

ЧАСТОТА ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *TNF* И *TP53* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© И.Н. Григорьева¹, О.В. Ефимова^{1,2*}, А.А. Гуражева¹, В.Н. Максимов¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

²Клинический госпиталь Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Москве», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. «Порочный круг» ассоциаций сахарного диабета (СД) с патологией поджелудочной железы (ПЖ), когда заболевания ПЖ могут инициировать СД, а СД 2 типа (СД2) может вызвать функциональную и органическую патологию ПЖ, обуславливает поиск возможных ассоциаций. Отдельные исследования установили связь полиморфизма *TNF*, *TP53* или с СД, или с заболеваниями ПЖ.

ЦЕЛЬ. Оценить и сравнить показатели глюкозы плазмы натощак и частоту гипергликемии у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) в зависимости от пола, формы, этиологии или стадии заболевания, полиморфизма -308G/A гена *TNF* у всех больных и полиморфизма 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ.

МЕТОДЫ. В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследованы 44 больных ОП, 97 больных ХП и 45 больных РПЖ, группы были сравнимы по полу/возрасту. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента. Основной исход исследования: частота гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ с учетом полиморфизма генов *TNF* и *TP53*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее низкие стандартизованные по возрасту показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) определены у больных ХП (6,2±0,2 ммоль/л), чем у больных ОП (6,7±0,2 ммоль/л; $p=0,041$). У больных РПЖ (6,6±0,2 ммоль/л) средние уровни ГПН существенно не различались при сравнении с больными ОП ($p=0,749$) или ХП ($p=0,092$). У больных ОП норму ГПН выявляли реже (31,8%), чем у больных ХП (54,6%; $\chi^2=6,3$; $p=0,012$), у больных РПЖ частота нормы ГПН (48,9%) практически не различалась с таковой у больных ОП или ХП. Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП (20,5%), ХП (9,3%) или РПЖ (17,8%). Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ: 47,7, 36,1, 33,3%. Логистический регрессионный анализ у больных РПЖ выявил тенденцию к повышению шанса наличия 3–4 стадии РПЖ при ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л ($\text{Exp}(B)=3,205$; 95% ДИ 0,866–11,855; $p=0,081$), но не у больных с панкреонекрозом или «определенным» ХП. Частоты генотипов G/G (71,4, 74,7, 76,2%), G/A (26,2, 24,1, 23,8%) полиморфизма -308G/A *TNF* не различались у больных ОП, ХП или РПЖ; $p>0,05$. У больных РПЖ генотипы Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена полиморфизма 72 Arg/Pro *TP53* определены в 2,4, 35,7, 61,9% случаев. Не выявлено ассоциаций между уровнем ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л и полиморфизмом гена *TNF* у больных ОП, ХП, РПЖ или полиморфизмом гена *TP53* — у больных РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не отличалась при различной патологии ПЖ и не была ассоциирована с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полиморфизм -308G/A гена *TNF* не различался у больных ОП, ХП или РПЖ и не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена. Полиморфизм 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит; хронический панкреатит; рак поджелудочной железы; глюкоза плазмы натощак, полиморфизм *TNF*, *TP53*

FREQUENCY OF HYPERGLYCEMIA AND POLYMORPHISM OF *TNF* AND *TP53* GENES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS, PANCREATIC CANCER

© Irina N. Grigor'eva¹, Olga V. Efimova^{1,2*}, Anna A. Gurazheva¹, Vladimir N. Maksimov¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in Moscow, Russia



BACKGROUND: «The vicious circle» of associations of diabetes mellitus (DM) with pancreatic pathology, when pancreatic diseases can initiate DM, and type 2 DM — cause functional and organic pancreatic pathology, determines the search for possible associations. Some studies have established a relationship between *TNF* or *TP53* polymorphisms with DM or with pancreatic diseases.

AIMS: to determine and compare fasting plasma glucose and the frequency of hyperglycemia in patients with acute pancreatitis (APp), chronic pancreatitis (CPp), pancreatic cancer (PCp) depending on gender, etiology or stage of the disease, polymorphism -308G/A *TNF* gene in all patients, and polymorphism 72Arg/Pro gene *TP53* in PCp..

MATERIALS AND METHODS: At the observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled case-study 44 APp, 97 CPp and 45 PCp were examined; the groups were comparable by sex/age. Informed consent form for participate in the study was obtained from all patients. The main outcome of the study: frequency of hyperglycemia in APp, CPp, PCp, considering the polymorphism *TNF* and *TP53* genes.

RESULTS: The lowest age-standardized fasting plasma glucose (FPG) was found in CPp ($6,2 \pm 0,2$ mmol/l) than in APp ($6,7 \pm 0,2$ mmol/l, $p=0,041$). In PCp ($6,6 \pm 0,2$ mmol/l), the average levels of FPG did not differ substantially when compared with APp ($p=0,749$) or CPp ($p=0,092$). In APp, the norm of GP was detected less frequently (31,8%) than in CPp (54,6%, $\chi^2=6,3$, $p=0,012$), and the frequency of the norm of GP in PCp (48,9%) did not differ with that in APp or CPp. The frequency of $FPG \geq 6,1 < 7,0$ mmol/l did not differ in APp (20,5%), CPp (9,3%) or PCp (17,8%). The frequency of $FPG \geq 7,0$ mmol/l did not differ in APp CPp and PCp: 47,7, 36,1, 33,3%. Logistic regression analysis revealed a tendency for an increased chance of having stage 3–4 PC with $FPG \geq 7,0$ mmol/l (Exp (B)=3,205 95%CI 0,866–11,855, $p=0,081$) in PCp, but not in patients with pancreatic necrosis or «definite» CP. The frequencies of G/G (71,4, 74,7, 76,2%), G/A (26,2, 24,1, 23,8%) of *TNF* genotypes did not differ in APp, CPp or PCp, $p>0,05$. In PCp genotypes Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro polymorphism gene 72Arg/Pro *TP53* in 2,4, 35,7, 61,9% of cases. No associations of $GP \geq 7,0$ mmol/l with *TNF* polymorphism in APp, CPp, PCp and with *TP53* polymorphism in PCp were obtained.

CONCLUSIONS: The frequency of $FPG \geq 7,0$ mmol/l did not differ for various pancreatic disease and was not associated with the risk of pancreatic necrosis and «defined» CP. The -308G/A polymorphism *TNF* gene did not differ in APp, CPp or PCp and was not associated with impaired carbohydrate metabolism. The 72Arg/Pro polymorphism *TP53* gene in PCp was not associated with impaired carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: acute pancreatitis; chronic pancreatitis; pancreas cancer; fasting plasma glucose, *TNF*, *TP53* polymorphism

Сахарный диабет (СД), вызванный заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), относится к другим специфическим типам СД; его частота составляет около 6 на 100 тыс. населения в год [1]. Наиболее частой причиной данного типа СД являются воспалительные заболевания ПЖ, на долю которых приходится до 80% всех случаев заболевания (83% на острый панкреатит — ОП, 17% на хронический панкреатит — ХП); аденокарцинома ПЖ и муковисцидоз являются причиной СД в 18 и 2% случаев соответственно [1]. Частота данного типа СД среди больных ХП зависит от длительности заболевания: 3,6, 7,5, 28 и 52% — в начале болезни, через 1, 10 и 20 лет соответственно [2]. СД, вызванный заболеваниями экзокринной части ПЖ, следует заподозрить у всех взрослых с анамнезом заболеваний ПЖ, после исключения СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) [1], однако общепринятых диагностических критериев не существует. Концептуально диагноз СД данного типа может быть установлен у больных, которые соответствуют трем критериям: соответствие диагностическим критериям СД, наличие заболевания экзокринной части ПЖ, вторичность СД по отношению к болезням ПЖ [3]. Некоторые исследователи не считают СД вследствие заболеваний экзокринной части отдельным от СД2 патофизиологическим субъектом, аргументируя эту гипотезу идентичностью среднего значения оценки генетического риска (60 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с СД2) между больными с СД, развившимся из-за ХП, и больными с СД2. Среднее значение оценки генетического риска обеих групп было значительно выше, чем у лиц контрольной группы без СД ($p<0,0001$) [4].

Частота экзокринной недостаточности ПЖ (ЭкНПЖ) у больных СД1 и СД2 составляет 37,7 и 26,2% случаев соответственно [5]. Развитие ЭкНПЖ при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей ПЖ [6]. В литературе обсуждается несколько гипотез развития ЭкНПЖ у больных с СД:

— теория дисбаланса гормонов, регулирующих функцию экзокринной ткани ПЖ (снижение продукции инсулина, повышение содержания глюкагона и соматостатина);

— фиброз и атрофия ПЖ могут быть следствием диабетического ацидоза, диабетической ангиопатии и автономной нейропатии, которые приводят к ухудшению кровоснабжения ПЖ, нарушению энтеропанкреатических рефлексов;

— аутоиммунные механизмы развития ЭкНПЖ при СД1 (у $\frac{3}{4}$ больных СД1 в крови обнаруживаются антитела к панкреатической липазе) [6]. При длительном течении СД и развитии ЭкНПЖ к атрофии ПЖ присоединяются воспаление и фиброз ПЖ [7]. К гипотетическим механизмам ассоциации СД и рака ПЖ (РПЖ) относятся гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, повышение уровней циркулирующих инсулиноподобных факторов роста, гипергликемия, хроническое воспаление [8]. Инсулин способствует росту клеток и пролиферации кровеносных сосудов в ПЖ [8]. Кроме того, связь между СД и РПЖ может быть опосредована ожирением [9]. Провоспалительные и регуляторные цитокины играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний ПЖ [10]. Фактор некроза опухоли альфа (*TNF*) считается

одним из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в разрушении β -клеток ПЖ [12]. В метаанализе отмечена связь тяжести ОП с $-308G/A$ полиморфизмом *TNF* (Odds Ratio (OR) 0,54, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,71) [11]. Кроме того, известно, что увеличение экспрессии *TNF*, ассоциированное с $-308G/A$ однонуклеотидным полиморфизмом в промоторной области *TNF*, нарушает сигнальные пути инсулина и играет центральную роль в развитии СД [12]. Гомозиготность *TNF* по аллелю А обеспечивает более чем четырехкратное повышение риска развития СД; таким образом, $-308G/A$ полиморфизм *TNF* является потенциальным фактором риска СД2 для лиц старше 45 лет [12]. В современной медицине активно изучают ген *TP53* и его белковый продукт p53: по литературным данным, протеин p53, известный как «опухольный супрессор и хранитель генома», влияет и на другие физиологические функции, включая старение, иммунитет, репродукцию и метаболизм [13]. p53 является центром многих сигнальных путей регуляции функции ПЖ: отвечает за выживание, старение и гибель β -клеток ПЖ; p53 регулирует функцию переносчиков глюкозы (влияет как на их транскрипцию, так и на транслокацию), причем p53 в случае частой гомозиготы регулирует транспортеры глюкозы и импорт глюкозы негативно, а p53 при гомозиготном и гетерозиготном варианте по редкому аллелю — позитивно; p53 отрицательно регулирует деградацию глюкозы, т.е. гликолиз, положительно регулирует глюконеогенез; активация p53 вызывает резистентность к инсулину [13]. Поэтому представляет интерес исследование не только «онкологической» роли полиморфизма гена *TP53* при РПЖ, но и получение сведений об ассоциации между полиморфизмом гена *TP53* и гликемией у больных РПЖ.

ЦЕЛЬ

Оценить и сравнить показатели глюкозы плазмы натощак и частоту гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ в зависимости от пола, формы, этиологии или стадии заболевания, полиморфизма $-308G/A$ гена *TNF* у всех больных и полиморфизма $72Arg/Pro$ гена *TP53* у больных РПЖ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное многоцентровое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев».

Критерии соответствия

Критерии включения: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет.

Критерии исключения: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология.

Условия проведения

Поиск участников исследования проводился в следующих лечебных учреждениях: Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №7», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Научно-иссле-

довательском институте терапии и профилактической медицины — филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2014 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Все больные заполняли опросники по степени выраженности клинических признаков болезней ПЖ. Проведен анализ анкетных данных и общеклинического обследования всех больных. Определение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1800629 ($-308G/A$) *TNF* проведено у 95,5, 85,6 и 93,3% больных ОП, ХП и РПЖ соответственно. Определение ОНП rs1042522 ($72Arg/Pro$) *TP53* проведено у 93,3% больных РПЖ. Анализ на наличие ОНП $-308G/A$ в промоторе гена *TNF* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции *Bsp19I* («СибЭнзим», г. Новосибирск). Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и сканированием в УФ-свете. В норме в амплифицируемом участке ДНК имеется сайт рестрикции, в результате чего от продукта амплификации размером 107 п.н. отрезают фрагмент 20 п.н. В случае частой гомозиготы (генотип GG) образуется два фрагмента длиной 87 и 20 п.н. При наличии ОНП $308G/A$ продукт амплификации не разрезают. Гомозиготный вариант по редкому аллелю (генотип AA) характеризуется одним фрагментом длиной 107 п.н., а гетерозиготный вариант (генотип AG) — тремя фрагментами: 107 п.н., 87 п.н., 20 п.н. Анализ на наличие ОНП $72Arg/Pro$ *TP53* осуществляли методом ПЦР с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции *BstFNI*. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 3% агарозном геле. В норме в амплифицируемом участке ДНК имеется сайт рестрикции, в результате чего от продукта амплификации размером 396 п.н. отрезают фрагмент 165 п.н. В случае частой гомозиготы (генотип Arg/Arg) образуется два фрагмента длиной 231 и 165 п.н. При наличии ОНП $72Arg/Pro$ продукт амплификации не разрезают, гомозиготный генотип по редкому аллелю (генотип Pro/Pro) характеризуется одним фрагментом длиной 396 п.н., а гетерозиготный вариант (генотип Arg/Pro) — тремя фрагментами: 396, 231 и 165 п.н.

Основной исход исследования

Частота гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ с учетом полиморфизма генов *TNF* и *TP53*.

Дополнительные исходы исследования

Частота аллелей и генотипов полиморфизмов rs1800629 ($-308G/A$) гена *TNF* у больных ОП, ХП, РПЖ и rs1042522 ($72Arg/Pro$) гена *TP53* у больных РПЖ.

Методы регистрации исходов

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ [14]. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли по формуле (EASD, 2005 г.):

ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. В зависимости от уровня ГПН больные ОП, ХП и РПЖ были разделены на три подгруппы: ГПН < 6,1 ммоль/л, ГПН $\geq 6,1 < 7,0$, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Поскольку у больных не проводили пероральный глюкозотолерантный тест, значение ГПН < 6,1 ммоль/л рассматривали как нормогликемию натощак (НГН); $6,1 \leq \text{ГПН} < 7,0$ — как подозрение на нарушенную толерантность к глюкозе или нарушенную гликемию натощак, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — как подозрение на СД, без уточнения типа, так как не определяли базальный и стимулированный уровни С-пептида, аутоантитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, поверхностным антигенам, транспортеру цинка [15].

Анализ в подгруппах

Для анализа полученных результатов были выделены три группы: больные ОП, больные ХП и больные РПЖ. Группу ОП разделяли на подгруппы по полу (мужчины и женщины), по этиологии (алкогольный, билиарный, идиопатический) и по форме (отечный ОП, панкреонекроз — ПН). Группу больных ХП разделяли на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по этиологии (алкогольный, билиарный, идиопатический) и по форме («определенный», «вероятный», «пограничный»). Группу больных РПЖ разделяли на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по форме (аденокарцинома ПЖ, нейроэндокринный РПЖ) и по стадии (1–2-я и 3–4-я стадия).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическими комитетами Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учрежде-

ния «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (№38 от 23.09.2014), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 7» (№1 от 31.03.2014), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (№1 от 29.01.2014). Все пациенты были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента.

Статистический анализ

Расчет размера выборки проведен с учетом заданных параметров: уровень значимости 0,05, необходимая мощность исследования 80% и стандартизованная разница 0,6. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента (t). Стандартизацию средних значений количественных признаков осуществляли с помощью обобщенных оценивающих уравнений (Generalized Estimating Equations) в модуле общей линейной модели (General Linear Model). Многомерный анализ связей главных признаков проводили с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp (B) (экспонента B) показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

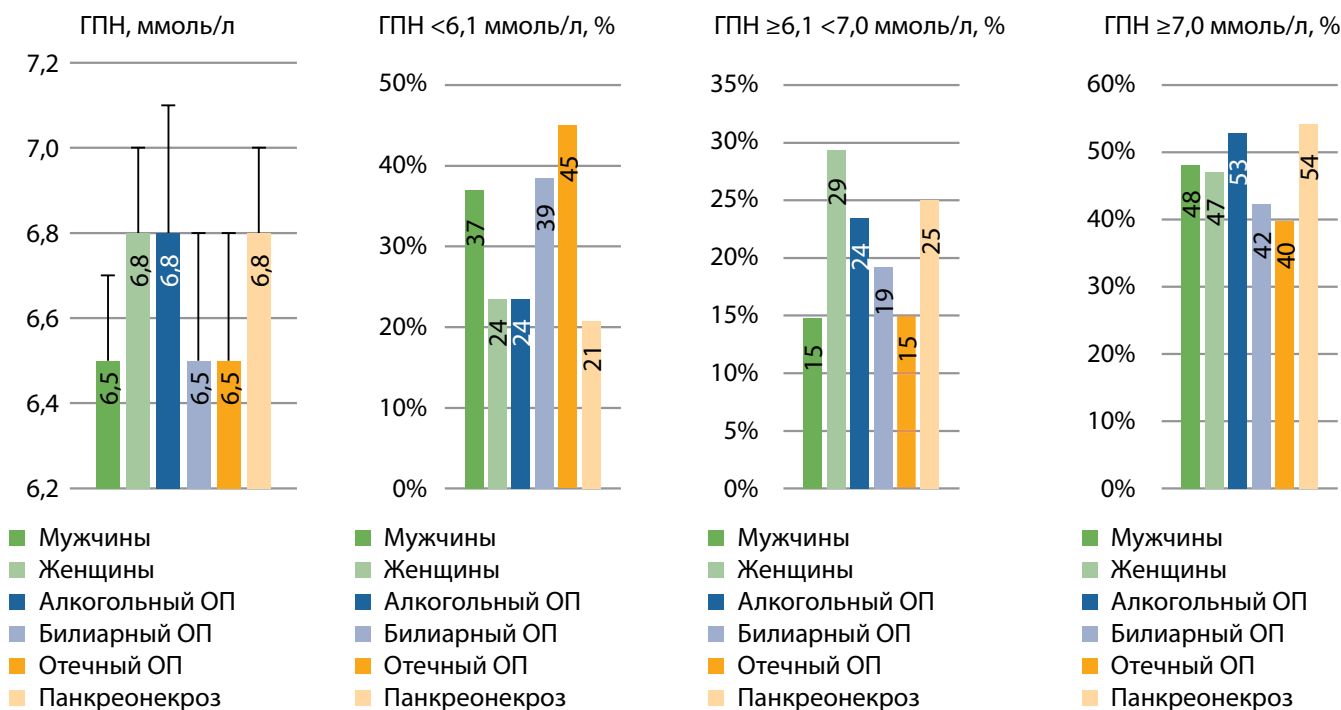


Рисунок 1. Характеристика гликемии у больных острым панкреатитом (ОП) в зависимости от пола, этиологии и формы заболевания.

Примечание: внутри группы больных ОП частота НГН практически не различалась по полу и этиологии, при ПН выявлена тенденция к более низкой частоте НГН по сравнению с отечным ОП ($p=0,087$). Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме ОП ($p > 0,05$).

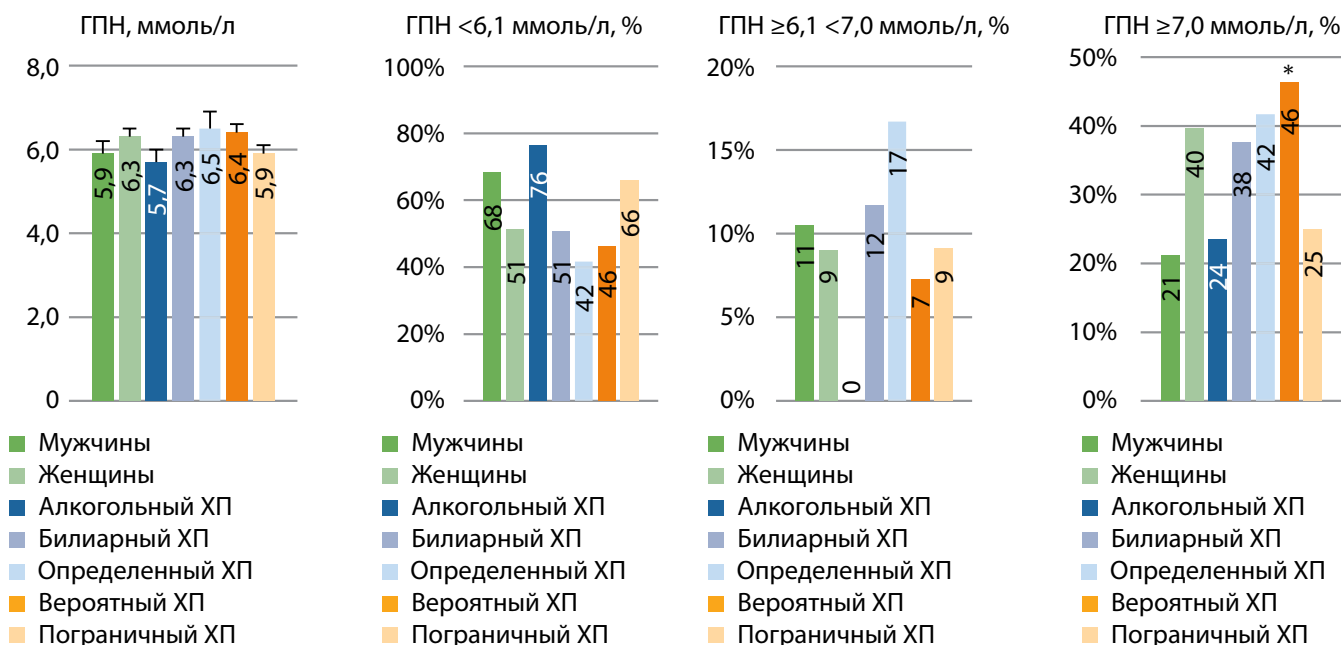


Рисунок 2. Характеристика гликемии у больных хроническим панкреатитом (ХП) в зависимости от пола, этиологии и формы заболевания.

Примечание: * — при сравнении больных вероятным и пограничным ХП. Внутри группы больных ХП частота НГН, ГПН $\geq 6,1 <7,0</math> ммоль/л практически не различалась по полу и форме. При алкогольном ХП выявлена тенденция к более высокой частоте НГН по сравнению с билиарным ХП ($p=0,053$). У больных «пограничным» ХП определена более низкая частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л, чем у больных «определенным» ХП ($p=0,040$).$

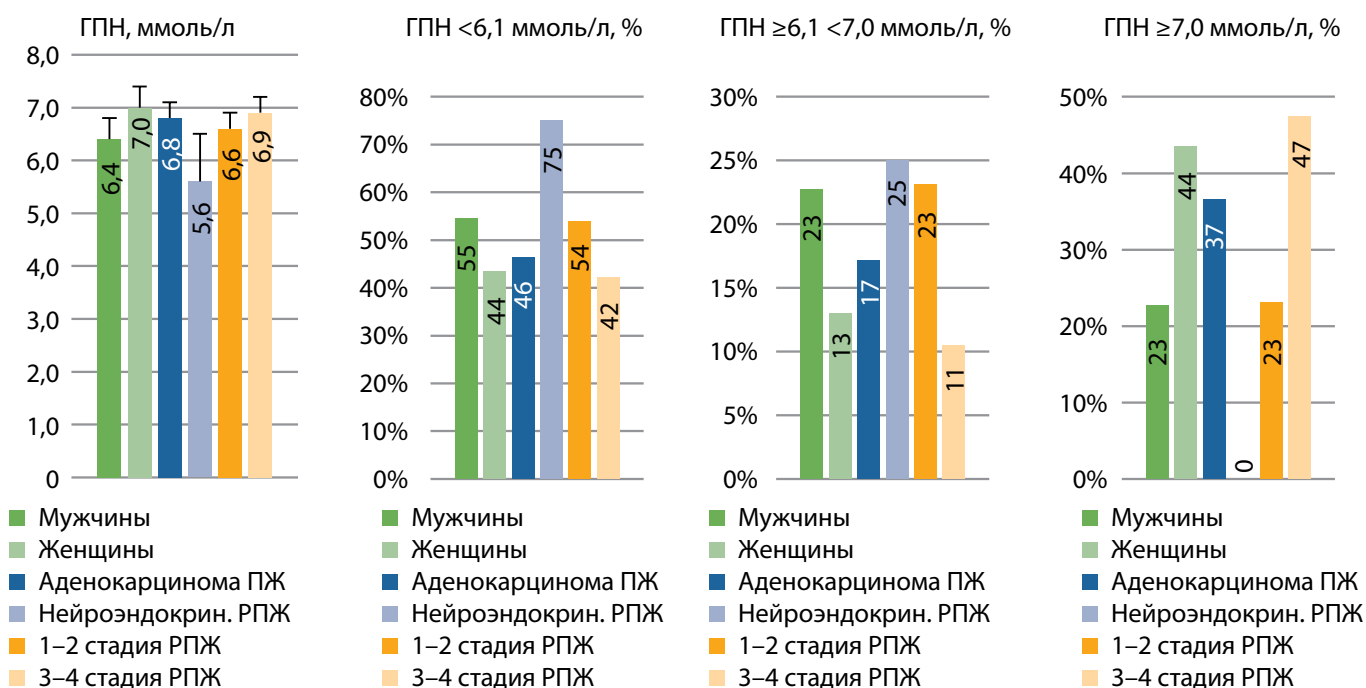


Рисунок 3. Характеристика гликемии у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) в зависимости от пола, формы и стадии заболевания.

Примечание: среди больных РПЖ частота НГН, ГПН $\geq 6,1 <7,0</math> ммоль/л практически не различалась по полу, форме или стадии, частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — по полу, форме РПЖ. Определена тенденция к более низкой частоте ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л при 1–2-й стадии, чем при 3–4-й стадии РПЖ ($p=0,088$).$

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 186 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ): 44 больных ОП — 61,4% мужчин и 38,6%, женщин; средний возраст $51,1 \pm 1,6$ года; 97 больных ХП — 19,6% мужчин и 80,4% женщин; средний возраст — $54,5 \pm 1,2$ года; 45 больных РПЖ — 48,9% мужчин и 51,1% женщин, средний возраст — $58,3 \pm 1,1$ года. В соответствии с классификацией ОП Савельева В.С. (2004)

выявили 45,5% больных с отечным ОП и 54,5% больных с ПН. По классификации M-ANNHEIM (Schneider, 2007, цит. по [14]) в нашем исследовании больные ХП были распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП — 45,36%, «вероятный» ХП — 42,27%, «определенный» ХП — 12,37% и по этиологии — алкогольный ХП (17,5%), билиарный ХП (79,4%), идиопатический (3,1%). У 91,1% больных РПЖ выявлена аденокарцинома ПЖ и у 8,9% — нейроэндокринный рак. Распределение больных по стадии РПЖ: 57,8% — Т1–Т2, 28,9% — Т3 и 13,3% — Т4 стадии.

Основные результаты исследования

Наиболее низкие стандартизованные по возрасту показатели ГПН определены у больных ХП ($6,2 \pm 0,2$ ммоль/л), чем у больных ОП ($6,7 \pm 0,2$ ммоль/л; $p=0,041$). У больных РПЖ ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) средние уровни ГПН значительно не различались при сравнении с больными ОП ($p=0,749$) или ХП ($p=0,092$). Среди больных ОП (рис. 1) и ХП (рис. 2) средние уровни ГПН не различались по полу, этиологии и форме, среди больных РПЖ (рис. 3) — по полу, форме и стадии заболевания, $p>0,05$ во всех случаях. Частота НГН, ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л у больных ОП, ХП, РПЖ указана в табл. 1. У больных ОП норма ГП отмечена реже (31,8%), чем у больных ХП (54,6%; $\chi^2=6,3$; $p=0,012$), между остальными группами больных, в том числе при РПЖ (48,9%), частота НГН не различалась. Внутри группы больных ОП (рис. 1) частота НГН практически не различалась по полу и этиологии: 37,0 и 23,5% у мужчин и женщин ($p=0,349$); 23,5 и 38,5% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,307$). При ПН (20,8%) выявлена тенденция к более низкой частоте НГН по сравнению с отечным ОП (45,0%); $\chi^2=2,9$; $p=0,087$). Внутри группы больных ХП (рис. 2) частота НГН практически не различалась по полу и форме: 68,4 и 51,3% у мужчин и женщин ($p=0,178$); 41,7, 46,3, 65,95% при «определенном» ХП, «вероятном» ХП и «пограничном» ХП соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). В корреляционном анализе Спирмена определена слабая положительная связь между НГН и «пограничным» ХП ($r=0,206$; $p=0,043$). С учетом этиологии ХП выявлена тенденция к более высокой частоте НГН при алкогольном ХП (76,5%) по сравнению с билиарным ХП (50,6%), $\chi^2=3,8$; $p=0,053$. Среди больных РПЖ (рис. 3) частота НГН не различалась по полу, форме или стадии: 54,5 и 43,5% у мужчин и женщин ($p=0,458$); 46,3 и 75,0% при аденокарциноме и нейроэндокринном раке ПЖ ($p=0,274$); 53,8 и 42,1% при 1–2 стадии и 3–4 стадии ($p=0,436$).

Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л значительно не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ (табл. 1). Среди больных ОП (рис. 1) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме: 14,8 и 29,4% у мужчин и женщин ($p=0,242$); 23,5 и 19,2% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,735$), 15,0 и 25,0% при отечном ОП и ПН ($p=0,413$). Среди больных ХП (рис. 2) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, форме: 10,5 и 9,0% у мужчин и женщин ($p=0,834$); 16,7, 7,3 и 9,1% при «определенном», «вероятном» и «пограничном» ХП ($p>0,05$ во всех случаях). У 11,7% больных билиарным ХП выявлена ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, при алкогольном и идиопатическом ХП — не обнаружена. Среди больных РПЖ (рис. 3) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л не различалась по полу, форме или стадии: 22,7 и 13% у мужчин и женщин ($p=0,396$); 17,1 и 25,0% при аденокарциноме и нейроэндокринном раке ПЖ ($p=0,692$); 23,1 и 10,5% при 1–2 стадии и 3–4 стадии ($p=0,277$).

Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л значительно не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ (табл. 1). Однако частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л у больных ОП (47,7%; $t=13,5$; $p<0,001$), ХП (36,1%; $t=14,5$; $p<0,001$) и РПЖ (33,3%; $t=9,1$; $p<0,001$) значительно превышала распространенность этого показателя в России (4,6%) [16].

Среди больных ОП (рис. 1) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме: 48,1 и 47,1% у мужчин и женщин ($p=0,944$); 52,9 и 42,3% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,494$), 40,0 и 54,2% при отечном ОП и ПН ($p=0,349$). У единственного больного с идиопатическим ОП ГПН была выше 7,0 ммоль/л. Среди больных ХП (рис. 2) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии: 21,1 и 39,7% у мужчин и женщин ($p=0,128$); 23,5 и 37,7% при алкогольном и билиарном ХП ($p=0,269$). У больных «определенным» ХП, «вероятным» ХП и «пограничным» ХП частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л составила 41,7, 46,3 и 25,0% соответственно ($p>0,05$ при сравнении больных «определенным» и «вероятным» ХП или «определенным» и «пограничным» ХП; $p=0,040$ при сравнении больных «вероятным» и «пограничным» ХП). В корреляционном анализе Спирмена определена слабая отрицательная связь между «пограничным» ХП и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л ($r=-0,210$; $p=0,039$). Среди больных РПЖ (рис. 3) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась по полу: 22,7 и 43,5% у мужчин и женщин ($p=0,140$). Частота ГПН $\geq 7,0$ у больных аденокарциномой ПЖ составила 36,6%, у всех больных нейроэндокринным раком ПЖ ГПН была ниже 7,0 ммоль/л. Определена тенденция к более низкой частоте ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л при 1–2 стадии (23,1%), чем при 3–4 стадии РПЖ (47,4%; $p=0,088$).

У больных ХП отмечена связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭкНПЖ ($r=0,360$, $p=0,005$), а у больных ОП или РПЖ — нет. Логистический регрессионный анализ (метод Enter с включением в зависимые переменные ПН, «определенного» ХП или РПЖ в 3–4 стадии и в независимые — возраста, индекса массы тела, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л) выявил тенденцию к повышению шанса наличия 3–4 стадии РПЖ при ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (Exp (B)=3,205; 95% ДИ 0,866–11,855; $p=0,081$). Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов гена *TNF* у больных ОП, ХП и РПЖ представлены в табл. 2. Частоты генотипов и аллелей *TNF* не различались между тремя группами. Среди больных ОП отмечены гендерные особенности: у женщин в 100% случаев выявлен G/G генотип *TNF*, у мужчин — лишь в 55,6% случаев ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$). Среди больных ОП 3,7%, 40,7% лиц имели A/A и G/A генотип *TNF*, по этиологии и форме заболевания не выявлено различий в частоте этих генотипов. Среди больных ХП не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена *TNF* по полу,

Таблица 1. Характеристика гликемии у больных острым, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Группа больных	ОП, n=44	ХП, n=97	РПЖ, n=45	$P_{\text{ОП и ХП}}$	$P_{\text{ОП и РПЖ}}$	$P_{\text{ХП и РПЖ}}$
ГПН $< 6,1$ ммоль/л	14 (31,8%)	53 (54,6%)	22 (48,9%)	0,012	0,523	0,101
ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л	9 (20,5%)	9 (9,3%)	8 (17,8%)	0,065	0,147	0,748
ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л	21 (47,7%)	35 (36,1%)	15 (33,3%)	0,190	0,750	0,167

Примечания: у больных ОП ГПН $< 6,1$ ммоль/л выявлена реже, чем у больных ХП, у больных РПЖ не различалась. Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ.

этиологии, форме, а у больных РПЖ — по полу, форме и стадии заболевания. Частоты генотипов G/G, G/A не различались у больных ОП с ожирением (66,7 и 16,7%) и без него (72,2 и 27,8%, $p>0,05$ в обоих случаях), у больных ХП с ожирением (84,2 и 10,5%) и без него (71,9 и 28,1%, $p>0,05$ в обоих случаях); A/A генотип *TNF* обнаружен только у больных ОП и ХП с ожирением: 16,7 и 5,3%, соответственно, $p=0,379$. Частоты G/A, G/G генотипов *TNF* не различались у больных РПЖ с ожирением (22,2 и 77,8%) и без него (24,2 и 75,8%; $p>0,05$ в обоих случаях).

У больных РПЖ частота аллеля Pro гена *TP53* составила 79,75%, аллеля Arg — 20,25%. Частота генотипов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена *TP53* у больных РПЖ составила 2,4, 35,7, 61,9% соответственно. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена *TP53* не различались в зависимости от пола больных РПЖ (табл. 3). У всех больных нейроэндокринным РПЖ выявлен генотип Arg/Pro гена *TP53*, у больных аденокарциномой ПЖ генотип Arg/Pro гена *TP53* определен лишь в 30,8% случаев ($p=0,016$), в 2,6% случаев аденокарциномы ПЖ выявлен генотип Arg/Arg гена *TP53*, в 66,6% — генотип Pro/Pro гена *TP53*. При 1–2 стадии аллель Pro гена *TP53* выявляли реже, чем при 3–4 стадии РПЖ (64,7 и 94,7%; $p=0,003$). При 1–2 стадии генотип Arg/Pro *TP53* выявляли чаще (56,5 и 10,5%; $p=0,002$), генотип Pro/Pro — реже (39,2 и 89,5%; $p=0,001$), чем при 3–4 стадии.

Корреляционный анализ по Спирмену не выявил ассоциаций между полиморфизмом гена *TNF* и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л среди всех обследованных больных, $p>0,05$ во всех случаях. Полиморфизм гена *TP53* в нашем исследовании также не был связан с нарушением углеводного обмена у больных РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ и не была ассоциирована с риском ПН и определенным ХП, однако наличие ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л повышало риск выявления 3–4 стадии РПЖ. У больных ХП отмечена связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ.

Обсуждение основного результата исследования

Распространенность ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л среди населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ (2014 г.), составляет около 4,6% [16], что значительно ниже, чем частота встречаемости данного показателя при заболеваниях ПЖ: при сравнении с больными ОП в 10 раз ниже, больными ХП — 7,8 раза, РПЖ — 7,2 раза, однако диагноз данного типа СД не является общепризнанным и не включен в международную классификацию болезней. Ассоциации между заболеваниями поджелудочной железы и нарушением углеводного обмена активно изучаются. Около 20% пациентов с ОП имеют сопутствующий СД [17]; СД2 ассоциирован не только с риском ОП, но и с повышением частоты осложнений и смертности от него [18]. У больных ОП с СД наблюдается больше осложнений (OR 1,553; 95% ДИ 1,266–1,904; $p<0,001$), выше потребность в интенсивной терапии (OR 1,799; 95% ДИ 1,442–2,243; $p<0,001$), более длительные сроки госпитализации (стандартная средняя разница 0,217; 95% ДИ 0,075–0,360; $p=0,003$), чем у больных ОП без СД [18]. Однако в нашем исследовании не получено различий в частоте СД при отечном ОП и ПН. Отмечено более высокое содержание внутритрипанкреатического жира у больных

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 (-308G/A) гена *TNF* у больных острым, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, %

Группа больных	ОП, n=42	ХП, n=83	РПЖ, n=42	$P_{\text{оп и хп}}$	$P_{\text{оп и рпж}}$	$P_{\text{хп и рпж}}$
Аллель G	71 (84,5%)	144 (86,75%)	74 (88,1%)	0,633	0,502	0,763
Аллель A	13 (15,5%)	22 (13,25%)	10 (11,9%)	0,633	0,501	0,633
G/G генотип	30 (71,4%)	62 (74,7%)	32 (76,2%)	0,621	0,855	0,620
G/A генотип	11 (26,2%)	20 (24,1%)	10 (23,8%)	0,798	0,972	0,801
A/A генотип	1 (2,4%)	1 (1,2%)	0	0,695	-	-

Примечания: у больных ОП, ХП, РПЖ частоты G/G и G/A генотипов *TNF* и аллелей A, G не различались, $p>0,05$ во всех случаях.

Таблица 3. Характеристика полиморфизма *TP53* гена у больных раком поджелудочной железы, %

Группа больных	Мужчины (n=21) и женщины (n=21) с РПЖ	Аденокарцинома ПЖ (n=26) и нейроэндокринный РПЖ (n=3)	1–2 (n=23) и 3–4 (n=19) стадии РПЖ
Аллель Arg	26,2 и 14,3%, $p=0,178$	18,0 и 50,0, $p=0,063$	32,6 и 5,3%, $p=0,003$
Аллель Pro	73,8 и 85,7%, $p=0,178$	82,0 и 50,0, $p=0,063$	67,4 и 94,7%, $p=0,003$
Arg/Arg генотип	4,8 и 0%	2,6 и 0,0%	4,3 и 0,0%
Arg/Pro генотип	42,9 и 28,6%, $p=0,334$	30,8 и 100,0%, $p=0,016$	56,5 и 10,5%, $p=0,002$
Pro/Pro генотип	52,3 и 71,4%, $p=0,204$	66,6 и 0,0%	39,2 и 89,5%, $p=0,001$

Примечания: у больных РПЖ отмечены различия в частоте генотипов Arg/Pro по форме РПЖ и генотипов Pro/Pro (в 2,3 раза чаще при 3–4 стадии, чем при 1–2), Arg/Pro (в 5,3 раза реже при 3–4 стадии, чем при 1–2 стадии РПЖ) гена *TP53*.

ОП с СД ($10,2 \pm 1,2\%$) по сравнению с больными ОП без СД ($9,2 \pm 1,7\%$) и группой контроля ($7,9 \pm 1,9\%$) [19]. Коморбидность СД по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, почечной недостаточности повышает риск ОП [18]. Распространенность СД у пациентов с ХП, составляющая 30–40%, увеличивается при наличии других факторов (потребление алкоголя, длительный анамнез ХП, операции на ПЖ) [4]; у 40–50% больных ХП СД не выявляется и через 10–15 лет от начала ХП [20]. Развитие СД на фоне ХП неблагоприятно сказывается на течении основного заболевания. Частота обострений ХП возрастает в среднем на 36,7%, длительность рецидивов — на 27,8%, а число дней нетрудоспособности — на 37% [21]. Кроме этого, нами выявлена ассоциация ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ у больных ХП. Ассоциация СД с повышенным риском РПЖ изучена в ряде исследований. В систематическом обзоре (анализ 88 независимых исследований) общий итоговый показатель относительного риска (ОР) РПЖ среди больных СД составил 1,97 (95% ДИ 1,78–2,18) [8]. В одних исследованиях отмечен наиболее высокий риск РПЖ при впервые выявленном СД и показано снижение риска РПЖ с увеличением продолжительности СД. В других исследованиях повышенные риски РПЖ регистрируются у больных СД с 10-летним анамнезом болезни [22].

Резюме дополнительного результата исследования

У больных ОП при разделении по полу аллель А гена *TNF- α* чаще встречается у мужчин. У больных РПЖ выявлены различия в частоте генотипов полиморфизма гена *TP53* по форме и стадии болезни.

Обсуждение дополнительного результата исследования

Клинические исследования показывают противоречивые результаты связи полиморфизма rs1800629 (-308G/A) гена *TNF* с рисками воспалительных заболеваний ПЖ. В одних работах получены данные о связи полиморфизма *TNF* с тяжестью ОП [23], в других — нет [24]. Имеются данные о связи генотипа G/A *TNF* с риском развития нетяжелой формы ОП (ОР=1,81, 95% ДИ 1,02–3,23, $p=0,04$) при отсутствии влияния на риск развития ПН; эти результаты авторы объяснили вероятным отсутствием влияния полиморфизма -308G/A гена *TNF* на формирование деструктивных изменений в ПЖ [25]. Однако в экспериментальном исследовании делеция гена *TNF* была связана со снижением отека ПЖ на 30–40% и с nekрозом около половины ацинарных клеток при ОП [26]. В исследовании M. Bendicho (2005) не выявлено ассоциаций полиморфизма *TNF* с ХП [27]. В другом исследовании показано, что полиморфизм *TNF* не был связан с наследственным или идиопатическим ХП [28]. Однако K. Manjari и соавт. (2014) выявили значительную связь полиморфизма гена *TNF* с ХП. Авторами обнаружено различие в -308G/A полиморфизме гена *TNF* у больных ХП по сравнению с группой контроля (ОР=2,001; 95% ДИ 1,33–3,005; $p<0,0001$); кроме того, авторы заявили, что полиморфизм *TNF* можно рассматривать как один из биологических маркеров повышенного риска развития ХП [29]. Мутация гена *TP53* часто встречается при РПЖ, при этом белок p53 утрачивает не только опухоль-супрессивные функции, но и оказывает стимулирующее влияние на развитие РПЖ [30]. В экспериментальном исследовании показано относительное

увеличение поглощения глюкозы опухолью при мутации *TP53* по сравнению с наличием гена без мутации [31]. По данным исследования Y. Hori и соавт. (2015), частоты генотипов полиморфизма Р72R гена *TP53* при аденокарциноме ПЖ составили: 65,6% Pro/Pro, 28,1% Arg/Pro и 6,25% Arg/Arg [32], что согласуется с нашими результатами по частоте соответствующих генотипов *TP53* (61,9, 35,7, 2,4%). Общая выживаемость в исследовании существенно не различалась между больными РПЖ с Pro/Pro и другими генотипами гена *TP53* ($p=0,471$): медиана выживаемости больных с Pro/Pro и другими генотипами составила 638 дней (95% ДИ, 504–978) и 752 дня (95% ДИ, 631–1291) [32].

Ограничения исследования

Ограниченность результатов исследования может быть связана с неравномерным распределением по полу среди больных ХП (из 97 больных ХП 19,6% мужчин и 80,4% женщин). В исследовании не изучены базальный и стимулированный уровни С-пептида, аутоантитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, поверхностным антигенам, транспортеру цинка, не проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, во многих исследованиях показана ассоциация СД с заболеваниями ПЖ, что обусловлено тесной анатомической связью между экзокринной и эндокринной частью ПЖ. В одних исследованиях показано влияние полиморфизмов *TNF*, *TP53* на СД, в других — на заболевания ПЖ. В нашей работе не подтвердилась гипотеза о том, что ОП является главной причиной развития СД, вызванного заболеваниями экзокринной части ПЖ, так как частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ. Кроме того, ГПН $\geq 7,0$ не была ассоциирована с риском ПН и «определенного» ХП, однако определена тенденция повышения шанса наличия 3–4-й стадии РПЖ с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ была выявлена для ХП, что подтверждает результаты экспериментальных исследований о неразрывной взаимосвязи экзокринной и эндокринной частей ПЖ, при ОП и РПЖ такие ассоциации не выявлены. Полиморфизм -308G/A гена *TNF* не различался у больных ОП, ХП или РПЖ и не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена. Полиморфизм 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Григорьева И.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Ефимова О.В. — сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Гуражева А.А. — проведение генетического исследования, анализ данных; Максимов В.Н. — проведение генетического исследования, анализ данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность и глубокую признательность Т.С. Суворовой, кандидату медицинских наук, доценту кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в сборе материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
- Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40(2):206-212. doi: <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31820032ae>
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DA, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226-237. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
- Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al. Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(7):e00057. doi: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000057>
- Andriulli A, Ippolito AM, Festa V, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency, as Assessed by Fecal Elastase-1 Levels, in Diabetic Patients: An Estimate of Prevalence in Prospective Studies. *J Diabetes Metab*. 2014;5:379. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000379>
- Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2018. — Т. 14. — №1. — С. 55-59. [Daminova LT, Muminova SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review of literature). *International Endocrinology Journal*. 2018; 14(1):55-59. (In Ukraine)]. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093>
- Можейко Л.А. Влияние сахарного диабета на экзокринную деятельность поджелудочной железы. Часть 1. Морфофункциональные изменения экзокринной части поджелудочной железы при сахарном диабете // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 1. — С. 17-16. [Mozheiko LA Influence of diabetes mellitus on exocrine pancreatic. Part 1. Morphofunctional changes of the exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Journal of Grodno State Medical University*. 2016;1:17-16. (In Belarus)].
- Biadgo B, Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review Korean. *J Gastroenterol*. 2016;67(4):168-177. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.4.168>
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение // *Вестник науки и образования*. — 2019. — Т. 19. — №73. — С. 49-53. [Masharipova YuK, Shamsutdinova MX. Chronic pancreatitis: cytokines system and clinical course. *Bulletin of science and education*. 2019;19(73):49-53 (In Russ.)].
- van den Berg FF, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJO Open*. 2020;4(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1002/bjbs.5.0231>
- Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.012>
- Kung C-P, Murphy ME. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *J Endocrinol*. 2016;231(2):R61-R75. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0324>
- Григорьева И.Н. *Острый и хронический панкреатит*. — Новосибирск: Издательство Наука; 2011. [Grigor'eva IN. *Acute and chronic pancreatitis*. Novosibirsk: Publishing company Science; 2011. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2014. — Т. 13. — №6. — С. 4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- Nawaz H, O'Connell M, Papachristou GI, et al. Severity and natural history of acute pancreatitis in diabetic patients. *Pancreatology*. 2015;15:247-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.013>
- Mikó A, Farkas N, Garami A, et al. Preexisting Diabetes Elevates Risk of Local and Systemic Complications in Acute Pancreatitis. Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47(8):917-923. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001122>
- Singh RG, Cervantes A, Kim JU, et al. Intrapancreatic Fat Deposition and Visceral Fat Volume Are Associated With the Presence of Diabetes After Acute Pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(6):G806-G815. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00385.2018>
- Amadife MU, Muogbo DC. Chronic calcific pancreatitis presenting with stunting and diabetes mellitus. *Niger J. Clin. Pract*. 2008;11(3):254-246.
- Куницына М.А., Кашкина Е.И. Особенности клинического течения и качества жизни больных хроническим панкреатитом при развитии сахарного диабета // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т. 7. — №1. — С. 87-91. [Kunitsyna MA, Kashkina EI. Features of clinical course and quality of life in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):87-91. (In Russ.)]
- Elena JW, Stepowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):13-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0078-8>
- Лутфаракмнов И.И., Миронов П.И., Тихонов А.С. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с развитием гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2011. — Т. 2. — №12. — С. 145-149. [Lutfarakhmanov II, Mironov PI, Tikhonov AS. Relationship between of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and the development of purulent septic complications of severe acute pancreatitis. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;2(12):145-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12041>
- Tukiainen E, Kyilanpaa ML, Puolakkainen P, et al. Polymorphisms of the TNF, CD14, and HSPA1B genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31815d9bad>
- Самгина Т.А., Бушуева О.Ю., Иванов В.П. Связь промоторного полиморфизма-308G>A гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей курской области // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — Т. 9. — №109. — С. 17-21. [Samgina TA, Bushueva OYu, Ivanov VP. The relationship of promoter polymorphism-308G>A gene for tumor necrosis factor with the severe consequences of acute pancreatitis in the Russian population of the Kursk region. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014;9(109):17-21 (In Russ.)].

26. Perides G, Weiss ER, Michael ES, et al. TNF- α -dependent Regulation of Acute Pancreatitis Severity by Ly-6C Monocytes in Mice. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13327-13335. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.218388>
27. Bendicho MT, Guedes JC, Silva NN, et al. Polymorphism of cytokine genes (TGF- β 1, IFN- γ , IL-6, IL-10, and TNF- α) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(4):333-336. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000161809.24284.33>
28. Schneider A, Pogue-Geile K, Barmada MM, et al. Hereditary, familial, and idiopathic chronic pancreatitis are not associated with polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) promoter region or the TNF receptor 1 (TNFR1) gene. *Genetics in Medicine*. 2003;5(2):120-125. doi: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000055199.32817.CA>
29. Manjari K, Jyothy A, P. Kumar AP, et al. A single-nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- α (-308 G/A) as a biomarker in chronic pancreatitis. *Gene*. 2014;539(2):186-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.014>
30. Stojanovic N, Hassan Z, Wirth M, et al. HDAC1 and HDAC2 Integrate the Expression of p53 Mutants in Pancreatic Cancer. *Oncogene*. 2017;36(13):1804-1815. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2016.344>
31. Rajeshkumar NV, Dutta P, Yabuuchi S, et al. Therapeutic Targeting of the Warburg Effect in Pancreatic Cancer Relies on an Absence of p53 Function. *Cancer Res*. 2015;75(16):3355-3364. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0108>
32. Hori Y, Miyabe K, Yoshida M, et al. Impact of TP53 Codon 72 and MDM2 SNP 309 Polymorphisms in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118829. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118829>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ефимова Ольга Васильевна**, м.н.с., врач-гастроэнтеролог [**Olga V. Efimova**, junior research associate, gastroenterologist]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, V. Bogatkova street, Novosibirsk, 630089, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>; eLibrary SPIN: 7447-9338; e-mail: kukisyak@mail.ru

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор [Irina N. Grigor'eva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>; eLibrary SPIN: 7198-3163; e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Гуражева Анна Александровна, м.н.с. [Anna A. Gurazheva, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>; eLibrary SPIN: 2414-5401; e-mail: annapalna1@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Частота гипергликемии и полиморфизм генов *TNF* и *TP53* у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 511-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigor'eva IN, Efimova OV, Gurazheva AA, Maksimov VN. Frequency of hyperglycemia and polymorphism of *TNF* and *TP53* genes in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):511-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439>