

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>

Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена *eNOS* (C774T) в прогрессировании острого панкреатита

Власов А.П. *, Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Маркин О.В.,
Власова Т.И., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»; 430005, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, Российская Федерация

Цель. Определить роль нарушений микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом C774T гена *eNOS* в прогрессировании острого панкреатита.

Материал и методы. Исследовали 90 больных острым панкреатитом. У 30 больных 1-й группы отмечено легкое течение острого панкреатита, у 30 больных 2-й группы — средняя тяжесть заболевания, у 30 больных 3-й группы — тяжелый острый панкреатит. Состояние микроциркуляции оценивали с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Проведено молекулярно-генетическое тестирование полиморфизма гена *eNOS* (C774T) при использовании образцов ДНК, выделенных из периферической крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США). Дизайн исследования — проспективный. Уровень доказательности: II.

Результаты. При остром панкреатите в ранние сроки развиваются микроциркуляторные нарушения (уменьшение показателя микроциркуляции, коэффициента вариации и индекса эффективности микроциркуляции), сопряженные со степенью тяжести заболевания. При легком и среднетяжелом течении болезни эти изменения устранялись стандартной терапией в основном к 6-м суткам. У больных тяжелым острым панкреатитом эти изменения сохранялись. Расстройства микроциркуляции были более значимыми у носителей полиморфизма T774T гена *eNOS*. Наиболее часто (56,3 %, $C' = 0,880$, $p = 0,001$) такие патологические изменения зарегистрированы при тяжелой форме болезни, что является важным аргументом для корректировки персонализированной терапии.

Заключение. Наличие полиморфизма T774T гена *eNOS* у больных острым панкреатитом, связанного с повышенным уровнем продукции оксида азота, приводит к развитию микроциркуляторных нарушений, что следует признать одним из факторов риска прогрессирования заболевания и развития осложнений.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, микроциркуляция, полиморфизм генов, *eNOS*, T774T

Ссылка для цитирования: Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н. Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена *eNOS* (C774T) в прогрессировании острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (2): 101–109.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microcirculation disorders in association with *eNOS* (C774T) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis

Vlasov A.P. *, Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Markin O.V., Vlasova T.I.,
Muratova T.A., Rubtsov O.Yu., Umnov L.N.

National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430000, Russian Federation

Aim. To determine the role of microcirculation disorders in association with the C774T polymorphism of the *eNOS* gene in the progression of acute pancreatitis.

Materials and methods. We investigated 90 patients with acute pancreatitis. In 30 patients of group 1, a mild course of acute pancreatitis was noted, in 30 patients in group 2 — moderate severity of the disease, in 30 patients in group 3 — severe acute pancreatitis. The state of microcirculation was evaluated by LACK-02 apparatus (NPO “Lazma”, Russia). The molecular genetic testing of *eNOS* gene polymorphism (C774T) was performed using DNA samples (isolated from peripheral blood) by real-time polymerase chain reaction (CFX96 Touch™ Real-time PCR Detection System, USA). The study design is prospective. The evidence level — II.

Results. It has been established that in the early stages of acute pancreatitis occur microcirculatory disorders (a depression of the microcirculation index, coefficient of variation, and microcirculation efficiency index), which

associated with the severity of the disease. In mild and moderate forms, these changes were stopped by using standard therapy to sixth day of illness. In patients with acute severe pancreatitis these changes persisted. It should be noted that microcirculation disorders were more significant in patients with the *T774T* polymorphism of the *eNOS* gene. The most frequent (56.3 %, $C' = 0.880$, $p = 0.001$) such pathological phenomena were registered in severe form of the disease, which is an important argument for adjusting personalized therapy.

Conclusion. The presence of *T774T* polymorphism of the *eNOS* gene in patients with acute pancreatitis, associated with an increased level of nitric oxide production, leads to the development of microcirculatory disorders, which should be recognized as one of the risk factors for disease progression and development of complications.

Keywords: *pancreas, acute pancreatitis, microcirculation, gene polymorphism, eNOS, T774T*

For citation: Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Rubtsov O.Yu., Umnov L.N. Microcirculation disorders in association with eNOS (C774T) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (2): 101–109. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021-2-101-109>.

There is no conflict of interests.

● Введение

В последние десятилетия острый панкреатит (ОП) занимает одно из ведущих мест в неотложной хирургии. Несмотря на большие достижения в диагностике и лечении заболевания, прогрессирование ОП и развитие осложнений до сих пор остаются одной из актуальных проблем современной медицины [1]. Среди острых хирургических заболеваний доля ОП, согласно эпидемиологическим данным, варьирует от 9,0 до 12,5%. Общая летальность достигает 4–15%, а при деструктивных формах — 30–70%. Необходимо отметить, что возраст 70% больных тяжелым ОП составляет 30–50 лет, поэтому заболевание имеет как медицинскую, так и социально-экономическую значимость [2].

Основными факторами патогенеза ОП являются активация панкреатических энзимов, развитие ферментной агрессии, эндогенной интоксикации, изменение микроциркуляции, нарушение системы гемостаза и др. Микроциркуляторные нарушения в виде ангиоспазма, венозного стаза, образования микротромбов и интерстициального отека сопровождают ОП на ранних стадиях и приводят к развитию ишемии и некротическим поражениям ткани поджелудочной железы (ПЖ). Следствием указанных расстройств является и полиорганная недостаточность [3, 4].

Секреция оксида азота (NO) в организме осуществляется в двух режимах: основном и индуцированном. Базальный порядок в физиологических условиях поддерживает возбуждение гладких мышц сосудов (тонус) микроциркуляторного русла и предотвращает адгезию клеток крови к эндотелию. Стимулированная продукция — это временное усиление синтеза NO при определенных условиях: ответ на активацию выброса биомедиаторов (норадреналина, гистамина, ацетилхолина и др.), тканевая ишемия, развитие интоксикации и др. [5, 6]. Эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS) продуцирует физиологически активный вторичный мессенджер NO, который участвует в регуляции сосудистого тонуса, способствуя вазодилатации, ингибиро-

ванию агрегации и адгезии тромбоцитов, торможению миграции и пролиферации гладкомышечных клеток [7].

Замена нуклеотида цитозина на тимин в позиции 774 сопровождается нарушением функциональной активности eNOS (повышенной продукцией). С одной стороны, это может приводить к нарушению регуляции сосудистого тонуса, расслаблению гладкомышечных клеток, дилатации микрососудов, с другой — к повышению агрегационной чувствительности тромбоцитов и торможению пролиферации гладкомышечных клеток. Развивающиеся микроциркуляторные нарушения могут приводить к утяжелению течения ОП и развитию некротических осложнений, что выявлено при других заболеваниях [8, 9].

Цель исследования: определить роль нарушений микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом *C774T* гена *eNOS* в прогрессировании ОП.

● Материал и методы

В исследование включили 90 больных ОП, давших добровольное информированное согласие. Пациенты были рандомизированы на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту и клинико-лабораторным данным ($\chi^2 = 1,137; 1,241$, $p = 0,722; 0,863$). В 1-ю группу включили 30 больных легким ОП в возрасте $50,4 \pm 3,12$ года. Мужчин было 17 (56,7%), женщин — 13 (43,3%). Во 2-й группе у 30 больных диагностирован ОП средней тяжести. Их возраст составил $51,6 \pm 4,22$ года, мужчин было 16 (53,3%), женщин — 14 (46,7%). В 3-й группе у 30 больных был ОП тяжелого течения, возраст составил $48,3 \pm 2,06$ года, мужчин было 15 (50%), женщин — 5 (50%). Фаза течения ОП — ранняя. Также обследовали 40 здоровых мужчин и женщин в возрасте 24–60 лет. Исследование является проспективным, проведенным методом сплошной выборки.

Тяжесть ОП определяли по комплексу клинических данных и результатов лабораторно-инструментального исследования в соответствии с Национальными рекомендациями по острому

панкреатиту Российского общества хирургов (2014). Диагностику органной недостаточности проводили на основании критериев модифицированной шкалы Маршалла [10]. Тяжесть состояния определяли при помощи шкалы APACHE-II [11]. Сумма баллов больных 1-й группы составила $3,3 \pm 0,11$, 2-й группы — $6,8 \pm 0,75$, 3-й группы — $11,2 \pm 2,39$.

Пациентам проводили стандартизованное лечение, включавшее детоксикационный, обезболивающий, антибактериальный, инфузионный, противoferментный, спазмолитический и другие компоненты (согласно Национальным рекомендациям по острому панкреатиту Российского общества хирургов (2014)).

Критерии включения в исследование: мужской и женский пол, продолжительность болезни <3 сут, возраст от 25 до 60 лет. Критерии исключения: давность заболевания >3 сут, возраст <25 или >60 лет, отказ больного от проводимой терапии, хирургические операции, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Состояние микроциркуляции определяли на аппарате ЛАКК-02 (НПП “Лазма”, Россия). Микроциркуляторный тест проводили трижды: при поступлении пациентов в клинику (до начала лечения) и во время лечения на протяжении 6 сут. Показатели лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) регистрировали в течение 3 мин в зоне Шоффара. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ), характеризующий увеличение или уменьшение перфузии, коэффициент вариации (Kv), отражающий соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости, индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), отражающий соотношение активных и пассивных механизмов в регуляции кровотока по микрососудам.

Молекулярно-генетический тест полиморфизма гена *eNOS* (C774T) (rs1549758) выполнен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System, США) при использовании образцов ДНК, выделенных из периферической венозной крови с помощью набора реагентов “ДНК-Экстрен-1” (Синтол, Москва).

Статистический анализ результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 12.0 и Microsoft Excel 2013. Определяли t-критерий Стьюдента, критерий Харди-Вайнберга, коэффициент Пирсона (C') и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ), коэффициент корреляции r .

● Результаты и обсуждение

У больных ОП в ранние сроки выявлены существенные микроциркуляторные расстройства, которые находились в прямой взаимосвязи с тяжестью заболевания. Выявлены заметные

изменения фактически всех исследованных показателей микроциркуляции (табл. 1). Отметим, что оценку микроциркуляции, как было указано выше, осуществляли не в самой ПЖ, а в зоне Шоффара. Однако имеются многочисленные данные о сопряженности расстройств микроциркуляции на органном и организменном уровнях [12, 13]. Установлено, что показатель микроциркуляции в 1-й группе на фоне стандартной терапии был снижен по сравнению с нормой в первые 3 сут на $37,75\text{--}13,97\%$ ($p < 0,05$), а в последующие сроки приближался к ее значениям. Величина ПМ у больных 2-й группы также уменьшалась. Оказалось, что в первые 5 сут он был меньше нормы на $54,75\text{--}15,12\%$ ($p < 0,05$), а к 6-м суткам — соответствовал им. При этом ПМ у больных среднетяжелым панкреатитом в ранние сроки (до 4 сут) был меньше, чем в 1-й группе, на $27,31\text{--}14,38\%$ ($p < 0,05$). У больных тяжелым ОП на всем протяжении периода наблюдения на фоне применения традиционной терапии показатель микроциркуляции уменьшался еще больше и оказался меньше нормы, а также значений в 1-й и 2-й группах на $71,03\text{--}20,60$, $50,66\text{--}28,01$ и $35,98\text{--}18,81\%$ ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1, рис. 1).

Показано, что Kv у больных ОП легкого течения относительно нормы уменьшался в первые 3 сут на $10,97\text{--}5,25\%$ ($p < 0,05$), а позже — соответствовал ее значениям. Во 2-й группе Kv в первые 4 сут был понижен по сравнению как с нормой, так и данными 1-й группы на $32,47\text{--}11,57$ и $24,15\text{--}9,85\%$ ($p < 0,05$). К 5-м суткам он приближался к норме. У больных 3-й группы Kv на протяжении всего периода наблюдения был ниже нормы и соответствующих данных 1-й и 2-й групп больных на $48,25\text{--}19,39$, $35,86\text{--}19,44$ и $23,36\text{--}17,38\%$ ($p < 0,05$).

Значение ИЭМ в 1-й группе было меньше нормы в первые 3 сут на $36,76\text{--}9,31\%$ ($p < 0,05$), а в дальнейшем было в ее пределах. ИЭМ у больных ОП средней тяжести в течение 4-х суток был меньше нормы и показателей больных легким ОП на $53,92\text{--}23,52$ и $27,31\text{--}15,57\%$ ($p < 0,05$), а на 5-е и 6-е сутки был в ее пределах. У больных 3-й группы исследованный ИЭМ был меньше нормы и результатов 1-й и 2-й группы на всех контрольных точках наблюдения на $67,64\text{--}27,45$, $44,65\text{--}21,46$ и $29,60\text{--}20,68\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, выраженность микроциркуляторных изменений у больных ОП сопряжена с тяжестью болезни. Показано, что при легкой и среднетяжелой формах ОП в ранней фазе к 6-м суткам исследованные показатели вплотную приближались к референсным значениям, тогда как при тяжелой форме заболевания они сохранялись. Это позволяет заключить, что микроциркуляторные нарушения являются фактором риска прогрессирования течения заболевания

Таблица 1. Параметры микроциркуляции у больных ОП

Table 1. Parameters of microcirculation in patients with acute pancreatitis

Показатель	Допустимые значения	Группа больных	Период наблюдения, сут					
			1	2	3	4	5	6
М, пф.ед.	6,94 ± 0,28	1-я	4,32 ± 0,25	5,29 ± 0,32	5,97 ± 0,22	6,88 ± 0,47	6,96 ± 0,43	6,95 ± 0,71
		2-я	3,14 ± 0,15¹	3,86 ± 0,19¹	4,67 ± 0,28¹	5,89 ± 0,23¹	6,31 ± 0,34	6,91 ± 0,35
		3-я	2,01 ± 0,09^{1,2}	2,61 ± 0,11^{1,2}	3,37 ± 0,14^{1,2}	4,20 ± 0,26^{1,2}	5,01 ± 0,24^{1,2}	5,61 ± 0,33^{1,2}
Кv, %	15,21 ± 0,26	1-я	13,54 ± 0,36	14,08 ± 0,37	14,71 ± 0,31	14,92 ± 0,49	15,22 ± 0,43	15,25 ± 0,66
		2-я	10,27 ± 0,21¹	11,06 ± 0,26¹	12,48 ± 0,29¹	13,45 ± 0,33¹	14,84 ± 0,46	15,15 ± 0,33
		3-я	7,87 ± 0,21^{1,2}	9,03 ± 0,24^{1,2}	10,13 ± 0,35^{1,2}	11,06 ± 0,38^{1,2}	12,26 ± 0,42^{1,2}	13,58 ± 0,49^{1,2}
ИЭМ	2,04 ± 0,23	1-я	1,29 ± 0,07	1,59 ± 0,04	1,85 ± 0,11	2,00 ± 0,13	2,01 ± 0,11	2,05 ± 0,13
		2-я	0,94 ± 0,08¹	1,25 ± 0,10¹	1,56 ± 0,12	1,88 ± 0,15	2,02 ± 0,18	2,03 ± 0,13
		3-я	0,66 ± 0,05^{1,2}	0,88 ± 0,07^{1,2}	1,07 ± 0,09^{1,2}	1,24 ± 0,12^{1,2}	1,48 ± 0,11^{1,2}	1,61 ± 0,13^{1,2}

Примечание: здесь и далее жирным шрифтом отмечены значения, достоверно отличающиеся от допустимых ($p < 0,05$); ¹ — результаты достоверно отличаются от данных 1-й группы ($p < 0,05$); ² — результаты достоверно отличаются от данных 2-й группы ($p < 0,05$).

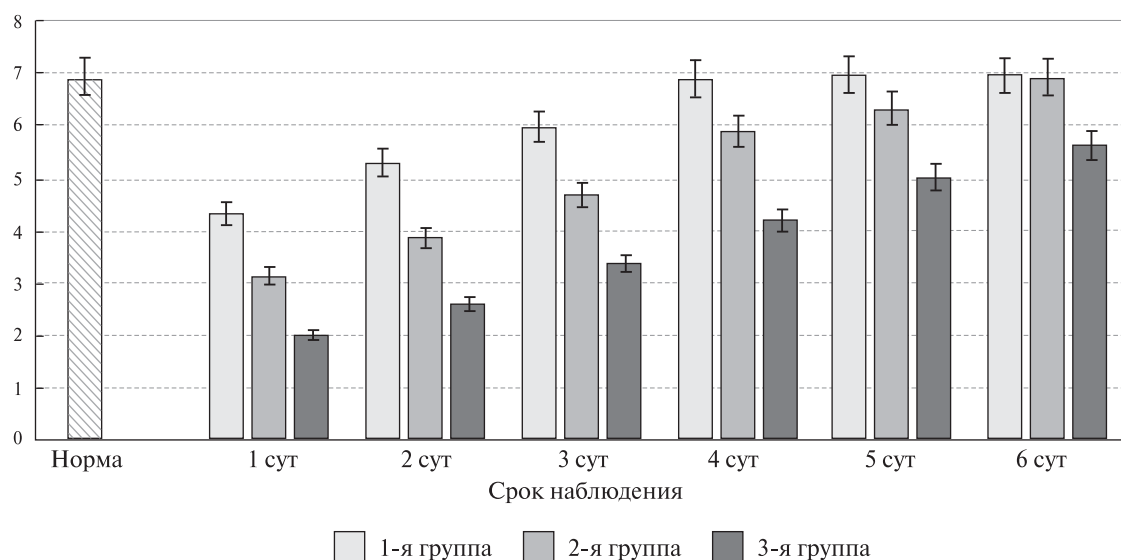


Рис. 1. Диаграмма. Изменение ПМ у больных ОП.

Fig. 1. Diagram. Dynamics of PM in patients with acute pancreatitis.

и развития осложнений, что соответствует известным сведениям [14].

Следующей задачей работы было установление связи такого рода нарушений с полиморфизмом гена эндотелиальной синтазы NO, который, как известно, во многом определяет функциональный статус сосудов микроциркуляторного русла [15]. Частота аллелей и генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота *eNOS* (*C774T*) у больных ОП и здоровых лиц приведена в табл. 2 и 3.

Отмечено, что пациенты с диабетической ретинопатией и полиморфизмом *T774T* гена *eNOS* имели более тяжелую степень заболевания по сравнению с носителями вариантов *C774C* и *C774T* гена *eNOS*. При этом у больных с генотипом *T774T* гена *eNOS* развивалась диабетическая нефропатия по отношению к контрольным группам (пациенты с диабетической ретинопатией с генотипами *C774C* и *C774T* гена *eNOS*).

Именно полиморфный тип *T774T* гена *eNOS* является фактором риска повышенной продукции NO и приводит к микроциркуляторным нарушениям, прогрессированию заболевания и развитию осложнений [16, 17].

Частота генотипов *C774C*, *C774T* и *T774T* у больных исследованных групп отражена в табл. 2, частота аллелей *C* и *T* в группах — в табл. 3. Полиморфные распределения аллелей *C* и *T* и генотипов *C/C*, *C/T* и *T/T* гена *eNOS* (*C774T*) в 1-й группе не имели среднюю силу связи с группой нормы ($\chi^2 = 2,5$; $p = 0,11$ и $\chi^2 = 3,34$; $p = 0,06$). У больных ОП средней тяжести установлены различия не только между аллелями *C* и *T* ($\chi^2 = 21,4$; $p = 0,001$), но и генотипами *C/C*, *C/T* и *T/T* ($\chi^2 = 18,7$; $p = 0,001$). При тяжелых формах ОП также выявлена сильная связь с данными нормы в аллелях *C* и *T* ($\chi^2 = 32,9$; $p = 0,001$) и генотипах *C/C*, *C/T* и *T/T* ($\chi^2 = 13,2$; $p = 0,001$).

Таблица 2. Распределение полиморфизма *eNOS* (*C774T*) у больных ОП и здоровых лиц**Table 2.** Distribution of *eNOS* (*C774T*) polymorphism in patients with acute pancreatitis and healthy people

Группа больных	Число наблюдений, абс. (%)				
	Генотип <i>C/C</i>	Генотип <i>C/T</i>	Генотип <i>T/T</i>	Аллель <i>C</i>	Аллель <i>T</i>
Контрольная	30 (75)	8 (20)	2 (5)	34 (85)	6 (15)
1-я	15 (50)	11 (36,7)	4 (13,3)	20,5 (68,3)	9,5 (31,7)
2-я	4 (13,3)	16 (53,4)	10 (33,3)	12 (40)	18 (60)
3-я	3 (10)	10 (33,3)	17 (56,7)	8 (26,7)	22 (73,3)

Таблица 3. Распределение полиморфизма *eNOS* (*C774T*) у больных ОП**Table 3.** Distribution of *eNOS* (*C774T*) polymorphism in patients with acute pancreatitis

Группа	Генотип	Пациенты	Норма	χ^2	<i>p</i>	OR
1-я	<i>C/C</i>	0,500	0,750	3,34	0,06	2,75 (0,94–8,27)
	<i>C/T</i>	0,367	0,200			
	<i>T/T</i>	0,133	0,050			
	Аллель <i>C</i>	0,683	0,850	2,51	0,11	4 (0,65–24,3)
	Аллель <i>T</i>	0,317	0,150			
2-я	<i>C/C</i>	0,133	0,750	18,7	0,001	15 (3,9–57,6)
	<i>C/T</i>	0,534	0,200			
	<i>T/T</i>	0,333	0,050			
	Аллель <i>C</i>	0,400	0,850	21,4	0,001	37,5 (5,94–152,1)
	Аллель <i>T</i>	0,600	0,150			
3-я	<i>C/C</i>	0,100	0,750	13,2	0,001	12,5 (2,76–55,6)
	<i>C/T</i>	0,333	0,200			
	<i>T/T</i>	0,563	0,050			
	Аллель <i>C</i>	0,267	0,850	32,9	0,001	85 (12,8–250,1)
	Аллель <i>T</i>	0,733	0,150			

Частота полиморфного генотипа *T774T* гена *eNOS* у больных легким ОП составляет 13,3% ($C' = 0,307$), средней тяжести – 33,3% ($C' = 0,798$), а тяжелым ОП – 56,3% ($C' = 0,880$). Статистический анализ показал, что у пациентов указанных групп отмечена корреляционная зависимость изменений показателей микроциркуляции с изменениями исследованных аллелей гена *eNOS* ($r = 0,683–0,796$).

При изучении ассоциации полиморфизма *C774T* гена *eNOS* с параметрами микроциркуляции обнаружена взаимосвязь существенного уменьшения ПМ у больных ОП разной степени тяжести с генотипом *T/T* гена *eNOS* ($M \pm m = 4,15; 2,62; 1,83, p < 0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими варианты *C/C* и *C/T* гена *eNOS*

(табл. 4, рис. 2). Больные 1, 2 и 3-й групп с полиморфным генотипом *T774TeNOS* имели более значимое уменьшение ИЭМ ($M \pm m = 0,81; 0,72; 0,41; p < 0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими варианты *C774C* и *C774T* гена *eNOS*.

Полученные данные о частоте полиморфизма *C774T* гена *eNOS* свидетельствуют о том, что генотип *T774T* гена *eNOS*, с одной стороны, выявлен в основном (56,7%, $\chi^2 = 13,2, p = 0,001$) у больных тяжелым ОП, а с другой – связан с существенным уменьшением сосудистого кровотока и тканевой перфузии, что, несомненно, является фактором риска прогрессирования ОП и развития осложнений.

Проведенные исследования показывают, что у больных ОП при наличии полиморфного геноти-

Таблица 4. Взаимосвязь носительства генетического полиморфизма *C774T* гена *eNOS* с показателями микроциркуляции**Table 4.** Relationship between the carriage of genetic polymorphism (*C774T*) of the *eNOS* gene and microcirculation indices

Параметр	Генотип	1-я группа	2-я группа	3-я группа
ПМ	<i>C/C</i>	$5,21 \pm 0,32$	$3,75 \pm 0,21^1$	$2,81 \pm 0,15^{1,2}$
	<i>C/T</i>	$4,64 \pm 0,31$	$3,49 \pm 0,26^1$	$2,41 \pm 0,19^{1,2}$
	<i>T/T</i>	$4,15 \pm 0,47$	$2,62 \pm 0,11^1$	$1,83 \pm 0,04^{1,2}$
ИЭМ	<i>C/C</i>	$1,13 \pm 0,16$	$0,87 \pm 0,11$	$0,62 \pm 0,05^{1,2}$
	<i>C/T</i>	$0,94 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,04$	$0,53 \pm 0,03^{1,2}$
	<i>T/T</i>	$0,81 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,02^1$	$0,41 \pm 0,01^{1,2}$

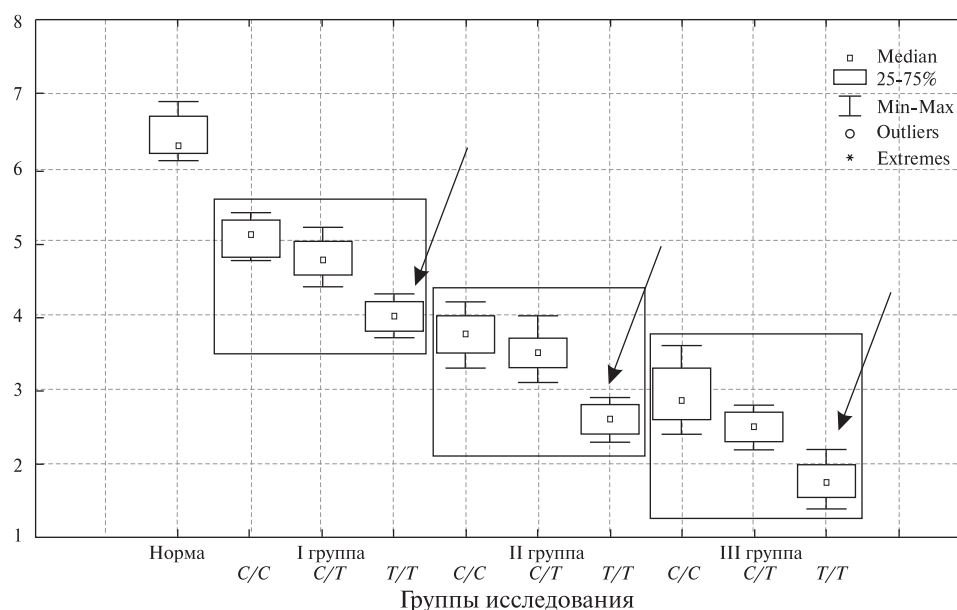


Рис. 2. Диаграмма. Взаимосвязь показателя ПМ с генотипами *eNOS* у больных ОП.

Fig. 2. Diagram. Relationship between the level of M index and the genotypes of the *eNOS* gene in patients with acute pancreatitis.

па *T774T* гена *eNOS* развиваются значительные нарушения микроциркуляции, что способствует прогрессированию заболевания. Полученный фактический материал, безусловно, является важным аргументом в пользу целесообразности проведения персонализированной терапии больных ОП, основанной на данных полиморфизма генов, в частности ответственных за состояние микроциркуляции, чему в медицине, в том числе в хирургии, в последнее время придают большое значение. Несомненно, у пациентов с полиморфизмом гена *eNOS* необходимо уделять большее внимание коррекции микроциркуляторных нарушений в ранней фазе болезни, в частности приему антикоагулянтов и др.

● Заключение

Прогрессирование ОП в ранние сроки сопровождается микроциркуляторными нарушениями. В ранней фазе легкой и среднетяжелой формы заболевания уменьшение кровотока в микрососудах и перфузии ткани на фоне стандартизированной терапии носит обратимый характер и сохраняется до 6 сут. У больных тяжелым ОП нарушения микроциркуляции более выражены и резистентны к традиционному лечению.

Генетическими исследованиями установлено, что нарушения микрогемодинамики находятся в тесной взаимосвязи с полиморфизмом *C774T* гена *eNOS*. Это подтверждено повышенной частотой распространения генотипа (*T774T*) гена *eNOS* среди больных тяжелым ОП (56,3%, $C' = 0,880$, $p = 0,001$) и средней тяжести (33,3%,

$C' = 0,798$, $p = 0,001$), у которых регистрируются и значительные расстройства микроциркуляции.

Участие авторов

Власов А.П. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Трофимов В.А. — сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Аль-Кубайси Ш.С. — статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Маркин О.В. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Власова Т.И. — сбор и обработка материала, редактирование.

Муратова Т.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Рубцов О.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Умнов Л.Н. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Authors participation

Vlasov A.P. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article.

Trofimov V.A. — collection and processing of material, editing, approval of the final version of the article.

Al-Kubaisi Sh.S. — statistical analysis, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Markin O.V. — collection and processing of material, statistical analysis.

Vlasova T.I. — collection and processing of material, editing.

Muratova T.A. — collection and processing of material, statistical analysis.

Rubtsov O.Yu. — collection and processing of material, statistical analysis.

Umnov L.N. — collection and processing of material, statistical analysis.

● Список литературы

1. Семенов Д.Ю., Щербюк А.Н., Морозов С.В., Лобаков А.И., Юнин А.С., Аверин А.А., Левицкая А.Н., Левицкая К.Н., Шаламова С.В. Сравнение шкал для оценки степени тяжести острого панкреатита. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020; 179 (1): 31–38. Доступно: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-1-31-38>.
2. Отдельнов Л.А., Мухин А.С. Абдоминальный компартмент-синдром при тяжелом остром панкреатите (обзор литературы). Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2020; 179 (2): 73–78. Доступно: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-2-73-78>.
3. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А., Деулина В.В. Эндотелиальная дисфункция и развитие органной недостаточности при остром панкреатите. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. Доступно: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27889>.
4. Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2016; 2. Доступно: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24168>.
5. Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Нилова Т.В. Оксид азота и показатели окислительного стресса у больных с обострением хронического панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 2: 75–81. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/oksid-azota-i-pokazateli-okislitel'nogo-stressa-u-bolnyh-s-obostreniem-hronicheskogo-pankreatita>.
6. Parul T., Prashant T., Luv K., Vinod S. The role of nitric oxide in inflammatory reactions, FEMS Immunology. Med. Microbiol. 2007; 51 (3): 443–452. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x>
7. Загородских Е.Б., Черкасов В.А., Щёктова А.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения. Фундаментальные исследования. 2013; 9 (3): 355–361. Доступно: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=32353>.
8. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. Circulation. 2004; 109 (11): 1359–1365. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3>.
9. Киндалева О.Г., Пронько Т.П., Степура Т.Л. Взаимосвязь полиморфизма генов эндотелиальной NO-синтазы (G894T, T786C) и гена эндотелина-1 (G5665T) с эффективностью терапии у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного ишемического инфаркта головного мозга. Журнал Гродненского государственного медицинского

университета. 2018; 16 (6): 721–729. Доступно: <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729>.

10. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>.
11. Ушаков А.А., Овчинников В.И., Бабушкин Д.А. Прогностическая значимость показателей оценки тяжести острого панкреатита. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 4; 4: 721–723. Доступно: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=9062>.
12. Лобанов С.Л., Троицкая Н.И. Нарушение микроциркуляции при различных вариантах течения панкреонекроза. Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2013; 12: 137–140. Доступно: <https://cyberleninka.ru/article/n/narushenie-mikrotsirkulyatsii-pri-razlichnyh-variantah-techeniya-pankreonekroza>.
13. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси Ш.С., Анаскин С.Г., Малахова О.С., Морозова М.М., Муратова Т.А., Васильев В.В., Власова Т.И., Кузьмин А.Н. Факторы прогрессирования острого панкреатита. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. Доступно: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28045>.
14. Власов А.П., Чигакова И.А., Тимошкин Д.Е., Спирина М.А., Кузнецов В.С., Шейранов Н.С., Рубцов А.В. Низкоинтенсивное лазерное облучение крови в коррекции церебральной дисфункции у пациентов с механической желтухой неопухового происхождения. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2019; 8 (1): 53–59. Доступно: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-1-53-59>.
15. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther. 2005; 7 (3): R634–643. <https://doi.org/10.1186/ar1717>.
16. Mariano J.T., Fabienne E., Henri S., Jean-Louis S., Gérard S. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. Nitric Oxide. 2005; 13 (1): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.04.004>.
17. Li Q., Verma A., Han P.Y., Nakagawa T., Johnson R.J., Grant M.B., Campbell-Thompson M., Jarajapu Y.P., Lei B., Hauswirth W.W. Diabetic eNOS-knockout mice develop accelerated retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (10): 5240–5246. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-5147>.

● References

1. Semenov D.Yu., Shcherbyuk A.N., Morozov S.V., Lobakov A.I., Yunin A.S., Averin A.A., Levitskaya A.N., Levitskaya K.N., Shalamova S.V. Comparative evaluation of scales to determine severity of acute pancreatitis. Grekov's Bulletin of Surgery. 2020; 179 (1): 31–38. (In Russian)
2. Odelnov L.A., Mukhin A.S. Abdominal compartment syndrome in severe acute pancreatitis (literature review). Grekov's Bulletin of Surgery. 2020; 179 (2): 73–78. (In Russian)
3. Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Antyufrieva D.A., Deulina V.V. Endothelial dysfunction and development of the organ failure

- at sharp pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2018; 5. (In Russian)
4. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I., Babushkin D.A. Modern aspects of etiology, pathogenesis, classification of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2016; 2. (In Russian)
 5. Vinokurova L.V., Berezina O.I., Drozdov V.N., Petrakov A.V., Nilova T.V. Nitric oxide and indicators of oxidative stress in patients with chronic pancreatitis exacerbation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011; 2: 75–81. (In Russian)
 6. Parul T., Prashant T., Luv K., Vinod S. The role of nitric oxide in inflammatory reactions, FEMS Immunology. *Med. Microbiol.* 2007; 51 (3): 443–452.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00329.x>
 7. Zagorodskikh E.B., Cherkasov V.A., Shchekotova A.P. Markers of endothelial dysfunction and their prognostic significance in severe acute pancreatitis. *Fundamental research*. 2013; 9 (3): 355–361. (In Russian)
 8. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic heart disease: meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. *Circulation*. 2004; 109 (11): 1359–1365.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121357.76910.A3>
 9. Kindaleva O.G., Pronko T.P., Stepuro T.L. Interrelation of genes polymorphism of the endothelial NO-synthase (G894T, T786C) and endothelin-1 (G5665T) with the effectivity of therapy in patients with arterial hypertension after previous ischemic stroke. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018; 16 (6): 721–729. (In Russian)
 10. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.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. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>
 11. Ushakov A.A., Ovchinnikov V.I., Babushkin D.A. Prognostic value of assessing the severity of acute pancreatitis. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2016; 4: 721–723. (In Russian)
 12. Lobanov S.L., Troitskaya N.I. Disorders of microcirculation at different variants of pancreatic necrosis. *BSU bulletin. Medicine and pharmacy*. 2013; 12: 137–140. (In Russian)
 13. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al-Kubaisi Sh.S., Anaskin S.G., Malakhova O.S., Morozova M.M., Muratova T.A., Vasiliev V.V., Vlasova T.I., Kuzmin A.N. Risk factors of progression of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education*. 2018; 5. (In Russian)
 14. Vlasov A.P., Chigakova I.A., Timoshkin D.E., Spirina M.A., Kuznetsov V.S., Sheiranov N.S., Rubtsov A.V. Low-intensity laser therapy for management of cerebral dysfunction in patients with obstructive jaundice of non-tumor origin. *Russian Sklifosovsky Journal. Emergency Medical Care*. 2019; 8 (1): 53–59. (In Russian)
 15. Dessein P.H., Joffe B.I., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2005; 7 (3): R634–643. <https://doi.org/10.1186/ar1717>
 16. Mariano J.T., Fabienne E., Henri S., Jean-Louis S., Gérard S. The T-786C and C774T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms independently affect the onset pattern of severe diabetic retinopathy. *Nitric Oxide*. 2005; 13 (1): 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2005.04.004>
 17. Li Q., Verma A., Han P.Y., Nakagawa T., Johnson R.J., Grant M.B., Campbell-Thompson M., Jarajapu Y.P., Lei B., Hauswirth W.W. Diabetic eNOS-knockout mice develop accelerated retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (10): 5240–5246. <https://doi.org/10.1167/iov.09-5147>

Сведения об авторах [Authors info]

Власов Алексей Петрович — доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>. E-mail: vap.61@yandex.ru

Трофимов Владимир Александрович — доктор биол. наук, профессор, заведующий кафедрой генетики ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>. E-mail: geneticlab@yandex.ru

Аль-Кубайси Шейх Ахмед Саад — канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>. E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Маркин Олег Валентинович — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0002-1027-1408>. E-mail: vap@yandex.ru

Власова Татьяна Ивановна — доктор мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0002-2624-6450>. E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

Муратова Татьяна Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>. E-mail: fedoseewatjana@yandex.ru

Рубцов Олег Юрьевич — доктор мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсами топографической анатомии и оперативной хирургии, урологии и детской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>. E-mail: rubsov-61@yandex.ru

Умнов Лев Николаевич — соискатель кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО “МГУ им. Н.П. Огарёва”. <https://orcid.org/0000-0001-5460-4844>. E-mail: lev_umnoff@mail.ru

Для корреспонденции *: Власов Алексей Петрович — 430000, г. Саранск, ул. Коммунистическая, д. 64, Российская Федерация. Тел.: +7-927-275-59-38. E-mail: vap.61@yandex.ru

Alexey P. Vlasov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0003-4731-2952>. E-mail: vap.61@yandex.ru

Vladimir A. Trofimov – Doct. of Sci. (Biol.), Professor, Head of the Department of Genetics, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0003-1294-1417>. E-mail: geneticlab@yandex.ru

Al-Kubaisi Shekh-Ahmed Saad – Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0003-4984-2674>. E-mail: shekhahmed88@yandex.ru

Oleg V. Markin – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0002-1027-1408>. E-mail: vap@yandex.ru

Tatyana I. Vlasova – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0002-2624-6450>. E-mail: vlasova.tatyanka@mail.ru

Tatiana A. Muratova – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <http://orcid.org/0000-0001-6573-6180>. E-mail: vap@yandex.ru

Oleg Yu. Rubtsov – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0001-8399-2938>. E-mail: rubsov-61@yandex.ru

Lev N. Umnov – Applicant of the Department of Faculty Surgery with a Course of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Urology and Pediatric Surgery, National Research Ogarev Mordovia State University. <https://orcid.org/0000-0001-5460-4844>. E-mail: lev_umnoff@mail.ru

For correspondence *: Alexey P. Vlasov – 430000, Saransk, str. Kommunisticheskaya, 64, Russian Federation. Phone: +7-927-275-59-38. E-mail: vap.61@yandex.ru

Статья поступила в редакцию журнала 12.10.2020.
Received 12 October 2020.

Принята к публикации 17.12.2020.
Accepted for publication 17 December 2020.

Комментарий редколлегии

Рекомендуем авторам и нашим читателям при оценке прогностических факторов (прогностические системы) течения острого панкреатита обязательно учитывать данные КТ брюшной по-

лости с контрастным усилением. В настоящее время диагностику и оценку тяжести острого панкреатита не осуществляют только по показателям гомеостаза.