

© ДУНАЕВСКАЯ С.С., СЕРГЕЕВА Е.Ю., ДЕУЛИНА В.В., ДОМОРАЦКАЯ Е.А.

УДК 618.3:618.14-006.36-002.4

DOI: 10.20333/25000136-2022-5-24-27

Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных факторов как предикторов риска развития и тяжести течения острого панкреатита

С.С. Дунаевская, Е.Ю. Сергеева, В.В. Деулина, Е.А. Доморацкая

Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. Проведен обзор литературы, посвященный изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных факторов как предикторов риска развития и тяжести течения острого панкреатита. Обзор проведен по следующим базам данных: Pub Med, Scopus за период с 2009 года по 2021 год по следующим ключевым словам: острый панкреатит, наследственный панкреатит, тяжелый острый панкреатит, полиморфизм генов, однонуклеотидные гены, провоспалительные факторы. Выявлен ряд мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, являющихся основными триггерами или кофакторами инициации как острого, так и хронического наследственно обусловленного панкреатита. Процент случаев идиопатического рецидивирующего острого панкреатита и идиопатического хронического панкреатита, ассоциированных с генетическими мутациями, составляет 30 - 60% и 12 - 43% соответственно. Наиболее часто с развитием панкреатита связаны следующие генетические варианты гена катионного трипсиногена (PRSS1) - CFTR, SPINK1 и химотрипсин С (CTRC). Наследственно обусловленный панкреатит, связанный с мутациями гена SPINK1 имеет аутосомно-рецессивный паттерн наследования. При экспрессии мутантного гена происходит нарушение синтеза сильного ингибитора трипсина, предотвращающего преждевременную активацию незрелого трипсиногена. Получены данные, что ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО α могут активировать фактор транскрипции NF κ B, индуцируя, таким образом, повышение экспрессии COX 2. Установлено, что некоторые полиморфизмы COX 2, характеризующиеся повышением экспрессии данного фермента, создают предпосылки для прогрессии процесса воспаления, и, возможно, являются предикторами развития тяжелого острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, наследственный панкреатит, тяжелый острый панкреатит, полиморфизм генов, однонуклеотидные гены, провоспалительные факторы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Дунаевская СС, Сергеева ЕЮ, Деулина ВВ, Доморацкая ЕА. Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов провоспалительных факторов как предикторов риска развития и тяжести течения острого панкреатита. *Сибирское медицинское обозрение.* 2022;(5):24-27. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-24-27

The role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory factor genes as predictors of risk of development and severity of acute pancreatitis

S.S. Dunaevskaya, E.Yu. Sergeeva, V.V. Deulina, E.A. Domoratskaya

Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. A literature review has been conducted examining the role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory factor genes as predictors of risk of developing and severity of acute pancreatitis. The review was conducted on the following databases: Pub Med, Scopus for the period from 2009 to 2021 according to the following keywords: acute pancreatitis, hereditary pancreatitis, severe acute pancreatitis, gene polymorphism, single nucleotide genes, proinflammatory factors. A number of mutations and single nucleotide polymorphisms have been identified, which are the main triggers or cofactors of the initiation of both acute and chronic hereditary pancreatitis. The percentage of cases of idiopathic recurrent acute pancreatitis and idiopathic chronic pancreatitis associated with genetic mutations is 30-60% and 12-43%, respectively. The following genetic variants of the cationic trypsinogen (PRSS1) gene - CFTR, SPINK1 and chymotrypsin C (CTRC) - are most often associated with the development of pancreatitis. Inherited pancreatitis associated with gene mutations has SPINK1 autosomal recessive inheritance pattern. When the mutant gene is expressed, the synthesis of a strong trypsin inhibitor prevents premature activation of immature trypsinogen. Data are obtained that IL-6, IL-8, FNO α can activate NF κ B transcription factor, inducing, thus, increase in an expression 2 DRIED. It has been found that some COX 2 polymorphisms characterized by increased expression of this enzyme create prerequisites for the progression of the inflammation process, and are possibly predictors of the development of severe acute pancreatitis.

Key words: acute pancreatitis, hereditary pancreatitis, severe acute pancreatitis, gene polymorphism, single nucleotide genes, proinflammatory factors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Dunaevskaya SS, Sergeeva EYu, Deulina VV, Domoratskaya EA. The role of single nucleotide polymorphisms of pro-inflammatory factor genes as predictors of risk of development and severity of acute pancreatitis. *Siberian Medical Review.* 2022;(5):24-27. DOI: 10.20333/25000136-2022-5-24-27

Количество случаев острого панкреатита (ОП) постоянно увеличивается. В настоящее время число заболевших составляет от 13 до 45 на 100000 населения. Тяжелые формы ОП развиваются, в среднем, у 20% заболевших. Достижения и научные разработки хирургической панкреатологии XXI века привели к снижению среднего показателя общей летальности при остром панкреатите, который в настоящее время составляет 2,76%, а послеоперационной летальности 12,96%. Это связано с хорошо отработанной и зарекомендовавшей себя хирургической тактикой, основанной на интенсивном консервативном лечении в раннюю фазу заболева-

ния (ферментной токсемии) и выполнении оперативных вмешательств в позднюю фазу (секвестрации) [1, 2]. Основной задачей лечебно-диагностической тактики у пациентов с тяжелым острым панкреатитом в раннюю фазу является борьба с органной недостаточностью [3].

Основными причинами развития острого панкреатита традиционно остаются билиарная и алиментарная этиология, составляя около 70% в структуре заболевания. Помимо этих причин, важную роль в патогенезе ОП играют повышение уровня триглицеридов, кальция, аутоиммунные реакции. Достаточно редко встречаются идиопатические формы заболевания. Предрасполагать к

развитию ОП может курение, наличие в анамнезе сахарного диабета. Известно, что генетические факторы играют важную роль в предрасположенности, особенностях течения и исходе заболевания, но до сих пор не существует однозначного представления о характере и механизмах этих контролируемых воздействий [4, 5, 6, 7].

Наследственно обусловленный панкреатит (НП) был впервые диагностирован в 1952 году, когда у шести членов одной семьи в трех поколениях были выявлены рецидивирующие случаи острого панкреатита [8]. После этого случая в литературе было описано более ста семей с признаками наследственно обусловленного панкреатита, частота заболевания – от 0,127 до 0,57 на 100 000 [9]. Клиническая картина НП совпадает с симптомами панкреатитов другой этиологии, но, тем не менее, есть ряд характерных особенностей. Было выявлено, что для панкреатита с наследственной предрасположенностью характерны ранее начало заболевания, часто – в возрасте до 20 лет, а также более высокий риск развития сахарного диабета [9].

В 1996 году было выявлено несколько генетических маркеров заболевания, локализованных в области длинного плеча седьмой хромосомы. Выявлен ряд мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, являющихся основными триггерами или кофакторами инициации как острого, так и хронического наследственно обусловленного панкреатита. Процент случаев идиопатического рецидивирующего острого панкреатита и идиопатического хронического панкреатита, ассоциированных с генетическими мутациями, составляет 30 - 60% и 12 - 43% соответственно [10,11,12]. У детей генетически обусловленная этиология заболевания при идиопатическом остром панкреатите встречается в 33%, при идиопатическом рецидивирующем остром панкреатите – 45,4%, при идиопатическом хроническом панкреатите – 54,4% [13]. Наиболее часто с развитием панкреатита связаны следующие генетические варианты гена катионного трипсиногена (*PRSS1*) - *CFTR*, *SPINK1* и химотрипсин С (*CTRC*) [14]. Все вышеперечисленные гены принимают участие в регуляции активности трипсина, мутации могут приводить к нарушениям инактивации фермента, пролонгированной активации ферментов с каталитическими свойствами, что, в дальнейшем, приводит к развитию идиопатических рецидивирующего острого и хронического панкреатитов, а также к инициации канцерогенеза в 40% случаев. Наследственно обусловленный панкреатит может быть аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным или иметь мультифакторный (полигенный) характер наследования [15].

Мутации гена *PRSS1* приводят к развитию НП с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе патогенеза – появление трипсина с преждевременной активацией и повышенной устойчивостью к деградации, что приводит к промоции повышенной аутоактивации мутантного трипсиногена и усиленной интрапанкреатической активности трипсина. Наследственно обусловленный панкреатит, связанный с мутациями гена *SPINK1* имеет аутосомно-рецессивный паттерн наследования. При экспрессии мутантного гена происходит нарушение синтеза сильного ингибитора трипсина, предотвращающего преждевременную активацию незрелого трипсиногена. Ген *CFTR* кодирует белок анионного канала, вовлеченного в секрецию хлоридов и бикарбонатов дуктальными клетками легких, поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и ряда других орга-

нов, что играет важную роль в контроле интралюминального pH, тем самым воздействуя на процессы потоотделения, выделения слизи и желудочного сока. Дисфункции, ассоциированные с геном *CFTR* приводят к нарушению алкализации ацинарных клеток, что является причиной ретенции зимогенов в протоки, где они активируются и начинают разрушать клетки поджелудочной железы, инициируя развитие панкреатита; более того, нарушение алкализации может приводить к формированию белковых пробок в железистых протоках. Ген *CTRC* кодирует химотрипсин С, пищеварительный фермент, вовлеченный в регуляцию трипсина и чувствительный к изменениям концентрации кальция, мутации этого гена приводят к нарушению инактивации трипсина и риску развития панкреатита. Мутации генов *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR*, *CTRC* выявлены у пациентов с панкреатитом, моложе 35 лет, у которых первый эпизод острого панкреатита был неустановленной этиологии [12,16]. Сообщалось, что патогенные варианты генов *SPINK1* и *CFTR* несут около 1% пенетрантности по сравнению с 80% или более высокой пенетрантностью с патогенными вариантами гена *PRSS1* [15].

В последнее время важную роль в развитии панкреатита, ассоциированного с генетическими факторами, придают генам цитокинов. Интерлейкины продуцируются широким спектром иммунных клеток и действуют как молекулы коммуникации в провоспалительных и противовоспалительных взаимодействиях клеток иммунной системы [17].

Интерлейкин-1 (ИЛ-1), представленный двумя формами – ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , является провоспалительным цитокином и играет ключевую роль в обеспечении иммунного ответа. Продуцируемый целым рядом клеток, включая моноциты крови и тканевые макрофаги, ИЛ-1 является важнейшим медиатором индуцированных воспалительных процессов. Установлено, что секреция ИЛ-1 β нейтрофилами больных, в частности, с ХОБЛ коррелирует со степенью тяжести заболевания [18]. В гене ИЛ-1 β , локализованном в локусе 2q14, описан ряд клинически значимых однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП – вариации в ДНК человека с частотой 1 на 1000 оснований, представленные заменой одного нуклеотида на другой и влекущие за собой образование одной из четырех возможных пар оснований. В данный момент идентифицировано уже несколько сотен тысяч ОНП, которые занесены в базу NCBI в виде максимально плотной «карты» генетических вариаций генома человека. В числе которых функциональный полиморфизм rs16944 (-511C/T), расположенный в промоторной области, и структурный полиморфизм rs1143634 (+3954C/T), локализованный в 5 экзоне. Носительство полиморфного аллеля -511T ОНП rs16944 характеризуется усилением экспрессии гена ИЛ-1 β , что приводит к увеличению концентрации цитокина и утяжелению воспалительного процесса [19]. Повышение уровня ИЛ-1 β характерно для пациентов с диагнозом острый панкреатит, в ряде работ показано, что наличие функционального полиморфизма rs16944 (-511C/T), усиливающего экспрессию гена, коррелирует с тяжестью заболевания, но выявлялась вариабельность данных в разных этнических группах [20, 21, 22, 23].

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – еще один провоспалительный цитокин, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболеваний, в частности повышается с увеличением тяжести панкреатита и может выступать

в качестве ориентира степени тяжести [24,25]. Полиморфизм гена ИЛ-6 rs1800795 (-174G>C) ассоциирован с повышенным уровнем продукции ИЛ-6, что может проявляться склонностью к развитию как ювенильного ревматоидного артрита, так и острого панкреатита [26].

Два функциональных интронных однонуклеотидных варианта гена ИЛ-18 ассоциированы с повышенным риском развития острого панкреатита - rs1946518 (-607C/A) и rs187238 (-137G>C) [27].

Согласно исследованию Bao et al. (2015), ОНП rs4073 гена ИЛ-8 (-251T/A) также ассоциирован с повышенным риском развития ОП [28]. Мета-анализ, проведенный Yin et al. (2013), представил данные о возможности использования ОНП rs4073 гена ИЛ-8 (-251T/A) как фактора, влияющего на тяжесть течения острого панкреатита, и возможность его использования в качестве маркера-предиктора в развитии тяжелой степени тяжести заболевания [29].

Хемокин (мотив С-С) лиганд 2 (CCL2), также известный как моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1), играет важную роль в миграции лейкоцитов в зону воспаления. Известно, что его экспрессия усиливается при воспалительных процессах в поджелудочной железе [30]. Показано, что функциональный полиморфизм rs1024611 ассоциирован с тяжелым течением острого панкреатита, тем не менее, данные в разных популяциях отличаются [31, 32].

Циклооксигеназа 2 (COX 2), также как и циклооксигеназа 1 (COX 1) играет важную роль в патогенезе воспаления, но является, в отличие от конститутивного фермента COX 1, ферментом индуцибельным. Циклооксигеназы обеспечивают конвертацию арахидоновой кислоты, высвободившейся из фосфолипидов клеточных мембран в PGH₂. В дальнейшем происходит превращение PGH₂ в PGD₂, PGF₂, PGE₂, PGI₂ и TXA₂ при помощи соответствующих синтаз [33].

Экспрессия циклооксигеназы 2 увеличивается при воспалении, что обусловлено, в том числе, воздействием цитокинов. Повышение экспрессии COX 2 является одним из факторов, способствующих переходу острого панкреатита средней тяжести в тяжелый. Ключевую роль в прогрессии заболевания играет активация важного транскрипционного фактора - (TLR)-ядерного фактора кВ (NF кВ) [34].

Считается, что TLR (toll-подобные рецепторы) играют важную роль в патогенезе иммунных расстройств и аутоиммунных заболеваний. Существует 10 функциональных TLR (TLR1-TLR10), которые были идентифицированы у людей [35].

TLR экспрессируются в таких клетках как дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы, В и Т-клетки, и в неиммунных клетках, таких как фибробласты, эпителиальные клетки и бета-клетки островков поджелудочной железы [36].

Согласно некоторым данным, базофилы, активированные с помощью сигнализации TLR, могут способствовать развитию аутоиммунного панкреатита I типа. Yanagawa et al. в 2018 впервые описано присутствие базофилов, экспрессирующих TLR4 и/или TLR2, в образцах ткани поджелудочной железы у большинства пациентов с аутоиммунным панкреатитом типа I. Предположительно через стимуляцию TLR инфекционные агенты могут инициировать аутоиммунный ответ у пациентов

гиперэкспрессией TLR2 и/или TLR4, которые, в свою очередь, способствуют избыточной продукции IgG4 и IgE [37]. Патогенная роль IgG4 в патогенезе АИП типа I не подтверждена [38], однако установлено, что аутоантитела IgE способны вызывать повреждение тканей [39].

Получены данные, что ИЛ-6, ИЛ-8, ФНОα могут активировать фактор транскрипции NF кВ, индуцируя, таким образом, повышение экспрессии COX 2. С другой стороны, простагландины, в синергии с цитокинами, активируют COX 2. Установлено, что полиморфизмы COX 2 rs689466G>A, rs20417G>C, rs3218625G>A, rs5275T>C, rs689470T>C, характеризующиеся повышением экспрессии данного фермента, создают предпосылки для прогрессии процесса воспаления, и, возможно, повышению степени тяжести острого панкреатита [40].

Литература/ Reference

1. Trikudanathan G, Wolbrink DRJ, van Santvoort HC, Mallery S, Freeman M, Besselink MG. Current Concepts in Severe Acute and Necrotizing Pancreatitis: An Evidence-Based Approach. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1994-2007. DOI: 10.1053/j.gastro.2019
2. Bugiantella W, Rondelli F, Boni M, Stella P, Polistena A, Sanguinetti A, Avenia N. Necrotizing pancreatitis: A review of the interventions. *International Journal of Surgery*. 2016;28 (1):S163-71. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.12.038
3. Leonard-Murali S, Lezotte J, Kalu R, Blyden DJ, Patton JH, Johnson JL, Gupta AH. Necrotizing pancreatitis: A review for the acute care surgeon. *American Journal Surgery*. 2021;221(5):927-934. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.027
4. Huber W, Algül H. Treatment of acute necrotizing pancreatitis. *Internist (Berl.)*. 2019;60(3):226-234. DOI: 10.1007/s00108-019-0558-y
5. Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Acute pancreatitis. *Medicina Clínica*. 2022;158(11):556-563. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.12.012
6. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2017;16(2):155-159. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60163-7
7. El Boukili I, Boschetti G, Belkhdja H, Kepenekian V, Rousset P, Passot G. Update: Role of surgery in acute necrotizing pancreatitis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2017;154(6):413-420. DOI: 10.1016/j.jvscsurg.2017.06.008
8. Jegen D, Choo RE. Necrotizing pancreatitis resulting in abdominal compartment syndrome: a case report from a remote northern hospital and literature review. *Canadian Journal of Rural Medicine: the Official Journal of the Society of Rural Physicians of Canada*. 2017;22(4):157-160.
9. Rosenberg A, Steensma EA, Napolitano LM. Necrotizing pancreatitis: new definitions and a new era in surgical management. *Surgical Infection (Larchmont)*. 2015; 16(1): 1-13. DOI: 10.1089/sur.2014.123
10. Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995-2005. *World Journal Gastroenterology*. 2013; (19): 3018-3026.
11. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. 2013; (144): 1292-1302.
12. Blanco GDV, Gesuale C, Varanese M, Monteleone G, Paoluzi OA. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clinical Journal Gastroenterology*. 2019;12(6):511-524. DOI: 10.1007/s12328-019-00987-7
13. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;9:197-207.

14. Masson E, Chen JM, Audrezet MP. A conservative assessment of the major genetic causes of idiopathic chronic pancreatitis: data from a comprehensive analysis of PRSS1, SPINK1, CTFR and CFTR genes in 253 young French patients. *PLoS One*. 2013;8:e73522.
15. Ballard DD, Flueckiger JR, Fogel EL, McHenry L, Lehman GA, Watkins JL, Sherman S, Coté Evaluating adults with idiopathic pancreatitis for genetic predisposition: higher prevalence of abnormal results with use of complete gene sequencing. *Pancreas*. 2015;(44):116–21.
16. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTFR genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *American Journal Gastroenterology*. 2017;(112):1320–9.
17. Poddar U, Yachha SK, Mathias A. Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Digestive and Liver Disease*. 2015;(47):709–14.
18. Nemeth BC, Sahin-Toth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. *American Journal Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*. 2014;(306):G466–73.
19. Hasan A, Moscoso DI, Kastrinos F. The role of genetics in pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. 2018;28(4):587–603. DOI:10.1016/j.giec.2018.06.001
20. Cavestro GM, Zupardo RA, Bertolini S. Connections between genetics and clinical data: role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the setting of acute, acute recurrent, and chronic pancreatitis. *American Journal Gastroenterology*. 2010;(105):199–206.
21. van den Berg FF, Kempeneers MA, van Santvoort HC, Zwinderman AH, Issa Y, Boermeester Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJS Open*. 2020;4(1):3–15. DOI: 10.1002/bjs.5.50231
22. Sapely E. Imbalances in between interleukine-1 and tumor necrosis factor agonists and antagonists in stable COPD. *Journal Clinical Immunology*. 2009;(29):508–16.
23. Xie Z-K, Huang Q-P, Huang J. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A meta-analysis. *Scientific Reports*. 2014;4:6202. DOI: 10.1038/srep06202
24. Chen CC, Wang SS, Lee FY, Chang FY, Lee SD. Proinflammatory cytokines in early assessment of the prognosis of acute pancreatitis. *American Journal Gastroenterology*. 1999; (94):213–218.
25. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Human Molecular Genetics*. 2006; (15): 519–529.
26. Mayer J, Rau B, Gansauge F, Beger HG. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000; (47): 546–552.
27. Soyalm M, Yalcin M, Oter V, Ozgonul A. Investigation of procalcitonin, IL-6, oxidative stress index (OSI) plasma and tissue levels in experimental mild and severe pancreatitis in rats. *Bratislavské Lekárske Listy*. 2017; 118(3):137–141.
28. Li N, Wang BM, Cai S, Liu PL. The Role of Serum High Mobility Group Box 1 and Interleukin-6 Levels in Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2017;119(1):616–624. DOI:10.1002/jcb.26222
29. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *Journal Neuroimmunology*. 2001; (112): 146–152.
30. Bao XB, Ma Z, Gu JB, Wang XQ, Li HG, Wang WY. IL-8 -251T/A polymorphism is associated with susceptibility to acute pancreatitis. *Genetics and Molecular Research*, 2015;14(1):1508–1514. DOI:10.4238/2015
31. Yin YW, Sun QQ, Feng JQ, Hu AM, Liu HL, Wang, Q. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Biology Reports*. 2013;40(10):5931–5941. DOI:10.1007/s11033-013-2700-6
32. Cavestro GM, Zupardo RA, Bertolini S, Sereni G, Frulloni L, Okolicsanyi S. Connections between genetics and clinical data: role of MCP-1, CFTR, and SPINK-1 in the setting of acute, acute recurrent, and chronic pancreatitis. *American Journal Gastroenterology*. 2010; (105): 199–206.
33. Papachristou GI, Sass DA, Avula H, Lamb J, Lokshin A, Barmada MM. Is the monocyte chemotactic protein-1 –2518 G allele a risk factor for severe acute pancreatitis? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005; (3): 475–481.
34. Chengcan Y, Shuh N. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. *British Journal of Pharmacology*. 2019;(176):337–354.
35. Zhiyin H, Xiao M, Xintong J, Rui W, Ling L, Mingguang Z, Xiaoyan W, Chengwei T, Libin H. Prevention of Severe Acute Pancreatitis With Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Randomized Controlled Clinical Trial. *American Journal Gastroenterology*. 2020;(115):473–480.
36. Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2014;(47):136–147.
37. Xie Z, Huang G, Wang Z, Luo S, Zheng P, Zhou Z. Epigenetic regulation of Toll-like receptors and its roles in type 1 diabetes. *Journal of Molecular Medicine*. 2018;96(8):741–751. DOI:10.1007/s00109-018-1660-7
38. Yanagawa M, Uchida K, Ando Y. Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. *Journal Gastroenterology*. 2018;53(3):449–60.
39. Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2016;137(6):1651–61.
40. Xuan-Ke J, Sailaja VM, Gui H, Kun-Yan W, Chun-Hua S, Jian-Ying Z, KaiJuan W. Genetic variant of cyclooxygenase-2 in gastric cancer: More inflammation and susceptibility. *World Journal Gastroenterology*. 2021; 27(28): 4653–4666.

Сведения об авторах

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(905)0873585; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Сергеева Екатерина Юрьевна, д.б.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(950)4162275; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Деулина Вера Валерьевна, к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(923)2945801; e-mail: Vera_Deulin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5818-1631>

Доморатская Екатерина Алексеевна, м.н.с., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7(967)6102020; e-mail: e.domorats@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9946-2878>

Author information

Svetlana S. Dunaevskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (905) 0873585; e-mail: vikto-potapenk@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Ekaterina Yu. Sergeeva, Dr.B. Sci., Professor, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7 (950) 4162275; e-mail: e.yu.sergeeva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2089-6022>

Vera V. Deulina, Cand. of Med. Sci., Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(923)2945801; e-mail: Vera_Deulin@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5818-1631>

Ekaterina A. Domoratskaya, m.n.s., Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(967)6102020; e-mail: e.domorats@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9946-2878>

Дата поступления 21.02.2022
Дата рецензирования 30.03.2022
Принята к печати 30.08.2022

Received 21 February 2022
Revision Received 30 March 2022
Accepted 30 August 2022