

Т.А. ДЖАРКЕНОВ¹, С.К. САХАНОВА¹, М.Н. ЖУМАБАЕВ¹,
С.Т. ЗАИРОВА², М.М. МУКУШЕВ¹, К.Ж. НУРМАНОВ¹



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА, ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β , ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-10 НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова¹, г. Актобе,
Военный институт Сил воздушной обороны имени
дважды Героя Советского Союза Т.Я. Бегельдинова², г. Актобе,
Республика Казахстан

Цель. Изучить связь полиморфизмов (rs1800629) гена фактора некроза опухоли альфа, (rs16944) гена интерлейкина-1 β , (rs1800795) гена интерлейкина-6, (rs1800896) гена интерлейкина-10 с развитием острого панкреатита в казахской популяции.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из периферической крови 96 неродственных больных острым панкреатитом (44 мужчины и 52 женщины казахской национальности). Оценка тяжести заболевания строилась на анализе клинико-лабораторных критериев. В контрольную группу вошли 108 (64 мужчины и 44 женщины) неродственных добровольца казахской национальности. Генотипирование полиморфизмов (rs1800629) гена TNF- 308 G / A, (rs16944) гена IL-1 β 511 C/T, (rs1800795) гена IL-6 174 G/C, (rs1800896) гена IL-10 1082 A/G проводилось методом ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Генотипы исследуемых полиморфизмов в контрольной группе находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга ($p > 0,05$). Анализ ассоциации исследуемых генотипов с риском развития заболевания установил, что гомозиготный генотип -308A/A TNF- 308 был связан с повышенным риском развития острого панкреатита (OR=10,557, 95% CI 0,561-198,681; $p=0,033$). Существенных отличий в распределении генотипов (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 между больными острым панкреатитом и контрольными субъектами не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Субъекты, несущие генотип -308A/A TNF- α , имеют повышенный риск развития острого панкреатита в казахской популяции.

Ключевые слова: острый панкреатит, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-10, генетический полиморфизм

Objective. To study the relationship of polymorphisms (rs1800629) of the tumor necrosis factor alpha gene, (rs16944) of the interleukin-1 gene, (rs1800795) of the interleukin-6 gene, (rs1800896) of the interleukin-10 gene with the development of acute pancreatitis in the Kazakh population.

Methods. The material for the study was DNA samples isolated from the peripheral blood of 96 unrelated patients with acute pancreatitis (44 men and 52 women) of Kazakh nationality. The assessment of the severity of the disease was based on the analysis of clinical and laboratory criteria. The control group included 108 (64 men and 44 women) unrelated Kazakh volunteers. Genotyping of polymorphisms (rs1800629) of the TNF- α -308 G/A gene, (rs16944) of the IL-1 β -511 C/T gene, (rs1800795) of the IL-6 -174 G/C gene, (rs1800896) of the IL-10 -1082 gene A/G was carried out by real-time PCR.

Results. The genotypes of the studied polymorphisms in the control group were in accordance with the Hardy–Weinberg distribution ($p>0,05$). An analysis of the association of the studied genotypes with the risk of developing the disease found that the homozygous genotype -308A/A TNF- α -308 was associated with an increased risk of developing acute pancreatitis (OR=10,557, 95% CI 0,561-198,681; $p=0,033$). There were no significant differences in the distribution of genotypes (rs16944) of the IL-1 β gene, (rs1800795) of the IL-6 gene, (rs1800896) of the IL-10 gene between patients with acute pancreatitis and control subjects ($p>0,05$).

Conclusion. Subjects carrying the -308A/A TNF- α , genotype have an increased risk of developing acute pancreatitis in the Kazakh population.

Keywords: acute pancreatitis, tumour necrosis factor, Interleukin-1 β , Interleukin-6, Interleukin-10, genetic polymorphism



Научная новизна статьи

Впервые изучена связь между полиморфизмами генов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10 и острым панкреатитом в казахской популяции. Установлено, что гомозиготный генотип А/А фактора некроза опухоли альфа (rs1800629) связан с повышенным риском развития острого панкреатита как тяжелой, так и легкой формы и дает новое понимание роли фактора некроза опухоли альфа в возникновении острого панкреатита у лиц казахской национальности. Идентификация однонуклеотидных полиморфизмов фактора некроза опухоли альфа играет важную роль в ранней диагностике и прогнозе клинического течения острого панкреатита.

What this paper adds

For the first time, the relationship between polymorphisms of the genes of tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10 and acute pancreatitis in the Kazakh population has been studied. It has been established that the homozygous A/A genotype of tumor necrosis factor alpha (rs1800629) is associated with an increased risk of developing acute pancreatitis, both severe and mild, and provides a new understanding of the role of tumor necrosis factor alpha in the occurrence of acute pancreatitis in people of Kazakh nationality. Identification of single nucleotide polymorphisms (SNP) of tumor necrosis factor alpha plays an important role in the early diagnosis and prognosis of the clinical course of acute pancreatitis.

Введение

Основными причинами, которые обуславливают высокую летальность и частоту осложнений острого панкреатита (ОП) у пациентов, являются неправильная оценка тяжести заболевания и его прогноза, которые следует идентифицировать на ранней стадии. Для прогнозирования клинических исходов заболевания применяют ряд многофакторных систем оценки с использованием общих клинических, лабораторных и визуализирующих показателей тяжести ОП. Ограничения этих систем оценки общеизвестны и включают громоздкость расчетов и задержку во времени, что побуждает исследователей искать единственный параметр, который мог бы точно предсказать клинический исход. Наряду с наиболее частыми причинами, вызывающими ОП (камни в желчных протоках и злоупотребление алкоголем), важную роль играют генетические факторы провоспалительных и регуляторных цитокинов, которые связаны с восприимчивостью и тяжестью заболевания [1]. Однонуклеотидные полиморфизмы цитокинов не только влияют на экспрессию генов, но и на подверженность ОП, его прогрессирование, тяжесть клинического течения и результатам лечения [2-4]. Генетическое тестирование, вероятно, сыграет решающую роль в ранней диагностике и прогнозе клинического течения ОП. Значительные генетические различия в распределении полиморфизмов генов цитокинов, способствующие наблюдаемым различиям в частоте заболеваний, отмечены по этнической и географической принадлежности, а результаты ассоциативных исследований, проведенных в одной этнической группе, могут не относиться к другим национальностям. Ранее о взаимосвязи полиморфизмов генов цитокинов с развитием ОП в казахской популяции не сообщалось. Поэтому мы провели исследование типа «случай-контроль» с целью изучения

связи полиморфизмов (rs1800629) гена фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), (rs16944) гена интерлейкина-1 β (IL-1), (rs1800795) гена интерлейкина-6 (IL-6), (rs1800896) гена интерлейкина-10 (IL-10) с развитием ОП в казахской популяции.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили образцы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенные из периферической крови 96 неродственных больных ОП (44 мужчины и 52 женщины казахской национальности) находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении больницы скорой медицинской помощи города Актобе в период с марта 2019 года по октябрь 2021 года. Диагноз ОП был верифицирован с учетом классификации Атланта-92 и ее последующего пересмотра. Углубленная оценка тяжести заболевания строилась на анализе клинико-лабораторных критериев, составляющих структуру интегральных шкал APACHE II и Ranson. 15 (15.6%) пациентов имели тяжелый ОП с признаками стойкого синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

В контрольную группу вошли 108 (64 мужчины и 44 женщины) неродственных добровольцев казахской национальности являющихся в основном донорами крови. Критерии исключения были следующими: генетические отношения с другими субъектами настоящего исследования, возраст моложе 18 лет и беременность. Средний возраст больных составил 49,69 \pm 13,94 года, здоровых лиц – 40,85 \pm 11,99 года. Использовались общеклинические, лабораторные и визуализирующие (ультразвуковые исследования, магнитно-резонансная томография поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия, лапароскопия) методы ис-

следований. В подробные клинические данные включены также индекс массы тела (ИМТ), употребление алкоголя, курение табака, которые были собраны с помощью самостоятельно разработанных анкет. Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Научная работа была одобрена биоэтическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова (Актобе, Казахстан) и проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 года.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анализа. Выделение геномной ДНК из периферической крови исследуемых проводилось с использованием комплектов реагентов «ДНК-Кровь-М-100» компании ООО «ТестГен» (Россия). Принцип используемого в наборе метода основан на обратимом связывании нуклеиновых кислот на поверхности магнитных частиц. Генотипирование полиморфизмов (rs1800629) гена TNF- α 308 G / A, (rs16944) гена IL-1 β 511 C/T, (rs1800795) гена IL-6 174 G/C, (rs1800896) гена IL-10 1082 A/G проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе ДТ-прайм (ДНК-технологии, Россия) с использованием коммерческих наборов реактивов ООО «ТестГен» (Россия) методом флуоресцентной детекции на основе

разрушаемых олигонуклеотидных зондов с использованием синтетических аналогов олигонуклеотидов.

Статистика

Частоты аллелей и генотипов рассчитывали прямым подсчетом. Наблюдаемые и ожидаемые частоты сравнивались с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) для проверки равновесия Харди-Вайнберга (HWE). Для расчета использовался онлайн-калькулятор HWE (<https://wpcalc.com/en/equival-hardy-weinberg/>). Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов с риском развития и течения ОП использовали критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Все расчеты проводились с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Dell Technologies, Техас, США). Уровень статистической значимости принимали при $p < 0,05$.

Результаты

Демографические показатели и характеристика образа жизни исследуемых представлены в таблице 1. Среди пациентов с ОП было достоверно больше лиц старше 60 лет ($p = 0,002$) и употребляющих алкоголь ($p < 0,001$).

Распределение генотипов (rs 1800629) гена TNF- α 308, (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена

Таблица 1
Демографические показатели и характеристика образа жизни пациентов с острым панкреатитом (n=96) и контрольных субъектов (n=108)

Характеристика исследуемых	Острый панкреатит, n (%)	Контроль, n (%)	2 test	P value
Пол				
Муж,	44 (45,8)	64 (59,3)		
Жен,	52 (54,2)	44 (40,7)	3,677	0,056
Возраст (лет)				
≤60	77 (80,2)	102 (94,4)		
>60	19 (19,8)	6 (5,6)	9,579	0.002
Индекс массы тела				
≤25	36 (37,5)	51 (47,2)		
>25	60 (62,5)	57 (52,8)	1,964	0,162
Табакокурение				
Нет	79 (82,3)	91 (84,3)		
Да	17 (17,7)	17 (15,7)	0,142	0,707
Употребление алкоголя				
Нет	74 (77,1)	101 (93,5)		
Да	22 (22,9)	7 (6,5)	11,257	<0.001
Острый панкреатит				
Легкий	81 (84,4)	-		
Тяжелый	15 (15,6)	-		
Этиология				
Билиарный	51 (53,1)	-		
Алкогольный	19 (19,8)	-		
Травматический	2 (2,1)	-		
Идиопатический	24 (25,0)	-		

Таблица 2

Распределение генотипов полиморфизмов (rs 1800629) гена TNF- α – 308, (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 пациентов с острым панкреатитом (n=96) и контрольных субъектов (n=108)

Генотипы	Больные ОП n (%)	Здоровые n (%)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
GG TNF- α –308	68 (70,8)	90 (83,3)	–	–
GA TNF- α –308	24 (25,0)	18 (16,7)	2,159 (0,142)	1,667 (0,840-3,307)
AA TNF- α –308	4 (4,2)	0	4,590 (0,033)	10,557 (0,561-198,681)
CC IL-1 β	36 (37,5)	37 (34,2)	–	–
CT IL-1 β	41 (42,7)	49 (45,4)	0,146 (0,703)	0,898 (0,516-1,562)
TT IL-1 β	19 (19,8)	22 (20,4)	0,011 (0,918)	0,965 (0,486-1,917)
GG IL-6	64 (66,7)	82 (75,9)	–	–
GC IL-6	27 (28,1)	23 (21,3)	1,281 (0,258)	1,446 (0,762-2,744)
CC IL-6	5 (5,2)	3 (2,8)	0,797 (0,373)	1,923 (0,447-8,270)
AA IL-10	64 (66,7)	69 (63,9)	–	–
GA IL-10	25 (26,0)	35 (32,4)	0,992 (0,320)	0,734 (0,400-1,349)
GG IL-10	7 (7,3)	4 (3,7)	1,283 (0,258)	2,045 (0,580-7,214)

IL-6, (rs1800896) гена IL-10 больных острым панкреатитом и контрольных субъектов показано в таблице 2. Генотипы исследуемых полиморфизмов в контрольной группе находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

По критерию χ^2 распределение гомозиготного генотипа -308A/A (rs 1800629) TNF- α 308 значительно различалось между пациентами с острым панкреатитом и контрольными субъектами ($\chi^2=4,590$). Анализ ассоциации исследуемых генотипов с риском развития заболевания установил, что гомозиготный генотип -308A/A TNF- α -308 был связан с повышенным риском развития ОП (OR=10,557, 95% CI 0,561-198,681; $p=0,033$). Существенных отличий в распределении генотипов (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 между больными острым панкреатитом и контрольными субъектами не выявлено ($p > 0,05$).

Раздельно изучено распределение генотипов (rs 1800629) гена TNF- α 308, (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена

IL-10 у больных с острым панкреатитом тяжелого и легкого течения в сравнении с контрольными субъектами, результаты которых представлены соответственно в таблицах 3 и 4.

По критерию χ^2 распределение гомозиготного генотипа -308A/A (rs 1800629) TNF- α 308 значительно различалось между пациентами с острым панкреатитом как тяжелой ($\chi^2 = 7.259$), так и легкой формы ($\chi^2 = 4.065$) и контрольными субъектами. Анализ ассоциации исследуемых генотипов с риском развития заболевания позволил установить, что гомозиготный генотип -308A/A TNF- α 308 был связан с повышенным риском развития ОП как тяжелой (OR=22,448, 95% CI 0,873-577,357; $p=0,008$), так и легкой формы (OR=9,675, 95% CI 0,493-189,996; $p=0,044$) и контрольными субъектами. Существенных отличий в распределении генотипов (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 между больными острым панкреатитом как тяжелого, так легкого течения и контрольными субъектами не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3

Распределение генотипов полиморфизмов (rs 1800629) гена TNF- α – 308, (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 пациентов с острым панкреатитом (n=96) и контрольных субъектов (n=108)

Генотипы	Больные тяжелым ОП, n (%)	Здоровые, n (%)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
GG TNF- α –308	12 (80,0)	90 (83,3)	–	–
GA TNF- α –308	2 (13,3)	18 (16,7)	0,107 (0,744)	0,769 (0,160-3,706)
AA TNF- α –308	1 (6,7)	0	7,259 (0,008)	22,448 (0,873-577,357)
CC IL-1 β	7 (46,7)	37 (34,2)	–	–
CT IL-1 β	5 (33,3)	49 (45,4)	0,775 (0,379)	0,602 (0,193-1,880)
TT IL-1 β	3 (20,0)	22 (20,4)	0,001 (0,974)	0,977 (0,254-3,766)
GG IL-6	9 (60,0)	82 (75,9)	–	–
GC IL-6	5 (33,3)	23 (21,3)	1,085 (0,298)	1,848 (0,575-5,943)
CC IL-6	1 (6,7)	3 (2,8)	0,633 (0,427)	2,500 (0,243-25,718)
AA IL-10	13 (86,7)	69 (63,9)	–	–
GA IL-10	2 (13,3)	35 (32,4)	2,278 (0,132)	0,321 (0,069-1,500)
GG IL-10	0	4 (3,7)	0,574 (0,449)	0,749 (0,038-14,603)

Таблица 4

Распределение генотипов полиморфизмов (rs 1800629) гена TNF- α -308, (rs16944) гена IL-1 β , (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в группах исследуемых с острым панкреатитом легкого течения (n=81) и здоровых лиц (n=108)

Генотипы	Больные легким ОП, n (%)	Здоровые, n (%)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
GG TNF- α -308	56 (69,1)	90 (83,3)	—	—
GA TNF- α -308	22 (27,2)	18 (16,7)	3,055 (0,081)	1,864 (0,922-3,770)
AA TNF- α -308	3 (3,7)	0	4,065 (0,044)	9,675 (0,493-189,996)
CC IL-1 β	29 (35,8)	37 (34,2)	—	—
CT IL-1 β	36 (44,4)	49 (45,4)	0,016 (0,900)	0,963 (0,540-1,719)
TT IL-1 β	16 (19,8)	22 (20,4)	0,011 (0,917)	0,962 (0,468-1,977)
GG IL-6	55 (67,9)	82 (75,9)	—	—
GC IL-6	22 (27,2)	23 (21,3)	0,877 (0,349)	1,378 (0,704-2,699)
CC IL-6	4 (4,9)	3 (2,8)	0,606 (0,437)	1,818 (0,395-8,360)
AA IL-10	51 (63,0)	69 (63,9)	—	—
GA IL-10	23 (28,4)	35 (32,4)	0,350 (0,554)	0,827 (0,441-1,551)
GG IL-10	7 (8,6)	4 (3,7)	2,059 (0,152)	2,460 (0,695-8,707)

Обсуждение

Известно, что развитие ОП может быть связано с генетическими полиморфизмами цитокинов. TNF- α является одним из первых высвобождаемых провоспалительных медиаторов, ускоряет ряд воспалительных реакций и повышает уровень других цитокинов и хемокинов, вызывающих повреждение ацинарных клеток при стрессе [1]. Об ассоциации функционально значимого полиморфизма -308 G/A в промоторе гена TNF- α с тяжелой формой ОП и риском развития выраженного ССВО и СПОН сообщали Y. Liu et al. [5] и F. Bishehsari et al. [6]. Эти выводы аналогичны результатам нашего исследования, в котором полиморфизмы в промоторе гена -308A/A TNF- α связаны с повышенным риском развития ОП, ССВО и СПОН. Вместе с тем в работе Т.А. Самгиной с соавт. [7] обнаружена связь полиморфизма -308 G/A гена TNF с риском развития нетяжелой формы острого небилиарного панкреатита. Напротив, в исследованиях G. Ozhan et al. [8], J.W. Park et al. [9] связь полиморфизма -308G>A гена TNF с риском развития и характером течения ОП не подтвердилась, что может свидетельствовать о межпопуляционных различиях генетической предрасположенности к болезни.

Интерлейкины играют важную роль в воспалительном ответе и могут влиять на развитие и степень тяжести ОП. В ранее проведенных исследованиях изучалась ассоциация между генетическим полиморфизмом интерлейкинов и риском ОП, но результаты были противоречивыми. Об ассоциации между полиморфизмом гена IL-1 β и риском ОП сообщалось в исследованиях D.Z. Chi et al. [10], генов IL-1 β и IL-6 – в работе Т.А. Самгиной с соавт. [11], IL-10 – в исследованиях B.Z. Jiang et al. [12], S. Jiang et al. [13]. Напротив, отсутствие значимой связи по-

лиморфизмов гена IL-1 β с риском ОП отметили J.W. Park et al. [9], гена IL-6 – в работе D.Z. Chi et al. [10], гена IL-10 – в исследовании Т.А. Самгиной с соавт. [11], генов IL-1 β и IL-10 – в работе D. Li et al. [14], генов IL-1 β , IL-6 и IL-10 в исследовании X.B. Bao et al. [15]. Мы также не обнаружили значимой связи между полиморфизмами генов IL-1 β 511 C/T, IL-6 174 G/C, IL-10 1082 A/G и риском развития острого панкреатита (табл. 2, 3, 4).

Наше исследование является первым, в котором исследуется связь между полиморфизмами генов TNF- α 308, IL-1 β IL-6, IL-10 и острым панкреатитом в казахской популяции. Результаты показали, что гомозиготный генотип -308A/A TNF- α связан с повышенным риском развития ОП как тяжелой, так и легкой формы и дает новое понимание роли TNF- α (rs1800629) в возникновении ОП в казахской популяции. Таким образом, идентификация однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на экспрессию генов, которые вносят свой вклад в риск возникновения ОП, ценна для прогнозирования индивидуального развития заболевания.

В нашем исследовании было несколько ограничений. Во-первых, были исследованы пациенты одной больницы, поэтому выборка может не быть репрезентативной для населения в целом. Во-вторых, количество пациентов и контрольных субъектов было относительно небольшим, что может снизить статистическую мощность для выявления различий между группами. Поэтому крайне необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки, чтобы подтвердить их связь.

Заключение

Таким образом, субъекты, несущие гомозиготный генотип -308A/A TNF- α , имеют повы-

шенный риск развития ОП в казахской популяции. Полиморфизм генов TNF- α -308 может быть использован в качестве диагностического биомаркера острого панкреатита. Необходимы дальнейшие крупные исследования для подтверждения роли генетических полиморфизмов цитокинов в развитии острого панкреатита.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнена в рамках гранта Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова от 01.03.2019, заседание 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen Y, Xie CL, Hu R, Shen CY, Zeng M, Wu CQ, Chen TW, Chen C, Tang MY, Xue HD, Jin ZY & Zhang XM. Genetic Polymorphisms: A Novel Perspective on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:5135172. doi: 10.1155/2017/5135172
2. Rodriguez-Nicolas A, Jiménez P, Carmona FD, et al. Association between Genetic Polymorphisms of Inflammatory Response Genes and Acute Pancreatitis. *Immunol Invest.* 2019;48(6):585-96. doi: 10.1080/08820139.2019.1576729
3. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133.
4. Джаркенов ТА, Скипенко ОГ, Жумабаев МН, Заирова СТ, Акатаев НА, Есенбаев ДБ, Мукушев ММ, Нурманов КЖ, Балшамбаев МЕ. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли-альфа с острым панкреатитом: систематический обзор. *Новости хирургии.* 2020 Май-Июнь;28 (3):309-317. doi: 10.18484/2305-0047.2020.3.309
5. Liu Y, Dan G, Wu L, Chen G, Wu A, Zeng P, Xu W. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. *PLoS One.* 2014 Jul 22;9(7):e103104. doi: 10.1371/journal.pone.0103104. eCollection 2014.
6. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, LaRusch J, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. TNF-alpha

gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatol.* 2012 Mar-Apr;12(2):113-18. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.014

7. Самгина ТА, Бушуева ОЮ, Иванов ВП, Солодилова МА, Назаренко ПМ, Полоников АВ. Связь промоторного полиморфизма -308G>A гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей Курской области. *Эксперим и Клини Гастроэнтерология.* 2014;(9):17-20.
8. Özhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:482950. doi: 10.1155/2010/482950
9. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133
10. Chi DZ, Chen J, Huang DP. Influence of interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis. *Genet Mol Res.* 2015 Feb 3;14(1):975-80. doi: 10.4238/2015.February.3.5.
11. Самгина ТА, Животова ГА, Назаренко ПМ, Полоников АВ. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. *Рос Журн Гастроэнтерол Генатол Колопроктол.* 2017; 27(3):27-33. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33
12. Jiang BZ, Tang L, Xue H, Liu DP. Role of IL-10 gene polymorphisms in the development of acute pancreatitis. *Genet Mol Res.* 2016;15(2):10.4238/gmr.15027743. doi: 10.4238/gmr.15027743
13. Jiang S, Ni M, Zhang Y, Wu Y, Lu X. Association of IL-10 polymorphisms with acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(12):23702-706. <https://e-century.us/files/ijcem/9/12/ijcem0038845.pdf>
14. Li D, Li J, Wang L, Zhang Q. Association between IL-1, IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):6635-6641. doi: 10.4238/2015.June.18.6
15. Bao XB, Ma Z, Gu JB, Wang XQ, Li HG, Wang WY. IL-8 -251T/A polymorphism is associated with susceptibility to acute pancreatitis. *Genet Mol Res.* 2015;14(1):1508-14.

REFERENCES

1. Chen Y, Xie CL, Hu R, Shen CY, Zeng M, Wu CQ, Chen TW, Chen C, Tang MY, Xue HD, Jin ZY & Zhang XM. Genetic Polymorphisms: A Novel Perspective on Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:5135172. doi: 10.1155/2017/5135172
2. Rodriguez-Nicolas A, Jiménez P, Carmona FD, et al. Association between Genetic Polymorphisms of Inflammatory Response Genes and Acute Pancreatitis. *Immunol Invest.* 2019;48(6):585-96. doi: 10.1080/08820139.2019.1576729
3. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med.* 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133
4. Jarkenov TA, Skipenko OG, Zhumabaev MN, Zairova ST, Akataev NA, Yessenbaev DB, Mukushev

- MM Nurmanov, KZh, Balshambaev ME. The Association of Tumor Necrosis Factor- Gene Polymorphism with the Severity of Acute Pancreatitis: a Systematic Review. *Novosti Khirurgii*. 2020 May-Jun; 28(3):309-17. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33 (In Russ.)
5. Liu Y, Dan G, Wu L, Chen G, Wu A, Zeng P, Xu W. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e103104. doi: 10.1371/journal.pone.0103104. eCollection 2014.
6. Bishehsari F, Sharma A, Stello K, Toth C, O'Connell MR, Evans AC, LaRusch J, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. TNF-alpha gene (TNFA) variants increase risk for multi-organ dysfunction syndrome (MODS) in acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2012 Mar-Apr;12(2):113-8. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.014
7. Samgina TA, Bushueva OYu, Ivanov VP, Solodilova MA, Nazarenko PM, Polonikov AV. Sviaz' promotornogo polimorfizma -308G>A gena faktora nekroza opukholi s tiazhest'iu techeniia ostrogo pankreatita u russkoi populiatsii zhitelei Kurskoi oblasti. *Eksperim i Klin Gastroenterologiya*. 2014;(9):17-20. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22677286> (In Russ.)
8. Özhan G, Yanar HT, Ertekin C, Alpertunga B. Polymorphisms in tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) gene in patients with acute pancreatitis. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:482950. doi: 10.1155/2010/482950
9. Park JW, Choi JS, Han KJ, Lee SH, Kim EJ, Cho

Адрес для корреспонденции

030019, Республика Казахстан,
г. Актобе, ул. Маресьева 68,
Западно-Казахстанский медицинский
университет имени Марата Оспанова,
кафедра хирургических болезней №1,
grid.443411.7,
тел.: +7 7132 544297,
e-mail: timurjarkenov@zkm.kz,
Джаркенов Тимур Агатаевич

Сведения об авторах

Джаркенов Тимур Агатаевич, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней №1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0003-4579-6412>

Саханова Светлана Калиуллаевна, д.м.н., асс. профессор, руководитель Научно-практического центра, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

Жумабаев Марат Нигматович, к.м.н., асс. профессор, руководитель кафедры хирургических болезней №1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан. <https://orcid.org/0000-0002-5092-6034>

Заирова Сауле Тимуровна, к.м.н., начальник службы психологического обеспечения, Военный институт Сил воздушной обороны имени дважды Героя Советского Союза Т.Я. Бегельдинова, г. Актобе, Республика Казахстан.

- JH. Association of a genetic polymorphism of IL1RN with risk of acute pancreatitis in a Korean ethnic group. *Korean J Intern Med*. 2018 Nov;33(6):1103-10. doi: 10.3904/kjim.2017.133
10. Chi DZ, Chen J, Huang DP. Influence of interleukin-1 and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis. *Genet Mol Res*. 2015 Feb 3;14(1):975-80. doi: 10.4238/2015.February.3.5.
11. Samgina T.A., Zhivotova G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. *Russian Journal of Gastroenterology*. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33
12. Jiang BZ, Tang L, Xue H, Liu DP. Role of IL-10 gene polymorphisms in the development of acute pancreatitis. *Genet Mol Res*. 2016;15(2):10.4238/gmr.15027743. doi: 10.4238/gmr.15027743
13. Jiang S, Ni M, Zhang Y, Wu Y, Lu X. Association of IL-10 polymorphisms with acute pancreatitis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(12):23702-706. <https://e-century.us/files/ijcem/9/12/ijcem0038845.pdf>
14. Li D, Li J, Wang L, Zhang Q. Association between IL-1, IL-8, and IL-10 polymorphisms and risk of acute pancreatitis. *Genet Mol Res*. 2015;14(2):6635-6641. doi: 10.4238/2015.June.18.6
15. Bao XB, Ma Z, Gu JB, Wang XQ, Li HG, Wang WY. IL-8 -251T/A polymorphism is associated with susceptibility to acute pancreatitis. *Genet Mol Res*. 2015;14(1):1508-1514. doi: 10.4238/2015.February.20.6

Address for correspondence

030019, Republic of Kazakhstan,
Aktobe, Mareseva st. 68,
West Kazakhstan Medical
University named after Marat Ospanov,
Department of Surgical Diseases No1,
grid.443411.7,
tel.: +7 7132 544297,
e-mail: timurjarkenov@zkm.kz,
Dzharkenov Timur A.

Information about the authors

Jarkenov Timur A., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0003-4579-6412>

Sakhanova Svetlana K., MD, Associate Professor, Head of the Scientific and Practical Center, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0001-9786-6326>

Zhumabaev Marat N, Ph.D., Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0002-5092-6034>

Zairova Saule T, PhD, Head of the Psychological Service security, Military Institute of Air Defense Named T.J. Begeldinov, Aktobe, Republic of Kazakhstan. <https://orcid.org/0000-0003-1896-2307>

Mukushev Manas M, PhD, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe,

<https://orcid.org/0000-0003-1896-2307>

Мукушев Манас Максатович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0003-1811-3276>

Нурманов Кайрат Жумагамбетович, ассистент кафедры хирургических болезней №1, Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0003-1422-7524>

Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-1811-3276>

Nurmanov Kairat Z, Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0003-1422-7524>

Информация о статье

Поступила 20 июня 2022 г.

Принята в печать 15 сентября 2022 г.

Доступна на сайте 30 декабря 2022 г.

Article history

Arrived: 20 June 2022

Accepted for publication: 15 September 2022

Available online: 31 December 2022