

СПЕКТР РЕЗУЛЬТАТОВ ТАРГЕТНОГО МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ГЕНОВ SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 И BRCA2: ПИЛОТНОЕ ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Х. А. Акилов¹, Д. Б. Керимкулов^{2 *}, В. М. Мадьяров²

¹Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
(ранее Ташкентский институт усовершенствования врачей ТашИУВ), Узбекистан, Ташкент

²НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»,
Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Актуальность. Генетические факторы играют важную роль в формировании индивидуальной предрасположенности к заболеваниям поджелудочной железы. Варианты генов SPINK1, PRSS1 и CFTR ассоциированы с различными формами панкреатита, тогда как BRCA1 и BRCA2 имеют значение преимущественно в контексте наследственной онкологической предрасположенности. Изучение результатов молекулярно-генетического тестирования в клинической практике позволяет оценить спектр выявляемых генетических находок и определить направления дальнейших клинико-генетических исследований.

Цель. Описать спектр и частоту результатов молекулярно-генетического тестирования генов SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 и BRCA2 в пилотной клинической серии пациентов с отдельным анализом на уровне уникальных пациентов и выполненных генетических исследований.

Материалы и методы. Проведено пилотное ретроспективное описательное исследование пациентов, обследованных в ТОО «Медцентр – Рахат» (г. Алматы, Республика Казахстан) в 2021-2022 гг. В анализ включены 14 уникальных пациентов и результаты 16 молекулярно-генетических исследований: SPINK1 – 5, PRSS1 – 2, CFTR – 5, BRCA1/BRCA2 – 4. Анализ проводили отдельно на уровне пациентов и отдельных исследований. Категориальные показатели представлены как n (%). Для долей рассчитывали точные двусторонние 95 % доверительные интервалы по методу Клоппера–Пирсона. Статистическая обработка выполнена в R 4.5.2.

Результаты. Находки, интерпретированные в исходных лабораторных заключениях как ассоциированные с повышенной восприимчивостью к панкреатиту, выявлены у 2 из 14 пациентов (14,3 %; 95 % ДИ 1,8–42,8 %). В обоих случаях зарегистрирован гетерозиготный вариант SPINK1 p.Asn34Ser (N34S). Среди пяти исследований SPINK1 данный вариант выявлен в 2 случаях (40,0 %; 95 % ДИ 5,3–85,3 %). В исследованиях PRSS1, CFTR и BRCA1/BRCA2 другие риск-ассоциированные находки согласно исходным лабораторным заключениям не зарегистрированы.

Выводы. В исследованной пилотной серии единственной риск-ассоциированной генетической находкой являлся гетерозиготный вариант SPINK1 p.Asn34Ser. Малый объем выборки и неоднородность генетического тестирования ограничивают обобщение результатов и обосновывают необходимость дальнейших исследований с большей выборкой, стандартизированным генетическим тестированием и оценкой генотип-фенотипических взаимосвязей.

Ключевые слова: панкреатит, генетическая предрасположенность, SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1, BRCA2, p.Asn34Ser, молекулярно-генетическое тестирование.

Введение

Хронический панкреатит представляет собой прогрессирующее фибровоспалительное заболевание поджелудочной железы, формирование и течение которого определяются сложным взаимодействием генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и повторного повреждения ткани органа [1; 2]. Современная концепция заболевания предполагает, что индивидуальная восприимчивость к повреждению поджелудочной железы существенно влияет на развитие и прогрессирование патологического процесса. В связи с этим молекулярно-генетическое тестирование приобретает особое значение при наследственных, рецидивирующих и идиопатических формах панкреатита, а также при наличии семейного анамнеза заболевания [1-3].

К наиболее изученным генам, ассоциированным с наследственной и многофакторной предрасположенностью к панкреатиту, относятся PRSS1, SPINK1 и CFTR [2-4]. Патогенные варианты PRSS1, кодирующего катионный трипсиноген, являются установленной причиной ряда случаев наследственного панкреатита, тогда как варианты SPINK1 и CFTR характеризуются более сложными генотип-фенотипическими взаимоотношениями и могут выступать в качестве факторов предрасположенности или модификаторов риска [2-4]. Клиническое значение выявленного варианта определяется его функциональным эффектом, зиготностью, сочетанием с другими генетическими изменениями и взаимодействием со средовыми факторами. Следовательно, обнаружение генетического варианта, ассоциированного с риском панкреатита, не всегда эквивалентно доказательству его самостоятельной причинной роли у конкретного пациента [2-4].

Особое место среди генетических факторов восприимчивости к панкреатиту занимает SPINK1, кодирующий панкреатический секреторный ингибитор трипсина. Одним из наиболее изученных вариантов является р.Asn34Ser (N34S), ассоциированный с повышенной восприимчивостью к хроническому панкреатиту [5; 6]. Современные исследования показывают, что генетическая архитектура SPINK1-ассоциированного панкреатита включает варианты с различной величиной функционального эффекта и пенетрантностью, а традиционное бинарное разделение генетических вариантов на «патогенные» и «доброкачественные» не всегда

адекватно отражает их роль в сложных заболеваниях [5; 6]. Поэтому SPINK1 р.Asn34Ser целесообразно интерпретировать с учётом клинического фенотипа, семейного анамнеза, сопутствующих генетических факторов и полноты выполненного молекулярно-генетического исследования.

Важным компонентом генетической предрасположенности к панкреатиту является также CFTR. Кодируемый этим геном белок обеспечивает транспорт хлорида и бикарбоната и играет ключевую роль в формировании нормального панкреатического секрета [7; 8]. Нарушение функции CFTR может повышать восприимчивость к панкреатиту, однако величина риска неодинакова для различных генетических вариантов. Метаанализ 22 исследований показал обогащение ряда CFTR-вариантов с нарушенной бикарбонатной проводимостью среди пациентов с хроническим панкреатитом по сравнению с контрольными группами, при этом эффект отдельных вариантов существенно различался [8]. Таким образом, интерпретация как положительных, так и отрицательных результатов исследования CFTR должна учитывать конкретный вариант, функциональный эффект и объём выполненного генетического тестирования.

Отдельную группу представляют BRCA1 и BRCA2 – гены репарации ДНК, герминальные патогенные варианты которых имеют значение для наследственной предрасположенности к злокачественным новообразованиям, включая рак поджелудочной железы [9]. Их клинико-биологическое значение отличается от генов, связанных преимущественно с восприимчивостью к панкреатиту. Поэтому результаты исследования PRSS1, SPINK1 и CFTR, с одной стороны, и BRCA1/BRCA2 – с другой, должны интерпретироваться с учётом различных клинических показаний и механизмов наследственной предрасположенности, а не рассматриваться как результаты биологически однородного диагностического тестирования.

Для Казахстана дополнительное значение имеет популяционная вариабельность генетических вариантов. В исследовании Bulegenova и соавт. при молекулярно-генетическом анализе CFTR у 58 пациентов с муковисцидозом в Казахстане было выявлено 28 различных вариантов [10]. Эти результаты демонстрируют разнообразие спектра CFTR-вариантов в

исследованной казахстанской выборке и подчёркивают потенциальное значение популяционно-го контекста при интерпретации генетических результатов [10]. Вместе с тем исследование проводилось среди пациентов с муковисцидозом, поэтому полученные данные не могут непосредственно экстраполироваться на генетическую предрасположенность к панкреатиту.

Интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования представляет особую сложность в небольших клинических сериях. Неодинаковые показания к исследованию отдельных генов, различный объём тестирования и выполнение нескольких исследований одному пациенту могут существенно влиять на наблюдаемые частоты генетических находок. В таких условиях полученные доли следует рассматривать прежде всего как характеристики конкретной клинической серии, а не как оценки популяционной распространённости генетических вариантов.

Пилотные клинические исследования позволяют охарактеризовать структуру доступных молекулярно-генетических данных, определить спектр выявленных находок, оценить статистическую неопределённость полученных долей и сформировать основу для последующих исследований с большей выборкой, стандартизированным генетическим тестированием и детальной характеристикой клинического фенотипа. При наличии нескольких генетических исследований у одного пациента принципиально важно разграничивать анализ на уровне уникальных пациентов и на уровне отдельных выполненных исследований, поскольку смешение этих единиц наблюдения может приводить к некорректным частотным оценкам.

Цель исследования – описать спектр и частоту результатов таргетного молекулярно-генетического тестирования генов SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 и BRCA2 в пилотной клинической серии с раздельным анализом на уровне уникальных пациентов и выполненных генетических исследований и оценить статистическую неопределённость полученных долей с использованием точных 95 % доверительных интервалов.

Материалы и методы

Проведено пилотное ретроспективное описательное исследование результатов молекулярно-генетического тестирования пациентов,

обследованных в ТОО «Медцентр – Рахат» (г. Алматы, Республика Казахстан) в 2021-2022 гг.

В исследование вошли 14 пациентов, для которых были доступны результаты 16 молекулярно-генетических исследований. У двух пациентов имелись результаты исследования более чем одного гена. В связи с этим анализ проводили на двух уровнях: на уровне уникальных пациентов ($n = 14$) и на уровне отдельных молекулярно-генетических исследований ($n = 16$). При расчёте показателей на уровне пациентов повторные записи одного пациента не учитывались.

Исследование носило пилотный и описательный характер. Полученные показатели характеризуют исследованную клиническую серию и не рассматривались как оценки распространённости генетических вариантов в общей популяции.

Критерии включения:

- возраст 18 лет и старше;
- наличие клинических показаний к молекулярно-генетическому обследованию;
- наличие результата исследования как минимум одного из анализируемых генов: SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 или BRCA2;
- информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет;
- отказ от проведения молекулярно-генетического исследования или подписания информированного согласия;
- отсутствие доступного результата генетического тестирования;
- невозможность получения биологического материала для проведения молекулярно-генетического исследования.

Пациенты с отрицательными результатами генетического тестирования из анализа не исключались.

Молекулярно-генетическое исследование

Материалом для молекулярно-генетического исследования служила периферическая венозная кровь. После получения биологического материала проводили выделение ДНК и оценку качества образцов. Анализ выполняли методами полимеразной цепной реакции (далее – ПЦР), описанными ниже для соответствующих наборов реагентов.

В анализ включены результаты исследования генов SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 и BRCA2. Всего проанализировано 16

молекулярно-генетических исследований: SPINK1 – 5, PRSS1 – 2, CFTR – 5 и BRCA1/BRCA2 – 4.

Для выявления отдельных генетических вариантов генов SPINK1, PRSS1 и CFTR методом аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР) использовали наборы реагентов «SNP-экспресс-РВ» производителя ООО НПФ «Литех», Россия. Анализ проводили на амплификаторе Rotor-Gene Q2 (QIAGEN, Германия).

Для качественного выявления мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 использовали набор реагентов «BRCA1,2-диагностика» (ООО «ТестГен», Россия), предназначенный для проведения мультиплексной ПЦР в режиме реального времени с последующей детекцией и анализом кривых плавления. Исследование проводили на амплификаторе DTrprime (ДНК-Технология, Россия).

Источником молекулярно-генетических данных служили лабораторные заключения, содержащиеся в медицинской документации пациентов. Для анализа регистрировали исследованный ген, выявленный генетический вариант или отсутствие выявленных изменений, зиготность при наличии соответствующей информации и лабораторную интерпретацию результата.

Самостоятельная ретроспективная рекласификация выявленных вариантов по критериям American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP) не проводилась. Для настоящего анализа использовали интерпретацию, представленную в исходных лабораторных заключениях.

Вариант SPINK1 p.Asn34Ser (N34S) в гетерозиготном состоянии учитывали как риск-ассоциированную находку, поскольку в исходных лабораторных заключениях он был интерпретирован как вариант, ассоциированный с повышенной восприимчивостью к панкреатиту.

Записи «Asn34Asn» для SPINK1 и «Arg122Arg» для PRSS1 в исходных лабораторных заключениях, а также отрицательные результаты исследований CFTR и BRCA1/BRCA2 учитывали как отсутствие зарегистрированной риск-ассоциированной находки в пределах выполненного молекулярно-генетического исследования.

Отрицательный результат молекулярно-генетического исследования не рассматривали как полное исключение генетической предрасположенности.

Исходы исследования

Основным показателем на уровне пациентов являлась доля уникальных пациентов, у которых была выявлена как минимум одна генетическая находка, интерпретированная в исходном лабораторном заключении как клинически значимая или ассоциированная с повышенной восприимчивостью к заболеванию.

Дополнительно оценивали распределение выполненных молекулярно-генетических исследований по генам и частоту выявленных находок для каждого исследованного гена.

Для анализа на уровне пациентов знаменателем являлось число уникальных пациентов ($n = 14$). При анализе результатов отдельных генов знаменателем служило фактическое число выполненных исследований соответствующего гена. Дополнительно рассчитывали долю генетических находок относительно общего числа выполненных молекулярно-генетических исследований ($n = 16$).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили отдельно на уровне уникальных пациентов и на уровне выполненных молекулярно-генетических исследований.

Количественные показатели представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также медианы и межквартильного размаха ($Me [Q1; Q3]$). Категориальные показатели представляли в виде абсолютных значений и относительных частот – $n (\%)$.

Для долей генетических находок рассчитывали двусторонние точные 95 % доверительные интервалы по методу Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson). При анализе отдельных генов доверительные интервалы рассчитывали относительно числа фактически выполненных исследований соответствующего гена.

Учитывая пилотный характер исследования, малый объём выборки ($n = 14$) и наличие только двух пациентов с выявленными генетическими находками, статистический анализ был ограничен описательными методами. Многофакторный регрессионный анализ, ROC-анализ и построение прогностических моделей не проводили вследствие недостаточного числа наблюдений и событий для получения устойчивых статистических оценок.

Отсутствие выявленных изменений в отдельных генах не интерпретировали как

доказательство отсутствия соответствующей генетической ассоциации. Полученные результаты характеризуют исключительно исследованную клиническую серию и не экстраполировались на общую популяцию.

Статистическую обработку данных проводили с использованием языка статистического программирования R версии 4.5.2 в интегрированной среде разработки RStudio IDE версии 2026.1.1.403. Точные двусторонние 95 % доверительные интервалы для биномиальных долей рассчитывали методом Клоппера–Пирсона.

Этические аспекты

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и требованиями по обеспечению конфиденциальности медицинской и генетической информации участников исследования.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Локальным этическим комитетом

Некоммерческого учреждения образования «Казахстанско-Российский медицинский университет», протокол № 39/255 от 23 июня 2026 года.

В анализ включались обезличенные клинические и лабораторные данные. Персональные идентификаторы пациентов не использовались при формировании аналитической базы данных. Результаты исследования анализировались и представлялись в агрегированном виде, исключая возможность идентификации отдельных пациентов.

Результаты

В анализ включены 14 уникальных пациентов, у которых в общей сложности было выполнено 16 молекулярно-генетических исследований. Мужчины составили 10 (71,4 %), женщины – 4 (28,6 %). Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 13,2$ года. Медиана возраста составила 63,5 [57,0; 73,8] года, диапазон – 36–84 года (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика пилотной клинической серии

Показатель	Значение
Уникальные пациенты, n	14
Возраст, среднее $\pm$ SD, лет	$64,3 \pm 13,2$
Возраст, медиана [Q1; Q3], лет	63,5 [57,0; 73,8]
Возраст, диапазон, лет	36-84
Мужчины, n (%)	10 (71,4 %)
Женщины, n (%)	4 (28,6 %)
Пациенты ≥ 1 клинически значимой находкой, n (%)	2 (14,3 %)
Точный 95 % ДИ доли пациентов с находкой	1,8–42,8 %

Источник: составлено авторами. Примечание: термин «клинически значимая находка» используется в соответствии с исходной лабораторной интерпретацией и в данной серии обозначает риск-ассоциированный вариант SPINK1 p.Asn34Ser; самостоятельная классификация по ACMG/AMP не проводилась.

Распределение исследований по генам было неодинаковым: SPINK1 и CFTR исследовались по 5 раз (по 31,25 % от всех исследований), BRCA1/BRCA2 – 4 раза (25,0 %), PRSS1 – 2 раза (12,5 %) (рисунок 1). Это распределение отражает структуру доступных лабораторных данных и не является дизайном сбалансированного сравнительного исследования.

Хотя бы одна находка, интерпретированная в исходном лабораторном заключении как

клинически значимая, была зарегистрирована у 2 из 14 уникальных пациентов – 14,3 % (точный 95 % ДИ 1,8–42,8 %). На уровне отдельных исследований положительными были 2 из 16 – 12,5 % (95 % ДИ 1,6–38,3 %). Обе находки относились к гену SPINK1 и представляли собой p.Asn34Ser (N34S) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, среди пяти исследований SPINK1 доля таких результатов составила 40,0 % (2/5; 95 % ДИ 5,3–85,3 %). В трёх остальных

заклучениях по SPINK1 был указан результат Asn34Asn; клинически значимая находка не зарегистрирована.

В двух исследованиях PRSS1 указан результат «Arg122Arg», интерпретированный как отсутствие клинически значимой мутации. Во всех пяти результатах CFTR и четырёх результатах BRCA1/BRCA2 клинически значимые

изменения в представленных лабораторных заключениях не выявлены. При этом нулевая наблюдаемая частота не означает отсутствие находок за пределами исследованной серии: из-за малых знаменателей верхние границы точного 95 % ДИ составили 84,2 % для PRSS1, 52,2 % для CFTR и 60,2 % для BRCA1/BRCA2 (таблица 2; рисунок 2).



Рисунок 1. Распределение молекулярно-генетических исследований по генам
Источник: составлено авторами

Таблица 2. Результаты молекулярно-генетических исследований по генам

Ген	п исследований	Основной зарегистрированный результат	Клинически значимые, n (%)	Точный 95 % ДИ
SPINK1	5	p.Asn34Ser (гетерозигота), n=2; Asn34Asn, n=3	2 (40,0 %)	5,3–85,3 %
PRSS1	2	Arg122Arg, n=2	0 (0,0 %)	0–84,2 %
CFTR	5	«не обнаружено/отрицательно», n=5	0 (0,0 %)	0–52,2 %
BRCA1/BRCA2	4	«отрицательно», n=4	0 (0,0 %)	0–60,2 %
Всего	16	–	2 (12,5 %)	1,6–38,3 %

Примечание: клиническая значимость приведена согласно исходным лабораторным заключениям; самостоятельная классификация вариантов по ACMG/AMP не проводилась.

Источник: составлено авторами.

Клинически значимые находки по исследованным генам

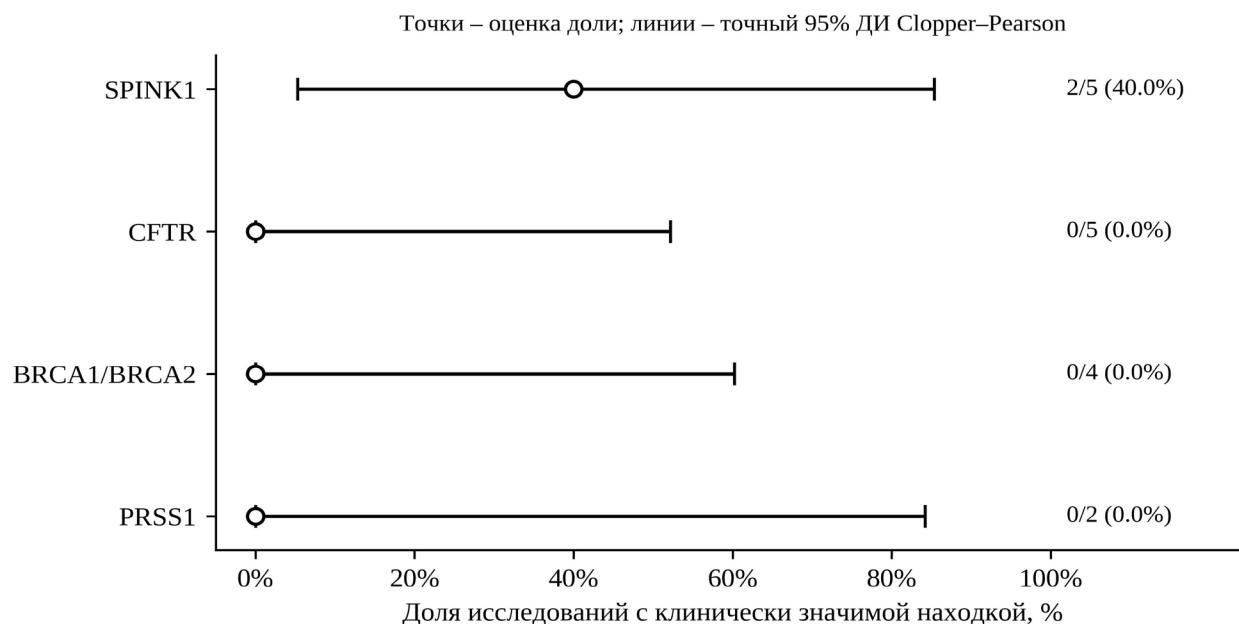


Рисунок 2. Доля исследований с клинически значимой находкой и точные 95 % доверительные интервалы Clopper–Pearson

Примечание: термин «клинически значимая находка» используется в соответствии с исходной лабораторной интерпретацией и в данной серии обозначает риск-ассоциированный вариант *SPINK1* p.Asn34Ser; самостоятельная классификация по ACMG/AMP не проводилась.

Источник: составлено авторами.

Обсуждение

Основным результатом настоящего пилотного исследования стало выявление двух гетерозиготных вариантов *SPINK1* p.Asn34Ser (N34S), которые в исходных лабораторных заключениях были интерпретированы как находки, ассоциированные с повышенной восприимчивостью к панкреатиту. На уровне уникальных пациентов такие находки были зарегистрированы у 2 из 14 обследованных (14,3 %), а среди пяти выполненных исследований *SPINK1* в 2 случаях (40,0 %). Вместе с тем последнее значение следует рассматривать исключительно как характеристику исследованной клинической серии. Широкий точный 95 % доверительный интервал (5,3–85,3 %) отражает значительную статистическую неопределённость, обусловленную малым числом наблюдений, и не позволяет экстраполировать полученную частоту на более широкую популяцию.

Полученный результат представляет интерес в контексте современных представлений о роли *SPINK1* в генетической восприимчивости к

панкреатиту. *SPINK1* кодирует панкреатический секреторный ингибитор трипсина, выполняющий защитную функцию за счёт ингибирования преждевременно активированного трипсина [5]. Генетические варианты *SPINK1* ассоциированы с хроническим панкреатитом, однако их функциональный эффект, пенетрантность и клиническая значимость неодинаковы [5; 6]. Наряду с *PRSS1* и *CFTR*, *SPINK1* относится к основным генам, рассматриваемым при молекулярно-генетической оценке наследственных и идиопатических форм панкреатита [3; 4].

Особого внимания заслуживает обнаруженный в настоящей серии вариант *SPINK1* p.Asn34Ser (N34S). Современные молекулярно-генетические данные свидетельствуют о сложной архитектуре *SPINK1*-ассоциированного панкреатита и показывают, что клиническое значение отдельных вариантов необходимо рассматривать в контексте величины их функционального эффекта, пенетрантности и связанных генетических изменений. Для p.Asn34Ser существенное значение имеет связанный гаплотип и

регуляторный контекст, что ограничивает возможность интерпретации самого факта гетерозиготного носительства как достаточного доказательства моногенной причины заболевания [5; 6].

Поэтому в настоящей работе сознательно не используется термин «причинная мутация» применительно к SPINK1 p.Asn34Ser. Более корректными представляются формулировки «риск-ассоциированная находка» или «вариант, ассоциированный с повышенной восприимчивостью». Такой подход согласуется с современными представлениями о сложности классификации SPINK1-вариантов [6]. Кроме того, общепринятые рекомендации ACMG/AMP предусматривают оценку совокупности различных категорий доказательств при интерпретации последовательностных вариантов [11]. Поскольку самостоятельная ретроспективная реклассификация обнаруженных вариантов по критериям ACMG/AMP в настоящем исследовании не проводилась, сохранение исходной лабораторной интерпретации представляется наиболее методологически корректным подходом.

В двух выполненных исследованиях PRSS1 клинически значимых изменений зарегистрировано не было. Однако этот результат не позволяет сделать вывод о низкой роли PRSS1 в исследуемой клинической популяции. PRSS1 является одним из ключевых генов наследственного панкреатита, а изменения, влияющие на количество или активность катионного трипсиногена, способны изменять риск заболевания [3; 4]. Систематический обзор и повторный анализ генетических и экспериментальных исследований также продемонстрировали взаимосвязь между дозой генов трипсиногена PRSS1/PRSS2 и риском панкреатита [12].

Следовательно, отсутствие зарегистрированного патогенного варианта PRSS1 в двух исследованиях настоящей серии характеризует только эти конкретные результаты и не позволяет оценить распространённость PRSS1-ассоциированного панкреатита. При столь малом числе исследований отрицательный результат не должен рассматриваться как доказательство отсутствия соответствующей генетической предрасположенности.

Аналогичная осторожность необходима при интерпретации результатов CFTR. В настоящей серии клинически значимых изменений CFTR в пяти выполненных

исследованиях зарегистрировано не было. CFTR-опосредованный транспорт хлорида и бикарбоната имеет существенное значение для нормальной функции протокового эпителия поджелудочной железы, а нарушение функции CFTR может повышать восприимчивость к панкреатиту [7].

Количественные данные подтверждают связь отдельных CFTR-вариантов с панкреатитом. Метаанализ Berke и соавт., включивший 22 исследования, продемонстрировал обогащение вариантов CFTR с нарушенной бикарбонатной проводимостью среди пациентов с хроническим панкреатитом; суммарное отношение шансов составило 2,31 (95 % ДИ 1,17–4,56) [8]. При этом величина эффекта различалась между отдельными вариантами, что подчёркивает невозможность одинаковой клинической интерпретации всех генетических изменений CFTR.

Дополнительные данные представлены в крупном систематическом обзоре и метаанализе Jiang и соавт., включившем 138 исследований [13]. Объединённая распространённость патогенных вариантов CFTR составила 8,0 % среди пациентов с острым панкреатитом, 16,4 % с рецидивирующим острым панкреатитом и 15,3 % с хроническим панкреатитом [13]. Существенное значение имела и стратегия генетического исследования: полное секвенирование выявляло патогенные варианты CFTR чаще, чем ограниченное таргетированное тестирование [13].

Эти данные имеют непосредственное значение для интерпретации пяти отрицательных результатов CFTR в нашей серии. В отсутствие унифицированной детальной информации об аналитическом объёме каждого выполненного теста отрицательный результат следует понимать как отсутствие зарегистрированного клинически значимого изменения в пределах конкретного исследования, а не как полное исключение CFTR-ассоциированной генетической предрасположенности.

Гены BRCA1 и BRCA2 имеют иной клинико-биологический контекст по сравнению с SPINK1, PRSS1 и CFTR. Герминальные патогенные варианты BRCA1/BRCA2 связаны преимущественно с наследственной опухолевой предрасположенностью и имеют клиническое значение в том числе при раке поджелудочной железы [9]. Систематический обзор и метаанализ Paiella и соавт. продемонстрировал наличие

герминальных вариантов BRCA1/BRCA2 у части пациентов с раком поджелудочной железы и одновременно выявил существенные различия в доступности генетического тестирования между различными популяциями [9].

Таким образом, четыре отрицательных результата BRCA1/BRCA2 в настоящей серии отражают только отсутствие зарегистрированных находок в пределах выполненных исследований. Они не исключают наличие других форм наследственной опухолевой предрасположенности и не могут непосредственно сопоставляться по частоте с результатами SPINK1, PRSS1 или CFTR. Гетерогенность включённых генов является одним из ограничений исходного набора данных и одновременно подчёркивает необходимость документирования клинического показания для каждого генетического исследования.

Клиническая интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования при панкреатите должна учитывать фенотип заболевания и контекст, в котором было назначено исследование [3; 4]. Генетическая находка сама по себе не заменяет клинический диагноз, а её значение необходимо рассматривать с учётом клинических характеристик пациента, семейного анамнеза и других факторов риска.

С методологической точки зрения важным решением настоящего исследования стало разделение анализа на уровень уникальных пациентов и уровень отдельных молекулярно-генетических исследований. В исходном массиве 16 исследований относились к 14 уникальным пациентам. Рассмотрение всех 16 результатов как независимых пациентов привело бы к повторному учёту отдельных лиц и искажению демографических характеристик серии и доли пациентов с выявленными генетическими находками. Поэтому показатели на уровне пациентов рассчитывались для 14 уникальных пациентов, тогда как результаты отдельных генов оценивались относительно фактического числа исследований соответствующего гена.

Другим методологически важным аспектом является представление точных 95 % доверительных интервалов наряду с точечными оценками. При малом числе наблюдений процентное значение без интервала неопределённости может создавать ошибочное впечатление высокой точности результата. В настоящей работе это особенно очевидно для SPINK1: частота 40,0 %

основана только на двух находках среди пяти исследований и сопровождается широким 95 % доверительным интервалом. Поэтому полученную величину следует рассматривать как предварительную описательную оценку, требующую подтверждения в значительно большей выборке.

Ограничение статистического анализа преимущественно описательными методами также было принципиальным. При наличии только двух пациентов с анализируемой генетической находкой многофакторный регрессионный анализ, ROC-анализ и построение прогностических моделей не обеспечили бы устойчивых оценок. В связи с этим настоящее пилотное исследование было направлено на описание структуры имеющихся данных и формирование гипотез для последующего исследования, а не на установление независимых предикторов или причинных генотипических и фенотипических ассоциаций.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, малый объём выборки обуславливает широкие доверительные интервалы и существенно ограничивает возможность обобщения результатов. Во-вторых, генетическое обследование было неоднородным: не все гены исследовались у каждого пациента, а число исследований отдельных генов различалось. Поэтому прямое статистическое сравнение частоты находок между SPINK1, PRSS1, CFTR и BRCA1/BRCA2 методологически некорректно.

В-третьих, доступная аналитическая база не содержит стандартизированного набора детальных фенотипических характеристик всех пациентов, необходимых для полноценного генотипического и фенотипического анализа. К ним относятся возраст дебюта, клиническая форма и тяжесть заболевания, семейный анамнез, воздействие алкоголя и табака, морфологические изменения поджелудочной железы, состояние экзокринной и эндокринной функции и клинические исходы. Отсутствие этих данных ограничивает возможность оценки индивидуального клинического значения обнаруженных вариантов.

В-четвёртых, отсутствует унифицированная детальная информация о техническом объёме каждого молекулярно-генетического исследования. Это особенно существенно при интерпретации отрицательных результатов, поскольку выявляемость генетических вариантов зависит от используемого метода и объёма исследуемой последовательности; для CFTR такая

зависимость от стратегии тестирования показана непосредственно в систематическом обзоре и метаанализе [13].

Дополнительным ограничением является использование исходной лабораторной интерпретации без независимой современной реклассификации всех генетических вариантов. Критерии ACMG/AMP предусматривают стандартизированную оценку различных типов доказательств при классификации последовательностных вариантов [11]. Следовательно, результаты настоящего исследования отражают интерпретацию, содержащуюся в исходных лабораторных заключениях, а не новую экспертную классификацию выявленных изменений.

Наконец, отсутствие контрольной группы не позволяет рассчитывать относительный риск или отношение шансов и устанавливать ассоциацию обнаруженных вариантов с заболеванием на популяционном уровне. По этой причине результаты настоящей работы следует рассматривать исключительно как описательные данные пилотной клинической серии.

Несмотря на перечисленные ограничения, проведённый анализ позволил определить основные требования к следующему этапу исследования. Последующая работа должна предусматривать последовательное формирование клинической выборки с едиными критериями включения, унифицированное многогеновое тестирование, стандартизированную классификацию вариантов и обязательную регистрацию клинического показания к каждому исследованию. Необходимо также систематически регистрировать возраст дебюта, фенотип заболевания, семейный анамнез, употребление алкоголя и табака, данные визуализирующих методов, состояние экзокринной и эндокринной функции и клинические исходы. Это позволит перейти от описания лабораторных результатов к анализу генотип-фенотипических взаимосвязей.

Таким образом, в настоящей пилотной серии SPINK1 p.Asn34Ser являлся единственной генетической находкой, интерпретированной в исходных лабораторных заключениях как ассоциированная с повышенной восприимчивостью. Однако малый объём выборки, неоднородность генетического тестирования, отсутствие стандартизированной фенотипической характеристики и контрольной группы не позволяют интерпретировать наблюдаемую частоту как

популяционную или устанавливать причинную ассоциацию. Основная ценность настоящего исследования заключается в описании структуры исходных молекулярно-генетических данных и формировании методологической основы для последующего стандартизированного клинико-генетического исследования.

Выводы

В пилотное исследование включены 14 пациентов, которым выполнено 16 молекулярно-генетических исследований. Риск-ассоциированные находки согласно исходным лабораторным заключениям выявлены у 2 пациентов (14,3 %; 95 % ДИ 1,8–42,8 %) и в обоих случаях представлены гетерозиготным вариантом SPINK1 p.Asn34Ser (N34S). Среди исследований SPINK1 данный вариант зарегистрирован в 2 из 5 случаев (40,0 %; 95 % ДИ 5,3–85,3 %). В исследованиях PRSS1, CFTR и BRCA1/BRCA2 другие риск-ассоциированные находки не зарегистрированы. Полученные результаты имеют пилотный характер и требуют подтверждения в исследованиях с большей выборкой и стандартизированным генетическим тестированием.

Список источников

1. Kleeff J., Whitcomb D. C., Shimosegawa T. et al. Chronic pancreatitis // *Nat Rev Dis Primers*. – 2017. – Vol. 3. – Article No. 17060. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>.
2. Mayerle J., Sendler M., Hegyi E. et al. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 156(7). – P. 1951-1968.e1. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>.
3. Fu Y., Lucas A. L. Genetic Evaluation of Pancreatitis // *Gastrointest Endosc Clin N Am*. – 2022. – Vol. 32(1). – P. 27-43. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.006>.
4. Suzuki M., Minowa K., Nakano S. et al. Genetic Abnormalities in Pancreatitis: An Update on Diagnosis, Clinical Features, and Treatment // *Diagnostics (Basel)*. – 2021. – Vol. 11(1). – Article No. 31. – DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010031>.
5. Wang Q. W., Zou W. B., Masson E. et al. Genetics and clinical implications of SPINK1 in the pancreatitis continuum and pancreatic cancer // *Hum Genomics*. – 2025. – Vol. 19(1). – Article No. 32. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00740-x>.

6. Wang Y. C., Masson E., Wang Q. W. et al. SPINK1-related chronic pancreatitis: A model that encapsulates the spectrum of variant effects, genetic complexity, and classificatory challenges // *Am J Hum Genet.* – 2025. – Vol. 112(9). – P. 2043-2066. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2025.07.013>.
 7. Phadke M. Y., Sellers Z. M. Current clinical opinion on CFTR dysfunction and patient risk of pancreatitis: diagnostic and therapeutic considerations // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 16(6). – P. 499-509. – DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2084072>.
 8. Berke G., Gede N., Szadai L. et al. Bicarbonate defective CFTR variants increase risk for chronic pancreatitis: A meta-analysis // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17(10). – Article No. e0276397. – DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276397>.
 9. Paiella S., Azzolina D., Gregori D. et al. A systematic review and meta-analysis of germline BRCA mutations in pancreatic cancer patients identifies global and racial disparities in access to genetic testing // *ESMO Open.* – 2023. – Vol. 8(2). – Article No. 100881. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100881>.
 10. Bulegenova M., Macek M., Libik M. et al. Mutational Spectrum of the CFTR Gene in the Kazakhstan Population // *Indian Pediatr.* – 2022. – Vol. 59(5). – P. 380-383. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-022-2518-1>.
 11. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology // *Genet Med.* – 2015. – Vol. 17(5). – P. 405-423. – DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
 12. Zou W. B., Cooper D. N., Masson E. et al. Trypsinogen (PRSS1 and PRSS2) gene dosage correlates with pancreatitis risk across genetic and transgenic studies: a systematic review and re-analysis // *Hum Genet.* – 2022. – Vol. 141(8). – P. 1327-1338. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02436-x>.
 13. Jiang J., Waidyaratne G., Mussad S. et al. Prevalence of CFTR Pathogenic Variants in Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Transl Gastroenterol.* – 2025. – Vol. 16(7). – Article No. e00846. – DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000846>.
- ## References
1. Kleeff, J., Whitcomb, D. C., Shimosegawa, T., et al. (2017). Chronic pancreatitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17060. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.60>
 2. Mayerle, J., Sendler, M., Hegyi, E., et al. (2019). Genetics, cell biology, and pathophysiology of pancreatitis. *Gastroenterology*, 156(7), 1951-1968.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
 3. Fu, Y., & Lucas, A. L. (2022). Genetic evaluation of pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 32(1), 27-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2021.08.006>
 4. Suzuki, M., Minowa, K., Nakano, S., et al. (2021). Genetic abnormalities in pancreatitis: An update on diagnosis, clinical features, and treatment. *Diagnostics*, 11(1), 31. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010031>
 5. Wang, Q. W., Zou, W. B., Masson, E., et al. (2025). Genetics and clinical implications of SPINK1 in the pancreatitis continuum and pancreatic cancer. *Human Genomics*, 19(1), 32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00740-x>
 6. Wang, Y. C., Masson, E., Wang, Q. W., et al. (2025). SPINK1-related chronic pancreatitis: A model that encapsulates the spectrum of variant effects, genetic complexity, and classificatory challenges. *The American Journal of Human Genetics*, 112(9), 2043-2066. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2025.07.013>
 7. Phadke, M. Y., & Sellers, Z. M. (2022). Current clinical opinion on CFTR dysfunction and patient risk of pancreatitis: Diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 16(6), 499-509. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2084072>
 8. Berke, G., Gede, N., Szadai, L., et al. (2022). Bicarbonate defective CFTR variants increase risk for chronic pancreatitis: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 17(10), e0276397. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0276397>
 9. Paiella, S., Azzolina, D., Gregori, D., et al. (2023). A systematic review and meta-analysis of germline BRCA mutations in pancreatic cancer patients identifies global and racial disparities in access to genetic testing. *ESMO Open*, 8(2), 100881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100881>
 10. Bulegenova, M., Macek, M., Libik, M., et al. (2022). Mutational spectrum of the CFTR gene in the Kazakhstan population. *Indian Pediatrics*,

59(5), 380-383. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13312-022-2518-1>

11. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., et al. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405-423. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

12. Zou, W. B., Cooper, D. N., Masson, E., et al. (2022). Trypsinogen (PRSS1 and PRSS2) gene

dosage correlates with pancreatitis risk across genetic and transgenic studies: A systematic review and re-analysis. *Human Genetics*, 141(8), 1327-1338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00439-022-02436-x>

13. Jiang, J., Waidyaratne, G., Mussad, S., et al. (2025). Prevalence of CFTR pathogenic variants in pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 16(7), e00846. DOI: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000846>

SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 ЖӘНЕ BRCA2 ГЕНДЕРІН НЫСАНАЛЫ МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ТЕСТІЛЕУ НӘТИЖЕЛЕРІНІҢ СПЕКТРІ: ПИЛОТТЫҚ СИПАТТАМАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

Х. А. Акилов¹, Д. Б. Керимкулов^{2*}, В. М. Мадьяров²

¹ Медицина қызметкерлерінің кәсіби біліктілігін дамыту орталығы
(бұрынғы Ташкент дәрігерлердің біліктілігін жетілдіру институты – ТаШИУВ),
Өзбекстан, Ташкент.

² «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕББМ, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Аңдатпа

Өзектілігі. Генетикалық факторлар ұйқы безі ауруларына жеке бейімділіктің қалыптасуында маңызды рөл атқарады. SPINK1, PRSS1 және CFTR гендерінің нұсқалары панкреатиттің әртүрлі түрлерімен байланысты, ал BRCA1 және BRCA2 гендері негізінен тұқым қуалайтын онкологиялық бейімділік тұрғысынан маңызды. Клиникалық тәжірибеде молекулалық-генетикалық тестілеу нәтижелерін зерттеу анықталатын генетикалық өзгерістердің спектрін бағалауға және кейінгі клиникалық-генетикалық зерттеулердің бағыттарын айқындауға мүмкіндік береді.

Мақсаты. Бірегей пациенттер деңгейіндегі және орындалған генетикалық зерттеулер деңгейіндегі деректерді бөлек талдай отырып, пилоттық клиникалық серияда SPINK1, PRSS1, CFTR, BRCA1 және BRCA2 гендерін молекулалық-генетикалық тестілеу нәтижелерінің спектрі мен жиілігін сипаттау.

Материалдар мен әдістер. 2021-2022 жылдары Алматы қаласындағы «Медцентр – Рахат» ЖШС-де тексерілген пациенттердің деректері негізінде пилоттық ретроспективті сипаттамалық зерттеу жүргізілді. Талдауға 14 бірегей пациент және 16 молекулалық-генетикалық зерттеу нәтижесі енгізілді: SPINK1 – 5, PRSS1 – 2, CFTR – 5, BRCA1/BRCA2 – 4. Талдау пациенттер деңгейінде және жеке зерттеулер деңгейінде бөлек жүргізілді. Санаттық көрсеткіштер n (%) түрінде берілді. Үлестер үшін Клоппер–Пирсон әдісімен екіжақты дәл 95 % сенімділік интервалдары есептелді. Статистикалық өңдеу R 4.5.2 бағдарламасында жүргізілді.

Нәтижелер. Бастапқы зертханалық қорытындыларда панкреатитке жоғары бейімділікпен байланысты деп интерпретацияланған генетикалық өзгерістер 14 пациенттің 2-еуінде анықталды (14,3 %; 95 % СИ 1,8–42,8 %). Екі жағдайда да SPINK1 p.Asn34Ser (N34S) гетерозиготалы нұсқасы тіркелді. SPINK1 бойынша жүргізілген бес зерттеудің 2-еуінде аталған нұсқа анықталды (40,0 %; 95 % СИ 5,3–85,3 %). PRSS1, CFTR және BRCA1/BRCA2 зерттеулерінде бастапқы зертханалық қорытындыларға сәйкес басқа қауіппен байланысты генетикалық өзгерістер тіркелген жоқ.

Қорытынды. Зерттелген пилоттық серияда қауіппен байланысты жалғыз генетикалық өзгеріс SPINK1 p.Asn34Ser гетерозиготалы нұсқасы болды. Іріктеменің шағын көлемі және генетикалық тестілеудің біркелкі болмауы нәтижелерді жалпылау мүмкіндігін шектейді және іріктеме көлемі

үлкен, стандартталған генетикалық тестілеуді және генотип–фенотип өзара байланыстарын бағалауды қамтитын кейінгі зерттеулер жүргізу қажеттігін негіздейді.

Түйін сөздер: панкреатит, генетикалық бейімділік, *SPINK1*, *PRSS1*, *CFTR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *p.Asn34Ser*, молекулалық-генетикалық тестілеу.

SPECTRUM OF TARGETED MOLECULAR GENETIC TESTING RESULTS FOR *SPINK1*, *PRSS1*, *CFTR*, *BRCA1*, AND *BRCA2*: A PILOT DESCRIPTIVE STUDY

Kh. A. Akilov¹, D. B. Kerimkulov^{2*}, V. M. Madyarov²

¹Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers
(formerly the Tashkent Institute for Advanced Medical Training – TashIUV), Uzbekistan, Tashkent

²NEI «Kazakh-Russian Medical University», Kazakhstan, Almaty

*Corresponding author

Abstract

Relevance. Genetic factors play an important role in determining individual susceptibility to pancreatic diseases. Variants in *SPINK1*, *PRSS1*, and *CFTR* are associated with different forms of pancreatitis, whereas *BRCA1* and *BRCA2* are primarily relevant in the context of hereditary cancer predisposition. Evaluation of molecular genetic testing results in clinical practice may help characterize the spectrum of genetic findings and inform future clinical genetic research.

Objective. To describe the spectrum and frequency of molecular genetic testing results for *SPINK1*, *PRSS1*, *CFTR*, *BRCA1*, and *BRCA2* in a pilot clinical series, with separate analyses at the level of unique patients and individual genetic tests.

Materials and Methods. A pilot retrospective descriptive study was conducted among patients evaluated at Medcenter-Rakhat LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan, in 2021–2022. The analysis included 14 unique patients and the results of 16 molecular genetic tests: *SPINK1*, *n* = 5; *PRSS1*, *n* = 2; *CFTR*, *n* = 5; and *BRCA1/BRCA2*, *n* = 4. Analyses were performed separately at the patient and individual-test levels. Categorical variables are presented as *n* (%). Exact two-sided 95 % confidence intervals (CIs) for proportions were calculated using the Clopper–Pearson method. Statistical analyses were performed using R version 4.5.2.

Results. Findings interpreted in the original laboratory reports as being associated with increased susceptibility to pancreatitis were identified in 2 of 14 patients (14.3 %; 95 % CI, 1.8–42.8 %). In both cases, a heterozygous *SPINK1* p.Asn34Ser (N34S) variant was identified. Among the five *SPINK1* tests, this variant was detected in 2 cases (40.0 %; 95 % CI, 5.3–85.3 %). No other risk-associated findings were reported for *PRSS1*, *CFTR*, or *BRCA1/BRCA2* according to the original laboratory interpretations.

Conclusions. In this pilot clinical series, the heterozygous *SPINK1* p.Asn34Ser variant was the only risk-associated genetic finding identified. The small sample size and heterogeneity of genetic testing limit the generalizability of the findings and support the need for larger studies using standardized genetic testing and systematic evaluation of genotype–phenotype associations.

Keywords: pancreatitis, genetic susceptibility, *SPINK1*, *PRSS1*, *CFTR*, *BRCA1*, *BRCA2*, *p.Asn34Ser*, molecular genetic testing.

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Акилов Хабибулла Атауллаевич – медицина ғылымдарының докторы, профессор, Медицина қызметкерлерінің кәсіби біліктілігін дамыту орталығы (бұрынғы Ташкент дәрігерлердің біліктілігін жетілдіру институты), Өзбекстан, Ташкент; e-mail: Kh.Akilov@tipme.uz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0300-0104>.

Керимкулов Дархан Батырбекұлы – «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МЕББМ докторанты, Қазақстан, Алматы; e-mail: d.kerimkulov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-3415>.

Мадьяров Валентин Манарбекович – медицина ғылымдарының докторы, профессор, «Қазақстан-Ресей медицина университеті» МЕББМ анестезиология және реаниматология курсы бар хирургия кафедрасының меңгерушісі, Қазақстан, Алматы; e-mail: vmadyarov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5218-0694>.

ОБ АВТОРАХ

Акилов Хабибулла Атауллаевич – доктор медицинских наук, профессор, Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (ранее Ташкентский институт усовершенствования врачей ТашИУВ) Узбекистан, Ташкент; e-mail: Kh.Akilov@tipme.uz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0300-0104>.

Керимкулов Дархан Батырбекович – докторант НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: d.kerimkulov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-3415>.

Мадьяров Валентин Манарбекович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; e-mail: vmadyarov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5218-0694>.

ABOUT AUTHORS

Akilov Khabibulla Ataullaevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers (formerly the Tashkent Institute for Advanced Medical Studies), Uzbekistan, Tashkent; e-mail: Kh.Akilov@tipme.uz; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0300-0104>.

Kerimkulov Darkhan Batyrbekovich – Doctoral student, Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: d.kerimkulov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3092-3415>.

Madyarov Valentin Manarbekovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery with a Course in Anesthesiology and Resuscitation, Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty; e-mail: vmadyarov@medkrmu.kz; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5218-0694>.

Вклад авторов. Концепция исследования: Акилов Х. А. ; Методология: Акилов Х. А., Мадьяров В. М.; Проведение исследования: Керимкулов Д. Б.; Сбор и обработка данных: Керимкулов Д. Б.; Формальный анализ: Керимкулов Д. Б.; Проверка результатов: Мадьяров В. М.; Визуализация результатов: Керимкулов Д. Б.; Подготовка первоначального варианта рукописи: Керимкулов Д. Б.; Рецензирование и редактирование рукописи: Акилов Х. А., Мадьяров В. М.; Научное руководство: Акилов Х. А., Мадьяров В. М. .

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование. Отсутствует.

Все авторы одобрили окончательную версию статьи и несут ответственность за её содержание.

Статья поступила: 2.07.2026 г.

Принята к публикации: 04.09.2026 г.