#### DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/04

## ВЛИЯНИЕ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ НА РАЗВИТИЕ ОСТРОГО НЕБИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА У НОСИТЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА rs7674870 ГЕНА SLC7A11 A>G

© Самгина Т.А.

### Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

**Цель исследования:** определить совместный вклад однонуклеотидного полиморфизма rs7674870 гена *SLC7A11* A>G и злоупотребления алкоголем в развитие острого панкреатита.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 469 неродственных больных острым небилиарным панкреатитом и 572 неродственных индивидов без заболеваний ЖКТ. Средний возраст больных составил 48,9±13,1 года, здоровых лиц – 47,8±12,1 года. Диагноз ОНП устанавливался с использованием общеклинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. При анкетировании участников исследования проводилась оценка употребления алкоголя. Участники исследования подразделялись на две группы. В зависимости от количества: (1) лица, потреблявшие алкоголь менее 200 г в неделю и (2) более 200 г в неделю. По частоте: (1) лица, потребляющие алкоголь от 1 до 2 дней в месяц или реже и (2) 1 или более дней в неделю. По длительности: (1) лица с продолжительностью употребления алкоголя до 10 лет и (2) в течение 10 или более лет. У всех обследуемых проводился забор венозной крови для проведения молекулярно-генетического анастандартным методом Геномную выделяли фенольно-хлороформной ДНК 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). Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития панкреатита оценивали по величине отношения шансов (OR). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США), SNPstats.

**Результаты.** Ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs7674870 гена SLC7A11 A/G с риском развития ОНП мы не обнаружили. Однако проведенный анализ renotun-cpeqa установил связь renotuna G/G SLC7A11 A/G rs7674870 с пониженным риском развития ОНП при отсутствии злоупотребления алкогольными напитками по частоте (OR=0,54, 95% CI= 0,31-0,96, P=0,02), длительности (OR=0,66, 95% CI=0,44-0,99, P=0,03) и объему (OR=0,63, 95% CI=0,41-0,97, P=0,01).

**Заключение.** Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у носителей генотипа G/G SLC7A11 A/G rs7674870 при умеренном употреблении алкоголя происходит компенсация патологических изменений, которые могут привести к развитию ОНП.

**Ключевые слова:** острый небилиарный панкреатит; злоупотребление алкоголем; полиморфизм rs7674870 гена SLC7A11 A/G.

**Самгина Татьяна Александровна** – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, КГМУ, г. Курск. ORCID iD: 0000-0002-7781-3793. E-mail: tass@list.ru (автор, ответственный за переписку)

Острый небилиарный панкреатит (ОНП) полиэтиологическое заболевание, в основе его развития лежат взаимодействия факторов риска и множества генов. Механизм развития заболевания до конца не изучен. Нормальное течение окислительных процессов и поддержание свободнорадикального окисления в организме обеспечивает антиоксидантная система (АОС), а нарушение равновесия в пользу оксидантов приводит развитию оксидативного стресса [26], сопровождающегося повреждением белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран, что приводит к развитию патологических состояний [21].

Немногочисленные исследования полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной системы, проведенные среди представителей различных популяций, при остром и хроническом панкреатите противоречивы, не имеют систем-

ного охвата и выполнены на малых выборках [9, 27].

SLC7A11 – не зависящий от натрия, но зависимый от хлора, цистин-глутаматный антипортер, или катионный гетеродимерный переносчик аминокислот, член гетеродимерной транспортной системы  $x_c^-$  или хСТ, регулирует синаптическую активность, стимулируя экстрасинаптические рецепторы, поглощает одну молекулу цистина, высвобождает одну молекулу глутамата [22].

Система х<sub>с</sub> представляет собой гетеродимерный переносчик аминокислот, состоящий из двух белковых компонентов, названных хСТ и 4F2hc. Цистеин является незаменимой аминокислотой, но он нестабилен во внеклеточной жидкости, и быстро окисляется до цистина. Цистин, полученный через систему хс, быстро вос-

станавливается до цистеина, который используется для синтеза глутатиона (GSH) [8].

Синтез глутатиона происходит в два этапа, на первом этапе осуществляется синтез ү-глутамилцистеина (ү-GC) из цистеина и глутамата, катализируемого ү-глутамилцистеинсинтетазой (ү-GCS). На втором – из ү-GC и глицина при участии GSH-синтетазы образуется GSH. Плазменный мембранный перенос аминокислот опосредуется несколькими транспортными системами [23].

Ген SLC7A11 локализован на 4q28.3 и экспрессируется астроцитами в головном мозге, в базолатеральной миндалине, префронтальной коре и в поджелудочной железе [22].

Все большая роль в лечении панкреатита отводится антиоксидантной терапии [2]. Хорошо себя зарекомендовали цитофлавин [3], комбинация полиоксидония, эмоксипина и эссенциале Н [5]. Результаты свидетельствуют о нормализации антиоксидантного статуса и улучшении состояния больных. В ряде немногочисленных исследований было доказано, что глутатион защищает клетку от повреждения в результате отравления этиловым спиртом, парацетамолом, фенобарбиталом и т.п. путем образования связи с перечисленными выше веществами, способствует их дальнейшей биотрансформации и выведению из организма. Применение окисленного глутатиона в качестве лекарственного препарата [1] вызывало изменение активности внутриклеточных метаболических ферментов, которые отражают усиление обменных процессов в клетке.

Таким образом, анализ вовлеченности генов ферментов редокс-гомеостаза в развитие острого панкреатита является особенно актуальным и имеет большое практическое значение.

Цель исследования: определить совместный вклад однонуклеотидного полиморфизма rs7674870 гена SLC7A11 A>G и злоупотребления алкоголем в развитие острого панкреатита.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, полученные от 469 неродственных больных острым небилиарным панкреатитом (76 женщин и 393 мужчины), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях города Курска в период с 2012 г. по 2015 г., и 572 неродственных индивида без заболеваний ЖКТ (160 женщин и 412 мужчин). Средний возраст больных составил 48,9±13,1, здоровых лиц – 47,8±12,1 года.

Диагноз ОНП устанавливался с использованием современной классификации острого пан-

креатита, разработанной Российским обществом хирургов в 2014 г. с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочин 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 поджелудочной железы, ЭФГДС) методов исследования [7, 11].

При анкетировании участников исследования у всех пациентов проводилась оценка наличия вредных привычек - курения и употребление алкоголя, как основных факторов риска развития острого панкреатита [4, 14, 24, 25]. В зависимости от количества потребляемого алкоголя в неделю участники исследования подразделялись на две группы: (1) - лица, потреблявшие алкоголь менее 200 г в неделю и (2) - более 200 г в неделю. Данное значение выбрано в качестве порогового для разделения участников исследования на группы, так как оно представляет медиану (в граммах чистого этанола) среди максимальных уровней «безопасного потребления алкоголя» в неделю, одобренного во многих странах в соответствии с национальными рекомендациями по уровню потреблению спиртных напитков [15]. По частоте употребления алкоголя участники исследования также были разделены на две группы: (1) - лица, потребляющие алкоголь от 1 до 2 дней в месяц или реже и (2) – 1 или более дней в неделю [12, 13]. Согласно длительности употребления алкоголя все пациенты были разделены на 2 группы: (1) - лица с продолжительностью употребления алкоголя до 10 лет и (2) – в течение 10 или более лет. Данное значение выбрано в качестве порогового для разделения участников исследования на группы, так как оно представляет медиану расчетов *у*потребления длительности алкогольных напитков.

У всех обследуемых проводился забор венозной крови для поведения молекулярногенетического анализа. Геномную ДНК выделястандартным методом фенольноπи хлороформной экстракции. Генотипирование проводилось методом ПЦР в режиме реального времени путем дискриминации аллелей с по-TaqMan-зондов на амплификаторе мощью CFX96Bio-Rad Laboratories (США) с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов, синтезированных компанией «Синтол» (Москва). Структура праймеров и ТаqМапзондов для генотипирования SNP методом ПЦР-PB(F: 5-ATCCACCTATGCACAGCAAA-3'; R: 5AAGGCCAGAGAATCAGGAAA-3'; 5'-FAM-TCTCTGACTATATTGCATAAC-RTQ1-3'; 5'-ROX-TCTCTGGCTATATTGCATAAC-BHQ2-3'). проведения ПЦР использовали реакционную смесь следующего состава: геномная ДНК в количестве 1 мкл; раствор MgCl2 (подбиралась путем титрования индивидуально для каждого SNP); смесь dNTP по 0,4 мкл каждого; 0,1 мкл каждого праймера, 0,05 мкл каждого ТарМапзонда, 0,4 мкл Таф ДНК-полимеразы и деионизированная вода. Повторное генотипирование исследованных образцов, отобранных по случайному принципу и при отсутствии информации о статусе болезни, показало 100% воспроизводимость оригинальных результатов. Ассоциации аллелей и генотипов с риском развития панкреатита оценивали по величине отношения шансов (OR). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, CIIIA), SNPstats.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ассоциации однонуклеотидного полиморфизма rs7674870 гена *SLC7A11* A>G с риском развития ОНП мы не обнаружили, данные представлены в таблице 1.

Затем мы провели анализ генотип-среда и оценили влияние злоупотребления алкоголем на риск развития острого небилиарного панкреатита у носителей полиморфного варианта rs7674870 гена *SLC7A11* A>G. Данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, проведенный анализ генотип-среда установил связь генотипа G/G

SLC7A11 A/G rs7674870 с пониженным риском развития ОНП при отсутствии злоупотребления алкогольными напитками (по частоте, длительности и объему употребления).

До настоящего времени роль полиморфного варианта rs7674870 гена *SLC7A11* A>G в развитии острого панкреатита не изучалась.

Проведенные немногочисленные исследования среди представителей азиатской популяции обнаружили, что повышенный риск развития лекарственного гепатита у больных туберносители кулезом имели гаплотипа SLCO1B1\*15 (rs4149014) в китайской популяции [10], однако среди корейцев указанная ассоциация полиморфизма не подтвердилась [18]. Связь генотипа A/A rs13120371 с повышенным риском развития туберкулеза, повышенной бактериальной нагрузкой в клетках и повышенным уровнем экспрессии мРНК хСТ по сравнению с генотипами G/G или A/G, вследствие ингибирования связывания miR-42-3р в хСТ авторы объяснили способностью антипортера подавлять противомикробные воспалительные иммунные функции [28]. Среди инфицированных африканцев, страдающих тугетерозиготных беркулезом, SLCO1B1 rs1104581 отмечалась более низкая концентрация рифампина в крови [16].

Среди пациентов с раком поджелудочной железы, получавших терапию гемцита-бин+PLAT, общая выживаемость была выше у носителей генотипов T/C-C/C rs7674870, связи SNP с исходом заболевания авторы не обнаружили [17]. Роль хСТ в онкогенезе объясняется повышенной транскрипцией гена, кодирующего цистиновый/глутаматный антипортер, что

Таблица 1 Table 1

# Анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфного локуса rs7674870 гена SLC7A11 A>G с риском развития острого небилиарного панкреатита

Analysis of the association of alleles and genotypes of the polymorphic variant of rs7674870 gene SLC7A11 A>G with the risk of acute non-biliary pancreatitis

	Генотип, аллель Genotypes, alleles	n (%)			
Ген SNP ID		Здоровые (n=572)	Больные (n=469)	$p^{1}$	<sub>cor</sub> OR (95 CI) <sup>2</sup>
		Healthy individuals (n=572)	Patients with acute pancreatitis (AP) (n=469)		
SLC7A11 A>G (rs7674870)	A/A	171 (29.9%)	144 (30.7%)		1.00
	A/G	270 (47.2%)	238 (50.8%)	0.15	1.07 (0.81-1.42)
	G/G	131 (22.9%)	87 (18.6%)		0.78 (0.55-1.11)
	G	0.46	0.44	0.30	0.91 (0.77-1.08)

Примечение: 1 – уровень значимости ассоциации (кодоминантная модель) с риском развития ОНП с коррекцией по полу и возрасту; 2 – отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциаций SNPs с риском развития ОНП с коррекцией по полу и возрасту

*Note*: 1 – level of significance of the association (codominant model) with the risk of AP adjusted for sex and age; 2 – odds ratios and 95% confidence intervals for associations of SNPs with the risk of AP, adjusted for sex and age.

приводит к повышению внутриклеточного уровня GSH и защите фибробластов от окислительного стресса. Совместное действие факторов транскрипции ETS-1 и связанного со стрессом эндоплазматического ретикулума ATF4 трансактивирует промотор xCT [20].

Глутамат и глюкоза, играют важную роль в поддержании выживания раковых клеток, и раскрывают роль SLC7A11 в обеспечении зависимости раковых клеток от глюкозы. Недостаток глюкозы вызывает экспрессию SLC7A11 через факторы транскрипции ATF4 и NRF2, соответственно, дефицит ATF4 или NRF2 также делает раковые клетки более устойчивыми к голоданию в условиях оксидативного стресса. Сверхэкспрессия SLC7A11 снижается, тогда как дефицит SLC7A11 увеличивает внутриклеточные уровни глутамата из-за SLC7A11-опосредованного экспорта глутамата и добавление α-кетоглутарата, ключевого последующего метаболита

глутамата, это полностью восстанавливает выживаемость в клетках, сверхэкспрессирующих SLC7A11, в условиях голодания [19].

Продукты метаболизма недоокисленного этанола при хроническом злоупотреблении алкоголем вызывают повреждение поджелудочной железы вследствие нарушения обменных процессов. Подвергаясь гидролизу, они ухудшают митохондриальную функцию из-за разрыва митохондриального и окислительного фосфорилирования и проницаемость клеточной мембраны, это приводит к потере митохондриального глутатиона и инактивации GPx [6]. Xoлестриловые эфиры приводят к повышению лизосомальной хрупкости, высвобождая гидролазы, которые воздействуют на мембрану зимогенных гранул, увеличивают высвобождение трипсина и вызывают аутолиз ткани поджелудочной железы [6].

Таблица 2

Тable 2

Влияние злоупотребления алкоголем на развитие острого небилиарного панкреатита у носителей полиморфного варианта rs7674870 SLC7A11 A>G

Impact of alcohol abuse on the risk of acute non-biliary pancreatitis in carriers of the rs7674870 SLC7A11 A>G polymorphic variant

				1 / 1					
Генотипы	Отсутствие фактора риска (f-)			Наличие фактора риска (f+)					
	No risk factor			Presence of a risk factor					
Genotypes	Здоровые	Больные ОНП	OR	Здоровые	Больные ОНП	OR			
Genotypes	Healthy individ- uals	Patients with acute pancreatitis	$(95\% \text{ CI})^1, p^2$	Healthy indi- viduals	Patients with acute pancreatitis	(95% CI) <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>			
частота злоупотребления алкоголем									
frequency of alcohol abuse									
A/A-A/G	136 (72.7)	116 (84.1)	0.54	178 (79.1)	266 (80.4)	0.94			
G/G	51 (27.3)	22 (15.9)	(0.31-0.96) <b>0.02</b>	47 (20.9)	65 (19.6)	$(0.61-1.44)$ $0.72^{R}$			
длительность злоупотребления алкоголем									
duration of alcohol abuse									
A/A-A/G	198 (74.7)	247 (82.3)	0.66	147 (82.6)	128 (81.0)	1.16			
G/G	67 (25.3)	53 (17.7)	(0.44-0.99) <b>0.03</b>	31 (17.4)	30 (19.0)	(0.66-2.03) 0.7 <sup>R</sup>			
объем употребления алкоголя									
volume of alcohol consumption									
A/A-A/G	295 (76.6)	222 (84.7)	0.63	50 (86.2)	160 (77.3)	1.82			
G/G	90 (23,4)	40 (15,3)	(0.41-0.97) <b>0.01</b>	8 (13,8)	47 (22,7)	(0.80-4.11) 0.14 <sup>R</sup>			

Примечение: 1 - OR (95% CI) – отношения шансов и 95% доверительные интервалы ассоциаций SNPs с риском развития OHII с коррекцией по полу и возрасту; 2 - p-уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска; f- – отсутствие фактора риска по частоте, длительности и объему алкогольных напитков; f+ – воздействие фактора риска по частоте (f0 раза в неделю и более), длительности (f10 лет и более) и объему (f200 гр этанола и более) алкогольных напитков; f3 рецессивная модель.

Note: 1 – odds ratios and 95% confidence intervals of associations of SNPs with the risk of AP, adjusted for sex and age; 2 – the level of significance achieved by analyzing the interaction between SNP and risk factor; f- no risk factors in terms of the frequency, duration and amount of alcohol consumption; f+ - exposure to a risk factor in terms of frequency (2 times a week or more), duration (10 years or more) and amount (200 grams of ethanol or more) of alcoholic beverages; R – recessive model.

В ходе исследования нами было изучено влияние однонуклеотидного полиморфизма rs7674870 гена *SLC7A11* A>G на риск развития острого небилиарного панкреатита, ассоциации с заболеванием у жителей Центральной России мы не обнаружили. Однако проведенный анализ генотип-среда установил связь генотипа G/G SLC7A11 A/G rs7674870 с пониженным риском развития ОНП при умеренном употреблении алкогольных напитков.

Таким образом, полученные результаты могут свидетельствовать о том, что у носителей генотипа G/G SLC7A11 A/G rs7674870 при умеренном употреблении алкоголя происходит компенсация патологических изменений, которые могут привести к развитию ОНП.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

В соответствии с Хельсинкской декларацией было получено добровольное информированное согласие пациентов на участие в настоящем исследовании; дизайн одобрен региональным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 4 от 11.11.2013 г.).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Винник Ю.С., Черданцев, Д.В., Первова, О.В., Титова, Н.М., Коноваленко, А.Н., Еремеев, Д.П. Возможности метаболической антигипоксантной терапии у больных острым панкреатитом. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2003;3:62–69 [Vinnik Yu.S., Cherdantsev D.V., Pervova O.V., Titova N.M., Konovalenko A.N., Eremeev D.P. Possibilities of metabolic antioxidant therapy in patients with acute pancreatitis. RUDN Journal of medicine. 2003;3:62–69 (in Russ.)]
- 2. Власов А.П., Митрошин А.Н., Никольский В.И., Суслов А.В., Муратова, Т.А. Основы эффективности антиоксидантной терапии при остром панкреатите (экспериментальное исследование). Вестник анествиологии и реаниматологии. 2016;13(3):14–18 [Vlasov A.P., Mitroshin A.N., Nikolsky V.I., Suslov A.V., Muratova T.A. Fundamentals of the effectiveness of antioxidant therapy in acute pancreatitis (experimental study). Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016;13(3):14–18 (in Russ.)] DOI: 10.21292/2078-5658-2016-13-3-14-18

- 3. Клюйко Д.А., Корик В.Е., Жидков С.А. Применение цитофлавина в комплексном лечении острого панкреатита. *Новости хирургии*. 2012;20(3):22–27 [Klyujko D.A., Korik V.E., Zhidkov S.A. The use of cytoflavin in the complex treatment of acute pancreatitis. *Novosti khirurgii*. 2012;20(3):22–27 (in Russ.)]
- 4. Лазаренко В.А., Антонов А.Е. Современное состояние проблемы вредных привычек как фактора риска развития панкреатита. Социальные аспекты здоровья населения. 2017;3(55):8 [Lazarenko V.A., Antonov A.E. Overview of current situation with bad habits as a risk factor for pancreatitis. Social aspects of population health. 2017;3(55):8 (in Russ.)] DOI: 10.21045/2071-5021-2017-55-3-8
- 5. Микаелян П.К., Локтионов А.Л., Караулов А.В., Назаренко П.М., Тарасов О.Н. Комбинированная иммуномодулирующая, антиоксидантная и мембранопротекторная терапия при различных формах острого экспериментального панкреатита. *Медицинская иммунология.* 2017;19(S):68 [Mikaelyan P.K., Loktionov A.L., Karaulov A.V. Combined immunomodulating, antioxidant and membrane-protective therapy for various forms of acute experimental pancreatitis. *Medicinskaya immunologiya.* 2017;19(S):68 (in Russ.)]
- 6. Apte M.V., Pirola R.C., Norton I.D., Wilson J.S. Alcohol and the pancreas. *Addict Biol.* 1998;3(2):137–150. DOI: 10.1080/13556219872209.
- Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Vege S.S., Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013;62(1):102–111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779
- 8. Bannai S., Ishii T. Transport of cystine and cysteine and cell growth in cultured human diploid fibroblasts: effect of glutamate and homocysteate. *J Cell Physiol.* 1982;112(2): 265–272. DOI: 10.1002/jcp.1041120216
- 9. Burim R.V., Canalle R., Martinelli A., Takahashi C.S. Polymorphisms in glutathione S-transferases GSTM1, GSTT1 and GSTP1 and cytochromes P450 CYP2E1 and CYP1A1 and susceptibility to cirrhosis or pancreatitis in alcoholics. *Mutagenesis*. 2004;19(4):291–298. DOI: 10.1093/mutage/geh034
- 10. Chen R., Wang J., Tang S., Zhang Y., Lv X., Wu S., Chen D. Association of polymorphisms in drug transporter genes (SLCO1B1 and SLC10A1) and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese cohort. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(1):68–74. DOI: 10.1016/j.tube.2014.11.004
- 11. Dellinger E.P., Forsmark C.E., Layer P., Lévy P., Maraví-Poma E., Petrov M.S., Windsor J.A., Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA). Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. *Ann Surg.* 2012;256(6):875–880.
  - DOI: 10.1097/SLA.0b013e318256f778
- 12. DeSalvo K.B., Olson R., Casavale K.O. Dietary guidelines for Americans. *JAMA*. 2016; 315(5):457–458. DOI: 10.1001/jama.2015.18396

- 13. DeSalvo K. B. Public Health 3.0: applying the 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. Public Health Rep. 2016;131(4):518-521. DOI: 10.1177/0033354916662207
- 14. Ferreira A.D.F., Bartelega J.A., Urbano H.C. Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them? Arq Bras Cir Dig. 2015;28(3): 207-211. DOI: 10.1590/S0102-67202015000300016
- 15. Furtwængler N.A.F.F., de Visser R.O. Lack of international consensus in low-risk drinking guidelines. Drug Alcohol Rev. 2013;32(1):11-18. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2012.00475.x
- 16. Hennig S., Naiker S., Reddy T., Egan D., Kellerman T., Wiesner L., Owen A., McIlleron H. et al. Effect of SLCO1B1 polymorphisms on rifabutin pharmacokinetics in African HIV-infected patients with tuberculosis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(1):617-620. DOI: 10.1128/AAC.01195-15
- 17. Huang T.J., Li D., Weatherly J., Gout P.W., Wolff R.A., Javle M.M. Prognostic significance of xCT gene single nucleotide polymorphisms (SNPs) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC) treated with gemcitabine (GEM) plus platinum analogues (PLAT). Journal of Clinical Oncology. 2010;28(15):4065-4065.
  - DOI: 10.1200/jco.2010.28.15 suppl.4065
- 18. Kim S.H., Kim S.H., Lee J.H. Lee B.H., Kim Y.S., Park J.S., Jee, Y.K. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCC2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs. Tuberculosis (Edinb). 2012;92(1):100-104. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007
- 19. Koppula P., Zhang Y., Shi J., Li W., Gan B. The glutamate/cysteine antiporter SLC7A11/xCT enhances cancer cell dependency on glucose by exporting glutamate. J Biol Chem. 2017;292(34):14240-14249. DOI: 10.1074/jbc.M117.798405
- 20. Lim J.K., Delaidelli A., Minaker S.W., Zhang H.F., Colovic M., Yang H., Leprivier G. Cystine/glutamate antiporterxCT (SLC7A11) facilitates oncogenic RAS transformation by preserving intracellular redox balance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(19):9433-9442. DOI: 10.1073/pnas.1821323116

- 21. Liguori I., Russo G., Curcio F., Bulli G., Aran L., Della-Morte D., Gergiulo G., Testa G. et al. Oxidative stress, aging, and diseases. Clinical interventions in aging. 2018;13:757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513
- 22. Lutgen V., Resch J., Qualmann K. Raddatz N.J., Panhans C., Olander E.M., Kong L., Choi S. et al. Behavioral Assessment of Acute Inhibition of System xc(-) Psychopharmacology in rats. (Berl). 2014;231(24):4637-4647. DOI: 10.1007/s00213-014-3612-4
- 23. Okuno S., Sato H., Kuriyama-Matsumura K., Tamba M., Wang H., Sohda S., Sohda S., Hamada H. et al. Role of cystine transport in intracellular glutathione level and cisplatin resistance in human ovarian cancer cell lines. Br J Cancer. 2003;88(6):951-956. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600786
- 24. Polonikov A.V., Samgina T.A., Nazarenko P.M., Bushueva O.Y., Ivanov, V.P. Alcohol consumption and cigarette smoking are impoAlcohol consumption and cigarette smoking are important modifiers of the association between acute pancreatitis the PRSS1-PRSS2 me. locus in Pancreas. 2017;46(2):230-236. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000729
- 25. Sand J., Välikoski A., Nordback I. Alcohol consumption in the country and hospitalizations for acute alcohol pancreatitis and liver cirrhosis during a 20-year Alcohol Alcohol. 2009;44(3):321-325. DOI: 10.1093/alcalc/agn121
- 26. Sies H., Berndt C., Jones D.P. Oxidative stress. Annu Rev Biochem. 2017;86:715-748. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
- 27. Verlaan M., teMorsche R.H., Roelofs H.M.J., Laheij R.J.F., Jansen J.B.M.J., Peters Drenth J.PH.. Glutathione S-transferase mu null genotype affords protection against alcohol induced chronic pancreatitis. Am J Med Genet A. 2003;120A(1):34-39. DOI: 10.1002/ajmg.a.20010
- 28. Wang W., Cai Y., Deng G., Yang Q., Tang P., Wu M., Yu Z., Yang F. et al.. .Allelic-Specific Regulation of xCT Expression Increases Susceptibility to Tuberculosis by Modulating microRNA-mRNA Interactions. mSphere. 2020;5(2):e00263-20. DOI: 10.1128/mSphere.00263-20

Поступила в редакцию 28.08.2020 Подписана в печать 21.09.2020

Для цитирования: Самгина Т.А. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие острого небилиарного панкреатита у носителей полиморфного варианта rs7674870 гена SLC7A11 A>G. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоро-6be». 2020;(3):30-36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/04.

# THE EFFECT OF ALCOHOL ABUSE ON THE RISK OF ACUTE NON-BILIARY PANCREATITIS IN CARRIERS OF THE POLYMORPHISM rs7674870 GENE SLC7A11 A>G

© Samgina T.A.

#### **Kursk State Medical University (KSMU)**

3, K. Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russian Federation

**The aim** was to determine the contribution of the rs7674870 single nucleotide polymorphism of the SLC7A11 A>G gene and alcohol abuse to the risk of acute pancreatitis.

Materials and methods. The material for the study was DNA samples obtained from 469 unrelated patients with acute non-biliary pancreatitis and 572 unrelated individuals without gastrointestinal diseases. The average age of the patients was  $48.9 \pm 13.1$ , healthy individuals  $-47.8 \pm 12.1$ . The diagnosis and severity of ANP were based on clinical symptoms, laboratory and instrumental methods of investigation. The study participants were divided into two groups depending on the amount of alcohol consumed per week: (1) - less than 200 g per week and (2) - more than 200 g per week; according to frequency: (1) - 1 to 2 days a month or less and (2) - 1 or more days a week; and duration: (1) - up to 10 years and (2) - for 10 or more years. Genomic DNA was purified from the thawed blood samples by phenol chloroform extraction method. Genotyping was performed by real-time PCR by discriminating alleles using TaqMan probes on a CFX96 Bio-Rad Laboratories amplifier (USA) using commercial TaqMan SNP Genotyping Assays reagent kits from Applied Biosystems (USA). Associations of alleles and genotypes with a risk of ANP were evaluated by the odds ratio (OR). Statistical analysis was performed with Statistica 10 (StatSoft, USA), SNPstats.

**Results.** We did not find any association of the rs7674870 single nucleotide polymorphism of the SLC7A11 A/G gene with the risk of ANP. However, the genotype-environment analysis revealed an association between the G/G SLC7A11 A/G rs7674870 genotype with a reduced risk of ANP in the absence of alcohol abuse in terms of frequency (OR=0.54, 95% CI=0.31-0.96, P=0.02), duration (OR=0.66, 95% CI=0.44-0.99, P=0.03), and amount of alcohol consumed per week (OR=0.63, 95% CI=0.41-0.97, P=0.01).

**Conclusion.** The results obtained may indicate that, in carriers of the G/G SLC7A11 A/G rs7674870 genotype, moderate consumption of alcohol compensates for pathological changes that can lead to the development of ANP.

Keywords: acute non-biliary pancreatitis; alcohol abuse; rs7674870 polymorphism of the SLC7A11 A/G gene.

Samgina Tatyana A. – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases No. 2, KSMU, Kursk, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-5862-6143. E-mail: tass@list.ru

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

#### SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

#### CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

In accordance with the Declaration of Helsinki, voluntary informed consent was obtained from patients to participate in this study; the design was approved by the regional ethical committee at Kursk State Medical University (protocol No. 4 of November 11, 2013).

Received 28.08.2020 Accepted 21.09.2020

For citation: Samgina T.A. The effect of alcohol abuse on the risk of acute non-biliary pancreatitis in carriers of the polymorphism rs7674870 gene SLC7A11 A>G. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2020;(3):30–36. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/04