

## **Влияние генетических факторов на риск возникновения и особенности течения острого алкогольного панкреатита**

Ю.С.ВИННИК, О.В.ПЕРВОВА, Д.В.ЧЕРДАНЦЕВ, Н.М.ТИТОВА

### **Influence of the genetic factors on the risk of the disease and characteristics of the course of the acute alcohol pancreatitis**

Yu.S.VINNIK, O.V.PERVOVA, D.V.CHERDANCEV, N.M.TITOVA

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого  
Сибирский Федеральный университет

Проведен анализ распределения полиморфных вариантов гена катионного трипсиногена (PRSS1), генов глутатион-S-трансфераз M1 (GSTM1) и T1 (GSTT1) в группе больных острым алкогольным панкреатитом (49 человек) в сравнении с группой здоровых доноров (69 человек). В популяции г. Красноярска наличие мутации гена GSTM1 в условиях алкогольной агрессии явилось причиной острого панкреатита у 51% пациентов. У 50% и 41,6% больных с «нулевыми» генотипами GSTM1 и GSTT1, соответственно, после приема алкоголя сформировался деструктивный панкреатит. При сочетанных мутациях генов GSTM1 и GSTT1 наблюдается тотальное поражение поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки. У пациентов с нулевыми генотипами GSTM1 и GSTT1 острый алкогольный панкреатит сопровождается перестройкой основных внутриклеточных метаболических процессов.

*Ключевые слова: алкогольный панкреатит, генетические факторы*

The analysis was made about distribution of polymorphous variants of the gene of the cation tripsinogen (PRSS1) and genes of glutathione-S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1). This research was held according to the group of people, who have the disease of alcohol pancreatitis (49 people). This group of people was compared with donors (69 people). The gene mutation which exists under the condition of alcohol aggression was the reason of appearing the acute pancreatitis. In Krasnoyarsk 51% of people have the gene of alcohol aggression, which causes the existence of the acute pancreatitis. Destructive pancreatitis was made after an patient's alcohol ingestion. This comprised 50% and 41,6 % of ill people, who have a "neutral" genotype. When there is a mutation of genes GSTM1 And GSTT1, overall affection of the pancreatic gland begins. If patients have a "neutral" genotype GSTM1, GSTT1 and have the acute alcohol pancreatitis, the alteration of cellcolous metabolic process begins.

*Key words: alcohol pancreatitis, genetic factors*

Одно из наиболее современных направлений изучения острого панкреатита – исследование факторов генетической предрасположенности к тяжелым формам заболевания [3, 5, 7, 9, 11, 13, 14]. Известно, что употребление алкоголя у одних людей может вызывать легкую форму заболевания, у других – тяжелую. Причем, как правило, сам факт возникновения острого панкреатита, также как и его тяжесть не зависят от количества принятого алкоголя. Это позволяет предположить существование генетически детерминированных особенностей организма, участвующих в метаболизме этанола и других ксенобиотиков. Отсутствие или функциональная недостаточность ферментов детоксикации в ряде случаев может спровоцировать развитие острого алкогольного панкреатита в ответ даже на небольшую алкогольную нагрузку [2, 8, 12, 15, 19]. Особый интерес представляет исследование генетических механизмов инициации и прогрессирования воспалительно-деструктивных процессов в поджелудочной железе. Не исключено, что генотипирование больных алкогольным острым панкреатитом позволит установить истинную причину заболевания и прогнозировать тяжесть течения патологического процесса.

Цель исследования: разработать систему прогноза, оценивающую риск возникновения, характер течения и исход деструктивного панкреатита алкогольной этиологии на основании идентификации генов, задействованных в его патогенезе.

#### **Материалы и методы**

Работа выполнена на кафедре общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, молекулярно-генетические исследования проведены на кафедре биохимии и физиологии человека и животных Сибирского федерального университета. В группу сравнения вошли 69 здоровых доноров, исследуемую группу составили 49 больных острым панкреатитом алкогольной этиологии. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз острого алкогольного панкреатита устанавливался на основании анамнеза, данных объективного обследования, лабораторных и инструментальных методов.

В момент поступления состояние всех больных соответствовало средней степени тяжести.

Молекулярно-генетический анализ осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом амплификаторе «Mastercyclergradient» («Eppendorf», Germany). Детекцию полиморфизма генов *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом ПЦР методом Иващенко (2001). Мутацию R122H в гене *PRSS1* и мутацию N34S в гене *SPINK1* определяли с помощью ПЦР-ПДРФ-анализа с рестрикторами *BstFNI* («Сибэнзим») и *TspR1* («New England BioLab»), соответственно. Анализ мутаций гена *CFTR* проводили с помощью диагностического набора «CF8» («ДНК-лаборатория») на 8 наиболее распространенных мутаций (del21 kb, ΔF508, ΔI507, 1677delTA, 2143delT, 2184insA, 394delTT, 3821 delT). Визуализацию результатов осуществляли электрофоретически в 3% агарозном геле (для генов глутатион-S-трансферазы, *PRSS1* и *SPINK1*) и в 7% полиакриламидном геле для гена *CFTR* с окраской бромистым этидием. Расчет аллелей и генотипов проводили по уравнению Харди-Вайнеберга. В качестве критерия – является ли изучаемый признак фактором риска заболевания? – использовали отношение шансов.

### Результаты и их обсуждение

Генотипирование среди здоровых лиц осуществляли для выявления характерного для исследуемого региона генетического фона, который, как известно, отличается значительной вариабельностью в зависимости от географо-этнических условий.

Исследовались гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков – глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTT1*), где в качестве полиморфных вариантов выявлялись их протяженные делеции, ферментов поджелудочной железы - катионного трипсиногена (*PRSS1*) и его R122H мутация, ингибитора трипсиногена (*SPINK1*) с мутацией N34S и ген трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) с 8 наиболее распространенными мутациями.

При наличии мутаций в генах, кодирующих синтез глутатион-S-трансферазы происходит блокирование реакций, сдерживающих активацию трипсина, в результате чего осуществляется избыточная активация каскада панкреатических ферментов, что может приводить к деструкции поджелудочной железы. При «нулевых» генотипах *GSTM1* (*GSTM1* 0/0) и *GSTT1* (*GSTT1* 0/0) снижается эффективность глутатион-зависимой системы биотрансформации в защите метаболической системы от повреждающего воздействия активных форм кислорода, процессов липопероксидации и других патогенных факторов паренхимы поджелудочной железы, что повышает риск развития панкреатита [1, 4, 6, 10, 15]. Делеционный вариант гена *GSTM1* обуславливает многие метаболические нарушения и, по некоторым данным, может являться фактором риска для развития панкреатита. В отношении других генов глутатион-S-трансферазы в ассоциации

с панкреатитом исследований пока практически не проводилось.

Мутации гена *CFTR* реализуются на клеточном уровне недостаточной гидратацией и защелачиванием первичного секрета экзокринных желез, увеличением его вязкости. Увеличение концентрации гликопротеидов в панкреатическом секрете приводит к затруднению его экскреции по протокам и нарушению транспорта зимогенных гранул через апикальную мембрану, что, в свою очередь, ведет к интрапанкреатической активации энзимов и самоперивариванию железы [16, 17, 18, 20, 21]. С генотипами, вызывающими потерю функции *CFTR* связывают также и развитие ферментативной панкреатической недостаточности.

В результате исследования полиморфного варианта гена катионного трипсиногена в группе больных острым алкогольным панкреатитом мутантный аллель гена был зафиксирован у двух пациентов, что составило 4,08%. Оба обнаруженных варианта оказались гетерозиготами R/H, так как только один из аллелей содержал замену R122H. В группе сравнения ни одного случая похожей мутации не выявлено.

При амплификации *GSTM1* и *GSTT1* в случае нормальных вариантов генов (гомо- и гетерозиготы) наблюдали соответствующие фрагменты: 219 п. н. – для *GSTM1* (с внутренним контролем 187 п. н.) и 459 п. н. – для *GSTT1* (с внутренним контролем 190 п. н.) /рис. 1, 2/.

При протяженных делециях (0/0-генотип) амплифицированные фрагменты не выявлялись.

Проведенные исследования показали, что частота гомозиготных делеционных вариантов генов среди здоровых и больных алкогольным панкреатитом, проживающих на территории г. Красноярска и его окрестностей составила 29,7% для *GSTM1* и 16,9% – для *GSTT1*.

При сравнительной оценке тяжести состояния в группе больных острым алкогольным панкреатитом было установлено, что из 49 пациентов, деструктивные формы заболевания развились у 12, что составило 24,5%, отечная форма заболевания была зарегистрирована у 37 (75,5%) пациентов. При этом среди больных с деструктивными формами заболевания у 10 (83,3%) было выявлено тотальное поражение поджелудочной железы с обширным вовлечением в воспалительный процесс забрюшинной клетчатки, у двух пациентов имелось субтотальное (8,3%) и очаговое (8,3%) поражение органа.

Необходимо отметить, что 8 (66,7%) больных с деструктивным панкреатитом имели различные варианты полиморфизма исследуемых генов: у 6 (50%) пациентов были выявлены «нулевые» генотипы *GSTM1*, а гомозиготный делеционный вариант гена *GSTT1* верифицирован у 5 (41,6%) пациентов. Кроме того, у двух больных с тотальным поражением поджелудочной железы было зафиксировано по одной мутации генов катионного трипсиногена и регулятора муковисцидоза;

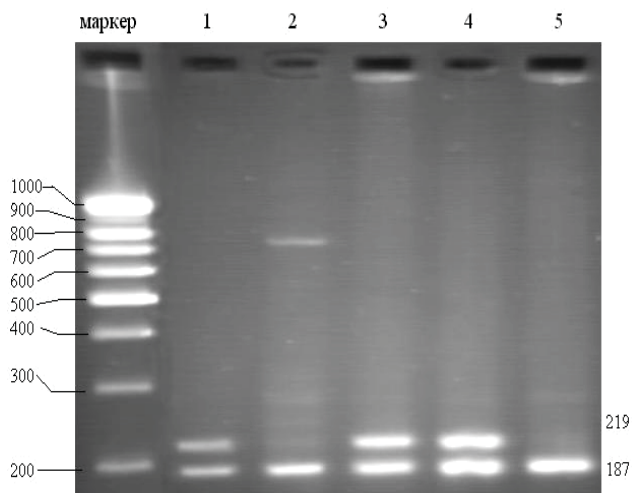


Рис. 1. Электрофореграмма ПЦР продуктов генов GSTM1 и CYP1A1: маркеры 1, 3, 4 - нормальные аллели GSTM1; 5 - генотип GSTM1 0/0.

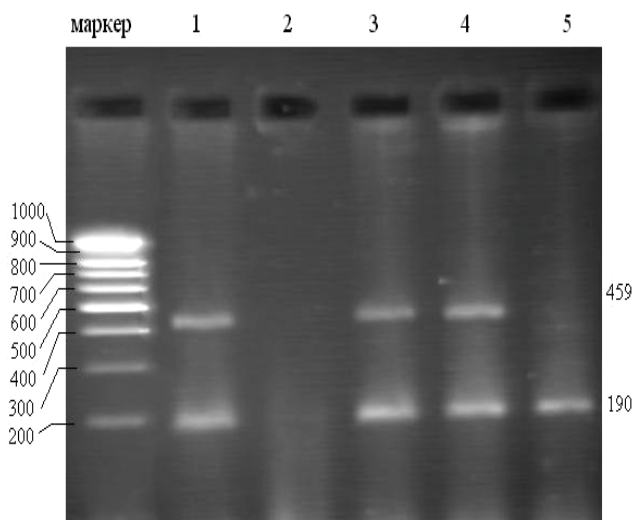


Рис. 2. Электрофореграмма ПЦР продуктов генов GSTT1 и CYP1A1: маркеры 1, 3, 4 - нормальные аллели GSTT1; 5 - генотип GSTT1 0/0, 2 - отрицательный контроль.

частота таких мутаций составила – 8,33%. Обращает также внимание, что у 3 из 12 больных панкреонекрозом алкогольной этиологии обнаружены полиморфные варианты сразу двух генов – GSTT1 и GSTM1. У этих больных наблюдалось наиболее тяжелое течение заболевания с выраженной клиникой эндотоксикоза. Среди больных отечной формой алкогольного панкреатита сочетанных мутаций генов биотрансформации ксенобиотиков не выявлено. У всех пациентов с двойными мутациями диагностировано тотальное поражение поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки; 2 больных (66,7%) умерли в течение 10 суток с момента госпитализации.

Особый интерес представляет изучение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ иммунокомпетентных клеток при различных генотипах ферментов

системы биотрансформации ксенобиотиков, поскольку фенотипические проявления делеционных вариантов остаются мало изученными.

В результате исследования уровней активности НАД- и НАДН-зависимых дегидрогеназ иммунокомпетентных клеток в группе больных острым алкогольным панкреатитом было выявлено статистически значимое снижение уровней ГЗФДГ, НАДМДГ, НАДИЦДГ, повышение активности НАДЛДГ, НАДФМДГ, НАДГДГ, НАДНЛДГ, НАДНГДГ и ГР по сравнению с аналогичными показателями здоровых доноров (рис. 3).

Результаты определения энзиматической активности при различных генотипах GSTM1 и GSTT1 генов в группе здоровых и больных острым панкреатите представлены в таблицах 1 и 2.

В случае «нулевых генотипов» GSTM1 и GSTT1 генов в группе сравнения обнаружено статистически значимое снижение активности НАДГДГ и достоверное повышение активности НАДФГДГ. Кроме того, проведенные исследования выявили, что в зависимости от варианта полиморфизма генов глутатион-S-трансферазы, уровень активности фермента глицерол-3-фосфатдегидрогеназы отличается разнонаправленными изменениями по сравнению с величиной этого фермента при нормальном генотипе. Так, при GSTM1 0 зафиксировано повышение активности ГЗФДГ, а при GSTT1 0 - уменьшение.

По-видимому, различные генотипы глутатион-S-трансфераз ассоциированы с определенными особенностями осуществления энергетических внутриклеточных процессов: противоположное направление интенсивности субстратного потока из цикла трикарбоновых кислот на обмен аминокислот в случае НАД- и НАДФ-зависимых глицеролдегидрогеназ.

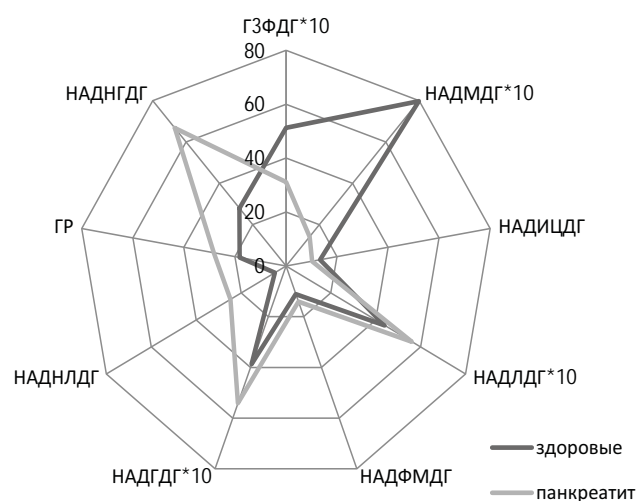


Рис. 3. Достоверные различия уровней активности дегидрогеназ у здоровых и больных острым панкреатитом (для наглядности некоторые значения активности умножены на 10).

По-разному изменяется активность НАДМДГ в группах здоровых доноров и больных острым панкреатитом в зависимости от варианта генотипа: при нулевых генотипах GSTM1 в группе сравнения и GSTT1 – в группе больных панкреатитом наблюдается увеличение активности фермента, а при GSTT1 0 контрольной группы и GSTM1 0 панкреатита – снижение. Такие данные свидетельствуют о различных направлениях потоков восстановленных эквивалентов (НАДН+Н+) в дыхательную цепь митохондрий (табл. 1, 2) в зависимости от генотипа.

У здоровых доноров при нулевых делециях GSTM1 и GSTT1 наблюдается снижение активности

НАДНЛДГ в сравнении с нормальными генотипами. В группе пациентов острым панкреатитом активность этого фермента отличается при разных вариантах мутаций: при нулевой гомозиготной мутации гена GSTT1 активность НАДНЛДГ снижается, а при нулевом генотипе GSTM1 достоверно возрастает относительно показателей больных этой же группы с неизменными генотипами. Указанные закономерности свидетельствуют о доминировании процессов глюконеогенеза при развитии острого панкреатита, ассоциированного с нулевым генотипом GSTM1.

В случаях делеционных мутаций GSTM1 и GSTT1 генов активность глутатионредуктазы повы-

Таблица 2

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов при различных генотипах GSTM1 и GSTT1 генов у больных панкреатитом**

Ферменты	GSTM1 (Е на10 <sup>4</sup> клеток)		GSTT1(Е на10 <sup>4</sup> клеток)	
	+/, +/0	0/0	+/, +/0	0/0
Г6ФДГ	5,61±1,05 <sup>2</sup>	6,86±1,65 <sup>2</sup>	5,23±0,73	9,19±2,71
Г3ФДГ	3,12±1,64 <sup>2</sup>	2,82±1,55 <sup>2</sup>	2,93±1,42 <sup>1,2</sup>	3,29±1,74 <sup>1,2</sup>
НАДЛДГ	4,41±2,89 <sup>2</sup>	8,2±3,60 <sup>2</sup>	3,46±1,40 <sup>2</sup>	14,82±8,4
НАДНЛДГ	15,24±3,95 <sup>1</sup>	43,33±13,40 <sup>1</sup>	32,17±9,8 <sup>1</sup>	1,48±1,32 <sup>1</sup>
НАДФМДГ	14,72±6,56 <sup>2</sup>	11,4±4,67 <sup>2</sup>	8,79±3,68	31,29±3,58
НАДМДГ	1,82±0,23 <sup>1,2</sup>	0,71±0,70 <sup>1,2</sup>	0,64±0,55 <sup>1</sup>	4,68±2,93 <sup>1</sup>
НАДФНМДГ	104,09±8,67 <sup>2</sup>	115,9±14,35 <sup>2</sup>	111,43±8,9 <sup>2</sup>	97,44±14,18 <sup>2</sup>
НАДФГДГ	10,93±6,58 <sup>2</sup>	31,44±6,46 <sup>2</sup>	14,36±6,44 <sup>2</sup>	34,8±26,42 <sup>2</sup>
НАДФНГДГ	101,29±20,50 <sup>2</sup>	96,96±20,19 <sup>2</sup>	90,37±11,11	135,01±55,10
НАДГДГ	4,37±2,34 <sup>2</sup>	7,74±4,88 <sup>2</sup>	5,27±2,51	7,01±6,15
НАДФИЦДГ	40,2±9,83	75,12±22,95	51,1±11,21 <sup>2</sup>	61,64±31,90 <sup>2</sup>
НАДИЦДГ	8,3±4,962	14,62±4,58 <sup>2</sup>	8,96±2,58	17,17±13,83
ГР	26,97±2,64 <sup>2</sup>	32,48±1,62 <sup>2</sup>	23,93±4,14	45,92±6,05

Примечание: <sup>1</sup> – достоверные различия между группами 0/0 и +/, +/0 по критерию Манна-Уитни, p<0,01; <sup>2</sup> – достоверные различия между группами 0/0 и +/, +/0 по критерию Стьюдента, p<0,01

Таблица 1

**Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ лимфоцитов при различных генотипах GSTM1 и GSTT1 в группе здоровых доноров**

Ферменты	GSTM1 (Е на10 <sup>4</sup> клеток)		GSTT1 (Е на10 <sup>4</sup> клеток)	
	+/, +/0	0/0	+/, +/0	0/0
Г6ФДГ	6,83±1,03 <sup>2</sup>	5,39±0,26 <sup>2</sup>	6,44±1,05 <sup>2</sup>	4,4±0,62 <sup>2</sup>
Г3ФДГ	3,06±1,22 <sup>1,2</sup>	8,37±50 <sup>1,2</sup>	4,83±0,46 <sup>1,2</sup>	3,16±0,55 <sup>1,2</sup>
НАДЛДГ	4,03±2,10 <sup>2</sup>	5,89±2,86 <sup>2</sup>	2,47±1,16	8,8±4,20 <sup>1</sup>
НАДНЛДГ	6,48±2,35 <sup>1,2</sup>	1,97±0,90 <sup>1,2</sup>	5,8±1,27 <sup>1,2</sup>	3,49±0,65 <sup>1,2</sup>
НАДФМДГ	10,33±2,42 <sup>2</sup>	14,06±4,28 <sup>2</sup>	13,51±2,35 <sup>2</sup>	7,23±4,01 <sup>2</sup>
НАДМДГ	7,01±1,04 <sup>1,2</sup>	9,87±1,52 <sup>1,2</sup>	9,77±3,21 <sup>1</sup>	2,85±2,67 <sup>1</sup>
НАДФНМДГ	55,91±11,01 <sup>2</sup>	79,72±21,23 <sup>2</sup>	69,9±5,16 <sup>2</sup>	48,62±2,35 <sup>2</sup>
НАДФГДГ	18,32±2,85 <sup>1,2</sup>	25,74±1,57 <sup>1,2</sup>	12,14±2,29 <sup>1</sup>	37,19±3,86 <sup>1</sup>
НАДФНГДГ	48,7±7,22 <sup>2</sup>	79,92±12,31 <sup>2</sup>	57,68±5,24	58,05±5,97
НАДГДГ	4,53±1,310 <sup>1,2</sup>	2,21±0,43 <sup>1,2</sup>	4,38±0,22 <sup>1,2</sup>	2,64±0,68 <sup>1,2</sup>
НАДНГДГ	23,51±1,79 <sup>2</sup>	34,59±2,66 <sup>2</sup>	27,82±5,26 <sup>2</sup>	24,6±0,99 <sup>2</sup>
НАДФИЦДГ	42,93±4,67 <sup>2</sup>	71,4±6,20 <sup>2</sup>	57,28±11,68 <sup>2</sup>	39,14±2,96 <sup>2</sup>
НАДИЦДГ	14,91±3,30 <sup>2</sup>	9,67±4,12 <sup>2</sup>	13,49±3,62 <sup>2</sup>	13,17±3,43 <sup>2</sup>
ГР	19,56±8,75 <sup>2</sup>	17,17±8,51 <sup>2</sup>	25,23±7,50	8,13±2,50

Примечание: <sup>1</sup> – достоверные различия между группами 0/0 и +/, +/0 по критерию Манна-Уитни, p<0,01; <sup>2</sup> – достоверные различия между группами 0/0 и +/, +/0 по критерию Стьюдента, p<0,01.



шалась до  $32,48 \pm 1,62$  и  $45,92 \pm 6,05$  Е на  $10^4$  клеток, соответственно, при этом при различных генотипах GSTM1 гена активность этого фермента была достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями группы сравнения. Это указывает на то, что у больных острым панкреатитом с «нулевым» генотипом глутатион-S-трансфераз происходит индуцирование глутатион-опосредованной антиоксидантной защиты иммунокомпетентных клеток, тогда как в норме ее активность снижена (табл. 2).

Полученные результаты позволяют предположить, что развитие алкогольного панкреатита при различных генотипах GSTM1 и GSTT1 генов сопровождается различной перестройкой основных внутриклеточных процессов. Так, в случае делеции по GSTM1, за счет ингибирования НАДМДГ и активирования НАДНЛДГ, устанавливается доминирование процессов пластического обмена. При GSTT1 0-панкреатите преобладают энергетические процессы – за счет повышения активности НАДМДГ и снижения НАДНЛДГ. Учитывая важность системы глутатион-S-трансферазы в биотрансформации ксенобиотиков, можно полагать, что роль генетических факторов, осуществляющих регуляцию взаимодействия организма с внешней средой, так называемых генов «внешней среды», и самих средовых факторов достаточно значима в этиологии острого панкреатита алкогольной этиологии.

Таким образом, на развитие деструктивных форм алкогольного панкреатита определенное влияние оказывают генетические факторы. Особое значение в развитии этого заболевания принадлежит делеционным

вариантам генов, ответственных за синтез глутатион-S-трансферазы M1 и T1, отсутствие которых приводит к нарушению биотрансформации ксенобиотиков в результате чего, вероятно, происходит накопление промежуточных высокотоксичных метаболитов, обладающих повреждающим воздействием на клетки поджелудочной железы. Ассоциации острого алкогольного панкреатита с мутациями других исследуемых генов не выявлено.

### Заключение

В патогенезе острого панкреатита определенное место принадлежит молекулярно-генетическим факторам. В популяции Красноярского региона патогномичным для острого панкреатита является делеционный вариант гена GSTM1, а гены GSTT1, PRSS1, SPINK1 и CFRT создают генетический фон. Наличие мутации гена GSTM1 в условиях алкогольной агрессии явилось причиной острого панкреатита у 51% пациентов. У 50% и 41,6% больных с «нулевыми» генотипами GSTM1 и GSTT1, соответственно, после приема алкоголя сформировался деструктивный панкреатит. При сочетанных мутациях этих генов наблюдается тотальное поражение поджелудочной железы и брюшинной клетчатки. У пациентов с нулевыми генотипами GSTM1 и GSTT1 острый алкогольный панкреатит сопровождается перестройкой основных внутриклеточных метаболических процессов. При делеции по GSTM1 за счет ингибирования НАДМДГ и активирования НАДНЛДГ доминируют процессы пластического обмена, а при GSTT1 – преобладают энергетические процессы.

### Список литературы

1. Баранов В.С. Генетические основы предрасположенности к некоторым частым мультифакториальным заболеваниям. Мед. генетика 2004; 3: 102-112.
2. Баранов В.С. Геномика и молекулярная медицина. Молекуляр. биология 2004; 1: 110-117.
3. Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия. Молекуляр. биология 2000; 4: 684-695.
4. Баранов А.С. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предуктивную медицину). СПб.: Интермедика 2000; 271.
5. Гармонов С.Ю. и др. Аналитические методы исследования генетического полиморфизма организма человека. / Вопр. биол. и фармац. химии 2004; 1: 3-19.
6. Грек О.Р. и др. Влияние гипоксического стресса на метаболизм ксенобиотиков и активность некоторых изоформ цитохрома P-450. Эксперим. и клинич. фармакология 2001; 4: 42-44.
7. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: Спец. лит. 1997; 287.
8. Вавилин В.А. и др. Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с предрасположенностью к бронхиальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. Генетика 2001; 1: 107-111.
9. Кулинский В.И. Активные формы кислорода и оксидативная модификация макромолекул: польза, вред и защита. Сорос. образов. журн. 1999; 1: 3-7.
10. Маев И.В., Говорун В.М. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2004; 3: 13-21.
11. Маев И.В. Наследственные болезни поджелудочной железы. Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2002; 4: 20-27.
12. Маркова Е.В. и др. Генетико-биохимические особенности глутатион-S-трансферазы у больных острым панкреатитом. Эксперим. и клинич. гастроэнтерология 2004; 1: 113-114.
13. Маркова Е.В. и др. Значение полиморфизма генов PRSS1, GSTM1 и GSTT1 при остром панкреатите. Мед. генетика 2004; 8: 388-391.

14. Шангареева З.А. и др. Анализ полиморфизма генов, участвующих в метаболизме этанола, у лиц с алкогольной болезнью печени. Мед. генетика 2003; 11: 485-490.
15. Шангареева З.А., Викторова Т.В. Влияние генетических и внешнесредовых факторов на формирование алкогольной болезни печени. Мед. генетика 2004; 5: 210-219.
16. Amann S.T. et al. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins. Gut. 2001; 48; 4: 542-547.
17. Chen J.M., Ferec C. Molecular basis of hereditary pancreatitis. Eur. J. Hum. Genet. 2000; 8; 7: 473-479.
18. Chen J.M. et al. CGC-to-CAT gene conversion-like event resulting in the R122H mutation in the cationic trypsinogen gene and its implication in the genotyping of pancreatitis. J. Med. Genet. 2000; 37; 11: 36. 427.
19. Chen J.M. et al. Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis. J. Med. Genet. 2000; 37; 1: 67-69.
20. Truninger K. et al. Genetic aspects of chronic pancreatitis: insights into aetiopathogenesis and clinical implications. Swiss Med. Wkly. 2001; 131: 565-574.
21. Maréchal C. Le et al. Discrimination of three mutational events that result in a disruption of the R122 primary autolysis site of the human cationic trypsinogen (PRSSI) by denaturing high performance liquid chromatography. BMC Genet. 2001; 2: 19. 445.

Поступила 26.06.2010 г.

### Информация об авторах

1. Винник Юрий Семенович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: olga-pervova@mail.ru
2. Первова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: olga-pervova@mail.ru
3. Черданцев Дмитрий Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии им. профессора А.М.Дыхно Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, e-mail: olga-pervova@mail.ru
4. Титова Надежда Митрофановна – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и физиологии животных тканей Сибирского Федерального университета, e-mail: olga-pervova@mail.ru