

Изучение роли полиморфизмов гена *GCLC* в прогнозировании клинического течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита

Самгина Т.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)
Россия, 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить роль полиморфных локусов rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595, rs761142 гена *GCLC* в прогнозировании клинического течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита (ОААП).

Материалы и методы. Материалом исследования послужили образцы ДНК крови, полученные от 547 пациентов с ОААП и 573 здоровых индивидов. Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$ года, здоровых лиц – $47,8 \pm 12,1$ года. Генотипирование проводилось на анализаторе MALDI-TOF MassARRAY-4. Определение в плазме крови уровня общего глутатиона проводилось с помощью набора Oxi Select™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312, уровня активных форм кислорода – с помощью набора OxiSelect™ InVitro ROS/RNS AssayKit (Green Fluorescence) STA-347 (Cell Biolabs Inc., США). Для определения уровня амилазы сыворотки крови применяли кинетический колориметрический метод. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica 10.0 и SNPStats.

Результаты. Установлено, что полиморфные варианты rs606548 (генотип C/C; отношение шансов (OR) 3,34; 95-й доверительный интервал (95% CI) 1,29–8,66; $p = 0,007$), rs648595 (генотип G/T; OR = 1,56; 95% CI 1,04–2,36; $p = 0,029$) и rs12524494 (генотип A/G; $p = 0,021$) гена *GCLC* являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза. Для генотипа T/T rs648595 гена *GCLC* (рецессивная модель) установлены наиболее низкие значения окисленного глутатиона, а генотип G/A rs17883901 *GCLC* ассоциировался с наиболее высокими значениями активных форм кислорода в крови. Предрасположенность к формированию перипанкреатического инфильтрата показал генотип A/A rs761142 *GCLC* (OR = 1,70; 95% CI 1,12–2,59; $p = 0,010$), а псевдокисты – аллель G rs648595 (OR = 1,47; 95% CI 1,01–2,13; $p = 0,042$) гена *GCLC*. Предрасположенность к летальному исходу вследствие развития аррозивного кровотечения ассоциирована с rs17883901 (генотип G/A; OR = 6,20; 95% CI 1,3–28,81; $p = 0,031$) гена *GCLC*.

Заключение. Установленные нами генно-фенотипические ассоциации позволят прогнозировать клиническое течение ОААП у конкретного больного с учетом его генетического статуса и своевременно определять лечебную тактику.

Ключевые слова: острый алкогольно-алиментарный панкреатит, прогнозирование, rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595, rs761142, ген *GCLC*

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все лица, участвующие в исследовании, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете (протокол № 3 от 11.03.2013).

Для цитирования: Самгина Т.А. Изучение роли полиморфизмов гена *GCLC* в прогнозировании клинического течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):86–91. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-86-91>.

Studying the role of *GCLC* gene polymorphisms in predicting the clinical course of acute alcoholic pancreatitis

Samgina T.A.

Kursk State Medical University
3, Karla Marksa Str., Kursk, 305041, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the role of polymorphic loci rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595, and rs761142 in the *GCLC* gene in predicting the clinical course of acute alcoholic pancreatitis (AAP).

Materials and methods. The material of the study was blood DNA samples obtained from 547 patients with AAP and 573 healthy individuals. The average age of patients was 48.9 ± 13.1 years, the average age of healthy individuals was 47.8 ± 12.1 years. Genotyping was performed using the MassARRAY 4 Analyzer. Plasma levels of total glutathione were determined using the OxiSelect™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312. The level of reactive oxygen species (ROS) was determined using the OxiSelect™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit (Green Fluorescence) STA-347 (Cell Biolabs Inc., USA). The kinetic colorimetric assay was used to determine the level of amylase in the blood serum. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 and SNPStats software.

Results. It was found that the polymorphic loci rs606548 (genotype C/C, odds ratio (OR) = 3.34, 95% confidence interval (CI) 1.29–8.66, $p = 0.007$), rs648595 (genotype G/T, OR = 1.56, 95% CI 1.04–2.36, $p = 0.029$), and rs12524494 (genotype A/G, $p = 0.021$) in the *GCLC* gene were predictors of an increased risk of necrotizing pancreatitis. For the genotype T/T of rs648595 (recessive model) in the *GCLC* gene, the lowest values of oxidized glutathione were found, whereas rs17883901 – G/A in the *GCLC* gene was associated with the highest ROS values in the blood. The rs761142 A/A genotype in the *GCLC* gene (OR = 1.70, 95% CI 1.12–2.59; $p = 0.010$) showed predisposition to acute peripancreatic fluid collection, and the rs648595 G allele (OR = 1.47, 95% CI 1.01–2.13; $p = 0.042$) in the *GCLC* gene exhibited predisposition to the formation of acute pancreatic pseudocysts. Predisposition to massive bleeding was associated with rs17883901 (G/A genotype, OR = 6.20, 95% CI 1.3–28.81; $p = 0.031$) in the *GCLC* gene.

Conclusion. The established genotype – phenotype associations will make it possible to predict the clinical course of AAP in a particular patient, taking into account their genetic makeup, as well as to determine the treatment strategy in a timely manner.

Keywords: acute pancreatitis, predicting, rs12524494, rs17883901, rs606548, rs636933, rs648595, rs761142, *GCLC* gene

Conflict of interest. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The author states that she received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the regional Ethics Committee at Kursk State Medical University (Protocol No. 3 of 11.03.2013).

For citation: Samgina T.A. Studying the role of *GCLC* gene polymorphisms in predicting the clinical course of acute alcoholic pancreatitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):86–91. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-86-91>.

ВВЕДЕНИЕ

Ведущая роль окислительного стресса в патогенезе острого алкогольно-алиментарного панкреатита (ОААП) не вызывает сомнений [1, 2].

Мощным антиоксидантом, обладающим восстановительными и детоксикационными свойствами,

является глутатион [3], который синтезируется в две АТФ-зависимые стадии из аминокислот L-цистеина, L-глутаминовой кислоты и глицина: на 1-й стадии синтезируется γ -глутамилцистеин ферментом γ -глутамилцистеинсинтетазой (или глутаматцистеинлигазой).

На 2-й стадии фермент глутатионсинтетаза присоединяет остаток глицина к С-концевой группе γ -глутамилцистеина лимфоцитов [4]. Наблюдаемый при остром панкреатите дефицит глутатиона в поджелудочной железе вызван его недостаточным синтезом [4]. Изучение генов, кодирующих ферменты метаболизма глутатиона, является обоснованным и актуальным.

Глутаматцистеинлигаза – главный фермент, отвечающий за синтез глутатиона. Гетеродимер *GCL* состоит из двух субъединиц: каталитической (*GCLC*), которая обеспечивает каталитическую активность фермента, и регуляторной (*GCLM*), повышающей каталитическую эффективность [3, 4].

Определение роли отдельных полиморфных локусов генов ферментов метаболизма глутатиона в развитии и исходе острого алкогольно-алиментарного панкреатита позволит прогнозировать клиническое течение, а также определять тактику ведения пациента с учетом его генетического статуса.

Цель исследования: оценить роль полиморфных локусов rs12524494,rs17883901,rs606548,rs636933,rs648595,rs761142 гена *GCLC* в прогнозировании клинического течения острого алкогольно-алиментарного панкреатита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы и пролечены 547 больных с ОААП (154 женщины и 393 мужчины) русской национальности (самоидентифицированы), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях больниц г. Курска – клинических базах кафедры хирургических болезней № 2 – в период 2015–2021 гг.

Материалом исследования послужили образцы крови ДНК, полученные от 547 пациентов с ОААП и 573 (161 женщина и 412 мужчин) здоровых индивидов и отобранные в процессе проведенных за этот же период медицинских профилактических осмотров. Средний возраст больных составил $48,9 \pm 13,1$ года, здоровых лиц – $47,8 \pm 12,1$ года. Диагностику ОААП проводили с использованием клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой Российского общества хирургов.

Проведенное исследование соответствует этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение в плазме крови уровня общего глутатиона проводилось с помощью набора Oxi Select™ Total Glutathione (GSSG/GSH) Assay Kit STA-312, уровня активных форм кислорода – с помощью набора Oxi Select™ In Vitro ROS/RNS Assay Kit (Green Fluorescence) STA-347 (Cell Biolabs Inc., США). Для определения уровня амилазы сыворотки крови применяли кинетический колориметрический метод.

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Мультиплексное генотипирование полиморфных локусов проводили по технологии iPLEX на генетическом анализаторе MALDI-TOF Mass ARRAY-4 производства Agena Bioscience (США).

Для сравнения категориальных переменных между группами использовали критерий χ^2 , для сравнения количественных переменных – критерии Стьюдента (для нормально распределенных признаков) и Манна – Уитни. Предварительная проверка согласия с нормальным законом проводилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Данные представлены в виде абсолютного и относительного значения n (%), медианы и интерквартильного размаха $Me (Q_1-Q_3)$.

Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития ОААП оценивали по величине отношения шансов (OR) – показателю, показывающему, во сколько раз вероятность попасть в группу «случай» (больных) отличается от вероятности попасть в группу контроля (здоровые индивиды) для носителя рассматриваемого аллеля или генотипа. Расчет отношения шансов и 95%-го доверительного интервала (95% CI) проводился методом логистического регрессионного анализа с коррекцией по полу и возрасту с помощью статистического пакета SNPStats (<http://bioinfo.iconcologia.net/snpstats/start.htm>). Логистический регрессионный анализ также использовался для оценки ассоциаций ДНК-маркеров с клиническими характеристиками (клинические формы, симптомы, характер течения, степень тяжести болезни, эффективность лечения). Поправка на множественность тестов осуществлялась процедурой пермутационных тестов (P_{perm}) с использованием программы PLINK.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика клинических форм и осложнений ОААП в основной группе пациентов представлена в табл. 1.

Умерли 15 пациентов, причинами летального исхода стали полиорганная недостаточность, гнойно-септические осложнения (8) и аррозивное кровотечение (7). Проведен анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов гена *GCLC* с риском развития ОААП (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика клинических форм и осложнений остро́го алкогольно-алиментарного панкреатита в основной группе пациентов	
Показатель	Количество пациентов, <i>n</i> (%)
Клинические формы ОААП	
Отечный панкреатит	281 (51,3)
Стерильный панкреонекроз	143 (26,1)
Инфицированный панкреонекроз	123 (22,4)
Всего	547 (100)
Осложнения ОААП	
Перитонит	120 (21,9)
Перипанкреатический инфильтрат	154 (28,4)
Псевдокиста	101 (18,5)
Абсцесс ПЖ и гнойно-некротический парапанкреатит	111 (20,3)

Выявление генетических маркеров, увеличивающих риск развития панкреонекроза у больных с острым панкреатитом в самой ранней стадии начала болезни, представлялось наиболее важным. Мы проанализировали ассоциации исследуемых SNPs с риском развития панкреонекроза, используя данные только больных ОААП.

В результате было установлено, что полиморфные варианты rs606548 (генотип C/C; OR = 3,34; 95% CI 1,29–8,66; $p = 0,007$), rs648595 (генотип G/T; OR = 1,56; 95% CI 1,04–2,36; $p = 0,029$) и rs12524494 (генотип A/G; $p = 0,021$) гена *GCLC* являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза. Причем все выявленные ассоциации ДНК-маркеров не зависели от пола и возраста пациентов.

Таблица 2

Анализ ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов гена <i>GCLC</i> с риском развития остро́го алкогольно-алиментарного панкреатита						
Ген (SNP ID)	Генотип, аллель	Количество индивидов, <i>n</i> (%)		P_{perm}	p^1	OR (95% CI) _{cor}
		Здоровые ($n = 573$)	Больные ОААП ($n = 547$)			
<i>GCLC</i> A>G (rs12524494)	A/A	397 (97,3)	420 (95)	0,01 ^R	0,014	1,00
	A/G	7 (1,7)	21 (4,8)			2,84 (1,19–6,74)
	G/G	4 (1)	1 (0,2)			0,24 (0,03–2,12)
	G	0,02	0,03			1,43 (0,74–2,75)
<i>GCLC</i> G>A (rs17883901)	G/G	472 (86,9)	469 (88)	0,5 ^D	0,422	1,00
	G/A	68 (12,5)	58 (10,9)			0,86 (0,59–1,25)
	A/A	3 (0,6)	6 (1,1)			2,01 (0,50–8,09)
	A	0,066	0,068			0,96 (0,69–1,35)
<i>GCLC</i> C>T (rs606548)	C/C	471 (95,7)	438 (93,4)	0,05 ^D	0,160	1,00
	C/T	21 (4,3)	30 (6,4)			1,54 (0,87–2,72)
	T/T	0 (0)	1 (0,2)			–
	T	0,02	0,03			1,62 (0,93–2,83)
<i>GCLC</i> G>A (rs636933)	G/G	290 (60,8)	288 (61,8)	0,41 ^R	0,463	1,00
	G/A	172 (36,1)	157 (33,7)			0,92 (0,70–1,21)
	A/A	15 (3,1)	21 (4,5)			1,41 (0,71–2,79)
	A	0,21	0,21			1,01 (0,81–1,26)
<i>GCLC</i> G>T (rs648595)	T/T	153 (30,5)	126 (26,6)	0,17 ^D	0,342	1,00
	G/T	255 (50,9)	261 (55,1)			1,24 (0,93–1,66)
	G/G	93 (18,6)	87 (18,4)			1,14 (0,78–1,65)
	T	0,56	0,54			0,93 (0,78–1,11)
<i>GCLC</i> C>A (rs761142)	A/A	271 (53,8)	266 (54,9)	0,72 ^R	0,741	1,00
	C/A	212 (42,1)	195 (40,2)			0,94 (0,72–1,21)
	C/C	21 (4,2)	24 (5)			1,16 (0,63–2,14)
	A	0,75	0,75			1,01 (0,82–1,23)

Примечание. R – рецессивная модель, D – доминантная модель (здесь и в табл. 3). 1 уровень значимости ассоциации (кодоминантная модель) с риском развития ОААП с коррекцией по полу и возрасту.

Однако со степенью тяжести остро́го панкреатита (легкая, средняя и тяжелая степени) ассоциации изучаемых SNPs гена *GCLC* мы не обнаружили. Также нами были исследованы связи полиморфных локусов гена *GCLC* с промежуточными фенотипами остро́го

панкреатита у больных: уровнем окисленного глутатиона (GSSG), уровнем активных форм кислорода (ROS), уровнем амилазы и лейкоцитов в крови.

В табл. 3 представлены данные по ассоциациям полиморфных вариантов генов с количе-

ственными показателями крови больных острым панкреатитом.

Установлено влияние полиморфных вариантов генов каталитической и модифицирующей субъединиц глутаматцистеинлигазы с уровнем окисленного глутатиона в крови. Наиболее низкие значения GSSG установлены для генотипа T/T rs648595 гена *GCLC* (рецессивная модель). Генотипы G/A rs17883901 *GCLC* ассоциировались с наиболее высокими значениями ROS в крови. В отношении других исследованных нами полиморфных локусов гена не установлены статистически значимые влияния генотипов.

Нами были проанализированы ассоциации исследуемых полиморфных локусов гена *GCLC* с риском развития осложнений ОААП. Установлено, что rs761142 *GCLC* (генотип A/A; OR = 1,70; 95% CI 1,12–2,59; $p = 0,010$) показал предрасположенность к формированию перипанкреатического инфильтрата, а rs648595 (аллель G; OR = 1,47; 95% CI 1,01–2,13; $p = 0,042$) гена *GCLC* – к формированию псевдокисты.

Предрасположенность к развитию аррозивного кровотечения и летальному исходу ассоциирована с rs17883901 (генотип G/A; OR = 6,20; 95% CI 1,3–28,81; $p = 0,031$) гена *GCLC*.

Таблица 3

Установленные связи исследованных полиморфных вариантов генов с количественными показателями крови больных ОААП

Ген (локус)	Генотипы	Окисленный глутатион, мкмоль/л			Активные формы кислорода, нМ			Лейкоциты, $\times 10^9$			Амилаза, Ед/л		
		Me	Q_1-Q_3	p	Me	Q_1-Q_3	p	Me	Q_1-Q_3	p	Me	Q_1-Q_3	p
1	2	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<i>GCLC</i> (rs648595)	G/G	10,51	3,83–12,41	0,041 ^R	3,59	2,26–4,22	0,471	7,95	6,60–12,10	0,921	164,0	92,0–244,0	0,812
	G/T	4,59	3,16–8,51		2,32	1,60–3,39		8,20	6,60–12,90		168,0	87,0–300,0	
	T/T	4,61	2,03–8,08		2,73	2,18–3,65		7,90	6,60–12,60		148,0	84,0–280,0	
<i>GCLC</i> (rs17883901)	G/G	5,93	3,11–10,41	0,752	2,52	1,98–3,69	0,040 ^P	8,80	6,70–12,80	0,823	164,0	85,0–272,0	0,840
	G/A	5,74	2,89–8,50		5,00	1,19–5,25		7,80	6,40–12,35		96,0	68,0–195,0	
	A/A	3,29	3,29–3,29		2,18	2,18–2,18		8,30	6,70–9,90		–	–	

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение уровня восстановленного глутатиона в поджелудочной железе, наблюдаемое при остром панкреатите, вызвано его расщеплением [5], что свидетельствует о недостаточно эффективной активации системы синтеза GSH в клетках и способствует развитию деструктивного панкреатита. Однако в течение 12–24 ч происходит перераспределение GSH в пользу очага воспаления за счет эндогенных резервов [6], поскольку бета-клетки демонстрируют низкую экспрессию антиоксидантных ферментов [7].

J. Pereda с соавт. установили, что уровень GSH оставался низким при панкреонекрозе в течение нескольких часов без увеличения уровня содержания фермента или мРНК субъединиц глутаматцистеинлигазы, несмотря на связывание РНК-полимеразы II с их промоторами и кодирующими областями. Напротив, при отечном панкреатите уровень GSH быстро восстанавливался, а экспрессия белка заметно увеличивалась из-за усиленной транскрипции, опосредованной влиянием с-MYC, NF-kB и SP-1 на промоторы, а повышения активности цитозольной рибонуклеазы в этом случае не обнаружено [8].

В результате проведенного исследования нами было установлено, что полиморфные варианты rs606548 (генотип C/C; OR = 3,34; 95% CI 1,29–8,66;

$p = 0,007$), rs648595 (генотип G/T; OR = 1,56; 95% CI 1,04–2,36; $p = 0,029$) и rs12524494 (генотип A/G; $p = 0,021$) гена *GCLC* являются предикторами повышенного риска развития панкреонекроза. Для генотипа T/T rs648595 гена *GCLC* (рецессивная модель) установлены наиболее низкие значения окисленного глутатиона, а генотип G/A rs17883901 *GCLC* ассоциировался с наиболее высокими значениями ROS в крови. Предрасположенность к формированию перипанкреатического инфильтрата показал генотип A/A rs761142 *GCLC* (OR = 1,70; 95% CI 1,12–2,59; $p = 0,010$), а псевдокисты – аллель G rs648595 (OR = 1,47; 95% CI 1,01–2,13; $p = 0,042$) гена *GCLC*. Предрасположенность к летальному исходу вследствие развития аррозивного кровотечения ассоциирована с rs17883901 (генотип G/A; OR = 6,20; 95% CI 1,3–28,81; $p = 0,031$) гена *GCLC*.

Эффект изученных нами полиморфных вариантов гена *GCLC* при панкреатите ранее не исследовался. Но при изучении сахарного диабета 2-го типа было установлено, что SNPs rs17883901, rs636933, rs648595 гена *GCLC* обладают протективным эффектом в отношении развития заболевания, и их эффекты опосредованы повышенным уровнем GSH [9].

Для анализа влияния исследуемых полиморфных вариантов на экспрессию генов в поджелудочной

железе, печени и крови мы использовали биоинформатические ресурсы базы данных GTEx. Установлено, что полиморфные варианты rs636933, rs648595 и rs761142 ассоциированы с увеличением экспрессии гена *GCLC* в поджелудочной железе ($p \leq 0,0002$) и печени за исключением rs636933 ($p \leq 0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные нами генно-фенотипические ассоциации позволят прогнозировать клиническое течение острого алкогольно-алиментарного панкреатита у конкретного больного с учетом его генетического статуса и своевременно определять лечебную тактику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кубышкин В.А., Затевахин И.И., Багненко С.Ф., Благовестнов Д.А., Вишневецкий В.А., Гальперин Э.И. Национальные клинические рекомендации по острому панкреатиту. *Российское общество хирургов. Официальный сайт «Российское общество хирургов»*, 2019:54.
2. Lee P.J., Papachristou G.I. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019;16(8): 479–496. DOI: 10.1038/s41575-019-0158-2.
3. Flohé L. (ed.). *Glutathione* (1st ed.). CRC Press, 2018:410. DOI: 10.1201/9781351261760.
4. Cotgreave I.A., Weis M., Atzori L., Moldéus P. Glutathione and protein function. In *Glutathione: Metabolism and Physiological Functions*. CRC Press, 2017:155–176.
5. Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the γ -glutamyl cycle. *Iubmb Life*. 2018;70(7):585–592. DOI: 10.1002/iub.1756.
6. Прокопьева Н.В., Гуляева Л.Ф. Изменение активности глутатион S-трансферазы печени при остром панкреатите и применение индукторов в различные сроки заболевания. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2000;129(5):542–543. DOI: 10.1007/BF02439801.
7. Kang J.H., Chang S.Y., Jang H.J., Cho J.M., Kim D.B., Lee S.S. et al. Quercetin-induced upregulation of human GCLC gene is mediated by cis-regulatory element for early growth response protein-1 (EGR1) in INS-1 beta-cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2009;108(6):1346–1355. DOI: 10.1002/jcb.22365.
8. Pereda J., Escobar J., Sandoval J., Rodríguez J.L., Sabater L., Pallardó F.V. et al. Glutamate cysteine ligase up-regulation fails in necrotizing pancreatitis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2008;44(8):1599–1609. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.018.
9. Azarova I., Klyosova E., Lazarenko V. Genetic variants in glutamate-cysteine-ligase confer protection against type 2 diabetes. *Mol. Biol.* 2020;47(8):5793–5805. DOI: 10.1007/s11033-020-05647-5.

Информация об авторе

Самгина Татьяна Александровна – канд. мед. наук, доцент, кафедра хирургических болезней № 2; науч. сотрудник, НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии, КГМУ, г. Курск, tass@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

(✉) Самгина Татьяна Александровна, tass@list.ru

Поступила в редакцию 06.06.2022;
одобрена после рецензирования 02.03.2023;
принята к публикации 25.05.2023