802944
* Аллели, которые показали ассоциации с повышенным риском острого или хронического панкреатита. Серая заливка указывает на то, что SNP может представлять собой известную мишень для предсказанного ТФ (данные интернет-ресурса Harmonizome, https://amp.pharm.mssm.edu/Harmonizome/). ¹ P-уровень значимости, отражающие степень влияния SNP на связывающую способность ТФ; ²P-уровень значимости аффинности связывания ТФ с участком SNP при наличии соответствующего аллеля.					