

Совместный вклад злоупотребления алкоголем и полиморфного варианта rs6580502 гена SPINK1 в развитие острого алкогольного панкреатита

Самгина Т.А., Колмыков Д.И., Мяснянкина Г.Н., Азарова Ю.Э.,
Канищев Ю.В., 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

Основным фактором риска развития острого алкогольного панкреатита (ОАП) является злоупотребление алкоголем. Алкоголь инициирует экзокринную гиперсекрецию поджелудочной железы, создает предпосылки для повышения давления в протоках. Энзимы проникают в паренхиму, активируют протеолитические ферменты и вызывают аутолиз клеток поджелудочной железы. При избыточном накоплении трипсина в тканях начинается переваривание тканей железы собственными ферментами. SPINK1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина – препятствует преждевременной активации зимогенов. Цель – определить совместный вклад полиморфного локуса rs6580502 гена SPINK1 и злоупотребления алкоголем в развитие острого панкреатита и его осложнений. Образцы ДНК получены от 471 неродственного больного острым небиллярным панкреатитом и 573 неродственных индивидов без заболеваний желудочно-кишечного тракта. Генотипирование выполнено методом ПЦР с дискриминацией аллелей с помощью TaqMan-зондов. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов с риском развития заболевания использовали критерий χ^2 и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). В ходе исследования обнаружена ассоциация генотипа TT rs6580502 гена SPINK1 с повышенным риском развития ОАП (OR (95% CI) = 1,69 (1,22–2,33); $p=0,0015^R$). У носителей генотипа TT риск развития ОАП повышали такие факторы риска, как частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю (OR (95% CI) = 1,66 (1,08–2,57); $p=0,02^R$) и объем употребления алкоголя более 200 г в неделю (OR (95% CI) = 6,04 (1,81–20,17); $p=0,001^R$). Также была выявлена ассоциация генотипа TT с повышенным риском развития острого панкреатита (OR (95% CI) = 2,10 (1,44–3,05); $p=1 \times 10^{-4}^R$).

Ключевые слова: острый панкреатит, полиморфный локус rs6580502 гена SPINK1.

Для цитирования: Самгина Т.А., Колмыков Д.И., Мяснянкина Г.Н., Азарова Ю.Э., Канищев Ю.В., Назаренко П.М., Полоников А.В., Лазаренко В.А. Совместный вклад злоупотребления алкоголем и полиморфного варианта rs6580502 гена SPINK1 в развитие острого алкогольного панкреатита. *Медицинская генетика* 2021; 20(4): 43–48.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.43-48

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: 23.03.2021.

Joint contribution of alcohol abuse and the rs6580502 polymorphism of the SPINK1 gene to the risk of acute alcoholic pancreatitis

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

Kursk State Medical University
K. Marks Street, 3, Kursk, 305000, Russian Federation

The main risk factor for the acute non-biliary pancreatitis is alcohol abuse. Alcohol initiates exocrine hypersecretion of the pancreas, creates the prerequisites for increasing pressure in the ducts. Enzymes activate proteolytic enzymes and cause autolysis of pancreatic cells. With an excessive accumulation of trypsin in the tissues, the digestion of the tissues of the gland by its own enzymes begins. SPINK1, a pancreatic secretory trypsin inhibitor, prevents premature activation of zymogens. Aim: to determine the contribution of the rs6580502 polymorphism of the SPINK1 gene and alcohol abuse in the development of acute pancreatitis and its complications. DNA samples obtained from 471 unrelated patients with acute non-biliary pancreatitis and 573 unrelated individuals without gastrointestinal diseases. Genotyping was performed using the PCR method with discrimination of alleles using TaqMan probes. The χ^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 developing the disease. Statistical analysis was carried out using the Statistica 6.0 software (StatSoft, USA). We found an association of the T/T SPINK1 rs6580502 genotype with an increased risk of developing acute non-biliary pancreatitis (OR (95% CI) = 1.69 (1.22–2.33); $p=0,0015^R$). In carriers of the TT genotype, the risk of developing SNP was increased by

such risk factors as the frequency of drinking more than 2 times per week (OR (95% CI) = 1,66(1,08-2,57); $p=0,02^R$) and the volume of alcohol consumption more than 200 grams per week (OR (95% CI) = 6,04(1,81-20,17); $p=0,001^R$). An association of the T/T genotype with an increased risk of developing edematous pancreatitis was also revealed (OR (95% CI) = 2.10 (1.44-3.05); $P=1 \times 10^{-4}^R$).

Keywords: acute non-biliary pancreatitis, rs6580502 polymorphism of the *SPINK1* gene.

For citation: Samgina T.A., Kolmykov D.I., Myasnyankina G.N., Azarova Iu.E., Kanishchev Yu.V., Nazarenko P.M., Polonikov A.V., Lazarenko V.A. Joint contribution of alcohol abuse and the rs6580502 polymorphism of the *SPINK1* gene to the risk of acute alcoholic pancreatitis. *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(4): 43-48. (In Russ.).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.43-48

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: 23.03.2021.

Острый алкогольный панкреатит (ОАП) — мультифакториальное острое хирургическое заболевание, в основе которого лежит первичный отек или асептический некроз паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) с возможным развитием инфицирования железы и забрюшинной клетчатки. Основным фактором риска является злоупотребление алкогольными напитками [1–4]. В отношении механизма действия алкоголя существуют три гипотезы. Первая объясняет развитие панкреатита непосредственным токсическим повреждением ацинарных клеток этанолом или его метаболитом ацетальдегидом, которые поступают в ПЖ с током крови, вторая — образованием протеиновых пробок в протоках железы, третья — изменением состава желчи за счет образования высоко реактивных свободных радикалов и прямым токсическим воздействием на клетки при одновременном повышении давления в протоках. Алкоголь инициирует секрецию желудочного сока и продукцию соляной кислоты, которая стимулирует выработку секретина, вызывающего экзокринную гиперсекрецию ПЖ, создает предпосылки для повышения давления в протоках. Таким образом, создаются условия для проникновения энзимов в паренхиму, активации протеолитических ферментов и аутолиза клеток ПЖ [1–4].

В патогенезе острого панкреатита основную роль играют ферменты ПЖ, которые относятся к первичным факторам агрессии. Панкреатит развивается при нарушении баланса между протеазами и механизмом их ингибирования [5, 6]. Трипсин, химотрипсин вызывают протеолиз тканей и активируют фосфолипазу A_2 , липазу, эластазу, которые разрушают мембраны клеток, стенки сосудов и межтканевые соединительнотканые структуры, что приводит к некрозу ткани железы, забрюшинной клетчатки, брыжейки тонкой и толстой кишки [7].

Экспериментально было установлено, что образование трипсина может происходить, как внутри аци-

нарных клеток путем слияния гранул зимогена с вакуолями лизосом и активации их гидролазами, так и внеклеточно, благодаря действию освобождающихся при разрушении клеток гидролаз на попадающие в окружающее вещество гранулы зимогена [8]. При накоплении трипсина в тканях выше определенного критического уровня, превышающего суммарные защитные возможности ингибирующей системы организма, начинается переваривание тканей железы собственными ферментами [2,3].

SPINK1 (OMIM 167790) — панкреатический секреторный ингибитор трипсина, выделяется из ацинарных клеток в панкреатический сок, препятствует преждевременной активации зимогенов. Ген расположен в регионе 5q32. Было обнаружено 7 полиморфных вариантов гена p.N34S, p.N55S, P.R65Q, p.D50E, p.Y54H, p.R67C и p.G48E, которые вызывали аутосомнодоминантный панкреатит вследствие нарушения сплайсинга РНК или секреции фермента [9].

В основном, исследования гена *SPINK1* посвящены изучению мутаций и их связи с риском развития наследственного панкреатита [10], идиопатического хронического панкреатита [11] и роли факторов риска в фенотипическом проявлении заболевания в различных популяциях: среди японцев [12], финнов [13], индийцев [14]. Известный панкреатолог A. Schneider подчеркивает, что мутация N34S гена *SPINK1* связана с развитием как острого, так и хронического панкреатита. Поскольку она встречается довольно часто, вероятно, она приводит к заболеванию в сочетании с рядом других, до конца не определенных генетических и средовых факторов [15]. Четыре замены в гене *SPINK1*: -253T/C и -164G/C (в промоторной зоне), -7T/G и с75C/T (во 2-м экзоне) обнаружены у бразильцев. Но только мутация -253T/C достоверно чаще встречалась у больных хроническим панкреатитом [16]. Среди корейцев мутации в гене *SPINK1* не имели отношения к развитию идиопатического и алкогольного хронического панкреатита [17]. Две интронные мута-

ции: с.27delC и с.87+1G/A были обнаружены у французов с хроническим панкреатитом [18].

Разнонаправленность полученных в разных регионах мира данных, по всей видимости, обусловлена как влиянием этнических различий между популяциями, так и различным дизайном исследований, что пока не позволяет провести систематизированный анализ этих результатов.

В развитии острого панкреатита основополагающую роль играют сложные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами, в этой связи изучение их совместного влияния является важным этапом исследования [19,20].

Цель: определить совместный вклад полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* и злоупотребления алкоголем в развитие ОАП и его осложнений.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 471 неродственного больного острым небилиарным панкреатитом (134 женщины и 337 мужчин) русской национальности (самоидентификация). Больные получали стационарное лечение в хирургических отделениях г. Курска в период с 2012-го по 2015-й год, и 573 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний желудочно-кишечного тракта (161 женщина и 412 мужчин). Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$, здоровых лиц — $47,8 \pm 12,1$.

Диагноз ОАП устанавливался с использованием современной классификации острого панкреатита, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 г. с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в 2011 г. Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г., с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализ крови) и инструментальных (УЗИ и МРТ ПЖ, эзофагогастродуоденоскопия) методов исследования. У 201 больного острый панкреатит развился на фоне хронического злоупотребления алкоголем, алкогольного гепатита. У 102 больных имел место стерильный мелкоочаговый панкреонекроз, у 57 развился инфицированный панкреонекроз, у 110 острый панкреатит осложнился развитием перипанкреатического инфильтрата, у 98 — ферментативного перитонита, у 101 — псевдокисты, у 111 — гнойно-некротического перипанкреатита. У 108 пациентов имело место несколько осложнений.

На основании результатов проведенного анкетирования в обследуемых группах пациентов нами был проанализирован известный средовой фактор риска развития панкреатита — злоупотребление алкоголем [19,20].

Характер употребления алкоголя оценивали по частоте его потребления, объему и длительности [21]. К злоупотребляющим алкоголем относили лиц, употребляющих крепкие спиртные напитки 2 раза в неделю и более, 200 г этанола и более в неделю, имевших длительность употребления 10 лет и более (значение медианы).

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 CFX96 Bio-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 χ^2 и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Генотипы полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* находились в соответствии с распределением Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Нами была обнаружена ассоциация генотипа Т/Т rs6580502 гена *SPINK1* с риском развития ОАП. Данные представлены в **табл. 1**.

Проведенный анализ совместного влияния злоупотребления алкоголем и полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* на риск развития ОАП обнаружил, что носители генотипа Т/Т чаще страдали ОАП при употреблении более 200 г алкоголя в неделю и чаще 2 раз в неделю. Данные представлены в **табл. 2**.

Также мы провели анализ связи полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* с риском развития панкреонекроза и осложнений ОАП. Обнаружили, что носители генотипа Т/Т rs6580502 гена *SPINK1* чаще страдали отечным панкреатитом (**табл. 3**) и связи с осложнениями не проявляли.

Мощным естественным ингибитором трипсина, предотвращающим аутолиз ткани ПЖ и развитие панкреатита, является белок SPINK1, который синтезируется в ацинарных клетках ПЖ и содержится в зимогенных гранулах [22]. Мутации в гене *SPINK1* обнаруживаются у больных хроническим панкреатитом в 2,7–7,4 раза чаще, чем у здоровых людей [22]. Литературные данные по изучению вклада гена *SPINK1* в развитие

заболеваний ПЖ скудны и противоречивы. Вариант с.101A>G (p.N34S) и связанный с ним гаплотип в гене *SPINK1* является одним из клинически наиболее значимых факторов риска хронического панкреатита [23, 24]. Аллель p.N34S может вызывать снижение экспрессии гена *SPINK1* [25, 26]. Анализ интронных вариантов гена *SPINK1* позволил авторам предположить, что только три SNPs rs6580502, rs17703305 и rs4705202,

Таблица 1

Анализ ассоциации генотипов полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* с риском развития ОАП (наиболее значимые модели)

Ген (SNP ID)	Генотип	n (%)		OR (95% CI) cor	p
		Здоровые (n=573)	Больные (n= 471)		
<i>SPINK1</i> C>T rs6580502	C/C-C/T	493 (86%)	367 (77,9%)	1,00	0,0015 ^R
	T/T	80 (14%)	104 (22,1%)	1,69 (1,22-2,33)	

OR (95% CI) — отношение шансов с коррекцией по полу и возрасту
cor — рецессивная модель.

Таблица 2

Анализ совместного влияния частоты и объема употребления алкоголя и полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* на риск развития ОАП

Генотипы	Отсутствие фактора риска (f-)			Наличие фактора риска (f+) ²		
	Здоровые	Больные ОАП	OR (95% CI), p ¹	Здоровые	Больные ОАП	OR (95% CI), p ¹
частота употребления алкоголя						
C/C-C/T	158 (84,5)	118 (85,5)	0,98 (0,52-1,85) 0,80	188 (83,2)	249 (74,8)	1,66 (1,08-2,57) 0,02^R
T/T	29 (15,5)	20 (14,5)		38 (16,8)	84 (25,2)	
объем употребления алкоголя						
C/C-C/T	321 (83,2)	209 (79,5)	1,29 (0,85-1,96) 0,23	55 (94,8)	158 (76,0)	6,04 (1,81-20,17) 0,001^R
T/T	65 (16,8)	54 (20,5)		3 (5,2)	50 (24,0)	

¹p — уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска,

Наличие фактора риска (f+)² — частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю, объем употребления алкоголя более 200 г в неделю

^R — рецессивная модель.

Таблица 3

Анализ ассоциации генотипов полиморфного локуса rs6580502 гена *SPINK1* с риском развития острого панкреатита (наиболее значимая модель)

Ген (SNP ID)	Генотип	n (%)		p	OR (95% CI) cor
		Контрольная группа (n=573)	Больные с острым панкреатитом (n=256)		
<i>SPINK1</i> C>T rs6580502	C/C-C/T	493 (86%)	193 (75,4%)	1 × 10 ^{-4 R}	1,00
	T/T	80 (14%)	63 (24,6%)		2,10 (1,44-3,05)

R — рецессивная модель.

встречающиеся с частотой $MAF > 5\%$ (частота минорного аллеля) в общей популяции, могут быть связаны со сниженной экспрессией SPINK1; все данные по экспрессии были получены в легочной ткани [27].

В ходе исследования нами обнаружена ассоциация генотипа T/T rs6580502 гена *SPINK1* с повышенным риском развития ОАП. У носителей генотипа T/T риск развития ОАП повышали такие факторы риска, как частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю и объем употребления алкоголя более 200 г в неделю. Также была выявлена ассоциация генотипа T/T с повышенным риском развития отеочного панкреатита, что характерно для легкой степени тяжести заболевания. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что снижение уровня экспрессии гена *SPINK1* при злоупотреблении алкоголем у носителей генотипа T/T приводит к преждевременной активации зимогенов трипсина и повышает риск развития острого панкреатита, причем его отеочной формы. В формировании осложнений заболевания и его тяжелого течения вносят свой вклад множество других генов (ферментов ПЖ, цитокинов, генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и др.), в этой связи целесообразно продолжить исследование по изучению совместного влияния генов. Выявленные ассоциации свидетельствуют о необходимости доклинического обнаружения генетического статуса пациента в целях прогнозирования возможного возникновения заболевания и разработки патогенетически обоснованных индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

- Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей. -Санкт-Петербург: Питер, 1994. 410 с.
- Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиховский А.П. Хирургия поджелудочной железы. Симферополь: Таврида, 1997. 560 с.
- Cruickhank A.H. Non-infective acute pancreatitis. *Pathology of Pancreas*. 1995;12.
- Sleinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis. *Engl. J. Med.* 1994;310(17):1198-1209.
- Маев И.В. Наследственный панкреатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2004; 1: 20-25.
- Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut*. 2003; 52(suppl 2): ii31-ii41.
- Gorry M.C., Gabbazadeh D., Furey W., et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1997; 113(4):1063-1068.
- Figarella C., Amouric M., Guy-Crotte O. Enzyme activation and liberation: intracellular /extracellular events / Acute pancreatitis: research and clinical management. Eds. Beger HG, Buchler M. Berlin:Springer-Verlag. 1987:53-60.
- Király O., Boulling A., Witt H., et al. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. *Human mutation*. 2007; 28(5): 469-476. doi: 10.1002/humu.20471
- Witt H., Luck W., Becker M., et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *Jama*. 2001; 285(21), 2716-2717. doi:10.1001/jama.285.21.2716-a
- Aoun E., Chang C.C.H., Greer J.B. et al. C. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. *PLoS One*. 2008;3(4), e2003. doi: 10.1371/journal.pone.0002003
- Hirota M., Kuwata K., Ohmuraya M., Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. *Jop*. 2003;4(2), 83-88.
- Tukiainen E., Kylanpää M.L., Kemppainen E., et al. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(3), 239-242. doi: 10.1097/01.mpa.0000157479.84036.ed
- Chandak G. R., Idris M. M., Reddy D. N., Mani K. R., et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut*. 2004;53(5), 723-728. doi: 10.1136/gut.2003.026526
- Schneider A. Serine protease inhibitor Kazal type 1 mutations and pancreatitis. *Clinics in laboratory medicine*. 2005;25(1), 61-78. doi:10.1016/j.clm.2004.12.005
- Bernardino A. L., Guarita D. R., Mott C. B., Pedrosa M. R., et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. *Jop*, 2003;4(5), 169-77.
- Lee K. H., Ryu J. K., Yoon W. J., Lee J. K., et al. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2005; 50(10), 1852-1856. doi: 10.1007/s10620-005-2950-9
- Le Marechal C., Chen J. M., Le Gall C., Plessis G., et al. Two novel severe mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) cause familial and/or hereditary pancreatitis. *Human mutation*. 2004; 23(2), 205-205. doi: 10.1002/humu.9212
- Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatolgy*. 2008; 8(4-5):520-531. doi: 10.1159/000152001
- Brewer R.D., Morris P.D., Cole T.B. 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
- Polonikov A.V., Samgina T.A., Nazarenko P.M. 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
- Schneider A., Pfützer R.H., Barmada M.M. et al. Limited contribution of the SPINK1 N34S mutation to the risk and severity of alcoholic chronic pancreatitis: a report from the United States. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(6): 1110-1115. doi: 10.1023/A:1023768829772
- Witt H., Luck W., Becker M. et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *Jama*, 2001; 285(21):2716-2717. doi:10.1001/jama.285.21.2716-a
- Kume K., Masamune A., Mizutani H. et al. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis. *Pancreatolgy*. 2005; 5(4-5): 354-360. doi: 10.1159/000086535
- Kereszturi É., Sahin-Tóth M. Pancreatic cancer cell lines heterozygous for the SPINK1 p. N34S haplotype exhibit diminished expression of the variant allele. *Pancreas*. 2017; 46(6):54. doi: 10.1097/MPA.0000000000000817
- Kereszturi E., Kiraly O., Sahin-Toth M. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. *Gut*. 2009; 58(4):545-549. doi: 10.1136/gut.2008.170191
- Tang X.Y., Lin J.H., Zou W.B. Toward a clinical diagnostic pipeline for SPINK1 intronic variants. *Human genomics*. 2019; 13(1): 8. doi:10.1186/s40246-019-0193-7

References

- Filin VI, Kostjuchenko AL. Neotlozhnaja pankreatologija: Spravochnik dlja vrachej. [Emergency Pancreatology: A Handbook for Physicians] -Sankt-Peterburg: Piter [Saint Petersburg: Peter], 1994. 410 s. (In Russ.)
- Shalimov AA, Shalimov SA, Nichitajlo ME, Radzihovskij AP. Hirurgija podzheludочноj zhelezy [Pancreatic surgery]. Simferopol': Tavrida [Simferopol: Tavrida], 1997. 560 s. (In Russ.)
- Cruickhank AH. Non-infective acute pancreatitis. Pathology of Pancreas. 1995;12.
- Sleinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. Engl. Journ. Med. 1994; 310(17):1198-1209.
- Maev IV. Nasledstvennyj pankreatit [Hereditary pancreatitis]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology] 2004; 1: 20-25. (In Russ.)
- Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. Gut. 2003; 52(suppl 2): ii31-ii41.
- Gorry MC, Ghabbaideh D, Furey W, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis. Gastroenterology. 1997; 113(4):1063-1068.
- Figarella C, Amouric M, Guy-Crotte O. Enzyme activation and liberation: intracellular /extracellular events / Acute pancreatitis: research and clinical management. Eds. Beger HG, Buchler M. Berlin:Springer. 1987:53-60.
- Király O., Boulling A., Witt H., et al. Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis. Human mutation. 2007; 28(5): 469-476. doi: 10.1002/humu.20471
- Witt H., Luck W., Becker M., et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. Jama. 2001; 285(21), 2716-2717. doi:10.1001/jama.285.21.2716-a
- Aoun E., Chang C.C.H., Greer J.B. et al. C. Pathways to injury in chronic pancreatitis: decoding the role of the high-risk SPINK1 N34S haplotype using meta-analysis. PLoS One. 2008;3(4), e2003. doi: 10.1371/journal.pone.0002003
- Hirota M., Kuwata K., Ohmuraya M., Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene. Jop. 2003;4(2), 83-88.
- Tukiainen E., Kylänpää M.L., Kempainen E., et al. Pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) gene mutations in patients with acute pancreatitis. Pancreas. 2005;30(3), 239-242. doi: 10.1097/01.mpa.0000157479.84036.ed
- Chandak G. R., Idris M. M., Reddy D. N., Mani K. R., et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. Gut. 2004;53(5), 723-728. doi: 10.1136/gut.2003.026526
- Schneider A. Serine protease inhibitor Kazal type 1 mutations and pancreatitis. Clinics in laboratory medicine. 2005;25(1), 61-78. doi:10.1016/j.cll.2004.12.005
- Bernardino A. L., Guarita D. R., Mott C. B., Pedrosa M. R., et al. CFTR, PRSS1 and SPINK1 mutations in the development of pancreatitis in Brazilian patients. Jop, 2003;4(5), 169-77.
- Lee K. H., Ryu J. K., Yoon W. J., Lee J. K., et al. Mutation analysis of SPINK1 and CFTR gene in Korean patients with alcoholic chronic pancreatitis. Digestive diseases and sciences. 2005; 50(10), 1852-1856. doi: 10.1007/s10620-005-2950-9
- Le Marechal C., Chen J. M., Le Gall C., Plessis G., et al. Two novel severe mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (SPINK1) cause familial and/or hereditary pancreatitis. Human mutation. 2004; 23(2), 205-205. doi: 10.1002/humu.9212
- Whitcomb D.C., Yadav D., Adam S., 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
- Brewer R.D., Morris P.D., Cole T.B. 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
- Polonikov A.V., Samgina T.A., Nazarenko P.M. 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
- Schneider A., Pfützer R.H., Barmada M.M. et al. Limited contribution of the SPINK1 N34S mutation to the risk and severity of alcoholic chronic pancreatitis: a report from the United States. Digestive diseases and sciences. 2003;48(6): 1110-1115. doi: 10.1023/A:1023768829772
- Witt H., Luck W., Becker M. et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. Jama, 2001; 285(21):2716-2717. doi:10.1001/jama.285.21.2716-a
- Kume K., Masamune A., Mizutani H. et al. Mutations in the serine protease inhibitor Kazal Type 1 (SPINK1) gene in Japanese patients with pancreatitis. Pancreatology. 2005; 5(4-5): 354-360. doi: 10.1159/000086535
- Kereszturi É., Sahin-Tóth M. Pancreatic cancer cell lines heterozygous for the SPINK1 p. N34S haplotype exhibit diminished expression of the variant allele. Pancreas. 2017; 46(6):54. doi: 10.1097/MPA.0000000000000817
- Kereszturi E., Kiraly O., Sahin-Toth M. Minigene analysis of intronic variants in common SPINK1 haplotypes associated with chronic pancreatitis. Gut. 2009; 58(4):545-549. doi: 10.1136/gut.2008.170191
- Tang X.Y., Lin J.H., Zou W.B. Toward a clinical diagnostic pipeline for SPINK1 intronic variants. Human genomics. 2019; 13(1): 8. doi:10.1186/s40246-019-0193-7