

# Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий

Т.А. Самгина, Г.А. Животова, П.М. Назаренко, А.В. Полоников  
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Курск, Российская Федерация

## The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions

T.A. Samgina, G.A. Zhivotova, P.M. Nazarenko, A.V. Polonikov

Federal state educational government-financed institution of higher education «Kursk state medical university»,  
Ministry of healthcare Russian Federation, Kursk, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить связь полиморфизмов (rs16944) гена интерлейкина-1 (IL-1), (rs1800795) гена интерлейкина-6 (IL-6), (rs1800896) гена интерлейкина-10 (IL-10) с развитием острого панкреатита (ОП) в русской популяции.

**Материал и методы.** Образцы цельной крови были получены у 297 больных ОП и 238 здоровых лиц. Генотипирование полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 выполнено с использованием полимеразной цепной реакции путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов.

**Результаты.** Установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП (OR=2,25, 95% CI 1,45–3,49; p=0,0018). Проведенный стратифицированный анализ показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами (OR=2,22, 95% CI 1,3–3,79; p=0,003). Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания, у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC риск развития ОП повышен при алкогольном анамнезе более 10 лет (OR=2,88, 95% CI 1,59–5,23; p=0,0004).

**Aim of investigation.** To study association interleukin-1 (IL-1) gene (rs16944), interleukin-6 (IL-6) gene (rs1800795), interleukin-10 (IL-10) gene (rs1800896) polymorphisms with development of acute pancreatitis (AP) in the Russian population.

**Material and methods.** Whole blood samples were received from 297 AP patients and 238 healthy controls. Genotyping of IL-1 gene (rs16944) polymorphisms, IL-6 gene (rs1800795), IL-10 gene (rs1800896) was carried out by polymerase chain reaction with allele discrimination by TaqMan-probes.

**Results.** The genetic polymorphism combination 511CT×174GC of IL-1 and IL-6 genes was associated to high risk of AP development (OR=2.25, 95%-CI 1.45–3.49; p=0.0018). According to stratification analysis smoking patients with 511CT genotype had higher AP risk, then the patients with other genotypes (OR=2.22, 95%-CI 1.3–3.79; p=0.003). Paired combination of genotypes to disease risk analysis demonstrated that at 511CT×174GC genotype combination the AP risk is highest at alcohol abuse history for over 10 years (OR=2.88, 95%-CI 1.59–5.23; p=0.0004).

**Conclusion.** Interleukin genetic polymorphism investigation may be useful at assessment of cytokine status in AP patients to predict the outcomes and to develop the

Самгина Татьяна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО «КГМУ». Контактная информация: tass@list.ru; 3050406 г. Курск, ул. Студенческая, д. 7, кв. 300  
Samgina Tatyana A. — MD, lecturer, chair of surgery No. 2, Kursk state medical university.  
Contact information: tass@list.ru; Kursk, Studencheskaya str., 7, app. 300

Поступила: 15.02.17 / Received: 15.02.17  
Принята: 22.03.2017 / Accepted: 22.03.2017

**Заключение.** Исследование генетических полиморфизмов интерлейкинов может оказаться полезным для оценки цитокинового статуса пациентов в процессе течения ОП с целью прогнозирования его исходов и разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике заболевания.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, наследственная предрасположенность, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-10, генетический полиморфизм.

personalized approach to treatment and prophylaxis.

**Key words:** acute pancreatitis, genetic predisposition, interleukin-1, interleukin-6, interleukin-10, genetic polymorphism.

**Для цитирования:** Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и гено-средовых взаимодействий. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):27-33.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33

**For citation:** Samgina T.A., Zhivotova G.A., Nazarenko P.M., Polonikov A.V. The role of cytokine genetic polymorphism in development of acute pancreatitis: analysis of intergenic and environmental interactions. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):27-33.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-27-33

## Введение

В основе развития *острого панкреатита* (ОП) лежат процессы аутоферментативного некролиза с возможным эндогенным инфицированием и вовлечением в патологический процесс тканей брюшинного пространства, брюшной полости и систем органов внебрюшинной локализации [1]. Согласно современным представлениям об этиологии и патогенезе, ОП представляет собой заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических и средовых факторов [2–4]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные в последние годы, генетические механизмы реализации предрасположенности к развитию ОП и его осложнений изучены недостаточно [2–4].

Хорошо известно, что важнейшую роль в патогенезе ОП и его осложнений играет активация цитокинового каскада, сопровождающаяся выбросом различных медиаторов воспаления и способствующая деструктивно-воспалительным изменениям поджелудочной железы [2–5]. Важнейшими провоспалительными цитокинами являются *интерлейкин-1* (IL-1) и *туморнекротизирующий фактор альфа* (TNF $\alpha$ ). Они вызывают образование на внутренней оболочке стенки сосудов очагов адгезии лейкоцитов, которые, проникая через сосудистую стенку, стимулируют синтез и выделение лейкоцитами и эндотелиальными клетками *интерлейкина-6* (IL-6) и *интерлейкина-8* (IL-8), тем самым заставляя клетки продуцировать лейкотриены, гистамин, простагландины, оксид азота и другие медиаторы воспаления [6]. IL-6 — основной медиатор ответа белков острой фазы воспаления, его уровень отражает активность всех провоспалительных цитокинов [7–9]. Примечательно, что длительное повышение концентрации IL-6

в сыворотке крови у больных деструктивным панкреатитом коррелирует с высокой частотой развития осложнений и летальностью пациентов [10]. *Интерлейкин-10* (IL-10) относится к группе противовоспалительных цитокинов и является ингибитором активности Т-хелперов 1-го типа. Основная его функция состоит в угнетении синтеза цитокинов и снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов [6].

Изучение роли полиморфизмов генов цитокинов в развитии ОП остается актуальным направлением исследований. Так, исследования по изучению роли полиморфизмов генов двух основных провоспалительных интерлейкинов — IL-1 (rs1143634 и rs16944) и IL-6 (rs1800795 и rs1800796) — в развитии ОП в китайской популяции показали, что у носителей генотипа +3954T/T IL-1 повышен риск развития ОП [11]. Также установлена связь полиморфизма (rs5029924) гена TNF $\alpha$  IP3 с риском развития ССВР при ОП вследствие повышения продукции белка A20 у жителей Китая [12]. В проведенном китайскими учеными мета-анализе, включавшем 1220 больных ОП и 1351 здорового индивида, выявлено отсутствие взаимосвязи ОП и полиморфизмов генов IL-1 $\beta$ : 3954 C/T (rs1143634) и 511 C/T (rs16944), IL-6: 174 G/C (rs1800795) и 634 C/G (rs1800796), IL-10: 1082 A/G (rs1800896), 819 C/T (rs1800871) и 592 C/A (rs1800872) [4], что может свидетельствовать о межпопуляционных различиях в ассоциациях генов с риском развития болезни.

**Цель** настоящего исследования — изучение роли полиморфизмов генов цитокинов (rs16944) IL-1, (rs1800795) IL-6, (rs1800896) IL-10 в развитии острого панкреатита у жителей Центральной России русской национальности.

## Материал и методы исследования

Исследование одобрено региональным этическим комитетом КГМУ, все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследований. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 297 неродственных больных острым небиллярным панкреатитом (82 женщины и 215 мужчин), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Городской клинической больницы № 4 и Областной клинической больницы г. Курска в период с 2012 по 2015 г., и 238 неродственных индивидов русской национальности без заболеваний желудочно-кишечного тракта (83 женщины и 155 мужчин). Средний возраст больных составил  $48,9 \pm 13,1$  года, здоровых лиц —  $47,8 \pm 12,1$  года. Диагноз ОП устанавливали в соответствии с критериями классификации «Атлант-92» и её модификаций, предложенных Международной ассоциацией панкреатологов (International Association of Pancreatology) (г. Кочин, 2011 г.) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) (2012 г.), с использованием общеклинических, лабораторных (общий и биохимический анализы крови) и инструментальных (ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография поджелудочной железы, эзофагогастродуоденоскопия) методов исследования [13].

Проводили анкетирование пациентов с целью получения сведений о курении, объеме, частоте и длительности употребления алкогольных напитков с последующим перерасчетом его количества в граммах этанола и формированием групп: курящие (275) и некурящие (274), употребляющие менее 200 г этанола в неделю (375) и 200 г и более (174), пьющие реже 1 дня в неделю (317) и 1 день и более (232), употребляющие алкоголь менее 10 лет (226) и 10 лет и более (323) [14].

У всех обследуемых проводили забор венозной крови для молекулярно-генетических исследований. Геномную ДНК выделяли стандартным методом — путем фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 проводили с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) с использованием протоколов, опубликованных в литературе [15]. С целью проверки качества генотипирования 10% проб было выбрано случайным образом «случай-контроль» для повторного анализа, результаты которого не отличались от первоначальных. Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов изучаемых полиморфизмов генов с риском развития ОП

использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (OR) с 95% доверительными интервалами (CI). Статистический анализ осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 («StatSoft», США). Уровень статистической значимости принимали при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 представлены в табл. 1. Генотипы исследуемых полиморфизмов находились в соответствии с распределением Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Как видно из данных, приведенных в табл. 1, аллель 511Т (OR=0,76, 95%CI 0,59–0,97;  $p=0,03$ ) и генотип 511ТТ (OR=0,32, 95% CI 0,20–0,53;  $p=0,005$ ) были ассоциированы с пониженным риском развития ОП, а генотип 511СТ IL-1 — с повышенным риском (OR=2,02, 95% CI 1,42–2,87;  $p=0,003$ ). Статистически значимых различий в частотах выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 не установлено.

Анализ ассоциации парных сочетаний генотипов IL-1 и IL-6 позволил установить, что комбинация генотипов 511СТ×174GC (OR=2,25, 95%CI 1,45–3,49;  $p=0,0018$ ) ассоциирована с повышенным риском развития ОП, а комбинации генотипов 511ТТ×174 GG (OR=0,09, 95% CI 0,02–0,41;  $p=0,0001$ ), 511ТТ×174GC (OR=0,56, 95%CI 0,32–0,99;  $p=0,04$ ), 511ТТ×174CC (OR=0,21, 95%CI 0,06–0,76;  $p=0,009$ ), 511CC×1082GG (OR=0,15, 95%CI 0,04–0,44;  $p=0,0001$ ) и 511CC×1082GA (OR=0,41, 95% CI 0,22–0,75;  $p=0,0033$ ), наоборот, свидетельствуют о низком риске развития заболевания (табл. 2).

Затем проанализировали совместное влияние генотипов интерлейкинов и факторов риска развития ОП (курение и длительное употребление алкогольных напитков) на развитие заболевания (табл. 3). Статистически значимых различий в частотах выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в группах курящих и некурящих не установлено, однако у курящих носителей вариантных генотипов IL-1 риск развития ОП выше (OR=2,22, 95%CI 1,3–3,79;  $p=0,003$ ), чем у пациентов с генотипом дикого типа (OR=1,76, 95%CI 1,04–3,0;  $p=0,04$ ). Изучение ассоциации парных сочетаний генотипов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 с риском развития ОП в группе курящих больных и здоровых лиц показало, что комбинации этих полиморфизмов не оказывают влияния на риск развития ОП. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития ОП при употреблении алко-

Таблица 1

Частоты выявления аллелей и генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в группах больных острым панкреатитом и здоровых лиц

Генотипы/ аллели	Больные ОП (n=297), абс. число (%)	Здоровые лица (n=238), абс. число (%)	$\chi^2$ (p)	OR (95%CI)
CC IL-1	119(40,1)	100(42,0)	—	—
CT IL-1	150 (50,5)	80 (33,6)	15,38(0,003)	2,02(1,42–2,87)
TT IL-1	28 (9,4)	58 (24,4)	21,87(0,005)	0,32(0,20–0,53)
C IL-1	0,653	0,588	4,75(0,03)	0,76(0,59–0,97)
T IL-1	0,347	0,412		
GG IL-6	48 (16,2)	52 (21,8)	—	—
GC IL-6	169 (56,9)	131 (55,0)	0,19(0,67)	1,08(0,76–1,52)
CC IL-6	80 (26,9)	55 (23,2)	1,03(0,31)	1,23(0,83–1,82)
G IL-6	0,446	0,494	2,4(0,12)	1,21(0,95–1,54)
C IL-6	0,554	0,506		
GG IL-10	101 (33,8)	79 (33,2)	—	—
GA IL-10	139 (46,8)	119 (50,0)	0,54(0,46)	0,88(0,63–1,24)
AA IL-10	57 (19,4)	40 (16,8)	0,60(0,44)	1,19(0,76–1,86)
G IL-10	0,572	0,582	0,11(0,74)	2,04(0,82–1,33)
A IL-10	0,428	0,418		

Таблица 2

Ассоциации парных сочетаний генотипов полиморфизмов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 с риском развития острого панкреатита

Сочетания генотипов	Больные ОП (n=297), абс. число (%)	Здоровые лица (n=238), абс. число (%)	p*	OR (95%CI)
511CT×174GC	83 (27,9)	35 (14,7)	0,0002	2,25 (1,45–3,49)
511TT×174GG	2 (0,7)	16 (6,7)	0,0001	0,09 (0,02–0,41)
511CC×1082GG	4 (1,3)	20 (8,4)	0,0001	0,15(0,04–0,44)
511CC×1082GA	17 (5,7)	31 (13,0)	0,0033	0,41(0,22–0,75)

\*Уровень значимости p для критерия  $\chi^2$  ( $p_{\text{кор}}$  – уровень значимости, скорректированный на множественность сравнений – 0,006).

гольных напитков в течение 10 лет и более у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC риск развития заболевания повышен при алкогольном анамнезе более 10 лет (OR=2,88, 95%CI 1,59–5,23; p=0,0004).

### Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов

511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП. Стратифицированный анализ, проведенный в группах курящих пациентов и здоровых лиц, показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами. Результаты анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания при употреблении алкогольных напитков в течение 10 лет и более свидетельствуют, что у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC

Таблица 3

Влияние генотипов интерлейкинов и факторов риска (курение и длительное употребление алкогольных напитков) на развитие острого панкреатита

Фактор риска, генотипы	Больные ОП, абс. число(%)		Здоровые лица абс. число(%)		OR (95%CI) $P_{value_2}$	
	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска	без фактора риска	с фактором риска
Курение						
IL-1 511CT	52(49,5)	96(51,3)	44(35,8)	28(32,2)	$n=228$ 1,76(1,04–3,0) <b>0,04</b>	$n=274$ 2,22(1,3–3,79) <b>0,003</b>
IL-1 511CC+511TT	53(50,5)	91(48,7)	79(64,3)	59(67,8)		
Употребление алкогольных напитков более 10 лет						
IL-1 511CT× IL-6 174GC	41(28,1)	42(27,8)	16(20,8)	19(11,8)	$n=223$ 1,49 (0,77– 2,88) 0,2	$n=312$ 2,88 (1,59–5,2) <b>0,0004</b>
Другие сочетания генотипов IL-1 и IL-6	105(79,1)	109(72,2)	61(79,2)	142(88,2)		

повышен риск развития ОП при алкогольном анамнезе более 10 лет.

В течение последних лет проведено большое количество исследований по изучению ассоциаций полиморфизмов генов цитокинов с риском развития ОП [4,11,12,16–18]. Так, английские ученые не выявили ассоциации полиморфизма 3954 С/Т гена IL-1 с риском развития ОП среди европейцев [17,18]. Проведенный китайскими учеными мета-анализ, в который были включены 1220 больных ОП и 1351 здоровый индивид, позволил установить связь полиморфизма 251 Т/А гена IL-8 с развитием ОП среди китайцев, однако ассоциации изученных полиморфизмов генов IL-1 $\beta$  (rs1143634), IL-1 $\beta$  (rs16944), IL-6 (rs1800795), IL-6 (rs1800796), IL-10 (rs1800896), IL-10 (rs1800871), IL-10 (rs1800872) с развитием ОП не установлено [4]. В других исследованиях по изучению роли полиморфизмов 174 G/C и 634C/G гена IL-6 и 511 С/Т гена IL-1 $\beta$  [20], 3954 С/Т гена IL-1 и 1082 А/G гена IL-10 [19], проведенных среди китайцев, ассоциаций с риском развития ОП не обнаружено, однако установлена важная роль данных полиморфизмов генов цитокинов в развитии септического шока [19].

Исследования по изучению роли полиморфизмов генов трех основных провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$  (rs1143634), IL-1 $\beta$  (rs16944), IL-6 (rs1800795), IL-6 (rs1800796) – в развитии ОП показали, что среди китайцев у носителей (rs1143634) генотипа TT был повышен риск развития ОП [12].

Проведенное нами изучение роли полиморфизмов генов цитокинов генотипов (rs16944) гена IL-1, (rs1800795) гена IL-6, (rs1800896) гена IL-10 в развитии ОП у жителей русской национальности позволило не только выявить ассоциации

генотипов и комбинаций генотипов полиморфизмов с развитием ОП, но и установить триггерное влияние факторов риска развития ОП, а именно курения и употребления алкогольных напитков, на развитие заболевания у носителей определенных генотипов интерлейкинов.

Известно, что уровень IL-6 в сыворотке крови выше у носителей генотипа GG (mean 2209 pgmL(–1)), ниже у носителей генотипа CG (mean 1113 pgmL(–1)) и самый низкий у носителей генотипа CC (mean 256 pgmL(–1)). Мутантный С-аллель коррелирует с низким уровнем IL-6 в сыворотке крови [21]. Наличие Т-аллеля в промоторе 511С>Т гена IL-1 сопряжено с избыточной продукцией цитокина [22, 23].

IL-6 – основной медиатор ответа белков острой фазы воспаления, его уровень отражает активность всех провоспалительных цитокинов [7–9]. Продолжительное сохранение повышенной концентрации IL-6 в сыворотке крови у больных деструктивным панкреатитом коррелирует с высокой частотой возникновения осложнений и летальностью [10]. Механизм действия IL-1 связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции в первую очередь неспецифических, а затем и специфических звеньев иммунитета [3, 15]. IL-10 относится к группе противовоспалительных цитокинов и является ингибитором активности Т-хелперов 1-го типа. Его основная функция состоит в угнетении синтеза цитокинов и снижении активности макрофагов, в том числе продукции провоспалительных цитокинов. Известно, что генотип AA ассоциирован с низким синтезом IL-10, а генотипы GA и GG – с его умеренной и высокой продукцией, соответственно можно ожидать снижения иммунологической защиты на локальном уровне при наличии мута-



ции в гене IL-10 в результате повышения его концентрации.

Механизм действия IL-1 связан с активацией естественных защитных реакций путем стимуляции всех звеньев иммунитета и синтеза IL-6, который в свою очередь является основным медиатором ответа белков острой фазы воспаления, и повышенная концентрация его в сыворотке крови коррелирует с высокой частотой осложнений и летальностью. Известно, что мутантный T-аллель связан с избыточной продукцией цитокина IL-1, а мутантный C-аллель коррелирует с низким уровнем цитокина IL-6 в сыворотке крови. Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствующие о повышенном риске развития острого панкреатита у носителей генотипа 511CT гена IL-1 и комбинации генотипа 511CT гена IL-1 и комбинации генотипов 511CT174GC, показали преимущества проявления провоспалительного эффекта в гетерозиготном состоянии, эффект сверхдоминирования.

В перспективе с практической точки зрения результаты генетического тестирования полимор-

физмов генов IL-1 и IL-6 можно будет использовать для формирования среди населения, а также членов семей, отягощенных развитием панкреатита, группы риска развития болезни с целью проведения необходимых мероприятий по ее предупреждению. Исследование генетических полиморфизмов интерлейкинов может оказаться полезным для оценки цитокинового статуса пациентов с ОП с целью прогнозирования его исходов и разработки персонализированных подходов к лечению больных.

В настоящем исследовании установлено, что комбинация генотипов полиморфизмов 511CT×174GC генов IL-1 и IL-6 ассоциирована с риском развития ОП. Проведенный стратифицированный анализ показал, что у курящих пациентов с генотипом 511CT риск развития ОП выше, чем у пациентов с другими генотипами. Согласно результатам анализа парных сочетаний генотипов исследуемых генов с риском развития заболевания, у пациентов с комбинацией генотипов 511CT×174GC повышен риск развития ОП при алкогольном анамнезе более 10 лет.

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

#### Список литературы / References

1. Горский В.А., Ковальчук Л.В., Азапов М.А. Антимедиаторная терапия в комплексном лечении острого деструктивного панкреатита. Хирургия 2010;3:54-61 [Gorsky V.A., Kovalchuk L.V., Agapov M.A. Antimediator therapy at complex approach to acute destructive pancreatitis. *Khirurgiya* 2010; 3:54-61].
2. La Rusch J., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:467-74.
3. Curley P.J., McMahon M.J., Lancaster F. et al. Reduction in circulating levels of CD4 positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin-6 and disease severity. *Br J Surg* 1993; 80:1312-5.
4. Yin Y.W., Sun Q.Q., Feng J.Q., Hu A.M., Liu H.L., Wang Q. Influence of interleukin gene polymorphisms on development of acute pancreatitis: asystematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013 Oct;40(10):5931-41.
5. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р. Острый панкреатит: современное состояние проблемы и нерешённые вопросы. Альманах Института хирургии им. А.В.Вишневского 2008; 3(3):104-12 [Bagnenko S.F., Goltsov V.R. Acute pancreatitis: state-of-the-art and unresolved issues. *Almanakh instituta khirurgii im. A.V.Vishnevskogo* 2008; 3(3):104-12].
6. Синенченко Г.И., Пивоварова Л.П., Шильяев А.В., Двойнов В.Г. Прогностические критерии тяжести острого деструктивного панкреатита. *Вестн Рос военно-мед акад* 2007; 1(17): 100-5. [Sinchenko G.I., Pivovarova L.P., Shilyaev A.V., Dvoynov V.G. Severity prognostic criteria at acute destructive pancreatitis. *Vestn Ros voyen-med akad* 2007; 1(17):100-5].
7. Biffi W., Moore E., Moore F., Pelerson V. Interleukin-6 in the injured patient. *Ann Surg* 1996; 224:647-64.
8. Castell J.V., Gomes-Lechon M.J., David M. et al. Interleukin-6 is the major regulator of acute phase protein in synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989;242: 237-9.
9. Opal S., De Palo V. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 1(17):1162-72.
10. Heath D., Cruickshank A., Gudgeon M., Jehanli A., Shenkin A., Imrie C. Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response potential as early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut* 1993; 34(1):41-5.
11. Chi D.Z., Chen J., Huang D.P. Influence of interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 gene polymorphisms on the development of acute pancreatitis. *Gen Mol Res* 2015 Feb 3;14(1):975-80.
12. Liu Y., Dan G., Wu L. et al. Functional effect of polymorphisms in the promoter of TNFAIP3 (A20) in acute pancreatitis in the Han Chinese population. *PLoS One* 2014 Jul 22; 9(7):103-4.
13. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G. et al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62(1): 102-11.
14. Furtwaengler N.A., de Visser R.O. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines. *Drug Alcohol Rev* 2013;32:11-8.
15. Koressar T., Remm M. Enhancements and modifications of primer design program Primer3. *Bioinformatics* 2007;23:1289-91.

16. *Симбирцев А.С.* Биология семейства интерлейкин-1 человека. Иммунология 1998; 3:9-17 [*Simbirtsev A.S.* Biology interleukin-1 family in humans. Immunologiya 1998; 3:9-17].
17. *Smithies A.M., Sargen K., Demaine A.G., King-smorth A.N.* Investigation of the interleukin 1 gene cluster and its association with acute pancreatitis. *Pancreas* 2000;20:234-40.
18. *Powell J.J., Fearon K.C., Siriwardena A.K., Ross J.A.* 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; 129:633-40.
19. *Zhang D.L., Zheng H.M., Yu B.J., Jiang Z.W., Li J.S.* Association of polymorphisms of IL and CD14 genes with acute severe pancreatitis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2005;11:4409-13.
20. *Chen X.Q.* A study on the association between the interleukin-1b, interleukin-6 gene polymorphisms and the condition of patients with acute pancreatitis. Fujian Medical University (Master thesis); 2007. P. 1-49.
21. *Tischendorf J.J., Yagmur E., Scholten D.* et al. The interleukin-6 (IL-6)-174 G/C promoter genotype is associated with the presence of septic shock and the ex vivo secretion of IL-6. *Int J Immunogenet* 2007 Dec; 34(6):413-8.
22. *Ferri C., Sciacca F.L., Grimaldi L.M.E.* et al. Lack of association between IL-1A and IL-1B promoter polymorphisms and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:564-5.
23. *Furuta T., el-Omar E.M., Xiao F.* et al. Interleukin 1 beta polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. *Gastroenterology* 2002; 123(1):92-105.