

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

© А.К. Имаева¹, А.Х. Нургалиева², Л.Ф. Галлямова², Т.И. Мустафин¹,
Л.Ш. Сафинова¹, Э.К. Хуснутдинова^{2,3}

ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет
Минздрава России, Уфа, Россия (1)

ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, Уфа, Россия (2)

Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимский федеральный
исследовательский центр РАН, Уфа, Россия (3)

Острый панкреатит входит в тройку наиболее часто встречаемых заболеваний органов брюшной полости, средняя доля его в этой группе составляет 10-16%. Уступает он лишь острому аппендициту и холециститу. По-прежнему сохраняется высокая заболеваемость и смертность при остром панкреатите. Многие исследователи подтверждают рост тяжелых форм заболевания с деструктивными изменениями в поджелудочной железе.

Цель. Обзор литературных источников, посвященных изучению этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и молекулярно-генетических основ острого панкреатита. Освещены факторы, играющие роль в развитии заболевания (эпизоды нарушения диеты, желчнокаменная болезнь, сосудистые заболевания, чрезмерное употребление алкоголя). Подробно изложены механизмы развития острого панкреатита в зависимости от этиологии заболевания, описывается современная классификация острого панкреатита. Отведено место для описания основных методов диагностики заболевания с включением как лабораторных, так и инструментальных методов. Представлены данные о методах определения тяжести больных, основанные на оценке всех важнейших физиологических систем. В свете современных представлений о механизмах развития острого панкреатита, представлены результаты поиска многих ученых об изучении вероятности генетической предрасположенности к изучаемому заболеванию, что открывает пути оптимизации лечебно-диагностического процесса. Описаны результаты как отдельных, так и масштабных генетических исследований при остром панкреатите. Представлены исследования с выделением определенных генов-кандидатов, белковые продукты которых участвуют в патогенезе острого панкреатита.

Заключение. Комплексный подход в диагностике острого панкреатита с учетом выявления различных мутаций в изученных генах, а также определение влияния эпигенетических феноменов у лиц группы риска позволит улучшить результаты профилактической и лечебно-диагностической деятельности при остром панкреатите.

Ключевые слова: острый панкреатит; этиология; гены-кандидаты; патогенез.



MOLECULAR-GENETIC BASES OF DEVELOPMENT OF ACUTE PANCREATITIS

A.K. Imaeva¹, A.Kh. Nurgalieva², L.F. Gallyamova², T.I. Mustafin¹,
L.Sh. Safinova¹, E.K. Khusnutdinova^{2,3}

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia (1)

Bashkir State University, Ufa, Russia (2)

Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Scientific Centre of RAS,
Ufa, Russia (3)

Acute pancreatitis is included into the three most common diseases of organs of the abdominal cavity following acute appendicitis and cholecystitis, with the middle share in this group of 10-16%. As before, acute pancreatitis is characterized by high morbidity and mortality. Many researchers confirm growth of severe forms of the disease with destructive changes in the pancreas.

Aim. A review of literature sources devoted to study of etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and molecular-genetic bases of acute pancreatitis. Factors that play a role in development of the disease (episodes of infringement of the diet, cholelithiasis, vascular diseases, abuse of alcohol) are elucidated. Mechanisms of development of acute pancreatitis depending on the etiology, are described in detail, modern classification of acute pancreatitis is given. The main methods of diagnosis of the disease including both laboratory and instrumental ones, are described. Data of the methods of determination of severity of patients' state based on evaluation of all the most important physiological systems, are presented. In terms of modern understanding of mechanisms of development of acute pancreatitis, the results of investigation of the probability for genetic predisposition to the studied disease are given that opens the ways for optimization of therapy and diagnosis. The results of both individual and large-scale genetic studies of acute pancreatitis are described. Research works with isolation of certain candidate genes whose protein products participate in the pathogenesis of acute pancreatitis, are presented.

Conclusion. A complex approach to diagnosis of acute pancreatitis with identification of different mutations in the studied genes, and also determination of the influence of epigenetic phenomena in the individuals of risk groups will permit to improve the results of the prophylactic, diagnostic and therapeutic activity in acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis; etiology; genes; pathogenesis.

Острый панкреатит – это острое воспаление ткани поджелудочной железы. Он относится к одному из самых распространенных заболеваний органов брюшной полости [1-3]. Этиология острого панкреатита устанавливается лишь в 60-80% случаев [4,5]. В тех случаях, когда причину заболевания установить не удастся, – вариант определяется как идиопатический панкреатит [6]. Чаще всего причиной развития острой формы заболевания становятся желчнокаменная болезнь и алкогольная интоксикация [7-9]. Среди возможных причин, приводящих к острому панкреати-

ту, указывают травмы поджелудочной железы, операции на желудке и желчевыводящих путях [10-12]. В некоторых случаях острый панкреатит становится осложнением заболеваний, сопровождающихся расстройствами микроциркуляции. К таким патологическим процессам можно отнести шок различной этиологии, эндокринные расстройства, избыточное употребление лекарственных препаратов (фуросемид, эстрогены, антибиотики, сульфаниламиды и др.). Кроме того, воспаление поджелудочной железы могут спровоцировать инфекции (эпидемический паротит, вирусные

гепатиты В, С, и др.), анатомические аномалии в ткани поджелудочной железы (сужение, опухоли и др.) [1]. При желчнокаменной болезни создается механическое препятствие выходу желчи [13]. Пассаж ее в такой ситуации, за счет регургитации, может осуществляться через панкреатический проток, что активизирует панкреатический сок. Такие изменения ведут к разрушению протоковой системы поджелудочной железы и, как следствие, ее некрозу. Алкогольная интоксикация, как следующий фактор, играющий важную роль в развитии острого панкреатита, характеризуется резким воздействием на жировой обмен. Последствием таких изменений является первичная гиперлипидемия, ведущая к нарушению транскапиллярного обмена. Сам же алкоголь повреждает стенки кровеносных сосудов за счет выраженного токсического действия [6,8,14]. Наличие ожирения, особенно алиментарного генеза, также служит фактором риска. При этом избыточное поступление жира приводит к функциональной перегрузке поджелудочной железы. Сочетание вышеуказанных процессов с нарушением проходимости панкреатического протока становится причиной внутрипротоковой гипертензии [6]. Кроме того, повышенная концентрация жира в крови (гиперлипидемия) в части случаев приводит к эмболии сосудов поджелудочной железы. В результате возникает ишемия и очаги некроза в органе. Несмотря на современные методы диагностики, этиологический фактор не удается определить примерно в 30% случаев острого панкреатита [4].

Цель – обзор литературных источников, посвященных изучению этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и молекулярно-генетических основ острого панкреатита.

Классификация острого панкреатита

На современном этапе классификация острого панкреатита основывается на этиологии, клинических проявлениях, обширности вовлечения поджелудочной железы в патологический процесс. Существует несколько наиболее актуальных клас-

сификаций острого панкреатита. Классификация, основанная на клинических проявлениях заболевания, была разработана в г. Атланта в 1992 г., пересмотр которой был произведен в 2012 г. В соответствии с ней, острый панкреатит классифицируют на интерстициальный отечный панкреатит и некротизирующий панкреатит. Последний, в свою очередь, подразделяют на: панкреатический паренхиматозный некроз, перипанкреатический некроз, панкреатический паренхиматозный некроз в сочетании с перипанкреатическим некрозом (наиболее частый). Все типы некротизирующего панкреатита могут быть стерильными или инфицированными; образование газа является главным признаком, указывающим на инфицированность при доступных методах визуализации. Также в 2012 г. в Атланте была разработана классификация скопления жидкости при остром панкреатите. Выделяют жидкостное скопление, сопутствующее интерстициальному отечному панкреатиту, острое перипанкреатическое скопление жидкости: в первые 4 недели, неинкапсулированное скопление жидкости, псевдокиста: формируется через 4 недели, инкапсулированное перипанкреатическое или отдаленное скопление жидкости, жидкостное скопление сопутствующее некротическому панкреатиту, острое некротическое скопление: в первые 4 недели, некапсулированное гетерогенное неликвидифицированное (разжиженное) содержимое, отграниченный некроз: формируется через 4 недели; инкапсулированное гетерогенное неликвидифицированное содержимое. При остром некротическом скоплении и отграниченном некрозе выявляется жидкость и некротические массы, что отличают их от острого перипанкреатического скопления жидкости и псевдокист. По клиническому течению заболевание подразделяется на регрессирующий, прогрессирующий, рецидивирующий. В зависимости от этиологического фактора, отечественные исследователи (Савельев В.С. с соавт.) выделяют следующие формы острого панкреатита: дуо-

денобилиарный, холецистогенный, контактный, ангиогенный, посттравматический, криптогенный и др. По степени тяжести острого панкреатита выделяют легкий, средний и тяжелый. Также выделяют фазы заболевания, разделяя течение на раннюю (первая неделя заболевания), и позднюю (от нескольких недель до месяцев). В раннюю фазу возникает системный воспалительный ответ на повреждение поджелудочной железы, а в позднюю отмечают сохранение признаков системного воспаления и присоединение локальных осложнений. Клинико-морфологическая классификация острого панкреатита включает отечную форму и деструктивную, которая может быть представлена жировым, геморрагическим и, в ряде случаев, смешанным панкреонекрозом. Оценивая распространенность поражения поджелудочной железы деструктивным процессом, определяют локальную, субтотальную и тотальную формы заболевания.

Методы диагностики и оценки тяжести острого панкреатита

Комплексная диагностика острого панкреатита основана на сборе анамнеза, клинических проявлениях болезни, изменений лабораторных показателей в крови и моче, появлении панкреатического антигена и аутоантител. Дополнительно применяют рентгенологическое исследование желчевыводящих путей, желудка, двенадцатиперстной кишки, фиброэзофагогастродуоденоскопию, ультразвуковое исследование состояния органов брюшной полости [5,16]. В случае необходимости в диагностический процесс вовлекаются специальные методы исследования. Среди них стоит отметить компьютерную томографию, диагностическую лапароскопию, реже эндоскопическую ретроградную панкреатохолангиографию. Лабораторные и инструментальные методы исследования помогают определить выраженность эндотоксикоза. О его высоком уровне свидетельствуют гипербилирубинемия, нарастание показателей трансаминаз в сочетании с азотемией. Повышение concentra-

ции эритроцитов и гемоглобина может свидетельствовать о сгущении крови. Увеличение площади деструктивных процессов в поджелудочной железе приводит к ацидозу, что особенно опасно на фоне снижения содержания хлоридов и натрия. О возникновении инфекционных осложнений у больных деструктивным панкреатитом также можно судить по повышению уровня интерлейкина в крови в несколько раз [17-19]. Также для верификации инфекционных осложнений при остром панкреатите применяется прекальцитонин-овый тест – лабораторный маркер инфекции и выраженности системной воспалительной реакции [16]. В крови у больных нередко отмечают гипокалиемию, нарастание концентрации аланиновой трансаминазы, повышается уровень трипсиногена-2, предшественника трипсина, в крови и в моче. Имеются сведения о применении теста прямого количественного содержания панкреатических ферментов в кале иммуноферментным методом [1,9,20].

При определении тактики лечения больного часто прибегают к балльной оценке тяжести острого панкреатита [5,7,21]. К ним относят системы SAPS, J. Ranson, APACHE-2, Glasgow и др. По данным многочисленных опросов врачей, в ведущих отечественных и зарубежных клиниках в последние годы для оценки тяжести состояния больных острым панкреатитом применяется шкала APACHE-2. Данная шкала оценивает острые физиологические нарушения и хронические заболевания. Она предназначена для оценки всех важнейших физиологических систем и возможно ее применение как взрослым, так и старшим детям. Для данной шкалы характерна высокая точность определения тяжести состояния пациента, а также имеется возможность повторной оценки степени тяжести пациента с острым панкреатитом в случае необходимости. Еще одна система, которая является упрощенной версией APACHE острых физиологических состояний это система SAPS. С ее помощью, имея клиническую информа-

цию, можно без труда оценить состояние больного с подсчетом баллов. Баллы соответствуют риску смертности пациента в условиях реанимации [21]. Распространенная среди специалистов система оценки тяжести J.Ranson включает одиннадцать критериев. Сумма баллов от 0 до 2 определяет легкое течение панкреатита, от 3 до 5 средней тяжести, а при 6-11 баллах течение деструктивного панкреатита расценивается как тяжелое. Система прогноза Glasgow (Imrie) состоит из восьми лабораторных показателей, девятым является возраст пациента, что по сравнению с предыдущим способом является упрощенным. Однако отсрочка получения результатов лабораторной диагностики и отсутствие специфичности использованных лабораторных параметров расцениваются как недостаток вышеуказанных методов.

Гены предрасположенности к острому панкреатиту

В последние десятилетия все больше данных появляется о том, что многие заболевания являются генетически обусловленными [6,22,23]. Гены предрасположенности – это мутантные аллели, совместимые с рождением и жизнью человека. Однако в определенной ситуации эти аллели способствуют развитию какого-либо заболевания [24-26]. Их также называют генами-триггерами. Они и запускают развитие патологического процесса при сочетании неблагоприятных факторов. Наличие генетической предрасположенности может стать причиной развития многофакторных заболеваний [17,27].

Идентификация генетических вариантов, лежащих в основе развития острого панкреатита, становится предметом изучения исследовательских групп из разных стран [28,29,30]. Мутации гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (*CFTR*), гена катионного трипсиногена (*PRSS1*), гена ингибитора трипсиногена (*SPINK1*), а также генов этанол-метаболизирующих ферментов (*ADH1B* и *ALDH2*) в настоящее время рассматриваются как основные факторы предрасположенности к панкреатиту [31-33].

Мутации генов *CFTR* и *PRSS1* ассоциируются с развитием хронического панкреатита [30,34]. Ген *CFTR* находится на длинном плече 7-й хромосомы (7q31.1). Он контролирует транспорт хлора и секрецию бикарбонатов в панкреатический сок. В настоящее время известно множество мутаций данного гена, но к хроническому панкреатиту приводят гетерозиготные мутации. Наличие полиморфизма гена трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза с делецией фенилаланина, то есть отсутствием аллеля, становится причиной развития панкреатита. Это сопровождается замедлением гидратации и защелачиванием первичного секрета экзокринных желез, что, в свою очередь увеличивает его вязкость. Подобные нарушения состава панкреатического секрета связаны с увеличением концентрации гликопротеидов. Изменение концентрации последних способствует активации энзимов поджелудочной железы и ее аутолізу.

Следующий ген, часто подвергающийся исследованию на предмет мутаций при панкреатите – ген *PRSS1*. Этот ген обеспечивает синтез трипсиногена 1. Доказано, что мутации в нем становятся причиной развития хронического панкреатита. Также отмечено, что панкреатит имеет аутомно-доминантный тип наследования [19,23,30]. При возникновении мутаций повышается концентрация катионного трипсиногена, самоактивация которого приводит к повышению активности всех остальных протеолитических ферментов.

Гены, кодирующие алкогольдегидрогеназу (*ADH1B*) и ацетальдегиддегидрогеназу (*ALDH2*) также подверглись изучению с целью выявления в них полиморфных вариантов. Известно, что эти ферменты участвуют в метаболизме алкоголя. Таким образом изменения в генах, контролирующих их свойства, увеличивают риск развития алкогольного панкреатита [6,35]. Так, ген *ADH1B* кодирует бета-субъединицу белка алкогольдегидрогеназы. Ген расположен в 4-ой хромосоме, в позиции 4q23. При замене аденина на гуанин в изучаемом гене проис-

ходит замена аминокислоты аргинин на гистидин в 47 положении аминокислотной последовательности белка. Все эти процессы приводят к изменениям свойств фермента, что может стать причиной развития острого панкреатита. Ген *ALDH2* кодирует митохондриальный белок альдегиддегидрогеназу, локализуясь на 12 плече хромосомы (12q24.12). Этот белок окисляет ацетальдегид до ацетата, тем самым участвуя в метаболизме этанола. Мутация в гене *ALDH2*, в частности замена нуклеотида гуанин на аденин, приводит к замене глутаминовой кислоты на аминокислоту лизин. Как результат вышеуказанных процессов – изменение биохимических свойств и резкое снижение активности вырабатываемого фермента.

Еще одним из самых распространенных генов, исследуемых при определении генетической предрасположенности к острому панкреатиту, является *SPINK1* – ген панкреатического секреторного ингибитора трипсина. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу наследования в зависимости от тяжести мутаций [29,30,36]. Он локализуется на хромосоме 5, в позиции 5q32. Мутации в этом гене нарушают инактивацию трипсина в ткани поджелудочной железы, что становится причиной активации панкреатических ферментов. В результате формируются очаги ферментативного некроза ткани поджелудочной железы и повреждения стенок мелких сосудов, преимущественно венул.

По мнению многих исследователей, сочетание мутаций вышеуказанных генов увеличивает вероятность развития панкреатита. Это объясняет попытку многих авторов выявить новые виды мутаций, а также их сочетание у больных различными формами панкреатита.

В литературе представлены данные о молекулярно-генетических исследованиях при остром панкреатите. Изучению подвергались гены *GSTM1* и *GSTT1*. Оценивалась роль мутаций в них при прогнозировании развития деструктивных форм панкреатита алкогольной этиологии [6]. Исследование

мутаций в генах *PRSS1* и *SPINK1* показало, что в ряде регионов их наличие влияет на формирование алкогольного и идиопатического панкреатита [35]. В источниках представлен способ, основанный на выявлении полиморфизма гена лимфотоксина α с помощью выделения из крови генотипов +250 GG и +250 AGLt α . Данный способ позволяет прогнозировать формирование абсцесса в фазу секвестрации острого панкреатита [17]. Также описаны исследования полиморфных локусов фактора некроза опухоли α (-308 G/A TNF α), лимфотоксина α (+250 A/GLt α), рецептора фактора некроза опухоли первого типа (+36 A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли второго типа (+1663 G/A TNFR2) [18,19]. Изучение полиморфизма генов *NOS3* и *C774T* показало, что в патогенезе эндотелиальной дисфункции сосудов поджелудочной железы они имеют большое значение. От этого во многом зависит состояние микроциркуляции органа. Наличие повреждения *NOS3* приводит к активации факторов, ассоциированных с повреждением железы, в том числе к активации интрапанкреатического трипсина [7]. Большой разброс исследований посвящен и хроническому панкреатиту. К примеру, на формирование хронических форм панкреатита некоторые авторы [23,24] указывают на влияние генов, ответственных за обмен железа (наследственный гемохроматоз), а также генов, отвечающих за синтез альфа-1-антитрипсина.

Результаты исследования распространенности у больных острым панкреатитом мутаций указанных генов следует учитывать при подборе индивидуальной терапии. Также важны результаты генетического исследования в оценке прогноза заболевания.

Немалую роль в развитии многофакторных заболеваний играют эпигенетические феномены, определяющие паттерн экспрессии генов индивидов, при этом не затрагивающие первичную структуру ДНК [37-39]. Острый панкреатит не исключение. В литературе приводятся данные об изучении гена *TNF- α* , активация которого играет роль в инициации и развитии воспа-

лительного процесса при остром панкреатите. Повышенная экспрессия гена сопровождалась повышением уровня ацетилирования гистонов H3K9, H3K14 и H3K18, метилирования H3K4, а также ацетилирования H4K5 [41]. Также Mehmood R. с коллегами изучали на мышах влияние процессов ремоделирования хроматина на экспрессию генов при панкреатите. Исследования показали, что удаление фактора транскрипции Mist1 на фоне хронического клеточного стресса приводит к эпигенетическому перепрограммированию генов, участвующих в развитии панкреатита и способствует развитию заболевания [41]. Также в литературе представлены сведения об исследовании эффекта на развитие острого панкреатита и его хронизации в результате гликозилирования с индукцией экспрессии опухолевого антигена CA 19-9. Авторы считают, что наряду с генетическими факторами, участвующими в развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе, увеличение ацетилирования гистонов H3K14ac, H3K5ac, H4K27ac под влиянием внешних факторов в виде гликозилирования становится причиной развития заболевания [42]. Natale F. с коллегами в 2019 г. опубликовали литературный обзор, где показали важность исследования аберрантного метилирования циркулирующей ДНК у больных хроническим панкреатитом с целью ранней диагностики рака поджелудочной железы [43]. Blomston и соавт. показали, что профиль экспрессии некоторых микро-РНК отличаются между больными раком поджелудочной железы и больными хроническим панкреатитом [44].

Изучение генов предрасположенности к панкреатиту также проводилось с помощью метода полногеномного поиска ассоциаций GWAS (genome-wide association study). Использование данной технологии позволяет расширить понимание механизмов развития многофакторных заболеваний, определять генетические и средовые факторы, влияющие на их возникновение [45]. Так, Rosendahl J., et al. при проведении исследования GWAS показали, что инверсия локуса *CTRB1-CTRB2* модифицирует риск развития алкогольного и неалкогольного хронического панкреатита, указывая на то, что в эти воспалительные заболевания вовлечены общие патомеханизмы [3]. Другое масштабное исследование ассоциаций, показало, что генетические варианты в генах *CFTR*, *SPINK1*, *CLDN2*, *MORC4* могут быть связаны с развитием панкреатита среди индивидуумов различной этнической принадлежности [46].

Заключение

В механизмах развития острого панкреатита важную роль играют факторы внешней среды в сочетании с генетическими факторами. На сегодняшний день известны различные гены-кандидаты, участвующие в механизме развития панкреатита. Выявлены этнические различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов этих генов. Дальнейшее развитие молекулярно-генетических исследований при панкреатите с выяснением генетических основ заболевания важно при разработке новых подходов в диагностике и определении тактики лечения каждого отдельного больного.

Литература

1. Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: Актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Т. 15, №2. С. 78-84.
2. Рахимов Р.Р. Комплексный подход к диагностике и лечению инфицированного панкреонекроза // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, №6. С. 36-41.
3. Rosendahl J., Kirsten H., Hegyi E., et al. Genome-wide association study identifies inversion in the *CTRB1-CTRB2* locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis // Gut. 2018. Vol. 67, №10. P. 1855-1863. doi:10.1136/gutjnl-2017-314454
4. Баймурадов Ш.Э. Инфицированный панкреонекроз как проблема современной панкреатологии // Вестник экстренной медицины. 2016. Т. 9, №1. С. 102-106.
5. Feng Y.C., Wang M., Zhu F., et al. Study on acute recent stage pancreatitis // World Journal of Gastroenterology. 2014. Vol. 20, №43. P. 16138-16145. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16138

6. Винник Ю.С., Первова О.В., Черданцев Д.В., и др. Влияние генетических факторов на риск возникновения и особенности течения острого алкогольного панкреатита // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3, №4. С. 317-322.
7. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., и др. Факторы прогрессирования острого панкреатита // Современные проблемы науки и образования. 2018. №5. Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>. Ссылка активна на 29 февраля 2020.
8. Yadav D., Hawes R.H., Brand R.E., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis // Archives of Internal Medicine. 2009. Vol. 169, №11. P. 1035-1045. doi:10.1001/archinternmed.2009.125
9. Назаров В.Е., Спирин А.Н. Индивидуализированная антисекреторная и полиферментная терапия острого панкреатита легкой степени // Consillium Medicum. 2017. Т. 19, №8.1: Гастроэнтерология. С. 28-34.
10. Тимербулатов М.В., Сендерович Е.И., Рахимов Р.Р., и др. Комплексный подход к лечению острого панкреатита // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8, №6. С. 100-102.
11. Aranovich D., Zilbermint V., Goldberg N., et al. Detection of Common Bile Duct Stones in Mild Acute Biliary Pancreatitis Using Magnetic Resonance Cholangiopancreatography // Surgery Research and Practice. 2018. Vol. 2018. P. 5216089. Доступно по: <https://www.hindawi.com/journals/srp/2018/5216089>. Ссылка активна на 7 июля 2020. doi:10.1155/2018/5216089
12. Aksoy F., Demiral G., Ekinici Ö. Can the timing of laparoscopic cholecystectomy after biliary pancreatitis change the conversion rate to open surgery? // Asian Journal of Surgery. 2017. Vol. 41, №4. P. 307-312. doi:10.1016/j.asjsur.2017.02.001
13. Lee S.L., Kim H.K., Choi H.H., et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect bile duct stones in acute biliary pancreatitis // Pancreatology. 2018. Vol. 18, №1. P. 22-28. doi:10.1016/j.pan.2017.12.004
14. Nieratschker V., Batra A., Fallgatter A.J. Genetics and epigenetics of alcohol dependence // Journal of Molecular Psychiatry. 2013. №1. P. 11. doi:10.1186/2049-9256-1-11
15. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // Gut. 2013. Vol. 62, №1. P. 102-111. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
16. Чернов В.Н., Белик Б.М., Алибекова А.З. Выбор тактики лечения больных с деструктивными формами острого панкреатита с применением прокальцитонинового теста // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. №1. С. 176-178.
17. Парфенов И.П., Белоусов В.А., Ярош А.Л., и др. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. №16. С. 40-45.
18. Dianliang Z., Jieshou L., Zhiwei J., et al. Association of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)- α and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it // Pancreas. 2003. Vol. 26, №4. С. 339-343. doi:10.1097/00006676-200305000-00005
19. Powell J.J., Fearon K.C., Siriwardena A.K., et al. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis // Surgery. 2001. Vol. 129, №5. P. 633-640. doi:10.1067/msy.2001.113375
20. Kavutharapu S., Nagalla B., Abbagani V., et al. Role of Proteases and Antiprotease in the Etiology of Chronic Pancreatitis // Saudi Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 18, №6. P. 364-368. doi:10.4103/1319-3767.103427
21. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. СПб.: ООО «Мед-книга «ЭЛ-БИ»; 2007.
22. Баранов В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предикативная персонализированная медицина // Экологическая генетика. 2011. Т. 9, №3. С. 3-14.
23. Корниенко Е.А., Ягупова А.А. Современные представления об этиологии хронического панкреатита и коррекции функциональной недостаточности поджелудочной железы // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, №4. С. 134-138.
24. Raphael K.L., Willingham F.F. Hereditary pancreatitis: current perspectives // Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016. №9. P. 197-207. doi:10.2147/CEG.S84358
25. Whitcomb D.C. Framework for interpretation of genetic variations in pancreatitis patients // Frontiers in Physiology. 2012. №3. P. 440. doi:10.3389/fphys.2012.00440
26. Xiao Y., Yuan W., Yu B., et al. Targeted Gene Next-Generation Sequencing in Chinese Children with Chronic Pancreatitis and Acute Recurrent Pancreatitis // The Journal of Pediatrics. 2017. Vol. 191. P. 158-163. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.063
27. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.И. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // Информационный Вестник ВОГиС. 2006. Т. 10, №1. С. 189-202.
28. Маркова Е.В., Зотова Н.В., Титова Н.М., и др. Значение полиморфизма генов PRSS1, GSTM1 и GSTT1 при остром панкреатите // Медицинская Генетика. 2004. №8. С. 388-391.
29. Bemardino A.L.F., Guarita D.R., Carlos B.M., et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the

- Development of Pancreatitis in Brazilian Patients // JOP: Journal of the Pancreas. 2003. Vol. 4, №5. P. 169-177.
30. Gasiorowska A., Talar-Wojnarowska R., Czupryniak L., et al. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis // Digestive Diseases and Sciences. 2011. Vol. 56, №3. P. 894-901. doi:10.1007/s10620-010-1349-4
 31. Sargen K., Demaine A.G., Kingsnorth A.N. Cytokine Gene Polymorphisms in Acute Pancreatitis // JOP: Journal of the Pancreas. 2000. Vol. 1, №2. P. 24-35. doi:10.6092/1590-8577/423
 32. Simon P., Weiss F.U., Sahin-Tóth M., et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122->Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen // The Journal of Biological Chemistry. 2001. Vol. 277, №7. P. 5404-5410. doi:10.1074/jbc.M108073200
 33. Zou W.-B., Tang X.-Y., Zhou D.-Z., et al. SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis // Clinical and Translational Gastroenterology. 2018. Vol. 9, №11. P. 204. doi:10.1038/s41424-018-0069-5
 34. Chang Y.-T., Chang M.-C., Su T.-C., et al. Association of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and Tumor Necrosis Factor (TNF) Promoter Polymorphism in Hyperlipidemic Pancreatitis // Clinical Chemistry. 2008. Vol. 54, №1. P. 131-138. doi:10.1373/clinchem.2007.093492
 35. Губергриц Н.Б., Кишениа М.С., Голубова О.А. Полиморфизм генов метаболизма этанола при хроническом алкогольном панкреатите // Терапевтический архив. 2014. №2. С. 49-55.
 36. Averbuch L.D., Mavilia M.G. SPINK-1 Polymorphism as a Pancreatitis Risk Factor // Cureus. 2019. Vol. 11, №1. P. e3852. doi:10.7759/cureus.3852
 37. Вайсерман А., Ржешевский А. Эпигенетика: мутации без изменения ДНК // Популярная механика. 2015. №148. С. 30-34.
 38. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2013. Т. 17, №4-2. С. 805-832.
 39. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний // Экологическая генетика. 2010. Т. 8, №4. С. 39-43.
 40. Sandoval J., Pereda J., Pérez S., et al. Epigenetic Regulation of Early- and Late-Response Genes in Acute Pancreatitis // Journal of Immunology. 2016. Vol. 197, №10. P. 4137-4150. doi:10.4049/jimmunol.1502378
 41. Mehmood R., Varga G., Mohanty S.Q., et al. Epigenetic reprogramming in Mist1(-/-) mice predicts the molecular response to cerulein-induced pancreatitis // PLoS One. 2014. Vol. 9, №1. P. e84182. doi:10.1371/journal.pone.0084182
 42. Negoi I., Beuran M., Hostiuc S., et al. Glycosylation alterations in acute pancreatitis and pancreatic cancer: CA19-9 expression is involved in pathogenesis and maybe targeted by therapy // Annals of Translational Medicine. 2019. Vol. 7, №8. P. S306. doi:10.21037/atm.2019.10.72
 43. Natale F., Vivo M., Falco G., et al. Deciphering DNA methylation signatures of pancreatic cancer and pancreatitis // Clinical Epigenetics. 2019. Vol. 11, №1. P. 132. doi:10.1186/s13148-019-0728-8
 44. Bloomston M., Frankel W.L., Petrocca F., et al. MicroRNA Expression Patterns to Differentiate Pancreatic Adenocarcinoma From Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis // JAMA. 2007. Vol. 297, №17. P. 1901-1908. doi:10.1001/jama.297.17.1901
 45. Шахтарин В.В. Результаты исследования геномных ассоциаций (Genome Wide Association Studies) – в эндокринологическую практику // ПМЖ. 2012. №3. С. 133.
 46. Giri A.K., Midha S., Banerjee P., et al. Common Variants in CLDN2 and MORC4 Genes Confer Disease Susceptibility in Patients with Chronic Pancreatitis // PLoS ONE. 2016. Vol. 11, №1. P. e0147345. doi:10.1371/journal.pone.0147345

References

1. Skutova VA, Danilov AI, Feoktistova ZhA. Acute pancreatitis: current problems in the diagnosis and complex treatment. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2016;15(2):78-84. (In Russ).
2. Rakhimov RR. Complex approach to diagnostics and management of infected pancreatonecrosis. *Permskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2016;33(6):36-41. (In Russ).
3. Rosendahl J, Kirsten H, Hegyi E, et al. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*. 2018; 67(10):1855-63. doi:10.1136/gutjnl-2017-314454
4. Baymuradov ShE. Infected pancreonecrosis as an issue of modern pancreatology. *Vestnik Ekstrennoy Meditsiny*. 2016;9(1):102-6. (In Russ).
5. Feng YC, Wang M, Zhu F, et al. Study on acute recent stage pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(43):16138-45. doi:10.3748/wjg.v20.i43.16138
6. Vinnik YuS, Pervova OV, Cherdancev DV, et al. Influence of the genetic factors on the risk of the disease and characteristics of the course of the acute alcohol pancreatitis. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2010;3(4):317-22. (In Russ).
7. Vlasov AP, Trofimov VA, Al-Kubaisi Sh-AS, et al. Risk factors of progression of acute pancreatitis *Modern Problems of Science and Education*. 2018; (5). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>. Accessed: 2020 February 29. (In Russ).
8. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Archives*

- of *Internal Medicine*. 2009;169(11):1035-45. doi:10.1001/archinternmed.2009.125
9. Nazarov VE, Spirin AN. Individualized antisecretory and polyezyme therapy of mild acute pancreatitis. *Consillium Medicum*. 2017;19(8.1: Gastroenterology):28-34. (In Russ).
 10. Timerbulatov MV, Senderovich EI, Rakhimov RR, et al. Comprehensive approach to the treatment of acute pancreatitis. *Meditinskiy Vestnik Bashkortostana*. 2013;8(6):100-2. (In Russ).
 11. Aranovich D, Zilbermint V, Goldberg N, et al. Detection of Common Bile Duct Stones in Mild Acute Biliary Pancreatitis Using Magnetic Resonance Cholangiopancreatography. *Surgery Research and Practice*. 2018;2018:5216089. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/srp/2018/5216089>. Accessed: 2020 July 7. doi:10.1155/2018/5216089
 12. Aksoy F, Demiral G, Ekinci Ö. Can the timing of laparoscopic cholecystectomy after biliary pancreatitis change the conversion rate to open surgery? *Asian Journal of Surgery*. 2017;41(4):307-12. doi:10.1016/j.asjsur.2017.02.001
 13. Lee SL, Kim HK, Choi HH, et al. Diagnostic value of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect bile duct stones in acute biliary pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(1):22-8. doi:10.1016/j.pan.2017.12.004
 14. Nieratschker V, Batra A, Fallgatter A. Genetics and epigenetics of alcohol dependence. *Journal of Molecular Psychiatry*. 2013;(1):11. doi:10.1186/2049-9256-1-11
 15. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11. doi:10.1136/gutjnl-2012-302779
 16. Chernov VN, Belik BM, Alibekov AZ. Choice of tactics of treatment of patients with destructive forms of acute pancreatitis with the use of procalcitonin test. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(1):176-8. (In Russ).
 17. Parfenov IP, Belousov VA, Yarosh AL, et al. The contemporary view on cytokines role in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2011;(16):40-4. (In Russ).
 18. Dianliang Z, Jieshou L, Zhiwei J, et al. Association of plasma levels of tumor necrosis factor (TNF)- α and its soluble receptors, two polymorphisms of the TNF gene, with acute severe pancreatitis and early septic shock due to it. *Pancreas*. 2003;26(4):339-43. doi:10.1097/00006676-200305000-00005
 19. Powell JJ, Fearon KC, Siriwardena AK, et al. Evidence against a role for polymorphisms at tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis. *Surgery*. 2001;129(5):633-40. doi:10.1067/msy.2001.113375
 20. Kavutharapu S, Nagalla B, Abbagani V, et al. Role of Proteases and Antiprotease in the Etiology of Chronic Pancreatitis. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2012;18(6):364-8. doi:10.4103/1319-3767.103427
 21. Aleksandrovich YuS, Gordeyev VI. *Otsenochnyye i prognosticheskiye shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy*. Saint-Petersburg: LLC «Med-kniga «ELBI»; 2007. (In Russ).
 22. Baranov VS. Gene polymorphism, ecogenetic diseases and predictive personalized medicine. *Ecological Genetics*. 2011;9(3):3-14. (In Russ).
 23. Korniyenko EA, Yagupova AA. Modern views on etiology of chronic pancreatitis and correction of functional insufficiency of the pancreas. *Current Pediatrics*. 2012;11(4):134-8. (In Russ).
 24. Raphael KL, Willingham FF. Hereditary pancreatitis: current perspectives. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016;(9):197-207. doi:10.2147/CEG.S84358
 25. Whitcomb DC. Framework for interpretation of genetic variations in pancreatitis patients. *Frontiers in Physiology*. 2012;(3):440. doi:10.3389/fphys.2012.00440
 26. Xiao Y, Yuan W, Yu B, et al. Targeted Gene Next-Generation Sequencing in Chinese Children with Chronic Pancreatitis and Acute Recurrent Pancreatitis. *The Journal of Pediatrics*. 2017;191:158-63. doi:10.1016/j.jpeds.2017.08.063
 27. Aulchenko YuS, Axenovitch TI. Methodological approaches and strategies for mapping genes controlling complex human traits. *The Herald of Vavilov Society of Geneticists and Breeding Scientists*. 2006;10(1):189-202. (In Russ).
 28. Markova EV, Zotova NV, Titova NM, et al. Znachenie polimorfizma genov PRSS1, GSTM1 i GSTT1 pri ostrom pankreatite. *Meditinskaya Genetika*. 2004;(8):388-91. (In Russ).
 29. Bernardino ALF, Guarita DR, Carlos BM, et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the Development of Pancreatitis in Brazilian Patients. *JOP: Journal of the Pancreas*. 2003;4(5):169-77.
 30. Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Czupryniak L, et al. The Prevalence of Cationic Trypsinogen (PRSS1) and Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56(3):894-901. doi:10.1007/s10620-010-1349-4
 31. Sargen K, Demaine AG, Kingsnorth AN. Cytokine Gene Polymorphisms in Acute Pancreatitis. *JOP: Journal of the Pancreas*. 2000;1(2):24-35. doi:10.6092/1590-8577/423
 32. Simon P, Weiss FU, Sahin-Tóth M, et al. Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg-122->Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(7):5404-10. doi:10.1074/jbc.M108073200
 33. Zou W-B, Tang X-Y, Zhou D-Z, et al. SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR Genotypes Influence

- Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2018;9(11):204. doi:10.1038/s41424-018-0069-5
34. Chang Y-T, Chang M-C, Su T-C, et al. Association of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) mutation/variant/haplotype and Tumor Necrosis Factor (TNF) Promoter Polymorphism in Hyperlipidemic Pancreatitis. *Clinical Chemistry*. 2008;54(1):131-8. doi:10.1373/clinchem.2007.093492
35. Gubergits NB, Kishenia MS, Golubova OA. Polymorphism of ethanol metabolism genes in alcoholic chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014; (2):49-55. (In Russ).
36. Averbuch LD, Mavilia MG. SPINK-1 Polymorphism as a Pancreatitis Risk Factor. *Cureus*. 2019; 11(1):e3852. doi:10.7759/cureus.3852
37. Vayserman A, Rzheshvskiy A. Epigenetika: mutatsii bez izmeneniya DNK. *Populyarnaya Mekhanika*. 2015;(148):30-4. (In Russ).
38. Vanyushin BF. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4-2):805-32. (In Russ).
39. Gorbunova VN. Genetics and epigenetics of syntropic diseases. *Ecological Genetics*. 2010;7(4): 39-43. (In Russ).
40. Sandoval J, Pereda J, Pérez S, et al. Epigenetic Regulation of Early- and Late-Response Genes in Acute Pancreatitis. *Journal of Immunology*. 2016; 197(10):4137-50. doi:10.4049/jimmunol.1502378
41. Mehmood R, Varga G, Mohanty SQ, et al. Epigenetic reprogramming in Mist1(-/-) mice predicts the molecular response to cerulein-induced pancreatitis. *PLoS One*. 2014;9(1):e84182. doi:10.1371/journal.pone.0084182
42. Negoï I, Beuran M, Hostiuc S, et al. Glycosylation alterations in acute pancreatitis and pancreatic cancer: CA19-9 expression is involved in pathogenesis and maybe targeted by therapy. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(8):S306. doi:10.21037/atm.2019.10.72
43. Natale F, Vivo M, Falco G, et al. Deciphering DNA methylation signatures of pancreatic cancer and pancreatitis. *Clinical Epigenetics*. 2019;11(1): 132. doi:10.1186/s13148-019-0728-8
44. Bloomston M, Frankel WL, Petrocca F, et al. MicroRNA Expression Patterns to Differentiate Pancreatic Adenocarcinoma From Normal Pancreas and Chronic Pancreatitis. *JAMA*. 2007. 297(17): 1901-8. doi:10.1001 / jama.297.17.1901
45. Shakhhtar VV. Rezul'taty issledovaniya genomnykh assotsiatsiy (Genome Wide Association Studies) – v endokrinologicheskuyu praktiku. *Russian Medical Journal*. 2012;(3):133. (In Russ).
46. Giri AK, Midha S, Banerjee P, et al. Common Variants in CLDN2 and MORC4 Genes Confer Disease Susceptibility in Patients with Chronic Pancreatitis. *PLoS ONE*. 2016;11(1):e0147345. doi:10.1371/journal.pone.0147345

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России. [Financing of study. Budget of Bashkir State Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Имаева А.К. – сбор, перевод и анализ материала, написание текста, Мустафин Т.И., Хуснутдинова Э.К. – редактирование, Нургалиева А.Х., Галлямова Л.Ф., Сафинова Л.Ш. – концепция литературного обзора, редактирование. [Participation of authors. A.K. Imaeva – collection, translation and analysis of material, writing the text, T.I. Mustafin, E.K. Khusnutdinova – editing, A.Kh. Nurgalieva, L.F. Gallyamova, L.Sh. Safinova – concept of the review, editing.]

Информация об авторах [Authors Info]

***Имаева Альфия Камилевна** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия. [Alfia K. Imaeva – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.]

SPIN: 5205-2002, ORCID ID: 0000-0002-3421-0212, Researcher ID: AAM-7925-2020. E-mail: Alfia.imaeva@mail.ru

Нургалиева Альфия Хаматъяновна – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, Уфа, Россия. [Alfia Kh. Nurgalieva – PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Russia.]

SPIN: 9658-8010, ORCID ID: 0000-0001-6077-9237, Researcher ID: Q-3045-2017.

Галлямова Лилия Фанилевна – лаборант Центра молекулярной медицины, ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, Уфа, Россия. [Lilia F. Gallyamova – Laboratory Assistant of the Molecular Medicine Center, Bashkir State University, Ufa, Russia.]

SPIN: 1930-1871, ORCID ID: 0000-0002-2018-2767, Researcher ID: U-1276-2019.

Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия. [Tagir I. Mustafin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.]
SPIN: 7152-4131, ORCID ID: 0000-0002-2854-0792.

Сафинова Лэйсн Шарифовна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия. [Leisen Sh. Safinova – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia.]
SPIN: 7450-0066, ORCID ID: 0000-0003-3388-5987.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, член-корреспондент РАО, академик АН РБ, и.о. директора, Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимский федеральный исследовательский центр РАН, Уфа, Россия. [Elza K. Khusnutdinova – PhD in Biological Sciences, Professor, AM of REA, Academics of Science Academy of Bashkortostan Republic, Acting Director, Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Federal Scientific Centre of RAS, Ufa, Russia.]
SPIN: 7408-9797, ORCID ID: 0000-0003-2987-3334, Researcher ID: A-4810-2013.

Цитировать: Имаева А.К., Нургалиева А.Х., Галлямова Л.Ф., Мустафин Т.И., Сафинова Л.Ш., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы развития острого панкреатита // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №4. С. 536-547. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284536-547

To cite this article: Imaeva AK, Nurgalieva AKh, Gallyamova LF, Mustafin TI, Safinova LSh, Khusnutdinova EK. Molecular-genetic bases of development of acute pancreatitis. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):536-47. doi:10.23888/PAVLOVJ2020284536-547

Поступила/Received: 22.05.2020
Принята в печать/Accepted: 01.12.2020