

## **Вклад некоторых факторов риска в развитие хронического панкреатита у носителей полиморфного локуса rs213950 гена CFTR**

**Самгина Т.А., Колмыков Д.И., Мяснянкина Г.Н., Горбунов С.М., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Бондарев Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В., Лазаренко В.А.**

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации  
305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3

К настоящему времени сложились представления о мультифакториальной природе панкреатита, в развитии которого играют роль, как генетические факторы, так и факторы окружающей среды. Цель: определить вклад некоторых факторов риска и полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR* в развитие хронического панкреатита. Исследованы образцы ДНК, полученные от 302 неродственных больных хроническим панкреатитом и 465 неродственных индивидов без заболеваний ЖКТ. Генотипирование выполнено методом ПЦР с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов генов с риском развития заболевания использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). В ходе проведенного исследования обнаружена ассоциация аллеля A rs213950 гена *CFTR* с повышенным риском развития хронического панкреатита (OR=1,24, CI 95%=1,01-1,53,  $p=0,04$ ). У курящих носителей генотипов A/G-A/A (OR=2,07, CI 95%=1,13-3,78,  $p=0,017^D$ ) и при злоупотреблении алкогольными напитками более 10 лет у носителей генотипа A/A (OR=2,23, CI 95%=1,12-4,47,  $p=0,02^R$ ) риск развития хронического панкреатита повышался.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, полиморфный локус rs213950 гена *CFTR*.

**Для цитирования:** Самгина Т.А., Колмыков Д.И., Мяснянкина Г.Н., Горбунов С.М., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Бондарев Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В., Лазаренко В.А. Вклад некоторых факторов риска в развитие хронического панкреатита у носителей полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR*. *Медицинская генетика* 2021; 20(2): 21-26.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.02.21-26

**Автор для корреспонденции:** Самгина Татьяна Александровна; **e-mail:** tass@list.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки..

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Поступила:** 20.11.2020.

### ***Contribution of risk factors in the development of chronic pancreatitis in carriers of rs213950 CFTR***

**Samgina T.A., Kolmykov D.I., Myasnyankina G.N., Gorbunov S.M., Azarova Iu.E., Kanishchev Yu.V., Bondarev G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V., Lazarenko V.A.**

Kursk State Medical University  
K. Marx str., 3, Kursk, 305041 Russia

Chronic pancreatitis is the multifactorial disease, genetic and environmental factors play a role in the development of it. The aim was to determine the contribution of rs213950 *CFTR* gene to the risk of chronic pancreatitis (CP). DNA samples obtained from 302 unrelated patients with chronic pancreatitis and 465 unrelated individuals without gastrointestinal diseases. Genotyping was performed using the PCR method with discrimination of alleles using TaqMan probes. The  $\chi^2$  criterion and the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) were used to assess the associations of alleles and genotypes of genes with the risk of the disease. We found an association of the A allele rs213950 of the *CFTR* gene with an increased risk of chronic pancreatitis (OR=1,24, CI 95%=1,01-1,53,  $P=0,04$ ). Also, the risk of CP increased in smokers with the A/G-A/A genotypes (OR=2,07, CI 95%=1,13-3,78,  $P=0,017^D$ ) and with alcohol abuse for more than 10 years in carriers of the A/A genotype (OR=2,23, CI 95%=1,12-4,47,  $P=0,02^R$ ). The frequency and volume of alcohol consumed in carriers of the rs213950 polymorphism of the *CFTR* gene didn't reveal statistically significant differences.

**Keywords:** chronic pancreatitis, rs213950 polymorphism of the *CFTR* gene.

**For citation:** Samgina T.A., Kolmykov D.I., Myasnyankina G.N., Gorbunov S.M., Azarova Iu.E., Kanishchev Yu.V., Bondarev G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V., Lazarenko V.A. Contribution of risk factors in the development of chronic pancreatitis in carriers of rs213950 *CFTR*. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(2): 21-26. (In Rus.).

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2021.02.21-26

**Corresponding author:** Tatyana A. Samgina; **e-mail:** tass@list.ru

**Funding.** The study was carried out without sponsorship.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflicts of interest.

**Accepted:** 20.11.2020.

## Введение

**Х**ронический панкреатит — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖЖ), которое проявляется прогрессирующей атрофией железистой ткани органа, замещением соединительной тканью клеточных элементов паренхимы, поражением протоков, болевым синдромом и потерей экзо- и эндокринной функций. К настоящему времени сложились представления о мультифакториальной природе панкреатита, в развитии которого играют роль как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [1,2]. Многочисленными исследованиями показано, что в развитии хронического панкреатита (ХП), играют роль генетические факторы. К настоящему времени уже идентифицирован широкий спектр полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием панкреатита [3, 4]. Наибольший интерес исследователей при изучении генетической природы панкреатита привлекли гены ферментов ПЖЖ [5–7]. Панкреатит развивается при нарушении баланса между протеазами и механизмом их ингибирования в ткани ПЖЖ [8, 9].

CFTR — трансмембранный регуляторный белок кистозного фиброза, играет ключевую роль в секреции бикарбонатов и воды в просвет терминальных канальцев ацинусов ПЖЖ, защищает ее от низких pH в просвете протоков, а также участвует в регуляции транспорта зимогенных гранул через апикальную мембрану ацинарных клеток. Ген *CFTR* расположен в 7q31.2 [10]. Park с соавт. доказали, что секреция бикарбонатов в клетках протоков ПЖЖ возможна только при участии CFTR и мембранных транспортеров SLC26A3 и SLC26A6 [11].

В 1998 году N. Sharer и J.A. Cohn описали, что 13,4–25,9% случаев наследственного панкреатита обусловлены мутациями в гене *CFTR* (3849+10Kb C/T *CFTR* dele 2,3 (21Kb), R334W), в результате которых происходят ацидификация панкреатического сока, нарушение транспорта зимогенных гранул через апикальную мембрану, что приводит к интрапанкреатической активации энзимов и аутолизу железы [12].

Как известно, мутации в гене *CFTR* приводят к развитию муковисцидоза. В ряде исследований подробно описана частота мутации *CFTR* F508del при ХП в различных когортах [12,13] и установлено, что нарушения, способные вызвать муковисцидоз, повышают риск развития панкреатита.

Функциональный эффект редких мутаций в гене *CFTR* трудно интерпретировать. Так, при анализе случаев семейного и спорадического неалкогольного панкреатита идентифицированы мутации F508del и R75Q в гене *CFTR*. Функциональные эффект мутации R75Q

связан с нарушением синтеза бикарбоната и снижением секреции в протоках ПЖЖ. Гетерозиготное носительство мутаций в гене *CFTR* связано с риском развития очагового панкреатита [10].

Несмотря на многочисленные исследования, генетические механизмы реализации предрасположенности к ХП пока изучены недостаточно, но очевидно, что генетически детерминированные особенности функционирования ферментов ПЖЖ при взаимодействии с факторами риска играют в этом важную роль.

В развитии ХП основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изучение совместного влияния полиморфных вариантов изучаемых генов и средовых факторов риска является важным этапом исследования [14–17].

Цель—определить вклад полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR* A>G и факторов риска в развитие хронического панкреатита.

## Методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 302 пациентов с ХП (77 мужчин и 225 женщин) русской национальности (самоидентификация), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2012-го по 2015-й год, и 465 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний ЖКТ (119 мужчин и 346 женщин). Средний возраст больных составил 53,1±7,2 года, здоровых лиц — 54,4±6,8 лет.

Диагноз ХП устанавливался с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография ПЖЖ, эзофаго-гастро-дуоденоскопия) методов исследования.

На основании результатов проведенного анкетирования в обследуемых группах пациентов нами были проанализированы известные средовые факторы риска развития панкреатита—курение и злоупотребление алкоголем [8,9,10,11]. Характер употребления алкоголя оценивали по частоте его потребления, объему и длительности [19]. К злоупотребляющим алкоголем относили лиц, употребляющих крепкие спиртные напитки 2 раза в неделю и чаще, 200 г этанола и более при длительности 10 лет и более.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для поведения молекулярно-генетического анализа. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем

дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием коммерческих наборов реактивов TaqMan SNP Genotyping Assays фирмы Applied Biosystems (США). Повторное генотипирование 10% исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов генов с риском развития заболевания использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft, США), SNPstats.

### Результаты и их обсуждение

Генотипы полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR* находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Нами обнаружена ассоциация аллеля А изучаемого полиморфного локуса гена с повышенным риском развития ХП (табл. 1). В табл. 2 и 3 представлена характеристика основных средовых факторов и образа жизни больных ХП и здоровых индивидов.

Как видно из табл. 2, нами выявлены различия между группами по следующим показателям: курению (больше курильщиков в группе больных ХП), длительности употребления алкоголя (пациентов, употребляющих алкогольные напитки > 10 лет достоверно больше в контрольной группе), отсутствию регулярного питания (в большей степени характерно для пациентов контрольной группы) и потреблению жидкости менее 1 литра в сутки (характерно для больных).

Обращает на себя внимание, что больные ХП курят, пьют и употребляют в пищу больше жиров, но меньше белков и углеводов, представленных свежими фруктами и овощами, в сравнении с группой контроля.

Нами была проанализирована связь злоупотребления алкоголем (по частоте, длительности и объему выпитого алкоголя) и полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR* с риском развития ХП.

Как видно из табл. 4, при злоупотреблении алкогольными напитками более 10 лет, риск развития ХП повышался у носителей генотипа А/А. Частота употребления алкоголя и объем выпитого не влияли на риск ХП.

Из табл. 5 видно, что у курящих носителей генотипов А/Г-А/А rs213950 гена *CFTR* повышался риск развития ХП.

Преждевременная активация трипсинагена в протоках ПЖЖ приводит к ее деструкции как при остром, так и при хроническом панкреатите, особенно на фоне нарушения оттока из-за снижения вязкости секрета ПЖЖ. Белок CFTR, участвующий в транспорте ионов хлора через мембрану клетки, локализуется главным образом в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных, потовых железах, ПЖЖ, кишечнике. Дефицит белка приводит к синтезу вязкого секрета, нарушению его оттока и способствует развитию острого или хронического воспаления [20]. В литературе описаны случаи ассоциации полиморфных вариантов гена *CFTR* с повышенным риском развития острого панкреатита у женщин (аллеля IVS8 9T) [7], с.4521 G>A и гаплотипов 1540A, 2694G, 4521A [21], с.4056G>C (p.Q1352H) и с.3468G>T (p.L1156F) [22] с ХП. Генотип GG с.1408 A>G ассоциирован с панкреатической недостаточностью, более низкой концентрацией фекальной эластазы-1 и более ранней колонизацией *S. aureus* (1,5 года), генотип GG с.4389G>A—с панкреатической недостаточностью, более низкой концентрацией фекальной эластазы-1 и более ранней колонизацией *S. aureus* (от 1 года) [23].

В ходе проведенного исследования нами обнаружена ассоциация аллеля А rs213950 гена *CFTR* с повышенным риском развития ХП. У курящих носителей

Таблица 1

Анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфного локуса rs213950 гена *CFTR* с риском развития ХП (кодоминантная модель)

| Ген (SNP ID)           | Генотип, аллель | n (%)             |                     | p           | OR (95% CI)<br>cor |
|------------------------|-----------------|-------------------|---------------------|-------------|--------------------|
|                        |                 | Здоровые (n= 465) | Больные ХП (n= 302) |             |                    |
| <i>CFTR</i> (rs213950) | G/G             | 145 (31,2)        | 77 (25,5)           | 0,12        | 1,00               |
|                        | A/G             | 227 (48,8)        | 149 (49,3)          |             | 1,24 (0,88-1,75)   |
|                        | A/A             | 93 (20,0)         | 76 (25,2)           |             | 1,54 (1,02-2,32)   |
|                        | A               | 0,44              | 0,5                 | <b>0,04</b> | 1,24(1,01-1,53)    |

Примечание:  $OR_{cor}$  (95% CI) — отношение шансов с коррекцией по полу и возрасту

Таблица 2

## Характеристика основных средовых факторов и образа жизни у больных ХП и здоровых индивидов

| №<br>п/п | Социальные, биологические<br>и средовые факторы                     | Больные ХП |      | Контрольная группа |      | p       |
|----------|---------------------------------------------------------------------|------------|------|--------------------|------|---------|
|          |                                                                     | п          | %    | п                  | %    |         |
| 1        | 2                                                                   | 3          |      | 4                  |      | 5       |
| 1        | Отношение к курению                                                 |            |      |                    |      |         |
|          | Не курят                                                            | 190        | 63,0 | 346                | 74,4 | 0,001   |
|          | Курят                                                               | 112        | 37,0 | 119                | 25,6 |         |
| 2        | Употребление алкоголя                                               |            |      |                    |      |         |
|          | Частота употребления<br>До 2 раз в неделю<br>2 и более раз в неделю | 242        | 80,0 | 386                | 83,0 | 0,3     |
|          |                                                                     | 60         | 20,0 | 79                 | 17,0 |         |
|          | Объем алкоголя<br>До 200 г<br>200 г и более                         | 285        | 94,4 | 429                | 92,2 | 0,26    |
|          |                                                                     | 17         | 5,6  | 36                 | 7,8  |         |
|          | Длительность употребления алкоголя<br>До 10 лет<br>10 и более лет   | 272        | 90,1 | 363                | 78,0 | <0,0001 |
|          |                                                                     | 30         | 9,9  | 102                | 22,0 |         |
| 3        | Отношение к острой пище                                             |            |      |                    |      |         |
|          | Употребляют реже, чем ежедневно                                     | 256        | 84,8 | 193                | 89,3 | 0,1     |
|          | Употребляют ежедневно                                               | 46         | 15,2 | 23                 | 10,7 |         |
| 4        | Отношение к соусам и майонезу                                       |            |      |                    |      |         |
|          | Употребляют реже, чем ежедневно                                     | 237        | 78,5 | 180                | 83,3 | 0,2     |
|          | Употребляют ежедневно                                               | 65         | 21,5 | 36                 | 16,7 |         |
| 5        | Регулярность приема пищи                                            |            |      |                    |      |         |
|          | 1, Постоянная                                                       | 99         | 32,8 | 79                 | 17,0 | <0,0001 |
|          | 2, Непостоянная                                                     | 203        | 67,2 | 386                | 83,0 |         |
| 6        | Потребление жидкости                                                |            |      |                    |      |         |
|          | ≤1 л/сут                                                            | 49         | 16,2 | 15                 | 3,2  | 0,002   |
|          | >1 л/сут                                                            | 253        | 83,8 | 201                | 96,8 |         |

Таблица 3

## Количественная характеристика факторов риска (курения, употребления алкоголя) и питания у больных ХП

| №<br>п/п | Признак                                                                     | Медиана            |                   | p*      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|---------|
|          |                                                                             | Контрольная группа | Больные ХП        |         |
| 1        | Курение, количество выкуранных сигарет в год                                | 3000 (1500-6600)   | 3600 (3000-7200)  | <0,0001 |
| 2        | Алкоголь в перерасчете на этанол (литров этанола в год)                     | 1,5 (0,55-3,0)     | 1,9 (0,5-3,5)     | <0,0001 |
| 3        | Потребление белков гр/ сутки                                                | 89 (84,0-90,0)     | 80 (78,0-85,0)    | <0,0001 |
| 4        | Потребление жиров в гр/ сутки                                               | 84 (80-89,5)       | 94 (89,0-104,0)   | <0,0001 |
| 5        | Потребление углеводов в гр/ сут                                             | 400 (392,5-448,0)  | 380 (356,0-400,0) | <0,0001 |
| 6        | Потребление свежих фруктов и овощей<br>в перерасчете на углеводы в гр/сутки | 31 (29,0-32,0)     | 24 (22,0-28,0)    | <0,0001 |

Примечание: p\* - уровень значимости различий между группами (тест Манна-Уитни)

Таблица 4

**Совместный вклад длительности употребления алкоголя и полиморфного локуса rs213950 гена CFTR в развитие ХП**

| Генотипы               | Отсутствие фактора риска(f-) |            |                             | Наличие фактора риска (f+) |            |                                                              |
|------------------------|------------------------------|------------|-----------------------------|----------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
|                        | Здоровые                     | Больные ХП | OR (95% CI)<br>cor          | Здоровые                   | Больные ХП | OR (95% CI)<br>cor                                           |
| <i>CFTR</i> (rs213950) |                              |            |                             |                            |            |                                                              |
| G/G-A/G                | 88 (67,2)                    | 135 (75,4) | 0,67<br>(0,41-1,10)<br>0,11 | 88 (86,3)                  | 90 (73,8)  | <b>2,23</b><br><b>(1,12-4,47)</b><br><b>0,02<sup>R</sup></b> |
| A/A                    | 43 (32,8)                    | 44 (24,6)  |                             | 14 (13,7)                  | 32 (26,2)  |                                                              |

Примечание: <sup>R</sup>- рецессивная модель

Таблица 5

**Совместный вклад курения и полиморфного локуса rs213950 гена CFTR в развитие ХП**

| Генотипы               | Отсутствие фактора риска(f-) |            |                            | Наличие фактора риска (f+) |            |                                                               |
|------------------------|------------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|------------|---------------------------------------------------------------|
|                        | Здоровые                     | Больные ХП | OR (95% CI)<br>cor         | Здоровые                   | Больные ХП | OR (95% CI)<br>cor                                            |
| <i>CFTR</i> (rs213950) |                              |            |                            |                            |            |                                                               |
| G/G                    | 105 (30,3)                   | 55 (28,9)  | 1,07<br>(0,73-1,58)<br>0,7 | 40 (33,6)                  | 22 (19,6)  | <b>2,07</b><br><b>(1,13-3,78)</b><br><b>0,017<sup>D</sup></b> |
| A/G-A/A                | 241 (69,7)                   | 135 (71,1) |                            | 79 (66,4)                  | 90 (80,4)  |                                                               |

<sup>D</sup>- доминантная модель

генотипов A/G-A/A и при злоупотреблении алкогольными напитками более 10 лет у носителей генотипа A/A риск развития ХП повышался.

Таким образом, можно сделать вывод, что выявленные ассоциации свидетельствуют о необходимости доклинического обнаружения генетического статуса пациента в целях прогнозирования возможного возникновения ХП и разработки патогенетически обоснованных индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

**Литература/ References**

- Whitcomb D. C., Yadav D., Adam S., Hawes R. H. et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008; 8(4-5):520-531. doi: 10.1159/000152001
- Forsmark C.E. (Ed.). *Pancreatitis and its complications*. Springer Science & Business Media. 2007.
- Pfützer R.H., Whitcomb D.C. Trypsinogen mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999; 117(6):1507-1508. doi: 10.1016/S0016-5085(99)70312-4
- Horii A., Kobayashi T., Tomita N., Yamamoto T. et al. Primary structure of human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987;149(2): 635-641. doi: 10.1016/0006-291X(87)90415-3
- Derikx M.H., Kovacs P., Scholz M., Masson E. et al. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut*. 2015; 64(9):1426-1433. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307453
- Whitcomb D.C. Genetics of alcoholic and non-alcoholic pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2012; 28(5). doi: 10.1097/MOG.0b013e328356e7f3
- Weiss F.U., Skube M.E., Lerch M.M. Chronic pancreatitis: an update on genetic risk factors. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2018; 34(5):322-329. doi: 10.1097/MOG.0000000000000461
- Radosavljevic I., Stojanovic B., Spasic M., Jankovic S. et al. CFTR IVS8 Poly-T Variation Affects Severity of Acute Pancreatitis in Women. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019; 23(5): 975-981. doi: 10.1007/s11605-018-3913-8
- Sahin-Tóth M., Tóth M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen. *Biochemical and biophysical research communications*. 2000; 278(2): 286-289. doi: 10.1006/bbrc.2000.3797
- Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut*. 2003; 52(suppl 2): ii31-ii41. doi: 10.1136/gut.52.suppl\_2.ii31
- LaRusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. *Current opinion in gastroenterology*. 2011; 27(5): 467. doi: 10.1097/MOG.0b013e328349e2f8
- Park H.W., Nam J.H., Kim J.Y., Namkung W. et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>] and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 620-631. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.004
- Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339(10): 645-652. doi: 10.1056/NEJM19980903391001
- Cohn J.A., Bomstein J.D., Jowell P.S., Noone P. G. et al. Molecular pathogenesis of chronic pancreatitis associated with abnormal CFTR genotypes. *Gastroenterology*. 2000; 118(4):159. doi: 10.1016/S0016-5085(00)82713-4
- Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., Hawes R.H. et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008;8(4-5):520-531. doi: 10.1159/000152001



15. Brewer R.D., Morris P.D., Cole T.B., Watkins S. et al. The risk of dying in alcohol-related automobile crashes among habitual drink drivers. *Engl J Med.* 1994;331:513-517. doi: 10.1056/NEJM199408253310806
16. Thun M.J., Peto R., Lopez A.D., Monaco J.H. et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *Engl J Med.* 1997;337:1705-1714.
17. Forsmark C.E., Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology.* 2007;132:2022-2204.
18. Somogyi L., Martin S.P., Venkatesan T., Ulrich C.D. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology.* 2001;120: 708-771. doi: 10.1053/gast.2001.22333
19. Polonikov A.V., Samgina T.A., Nazarenko P.M., Bushueva O.Y. et al. Alcohol consumption and cigarette smoking are important modifiers of the association between acute pancreatitis and the PRSS1-PRSS2 locus in men. *Pancreas.* 2017;46(2): 230-236. doi: 10.1097/MPA.0000000000000729
20. Keiles S., Kammesheidt A. Identification of CFTR, PRSS1, and SPINK1 mutations in 381 patients with pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33(3): 221-227. doi: 10.1097/01.mpa.0000232014.94974.75
21. de Cid R., Ramos M.D., Aparisi L., García C. et al. Independent contribution of common CFTR variants to chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2010; 39(2): 209-215. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181bab679
22. Nakano E., Masamune A., Niihori T., Kume K. et al. Targeted next-generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. *Digestive diseases and sciences.* 2015; 60(5):1297-1307. doi: 10.1007/s10620-014-3476-9
23. Minarowski L., Minarowska A., Sands D., Chyczewska E. et al. 14 Polymorphisms c. 1408A> G (Met470Val), c. 2562T> G and c. 4389G> A and their haplotypes and clinical features of CF. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2012; 11:58.