МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

РОЛЬ «БЕЛКОВ СТАРОСТИ» И МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Дамдинов Р.И.,
Шаповалов К.Г.,
Троицкая Н.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Дамдинов Руслан Иванович,
e-mail: ruslan75.ru@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. *Сахарный диабет на протяжении десятилетий является самым распространенным эндокринным заболеванием в мире. Темпы роста данного заболевания стали носить характер мировой пандемии. При сахарном диабете резко возрастают риски развития макрососудистых осложнений, что зачастую приводит к таким серьезным осложнениям, как диабетическая стопа.*

Цель исследования: *определение уровней «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия, характерных для синдрома диабетической стопы.*

Материалы и методы. *Исследование проводилось в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии и включало определение содержания маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, эндотелин, NO_x, NO_2, NO_3), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 путем твердофазного иммуноферментного анализа.*

Результаты исследования. *Для синдрома диабетической стопы характерен уровень GDF-15/MIC-1 равный 1440 пг/мл и более, и уровень NO_x, составляющий 20 мкмоль/л и более. При достижении указанных пороговых значений, вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом, возрастает в 10 и 4 раза соответственно, что подтверждено результатами статистического анализа в программе IBM SPSS Statistics Version 25.0.*

Выводы. *Увеличение уровня белка GDF-15/MIC-1 и метаболитов оксида азота у больных с сахарным диабетом II типа можно считать предикторами синдрома диабетической стопы. Включение данных показателей в структуру регрессионной модели позволяет диагностировать доклиническую стадию синдрома диабетической стопы, что в перспективе позволит оптимизировать тактику ведения и лечения данных пациентов.*

Ключевые слова: *сахарный диабет, синдром диабетической стопы, белки старости, дисфункция эндотелия, GDF-15/MIC-1.*

Для цитирования: Дамдинов Р.И., Шаповалов К.Г., Троицкая Н.И. Роль «белков старости» и маркеров дисфункции эндотелия в развитии синдрома диабетической стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 77–85. doi: 10.29413/ABS. 2021–6.3.8

Статья поступила: 29.09.2020
Статья принята: 08.07.2021
Статья опубликована: 13.08.2021

THE ROLE OF «OLD AGE PROTEINS» AND ENDOTELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN DIABETIC FOOT SYNDROME DEVELOPMENT

Damdinov R.I. ,
Shapovalov K.G.,
Troitskaya N. I.

Chita State Medical Academy,
(Gorky St., 39A, 672000, Chita, Russian Federation)

Corresponding author:
Ruslan I. Damdinov,
e-mail: ruslan75.ru@mail.ru

ABSTRACT

Background. *Diabetes mellitus has been the most common endocrine disease in the world for decades. The growth rate of this disease has become a global pandemic. With diabetes, the risk of developing macrovascular complications increases dramatically, this often leads to serious complications such as diabetic foot.*

The aim *of the study was to determine the levels of «old age proteins» and markers of endothelial dysfunction characteristic to the diabetic foot syndrome.*

Materials and methods. *The study was carried out in the Laboratory of experimental and clinical biochemistry and immunology of the research Institute of Molecular medicine of the Chita State Medical Academy and included determining of endothelial dysfunction markers (homocysteine, endothelin, NO_x, NO_2, NO_3), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 by solid-phase enzyme immunoassay.*

Result. *Diabetic foot syndrome is characterized by the level of GDF-15/MIC-1 equal to 1440 PG/ml or more, and by NO_x that equal to 20 mmol/l or more. When these thresholds are reached, the probability of developing diabetic foot syndrome in diabetic patients increases in 10 and 4 times, respectively, which is confirmed by the results of statistical analysis in the IBM SPSS Statistics Version 25.0 program.*

Conclusions*. Increased levels of GDF-15/MIC-1 protein and nitric oxide metabolites in patients with type II diabetes can be considered as predictors of diabetic foot syndrome. The inclusion of these indicators in the structure of the regression model allows us to diagnose the preclinical stage of diabetic foot syndrome, which in the future will allow us to optimize the management and treatment of these patients.*

Key words: *diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, old age proteins, endothelial dysfunction, GDF-15/MIC-1*.

For citation: Damdinov R.I., Shapovalov K.G., Troitskaya N. I. The role of «old age proteins» and endotelial dysfunction markers in diabetic foot syndrome development. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 77-85. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.8

Received:29.09.2020
Accepted: 08.07.2021
Published: 13.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время самым распространенным эндокринным заболеванием в мире является сахарный диабет (СД), темпы роста которого приобрели масштаб мировой эпидемии. Согласно данным Международной Диабетической Федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на 1 января 2018 г. превысила 425 млн. [1, 2, 3, 4]. В Российской Федерации по данным регистра больных, СД на 1 января 2019 г. на диспансерном учете состояло 4,58 млн. человек (3,1% от общей численности населения), из них 92% (4,2 млн.) людей имеют СД 2 типа, 6% (256 тыс.) – СД 1 типа и 2% (90 тыс.) – другие типы СД, в том числе 8006 человек имели гестационный СД [5, 6, 7]. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты обширного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что по обращаемости в рутинной клинической практике диагностируется лишь 54% СД 2 типа, а у 46% пациентов СД выявляется только посредством активного скрининга [6]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации составляет не менее 9 млн. человек (около 6% населения).

В структуре соматической заболеваемости он занимает третье место, уступая лишь сердечно-сосудистой и онкологической патологиям. Среди всех форм преобладает диабет второго типа. Количество больных сахарным диабетом постоянно увеличивается в связи с ростом численности и «старением» населения, урбанизацией территорий, малоподвижным образом жизни, а также увеличением распространенности ожирения и гестационного сахарного диабета [7, 8].

Сахарный диабет является одним из основных предикторов развития макрососудистых осложнений. Кроме того, быстрыми темпами растет частота диабетической нейропатии, которая приводит к неблагоприятному течению эндокринной патологии, в том числе, к развитию синдрома диабетической стопы. В 2016 г. частота регистрации синдрома диабетической стопы (все стадии) в РФ составила 4,7% при СД 1 типа (473,6 на 10 тыс. взрослого населения) и 1,9% при СД 2 типа (194,8 на 10 тыс. взрослого населения). Распространенность синдрома диабетической стопы (СДС) в РФ в динамике 2013–2016 гг. имела тенденцию к некоторому снижению: частота СД 1 типа уменьшилась с 506,3 до 473,6 на 10 тыс. взрослых больных, частота СД 2 типа – с 214,60 до 194,8 на 10 тыс. взрослых больных. [9]. Причем у больных с синдромом диабетической стопы при наличии язв 5-летняя смертность составляет 43–55% [10]. Лечение не всегда эффективно и часто заканчивается ампутациями, которые проводят в 17–45 раз чаще, чем в общей популяции. Часто ампутации необходимо выполнять высоко – на уровне голени и бедра, что повышает послеоперационную летальность до 50% и ведет к инвалидизации больного [11, 12, 13]. Таким образом, синдром диабетической стопы является основной причиной госпитализации больных сахарным диабетом и серьезной социально-экономической проблемой [14].

Цитокины CCL11 и GDF-15/MIC-1 являются маркерами нарушения функций нервной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [15, 16, 17]. Так, группа исследователей из медицинской школы Стэндфордского университета показала в эксперименте на мышах, что инъекции плазмы крови старых мышей молодым особям приводят к уменьшению количества пролиферирующих нейронов [15]. Такие изменения вызывали ухудшение способности молодых животных к решению пространственно-навигационных задач и снижению когнитивных функций. Дальнейшее изучение этой проблемы выявило белок, вызывающий данные изменения. Им оказался эозинофильный хемокин CCL11 (эотаксин), состоящий из 74 аминокислотных остатков и имеющий молекулярную массу 7,4 кДа. Прогрессивное увеличение уровня данного белка наблюдается по мере старения [15, 16, 17.]. Кроме того, в настоящее время выявлены взаимосвязи между уровнем эотаксина CCL11 и различными гемодинамическими и осциллярными индексами у женщин с гипертонической болезнью [18]. Исследования уровня белка GDF-15/MIC-1 в крови указывают на возможность прогнозирования тяжести течения ряда заболеваний, их осложнений, а также определения вероятности летального исхода, за что данный белок получил наименование «предиктор смерти» [19, 20, 21, 22].

Локальное нарушение микроциркуляции считается одним из ключевых звеньев патогенеза сахарного диабета и его осложнений, определяющих местные изменения тканей, общее состояние больных и их долговременный прогноз [23]. Поврежденные эндотелиальные клетки сосудов запускают ряд патологических процессов, приводящих к развитию диабетических макроангиопатий [24]. Исходя из определения дисфункции эндотелия как стойкого изменения структуры и/или функциональной активности эндотелия, приводящего к нарушению регуляции сосудистого тонуса, тромбозу и другим осложнениям [25], можно сделать вывод о влиянии состояния эндотелия на показатели микроциркуляции в конечностях и развитие сосудистых осложнений. Активно изучается роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, облитерирующего эндартериита, отморожений и другой патологии [26, 27].

Целью исследования явилась оценка уровня «белков старости» GDF-15/MIC-1 и CCL11 и маркеров дисфункции эндотелия при развитии синдрома диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница» и ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Чита в 2017–2020 гг., включало ретроспективный анализ 59 случаев госпитализации пациентов с сахарным диабетом 2 типа, выразивших добровольное согласие на участие в нашем исследо-

вании. Было выделено 3 исследуемые группы: 1 группа включала исследование содержания GDF-15/MIC-1 и CCL11 и маркеров дисфункции эндотелия у 21 относительно здорового человека, 2 группа – у 29 больных сахарным диабетом 2 типа без развития диабетической стопы, 3 группа – у 30 больных с синдром диабетической стопы. Группы сопоставимы по возрасту, полу и сопутствующей соматической патологии. Возраст обследуемых в 1 группе составил 65,0 [64,7; 67,1] лет, во 2 группе – 61,5 [60,0; 64,6] лет, в 3 группе – 66,0 [64,4; 68,8] лет (H = 3,14, df = 2, p = 0,21). Критерием включения в исследование явилось наличие сахарного диабета 2 типа. Критерии исключения: возраст обследуемых менее 50 и более 70 лет, туберкулез, кахексия различной этиологии, злокачественные новообразования, болезни крови, анемия, хроническая почечная недостаточность, сепсис, синдром зависимости от алкоголя, ХОБЛ, ревматизм, обострение хронических заболеваний, гинекологические заболевания у женщин. Всем пациентам с сахарным диабетом проводилось общее и специальное лабораторное и клиническое обследование, регламентированное действующими приказами и клиническими рекомендациями. Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.), все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол №74 от 06.11.15 г.

Исследования проводились в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д. м. н. Ю. А. Витковский). Содержание маркеров дисфункции эндотелия (гомоцистеин, эндотелин, NO_x, NO_2, NO_3), MMP-9, GDF-15/MIC-1, CCL11 выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания). В сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина с помощью реактивов «Biomedica», нитрита (NO_2), нитрата (NO_3), белка CCL11, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP 9) – с помощью реактивов фирмы «RnDSystems», белка GDF-15/MIC-1 – наборы фирмы «BioVendor», гомоцистеина с использованием реактивов «Axis-Shield».

При проведении статистического анализа, авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [28, 29]. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me [Q_1; Q_3]. Для сравнения трех исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Во всех случаях значение p< 0,05 считали статистически значимым [30]. Оценка статистической значимости различий номинальных значений проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, ретроспективный характер исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов. Статистическая значимость отношения шансов (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала [31]. Для определения вероятности развития синдрома диабетической стопы, в зависимости от значений значимых параметров, использовалась бинарная логистическая регрессия. Диагностическая ценность разработанной модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [32]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS StatisticsVersion 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

ТАБЛИЦА 1

УРОВЕНЬ «БЕЛКОВ СТАРОСТИ» GDF-15/MIC-1 И CCL11 В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, DF = 2

TABLE 1

THE LEVEL OF THE «OLD AGE PROTEINS» GDF/MIC AND CCL11 IN THE STUDY GROUPS, DF = 2

Исследуемый белок, пг/мл The protein under study, pg/ml	1 группа Group 1 n = 21	2 группа Group 2 n = 29	3 группа Group 3 n = 30	Статистическая значимость Statistical significance
GDF-15/MIC-1	1695,5 [1007,0; 2384,0]	3286,3 [2642,7; 3929,8]	3791,8 [3134,5; 4449,1]	H = 20,32 p < 0,001
CCL11	85,5 [77,3; 93,7]	74,7 [67,3; 82,1]	77,9 [71,6; 84,1]	H = 2,72 p = 0,26

ТАБЛИЦА 2

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ, DF = 2

TABLE 2

LEVEL OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE STUDY GROUPS DF = 2

Исследуемые маркеры Markers under study	1 группа Group 1 n = 21	2 группа Group 2 n = 29	3 группа Group 3 n = 30	Статистическая значимость Statistical significance
Homocysteine, мкмоль/л	5,9 [5,3; 6,5]	6,6 [6,2; 7,1]	6,7 [6,2; 7,2]	H = 1,14 p = 0,56
Эндотелин, фмоль/мл	1,2 [0,8; 1,6]	1,1 [1,0; 1,3]	1,3 [1,0; 1,6]	H = 1,13 p = 0,57
NO_x, мкмоль/л	21,3 [19,8; 22,8]	17,9 [16,5; 19,3]	21,1 [19,7; 22,4]	H = 3,23 p = 0,20
NO_2, мкмоль/л	13,8 [12,9; 14,7]	11,7 [10,8; 12,6]	12,2 [11,3; 13,0]	H = 2,59 p = 0,27
NO_3, мкмоль/л	7,5 [6,4; 8,6]	6,2 [5,0; 7,4]	8,9 [7,8; 10,1]	H = 0,66 p = 0,72
MMP-9, нг/мл	696,4 [484,7; 908,0]	857,4 [565,2; 1149,6]	894,1 [602,8; 1185,3]	H = 0,18 p = 0,91

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что уровень белка GDF-15/MIC-1у больных сахарным диабетом практически в 2 раза превышает таковой у группы контроля (U = 119,0, p< 0,001). При развитии синдрома диабетической стопы уровень данного белка превышает референсные значения в 2,2 раза (U = 96,0, p< 0,001) (табл. 1).

Уровень GDF-15/MIC-1 статистически значимо различался у пациентов 1 и 3 группы (U = 467,0, p = 0,005). Однако между значениями GDF-15/MIC-1 у пациентов 1 и 2 группы (U = 539,5, p = 0,06), а также пациентов 2 и 3 группы (U = 371,0, p = 0,33) отсутствовали статистически значимые различия. Таким образом, обращает на себя внимание тот факт, что увеличение уровня GDF-15/MIC-1 является более патогномоничным для развития синдрома диабетической стопы. Изменения уровня эотаксина CCL11 являются неспецифическими, поэтому не следует рассматривать его в качестве предиктора синдрома диабетической стопы (p>0,05).

При оценке уровня маркеров дисфункции эндотелия обращает на себя внимание отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах (табл. 2).

С целью проведения бинарной логистической регрессии выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров (p< 0,3) в номинальные данные (табл. 3).

Уровень GDF-15/MIC-1, равный 1440 пг/мл и более, в 1 группе встречается в 9,5% (2/21), во 2 группе – в 58,6% (17/29), в 3 группе – в 93,3% (28/30) случаев (χ^2 = 35,80, df = 2, p< 0,001). Вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом при уровне GDF-15/MIC-1, составляющем 1440 пг/мл и более, возрастает практически в 10 раз (OR = 9,88, 95% CI 1,97–49,62). Уровень значимости дан-

ТАБЛИЦА 3

АЛГОРИТМ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПЕРЕМЕННЫХ В НОМИНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

TABLE 3

ALGORITHM FOR CONVERTING THE MOST SIGNIFICANT QUANTITATIVE VARIABLES INTO NOMINAL DATA

Показатель Indicator	Алгоритм преобразования Algorithm for converting	
	0	1
GDF-15/MIC-1, пг/мл	Менее 1440	1440 и более
CCL11, пг/мл	Более 88	88 и менее
NO_x, мкмоль/л	Менее 20	20 и более
NO_2, мкмоль/л	Более 13	13 и менее

ТАБЛИЦА 4

ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СТРУКТУРЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

TABLE 4

INDICATORS SIGNIFICANCE IN THE STRUCTURE OF THE DIAGNOSTIC MODEL

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	-2,45	0,89	7,59	1	0,006	0,09
GDF	2,5	0,89	8,01	1	0,005	12,55
NO_x	1,6	0,73	4,77	1	0,03	4,91

ной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Содержание эотаксина CCL11, равное 88 пг/мл и менее, в 1 группе встречается в 61,9% (13/21), во 2 группе – в 62,1% (18/29), в 3 группе – в 60,0% (18/30) случаев ($\chi^2 = 0,05$, df = 2, p= 0,97). Уровень NO_x, превышающий 20 мкмоль/л, в 1 группе встречается в 52,4% (11/21), во 2 группе – в 17,2% (5/29), в 3 группе – 43,3% (13/30) случаев ($\chi^2 = 7,55$, df = 2, p = 0,02). Вероятность развития синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом при уровне NO_x, составляющем 20 мкмоль/л и более, возрастает практически в 4 раза (OR = 3,67, 95% CI 1,10–12,24). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу. Значение NO_2, равное 13 мкмоль/л и менее, в 1 группе встречается в 33,3% (7/21), во 2 руппе – в 48,3% (14/29), в 3 группе – в 60,0% (18/30) случаев ($\chi^2 = 3,52$, df = 2, p = 0,17). Учитывая отсутствие статистической значимости между уровнями CCL11 и NO_2 в исследуемых группах, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии.

На основании бинарной логистической регрессии, было получено уравнение вида: $RDF=\frac{100\%}{1+e^{2,45-2,5GDF-1,6NO_x}}$, где RDF – вероятность развития синдрома диабетической стопы; 2,45 – константа (регрессионный коэффициент b0); 2,5 и 1,6 – нестандартизованные коэффициенты b; GDF – уровень GDF-15/MIC-1, при значениях равных 1440 пг/мл и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; NO_x – уровень NO_x, при значениях равных 20 мкмоль/л и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e – основание натурального логарифма (e ~2,72). Вероятность более 50% считали высокой.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (табл. 4).

Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,93, специфичность – 0,59. Площадь под ROC-кривой составляет 0,68 (95% CI 0,54–0,82). Стандартная ошибка составляет 0,07 (рис. 1)

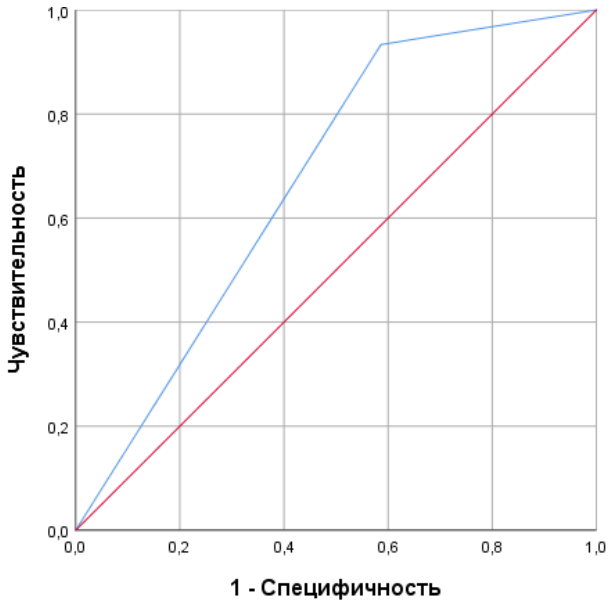

РИС. 1.
Площадь под ROC-кривой

FIG. 1.
Area under the ROC-curve

Несмотря на гипотетически функциональную связь между уровнем исследуемых маркеров и фактом развития синдрома диабетической стопы, полученная модель позволяет выполнить раннюю диагностику только около 70% истинно положительных случаев. Вероятно, данный факт обусловлен развитием диабетической стопы преимущественно на фоне нарушения внутриклеточного гомеостаза или различной длительности заболевания сахарным диабетом. Кроме того, ключевую роль в регуляции гомеостаза и сосудистого тонуса играет эндотелий. И у пациентов с сахарным диабетом, наряду с накоплением свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцитов, снижение биодоступности оксида азота (NO) вследствие инсулинорезистентности, может привести к развитию эндотелиальной дисфункции. А она, в свою очередь, является системным явлением, при котором эндотелий не может поддерживать сосудистый гомеостаз. Дегенеративные процессы, начинаясь на клеточном и молекулярном уровнях, постепенно влияют на изменение функциональных возможностей всех органов и систем [33, 34]. Белки же старости являются неспецифическими маркерами повреждения эндотелия, который способствует развитию синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом.

Дальнейшая доработка и включение новых значимых параметров в модель, по мере изучения патогенеза диабетической стопы, позволит повысить ее чувствительность и специфичность.

ВЫВОДЫ

Осложненное течение сахарного диабета 2 типа с развитием синдрома диабетической стопы сопровождается выраженными изменениями в крови уровня белка GDF-15/MIC-1 и метаболитов оксида азота. Разработанная диагностическая модель позволяет проводить раннее прогнозирование развития синдрома диабетической стопы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Improving Care and Promoting Health in Populations. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 7–14. doi.org/10.2337/dc21-S001
2. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 4–6. doi.org/10.2337/dc21-Srev
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. М.: *Медицинское информационное агентство*; 2016.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels*: IDF; 2017; 148
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1): 10. doi: 10.14341/DM221S1
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 19 (2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17
7. Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., Гергесова Е.Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (4): 14–24. doi.org/10.17816/JOWD66414–24
8. Дедов И.А., Шестакова М.В. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. doi.org/10.14341/DM8664
9. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018; 21 (3): 170–177. doi: 10.14341/DM9688
10. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 7 (3): 272–279. doi.org/10.1016/j. diabres. 2005.07.005
11. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабе*т. 2010; (3): 6–13
12. Оболенский В.Н., Никитин В.Г., Леваль П.Ш., Ермолова Д.А., Молочников А.Ю., Ермолов А.А. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии. *РМЖ: хирургия*. 2012; (12): 585–598
13. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., Константинов Е.П. Диабетические макроангиопатии: методы восстановления кровотока. *Фундаментальные исследования*. 2010; (1): 95–99
14. Бродский И.Н., Деев Р.В. Место ангиогенной терапии в программе лечения пациентов с критической ишемией нижних конечностей. *Медицинский альманах. Хирургия.* 2013; 5 (29): 156–157. doi.org/10.21145
15. Villeda SA, Luo J, Mosher KI et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011; 477: 90–94. doi.org/10.1038/nature10357
16. Bitto A, Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood. *Cell Metab*. 2014; 20: 2–4. doi: 10.1016/j. cmet. 2014.06.007
17. Castellano JM, Kirby ED, Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol.* 2015; 72 (10): 1191–1194. doi.org/10.1001/jamaneurol. 2015.1616
18. Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н. Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25 (5): 527–539. doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539
19. Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*. 2013; 12: 946–952. doi.org/10.5966/sctm. 2013–0055
20. Corre J, Labat E, Espagnolle N, Hébraud B, Avet-Loiseau H, Rousse M. et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2012; 72: 1395–1406. doi.org/10.1158/0008–5472. CAN-11-0188

21. Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert K, Lind L. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem*. 2013; 59 (7): 1091–1098. doi.org/10.1373/clinchem. 2012.201210

22. Wiklund F, Bennet A, Magnusson P, Eriksson U, Lindmark F, Wu L. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010; 9 (6): 1057–1064. doi.org/10.1111/j. 1474–9726.2010.00629

23. Левин Г. Я, Кудрицкий С. Ю, Изумрудов М.Р. Корреляция изменений гемореологии и микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011; 10 (3): 44–48. doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-48

24. Cifte M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *DiabVaseDis Res*. 2014; 11 (1): 19–25. doi.org/10.1177/1479164113508564

25. Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., Лазовская О.А. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (2): 76–84. doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84

26. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В. Дисфункция эндотелия – ключевое звено в патогенезе атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 82 (2): 84–91

27. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Динамика матриксных металлопротеиназ при местной холодовой травме. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4 (5): 79–83. doi.org/10.29413/ABS. 2019-4.5.13

28. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*. 2011. Available from: http://www. icmje. org. [Date of access: 01.09.2020]

29. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25 (3): 31–36. doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4

30. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1):140–150

31. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (1):151–163

32. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (2): 177–190

33. Булаева Н.И., Голухова Е.З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии. *Креативная кардиология*. 2013; 1: 14–22

34. Пузик С.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе артериальной гипертензии и прогрессировании атеросклероза. *Семейная медицина*. 2018; 76 (2): 69–74

REFERENCES

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Improving Care and Promoting Health in Populations. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 7–14. doi.org/10.2337/dc21-S001

2. Standards of Medical Care in Diabetes-2021: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2021; 44 (1): 4–6. doi.org/10.2337/dc21-Srev

3. Dedov II, Shestakova MV. Type 1 diabetes mellitus: realities and prospects. Moscow: *Medicinskoe informacionnoe agentstvo*. 2016 (In Russian)

4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. *8th ed. Brussels*: IDF. 2017; 148

5. Dedov II, Shestakova MV, MayorovA Yu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 2016; 19 (2): 104–112. doi:10.14341/DM2004116–17

6. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes*. 2016; 19 (2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116–17

7. Akhmetova ES, Lareva NV, Mudrov VA, Gergesova EE. Features of the course of pregnancy in gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of obstetrics and women's deseases*. 2017; 66 (4): 14–24. doi.org/10.17816/JOWD66414–24 (In Russian)

8. Dedov IA, Shestakova MV. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the Russian Federation: Clinical and Statistical Analysis Based on Data from the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2017; 20 (1): 13–41. doi.org/10.14341/DM8664 (In Russian)

9. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN. et al. Epidemiology of diabetic foot syndrome and lower limb amputations in the Russian Federation according to the Federal Register of Diabetic Patients (2013–2016). *Diabetes*. 2018; 21 (3):170–177. doi: 10.14341/DM9688

10. Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S. Risk factors for major amputations in diabetic foot gangrene patients. *Diabetes Res ClinPract*. 2006; 7 (3): 272–279. doi.org/10.1016/j. diabres. 2005.07.005

11. Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). *Diabetes*. 2010; (3): 6–13 (In Russian)

12. Obolensky VN, Nikitin VG, Leval PSh, Ermolova DA, Molochnikov AYu, Ermolov AA. Medical and diagnostic algorithm for diabetic foot syndrome: standards and new technologies. *Russian medical journal: surgery*. 2012; (12): 585–598 (In Russian)

13. Cherdantsev DV, Nikolaeva LP, Stepanenko AV, Konstantinov EP. Diabetic macroangiopathies: methods of restoring blood flow. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; (1): 95–99 (In Russian)

14. Brodsky IN, Deev RV. The place of angiogenic therapy in the treatment program for patients with critical lower limb ischemia. *Medicinskij al'manah. Hirurgiya*. 2013; 5 (29): 156–157. doi.org/10.21145 (In Russian)

15. Villeda S, Luo J, Mosher K et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011; 477: 90–94. doi.org/10.1038/nature10357

16. Bitto A, Kaeberlein M. Rejuvenation: it's in our blood. *Cell Metab*. 2014; 20: 2–4. doi.org/10.1016/j. cmet. 2014.06.007

17. Castellano JM, Kirby ED, Wyss-Coray T. Blood-Borne Revitalization of the Aged Brain. *JAMA Neurol*. 2015; 72 (10): 1191–1194. doi.org/10.1001/jamaneurol. 2015.1616

18. Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, SmolyakovYuN, Tsybikov NN. Influence of «youth protein» GDF11 and «old age proteins» CCL11, GDF15, JAM-A on the state of cardiohemodynamic functions in women with essential hypertension. *Arterial'naya gipertenziya*. 2019; 25 (5): 527–539. doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539 (In Russian)

19. Corre J, Hebraud B, Bourin P. Concise review: growth differentiation factor 15 in pathology: a clinical role? *Stem Cells Transl Med*. 2013; 12: 946–952. doi.org/10.5966/sctm. 2013–0055

20. Corre J, Labat E, Espagnolle N, Hébraud B, Avet-Loiseau H, Rousse M. et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma. *Cancer Res*. 2012; 72: 1395–1406. doi.org/10.1158/0008–5472. CAN-11–0188

21. Eggers KM, Kempf T, Wallentin L, Wollert K, Lind L. Change in growth differentiation factor 15 concentrations over time independently predicts mortality in community-dwelling elderly individuals. *Clin Chem*. 2013; 59 (7): 1091–1098. doi.org/10.1373/clinchem. 2012.201210

22. Wiklund F, Bennet A, Magnusson P, Eriksson U, Lindmark F, Wu L. et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. *Aging Cell*. 2010; 9 (6): 1057–1064. doi.org/10.1111/j. 1474–9726.2010.00629. x

23. Levin GYa, Kudritskiy SYu, Izumrudov MR. Correlation of changes in haemorheology and microcirculation in diabetic foot syndrome. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2011; 10 (3): 44–48. doi.org/10.24884/1682-6655-2011-10-3-44-48. (In Russian)

24. Cifte M, Ertug H, Parlak M, Akcurin G, Kardelen F. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction. *Diab Vase Dis Res*. 2014; 11 (1): 19–25. doi.org/10.1177/1479164113508564

25. Vlasov TD, Petrishchev NN, Lazovskaya OA. Endothelial dysfunction. Do we understand this term correctly? *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020; 17 (2): 76–84. doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84. (In Russian)

26. Vorobieva EN, Schumacher GI, Khoreva MA, Osipova IV. Endothelial dysfunction is a key link in the pathogenesis of atherosclerosis. *Russian journal of cardiology*. 2010; 82 (2): 84–91. (In Russian)

27. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Gruzdeva OS. Dynamics of matrix metalloproteinases in local cold injury. *Acta biomedical scientifica*. 2019; 4 (5): 79–83. doi.org/10.29413/ABS. 2019–4.5.13. (In Russian)

28. International Committee of Medical Journal Editors. *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication*. 2011. Available from: http://www. icmje. org. [date of access: 01.09.2021]

29. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25 (3): 31–36. doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4

30. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; (1): 140–150. (In Russian)

31. Mudrov VA. Statistical analysis algorithms of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; (1):151–163. (In Russian)

32. Mudrov VA. Algorithms for performing data correlation analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020; 2: 177–190. (In Russian)

33. Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidative stress: a role in the development of cardiovascular pathology. *Creative cardiology*. 2013; 1: 14–22

34. Puzik SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and the progression of atherosclerosis. *Family medicine.* 2018; 76 (2): 69–74

Сведения об авторах

Дамдинов Руслан Иванович – ассистент кафедры анатомии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: ruslan75.ru@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6682-8359

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: shkg26@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3485-5176

Т***роицкая Наталья Игоревна*** – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: troicachita@mail. ru. http://orcid.org/0000-0002-8973-753X

Information about the authors

Ruslan I. Damdinov – Assistant of the Department of Anatomy with a course in Topographic Anatomy and Operative Surgery, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: ruslan75.ru@mail.ru. https://orcid.org/0000-0002-6682-8359

Konstantin G. Shapovalov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: shkg26@mail.ru. http://orcid.org/0000-0002-3485-5176

Natalia I. Troitskaya – Assistant of the Department of Hospital Surgery, Chita State Medical Academy. Address: 672090, Chita, Gorky St., 39a, Russia; e-mail: troicachita@mail. ru. http://orcid.org/0000-0002-8973-753X