ГЕНЕТИКА, ПРОТЕОМИКА И МЕТАБОЛОМИКА GENETICS, PROTEOMICS AND METABOLOMICS

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ МАРКЕРОВ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Троицкая Н.И.,
Шаповалов К.Г.,
Мудров В.А.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Троицкая Наталья Игоревна,
e-mail: troicachita@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить распространённость различных комбинаций полиморфных вариантов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при развитии синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы. У 198 больных неосложнённым сахарным диабетом и 199 больных с синдромом диабетической стопы методом полимеразной цепной реакции исследована частота полиморфных вариантов генов NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C (Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA-634C>G. С помощью бинарного логистического регрессионного анализа оценивались связь различных сочетаний полиморфизмов исследуемых генов с развитием диабетической стопы.

Результаты. При синдроме диабетической стопы наиболее значимый вклад вносит комбинация полиморфных вариантов генов ITGB3 1565T>C (Leu33Pro) и MTHFR 1298A>C. При развитии указанного осложнения сахарного диабета 2,1 раза чаще встречается сочетание полиморфизма 1565TC гена ITGB3 и полиморфизма 1298AA гена MTHFR. Ассоциация полиморфизма 1565TT гена ITGB3 и полиморфизма 1298AC гена MTHFR в 2 раза чаще встречается при сахарном диабете без развития осложнения.

Заключение. Сочетание полиморфизма 1565TC гена ITGB3 и полиморфизма 1298AA гена MTHFR сопряжено с риском развития диабетической стопы и повышает риск развития указанного осложнения в 2,4 раза. Наличие комбинации полиморфизмов 1565TT гена ITGB3 и полиморфизма 1298AC гена MTHFR чаще встречающейся при неосложнённом течении сахарного диабета, позволяет предположить её протективное действие в отношении развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, функция эндотелия, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Для цитирования: Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Анализ ассоциации полиморфизмов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с развитием синдрома диабетической стопы. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 18-26. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.2

Статья поступила: 07.03.2021

Статья принята: 12.03.2021

Статья опубликована: 12.10.2021

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES MARKERS FUNCTIONS OF ENDOTHELIUM AND VASCULAR-PLATE HEMOSTASIS WITH DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Troitskaya N.I.,
Shapovalov K.G.,
Mudrov V.A.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya I. Troitskaya,
e-mail: troicachita@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To study the prevalence of various combinations of polymorphic variants of genes markers of endothelial function and vascular-platelet hemostasis in the development of diabetic foot syndrome.

Materials and methods. In 198 patients with uncomplicated diabetes mellitus and 199 patients with diabetic foot syndrome, the frequency of polymorphic variants of the NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C (Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA-634C>G genes was studied. Using binary logistic regression analysis, the relationship of various combinations of polymorphisms of the studied genes with the development of diabetic foot was assessed.

Results. In diabetic foot syndrome, the most significant contribution is made by the combination of polymorphic variants of the ITGB3 1565T>C (Leu33Pro) and MTHFR 1298A>C genes. With the development of this complication of diabetes mellitus, a combination of the 1565 TC polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AA polymorphism of gene MTHFR is 2.1 times more common. The association of the 1565TT polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AC polymorphism of gene MTHFR is 2 times more common in diabetes mellitus without complications.

Conclusion. The combination of the 1565TC polymorphism of gene ITGB3 and the 1298AA polymorphism of gene MTHFR is associated with the risk of developing a diabetic foot and increases the risk of developing this complication by 2.4 times. The presence of a combination of the 1565TT polymorphisms of gene ITGB3 and the 1298AC polymorphism of gene MTHFR is more common in uncomplicated diabetes mellitus, which suggests its protective effect against the development of diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot, gene polymorphism, endothelial function, vascular-platelet hemostasis

For citation: Troitskaya N.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A. Analysis of the association of polymorphisms of genes markers functions of endothelium and vascular-plate hemostasis with development of diabetic foot syndrome. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(4): 18-26. doi: 10.29413/ABS.2021-6.4.2

Received: 07.03.2021
Accepted: 12.03.2021
Published: 12.10.2021

ВВЕДЕНИЕ

Синдром диабетической стопы является одним из самых частых осложнений сахарного диабета и развивается в 30–80 % случаев [1, 2]. По статистическим данным, в России в 2016 г. зарегистрировано 668,4 случая развития данного заболевания на 10 тысяч населения [3].

Социальная значимость синдрома диабетической стопы заключается в более частом выполнении ампутаций на разных уровнях у пациентов данной группы при развитии гнойно-некротического процесса, что приводит к стойкой потере трудоспособности и инвалидизации. Развитие гангрены на фоне данной патологии происходит в 7–11 случаях, смертность от неё достигает 20–30 % [4, 5]. Одним из немаловажных аспектов является высокая стоимость лечения этой группы пациентов. По данным литературы, прямые затраты на амбулаторное и стационарное лечение в 2017 г. составляли около 16 920 долларов США [6].

Диагностика синдрома диабетической стопы на стадии доклинических проявлений является актуальной проблемой современной медицины. Все использующиеся в настоящий момент методы направлены на подтверждение уже имеющихся патологических изменений стоп на фоне специфических изменений кожи, нервов, кровеносных сосудов, костей [2, 7]. Вместе с тем, сложным вопросом остаётся диагностика синдрома диабетической стопы на стадии доклинических проявлений. В эпоху активного развития превентивной медицины особое внимание уделяется изучению вклада различных генетических факторов в развитие данной патологии.

Одним из важнейших звеньев в патогенезе развития сосудистых осложнений, в том числе и синдрома диабетической стопы, является дисфункция эндотелия, выражающаяся дисбалансом факторов, вызывающих сужение и дилатацию сосудов, протромбогенных факторов, процессов пролиферации и ремоделирования [8]. Ведущую роль в развитии нарушения функции эндотелия играет дисбаланс выработки оксида азота и эндотелина 1 [9, 10]. Ген эндотелиальной NO-синтазы и ген эндотелина 1 относятся к генам, напрямую принимающим участие в регуляции функции эндотелия, наличие мутации в которых способствует развитию эндотелиальной дисфункции [11].

В развитии синдрома диабетической стопы немаловажную роль играют микро- и макроангиопатии, в патогенезе которых имеет значение повышенная агрегация тромбоцитов и усиление свёртываемости крови, гипергомоцистеинемия [12]. Существенный вклад в эти процессы вносят различные биологически-активные вещества, такие как факторы свёртываемости крови, тромбоцитарный рецептор к фибриногену, метилентетрагидрофолатредуктаза [13–16]. Наличие полиморфизма генов, кодирующих выработку данных веществ, может влиять на риск развития и тяжесть течения патологического процесса.

Развитие эндотелиальной дисфункции при синдроме диабетической стопы приводит к ремоделированию сосудов, повреждению их структуры и, как след-

ствие, к усугублению ангиопатий за счёт разнообразных эффектов веществ, вырабатываемых клетками эндотелия [17]. Существенный вклад в ремоделирование сосудистой стенки вносят такие вещества, как сосудистый эндотелиальный фактор роста А, матриксная металлопротеиназа 9, на содержание которых влияет экспрессия соответствующих генов, кодирующих уровень их продукции [18, 19].

Однако до сих пор не найдены достоверные критерии, играющие роль в определении риска развития синдрома диабетической стопы, в связи с чем, поиск новых методов раннего прогнозирования, основанных на комбинации полиморфных вариантов нескольких генов, является актуальной проблемой современной науки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить распространённость различных комбинаций полиморфных вариантов генов маркеров функции эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при развитии синдрома диабетической стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все пациенты, принявшие участие в научном исследовании, дали на это письменное добровольное информационное согласие, которое хранится у авторов статьи, а исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Проведение научной работы было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания № 74 от 06.11.2015).

Исследование выполнялось на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы (главный врач – Ф.Р. Чепцов) в период с 2016 по 2018 г. В клиническую группу вошли 199 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы, в группу сравнения были включены 198 больных сахарным диабетом.

Критериями включения являлись: установленный диагноз: сахарный диабет 2-го типа; возраст больных старше 40 и моложе 80 лет; наличие письменного информационного согласия. Критериями исключения из исследования являлись: возраст младше 40 и старше 80 лет, отсутствие нарушений углеводного обмена, декомпенсированная сердечно-сосудистая и дыхательная патология, органическое поражение центральной нервной системы, острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда в первые 6 месяцев после развития, тяжёлое нарушение функции печени и почек. Исследуемые были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз «Сахарный диабет» у всех пациентов был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утверждённых Минздравом России (2015, 2017 гг.) [20, 21]. Обращает на себя внимание тот факт,

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ БЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ И С УКАЗАННЫМ ОСЛОЖНЕНИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITHOUT DIABETIC FOOT AND WITH THE INDICATED COMPLICATION OF DIABETES MELLITUS

Показатель	Пациенты с неосложнённым течением сахарного диабета (n = 198)	Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)	p
Возраст, лет	66 (60; 70)	66 (61; 73)	0,322
Число мужчин, n (%)	68 (34,3)	63 (31,7)	0,570
Число женщин, n (%)	130 (65,7)	136 (68,3)	0,570
Стаж заболевания, лет	5,9 (5; 7,65)	10,0 (7,6; 11,9)	> 0,001
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	8,0 (7,4; 8,3)	8,7 (8,4; 9)	> 0,001
Диабетическая ангиоретинопатия, n (%)	75 (37,9)	89 (44,7)	0,154
Диабетическая нефропатия, n (%)	70 (35,3)	83 (41,9)	0,194

Примечание. n – количество обследованных; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

что исследуемые группы статистически значимо различались не только по стажу заболевания, но и по уровню гликированного гемоглобина (табл. 1).

Генотипирование исследуемых нами полиморфных вариантов генов проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Репид» производства ООО «ДНК-Технология» (Москва). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва) с использованием набора реактивов: NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, ITGB3 1565T>C(Leu33Pro), F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, MTHFR 1298A>C, VEGFA- 634C>G (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Москва) согласно инструкции производителя. Результаты исследования позволяли сделать 3 типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота. Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (директор института – профессор, д.м.н. Ю.А. Витковский).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [22]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счёт построения произвольной таблицы сопряжённости с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путём сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень статистической значимости p). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, ретроспективный анализ исследования, оценка

статистической значимости различий показателей проводилась за счёт определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Значение уровня двухсторонней статистической значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. На основании бинарного логистического регрессионного анализа оценивались связь различных сочетаний полиморфизмов исследуемых генов с развитием синдрома диабетической стопы. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования установлено, что распределение всех генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга, что сделало возможным сравнение их в клинических группах ($p > 0,05$).

По полученным данным, статистически значимых различий между полиморфизмами генов NOS 786C>T, END1 Lys198Asn, F5 1691G>A, F2 20210G>A, MMP9 8202A>G, VEGFA 634C>G нами не выявлено, в связи с чем можно предположить, что данные варианты полиморфизмов генов не вносят существенный вклад в развитие синдрома диабетической стопы. В таблице 2 представлены статистически значимые результаты исследования.

По нашим данным, выявлены статистически значимые различия между частотой полиморфных вариантов гена ITGB3 1565T>C. Распространённость нормального гомозиготного генотипа 1565TT гена ITGB3 при неосложнённом сахарном диабете была выше, чем при развитии диабетической стопы и составила 71,2 %. В то же время, при развитии диабетической стопы чаще, чем при са-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА ГЕНОТИПОВ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ
(DF = 2)

TABLE 2
THE FREQUENCY OF GENOTYPES IN THE STUDIED GROUPS
(DF = 2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом (n = 198)	Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)	χ^2	p	OR (95% ДИ)
NOS3 786C>T					
Генотип C/C	44,9 % (89/198)	43,7 % (87/199)	0,136	0,935	0,951 (0,64–1,414)
Генотип C/T	39,9 % (79/198)	41,7 % (83/199)			1,078 (0,722–1,609)
Генотип T/T	15,2 % (30/198)	14,6 % (29/199)			0,955 (0,549–1,661)
END1 Lys198Asn					
Генотип Lys/ Lys	61,6 % (122/198)	60,3 % (120/199)	0,177	0,916	0,946 (0,632–1,416)
ГенотипLys/ Ash	31,8 % (63/198)	33,7 % (67/199)			1,088 (0,715–1,654)
ГенотипAsh/ Ash	6,6 % (13/198)	6 %(12/199)			0,913 (0,406–2,054)
ITGB31565T>C (Leu33Pro)					
Генотип T/T	71,2 % (141/198)	60,3 % (120/199)	6,243	0,045	0,614 (0,404–0,933)
Генотип T/C	28,3 % (56/198)	37,7 % (75/199)			1,534 (1,006–2,338)
Генотип C/C	0,5 % (1/198)	2 %(4/199)			4,041 (0,448–36,48)
F5 1691G>A					
Генотип G/G	96 % (190/198)	94 % (187/199)	0,821	0,365	0,656 (0,262–1,642)
Генотип G/A	4 % (8/198)	6 %(12/199)			1,524 (0,609–3,813)
Генотип A/A	0	0			–
F220210 G>A					
Генотип G/G	97 % (192/198)	95,5 % (190/199)	0,608	0,436	0,66 (0,23–1,89)
Генотип G/A	3 % (6/198)	4,5 %(9/199)			1,516 (0,529–4,342)
Генотип A/A	0	0			–
MMP9 8202 A>G					
Генотип A/A	35,4 % (70/198)	30,1 % (60/199)	3,238	0,199	0,789 (0,519–1,202)
Генотип A/G	35,8 % (71/198)	32,7 % (65/199)			0,868 (0,573–1,314)
Генотип G/G	28,8 % (57/198)	37,2 % (74/199)			1,464 (0,961–2,231)
MTHFR1298 A>C					
Генотип A/A	41,4 % (82/198)	52,8 % (103/199)	11,55	0,004	1,439 (0,966–2,145)
Генотип A/C	45,4 % (90/198)	29,1 % (58/199)			0,494 (0,326–0,747)
Генотип C/C	13,1 % (26/198)	19,9 % (38/199)			1,561 (0,907–2,688)
VEGFA634 C>G					
Генотип G/G	56,6 % (112/198)	59,8 % (119/199)	1,023	0,6	1,142 (0,766–1,702)
Генотип G/C	34,3 % (68/198)	33,7 % (67/199)			0,97 (0,641–1,47)
Генотип C/C	9,1 % (18/198)	6,5 % (13/199)			0,699 (0,333–1,468)

Примечание. n – количество обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR – odds ratio (отношение шансов); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал OR; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

харном диабете без осложнений встречался гетерозиготный генотип 1565TC гена *ITGB3* (37,7 и 28,3 % соответственно; $\chi^2 = 6,243$, $p = 0,045$). Нами выявлено, что риск развития диабетической стопы при данном варианте генотипа в 1,5 раза выше, чем при других полиморфизмах данного гена (OR = 1,534; 95% ДИ: 1,006–2,338; $p < 0,05$). По частоте встречаемости мутантного гомозиготного генотипа 1565TT гена *ITGB3* статистически значимых различий между группами не выявлено.

Исследование полиморфизма MTHFR 1298 A>C выявило, что гомозиготный генотип 1298 AA гена *MTHFR* определялся у 41,4 % пациентов с сахарным диабетом без осложнений и у 52,8 % больных с диабетической стопой. Вместе с тем гетерозиготный генотип 1298 AC гена *MTHFR* чаще выявлялся в группе с неосложнённым сахарным диабетом, чем в группе с развитием диабетической стопы (45,4 и 29,1 %), что является статистически значимым ($\chi^2 = 11,55$; $p = 0,004$). Мутантный гомозиготный генотип 1298 CC гена *MTHFR* определялся в 13,3 % при сахарном диабете и 19,9 % при синдроме диабетической стопы.

В соответствии с результатами полученных данных, нами были проанализированы различные варианты со-

четания полиморфизмов исследованных генов. Установлено, что наиболее значимый вклад в развитие синдрома диабетической стопы вносит комбинация полиморфных вариантов генов *ITGB3* 1565T>C (Leu33Pro) и *MTHFR* 1298A>C. Далее нами проанализированы варианты сочетания полиморфизмов данных генов у обследованных пациентов в зависимости от развития синдрома диабетической стопы (табл. 3).

В ходе исследования установлено, что сочетание полиморфных вариантов генов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298AA в обследованных группах статистически значимо не отличается и выявлено у 31,3 % больных сахарным диабетом и 31,3 % пациентов с синдромом диабетической стопы.

Комбинация генотипов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298AC при синдроме диабетической стопы встречалась в 2 раза реже, чем при неосложнённом сахарном диабете, и составила 15,1 и 31,8 % соответственно ($\chi^2 = 15,51$; $p < 0,001$). Вместе с тем, нами не выявлено ассоциации данного сочетания полиморфных вариантов генов с риском развития синдрома диабетической стопы.

Распространённость сочетания генотипов *ITGB3* 1565TT, *MTHFR* 1298CC в группах обследованных боль-

ТАБЛИЦА 3
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ СОЧЕТАНИЙ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ITGB3* 1565T>C (LEU33PRO) И *MTHFR* 1298A>C ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

TABLE 3
THE PREVALENCE OF COMBINATIONS OF POLYMORPHIC GENE VARIANTS OF THE *ITGB3* 1565T>C (LEU33PRO) AND *MTHFR* 1298A>C GENES WITH DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

Сочетание полиморфизмов генов	Пациенты с сахарным диабетом (n = 198)		Пациенты с синдромом диабетической стопы (n = 199)		χ^2	p	OR (95% ДИ)
	n/N	%	n/N	%			
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298AA	62/198	31,3	62/199	31,1	0,001	0,974	0,993 (0,649–1,518)
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298AC	63/198	31,8	30/199	15,1	15,51	< 0,001	0,38 (0,233–0,621)
<i>ITGB3</i> 1565TT, <i>MTHFR</i> 1298CC	15/198	7,6	25/199	12,6	2,724	0,099	1,753 (0,894–3,434)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298AA	19/198	9,6	41/199	20,6	9,373	0,003	2,445 (1,363–4,386)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298AC	26/198	13,1	25/199	12,6	0,029	0,866	0,95 (0,528–1,711)
<i>ITGB3</i> 1565TC, <i>MTHFR</i> 1298CC	11/198	5,6	12/199	6	0,052	0,821	1,091 (0,47–2,534)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298AA	1/198	0,5	1/199	0,5	0	0,998	0,995 (0,062–16,019)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298AC	1/198	0,5	2/199	1	0,331	0,566	0,497 (0,045–5,531)
<i>ITGB3</i> 1565CC, <i>MTHFR</i> 1298CC	–	–	1/199	0,5	–	–	–

Примечание. n – количество обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR – odds ratio (отношение шансов); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал OR; p – уровень статистической значимости между группами. Жирным шрифтом выделены статистически значимые результаты.

ных существенно не отличалась и составила 7,6 и 12,6 % соответственно.

По полученным нами данным, при синдроме диабетической стопы комбинация генетических полиморфизмов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AA встречалась в 2,1 раза чаще, чем при неосложнённом течении сахарного диабета и составила 20,6 и 9,6 % соответственно ($\chi^2 = 9,373$; $p = 0,003$). Нами выявлено, что риск развития синдрома диабетической стопы при данном сочетании полиморфизмов генов в 2,4 раза выше, чем при других вариантах комбинации генотипов генов ITGB3 1565T>C и MTHFR 1298A>C (OR = 2,445; 95% ДИ: 1,363–4,386).

Сочетание полиморфизмов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AC при неосложнённом течении сахарного диабета отмечалось в 13,1 %, при диабетической стопе – в 12,6 % случаев. Статистически значимых отличий встречаемости комбинации полиморфизмов между группами выявлено не было.

Распространённость сочетания генотипов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298CC существенно не отличалась в группах обследованных больных и составила 5,6 и 6 % соответственно.

По полученным нами данным, редко встречающимися вариантами комбинации полиморфных вариантов генов являлись ITGB3 1565CC, MTHFR 1298AA и ITGB3 1565CC, MTHFR 1298AC. При неосложнённом течении сахарного диабета данные варианты сочетания генотипов встречались в 0,5 % случаев, при развитии диабетической стопы – в 0,5 и 1,0 % соответственно.

Вариант комбинации полиморфных вариантов генов ITGB3 1565CC, MTHFR 1298CC в группе больных сахарным диабетом нами выявлен не был, у пациентов с синдромом диабетической стопы отмечался в 0,5 % случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с широкой распространённостью мультифакториальных заболеваний и их существенной социальной значимостью актуальным является проведение исследований, посвящённых изучению вклада генов-кандидатов в развитие данной группы патологии. Учитывая, что отдельные генетические факторы вносят лишь небольшой вклад в развитие болезней, комплексная оценка сочетания полиморфизмов генов приобретает особую значимость.

В работе D.S. Pinherio и соавт. (2019) проанализирована ассоциация полиморфизма I/G гена ACE и полиморфизма G8790A гена ACE2 при артериальной гипертензии. По результатам исследований установлено, что носительство комбинации полиморфизмов DD/G генов ACE и ACE2 у женщин в 3 раза повышает риск развития системной артериальной гипертензии, выявила статистически значимую связь для носителей, у которых был 3-кратный повышенный риск развития SAH ($p = 0,03$) [23].

В исследованиях R. Rattanatham и соавт. (2021) изучена комбинация полиморфизмов генов TCF7L2 и KCNQ1 с микро- и макрососудистыми осложнениями при са-

харном диабете 2-го типа. По полученным данным, варианты гена TCF7L2 rs290487-T, KCNQ1 rs2237892-C и KCNQ1 rs2237897-C были связаны с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа. У вариантов генов TCF7L2 rs7903146-C, TCF7L2 rs290487-C, KCNQ1 rs2237892-T и KCNQ1 rs2237897-T была выявлена связь с артериальной гипертензией. У вариантов генов TCF7L2 rs7903146-C, KCNQ1 rs2237892-C и KCNQ1 rs2237897-T была обнаружена существенная связь с развитием ишемической болезни сердца [24].

Получение сведений о геномных взаимоотношениях при мультифакторных заболеваниях ложатся в основу для большей области медицинских исследований, проливающих свет на природу данной группы патологии. Оценка комплексных особенностей индивида позволяет более полно оценивать их взаимосвязь с патогенезом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обобщая полученные в ходе исследования данные, установлено, что сочетание 1565TC полиморфных вариантов гена, кодирующего тромбоцитарный рецептор фибриногена и 1298AA гена, кодирующего фермент метилентетрагидрофолатредуктазу, в 2,1 раза чаще встречается при развитии синдрома диабетической стопы, чем при неосложнённом течении сахарного диабета. Наличие данной комбинации генотипов сопряжено с риском развития диабетической стопы. При наличии сочетания генотипов ITGB3 1565TC, MTHFR 1298AA риск развития выше указанного осложнения возрастает в 2,4 раза, чем при наличии других комбинаций полиморфизмов генов ITGB3 1565T>C и MTHFR 1298A>C. Вместе с тем, комбинация генотипов ITGB3 1565TT, MTHFR 1298AC в 2 раза чаще встречается при неосложнённом течении сахарного диабета, что позволяет предположить её протективное действие при развитии синдрома диабетической стопы.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the US. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 936-942. doi: 10.2337/dc16-2189
2. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. *The diabetic foot. Medical and surgical management. Fourth Edition*. Humana Press; 2018.
3. 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

4. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6): 917. doi: 10.3390/ijms17060917
5. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019; 36(3): 355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002
6. Lo ZJ, Surendra NK, Saxena A, Car J. Clinical and economic burden of diabetic foot ulcers: A 5-year longitudinal multi-ethnic cohort study from the tropics. *Int Wound J*. 2021; 18(3): 375-386. doi: 10.1111/iwj.13540
7. Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Molines-Barroso R, Álvaro-Afonso F, García-Álvarez Y. Advantages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018; 146: 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.018
8. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 2968. doi: 10.3390/ijms19102968
9. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97: 423-428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.122
10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90
11. 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 перенесённого ишемического инфаркта головного мозга. *Журнал ГрГМУ*. 2018; 16(6): 721-729. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729
12. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 2021; 35(3): 107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834
13. Gatot D, Lindarto D, Mardia AI. Incidence of deep vein thrombosis in patients with diabetic foot ulcers. *Bali Med*. 2019; 8(2): 642-645. doi: 10.15562/bmj.v%vi%vi.1048
14. Oo AM, Lwin OM, Kanneppady SS, Kanneppady SK. Oxidative stress marker and fibrinogen level as indicators of severity of diabetic foot ulcer. *J Health Allied Sci NU*. 2017; 7(04): 031-036. doi: 10.1055/s-0040-1708733
15. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Ibrahim H, Akremi I, Sayeh A, Jaidane A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (C677T and A1298C) polymorphisms and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2017. 41(4): 366-371. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.11.007
16. Baszczuk A, Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014; 68: 579-589. doi: 10.5604/17322693.1102340
17. Серебренников Р.В., Гришина И.Ф., Лягаева А.Г. Ремоделирование сосудистой стенки и эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией и дефицитом массы тела. *Уральский медицинский журнал*. 2016; 11(144): 67-73.
18. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine*. 2018; 106: 29-34. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.003
19. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорян О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015; 18(15): 1-112. doi: 10.14341/DM7078
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., Викулова О.К., Гагик Р.Г., Кураева Т.Л., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2017; 20(15): 1-121. doi: 10.14341/DM2017158
21. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (Сампл)». *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2014; 1(15): 11-16.
22. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013; 12(3): 199-204. doi: 10.1177/1534734613493289
23. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCV, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS one*. 2019; 14(8): e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
24. Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U, Sawanyawisuth K, Intharaphet P, et al. Association of combined TCF7L2 and KCNQ1 gene polymorphisms with diabetic micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2021; 45(4): 578-593. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

REFERENCES

1. Skrepnek GH, Mills JL, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the US. *Diabetes Care*. 2017; 40(7): 936-942. doi: 10.2337/dc16-2189
2. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. The diabetic foot. Medical and surgical management. Fourth Edition. *Humana Press*; 2018.
3. Galstyan GR, Vikulova OK, Isakov MA, Zheleznyakova AV, Serkov AA, Egorova DN, et al. Epidemiology of the syndrome of diabetic foot and amputations of the lower extremities in the Russian Federation according to the Federal Register of Patients with Diabetes (2013-2016). *Diabetes Mellitus*. 2018; 21(3): 170-177. (In Russ.). doi: 10.14341/DM9688
4. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(6): 917. doi: 10.3390/ijms17060917
5. Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic foot syndrome in the twenty-first century. *Clin Podiatr Med Surg*. 2019; 36(3): 355-359. doi: 10.1016/j.cpm.2019.02.002
6. Lo ZJ, Surendra NK, Saxena A, Car J. Clinical and economic burden of diabetic foot ulcers: A 5-year longitudinal multi-ethnic cohort study from the tropics. *Int Wound J*. 2021; 18(3): 375-386. doi: 10.1111/iwj.13540
7. Sanz-Corbalán I, Lázaro-Martínez JL, García-Morales E, Molines-Barroso R, Álvaro-Afonso F, García-Álvarez Y. Advan-

tages of early diagnosis of diabetic neuropathy in the prevention of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 146: 148-154. doi: 10.1016/j.diabres.2017.12.018

8. Carrizzo A, Izzo C, Olivetti M, Alfano A, Virtuoso N, Capunzo M, et al. The main determinants of diabetes mellitus vascular complications: Endothelial dysfunction and platelet hyperaggregation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(10): 2968. doi: 10.3390/ijms19102968

9. Chen JY, Ye ZX, Wang XF, Chang J, Yang MW, Zhong HH, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018; 97: 423-428. doi: 10.1016/j.biopha.2017.10.122

10. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-540. doi: 10.1007/5584_2016_90

11. Kindaleva OG, Pronko TP, Stepuro TL. The relationship of the polymorphism of endothelial NO-synthase genes (G894T, T786C) and endothelin-1 gene (G5665T) with the effectiveness of therapy in patients with arterial hypertension after suffering ischemic cerebral infarction. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2018; 16(6): 721-729. (In Russ.). doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-721-729

12. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Dragović S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications.* 2021; 35(3): 107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834

13. Gatot D, Lindarto D, Mardia AI. Incidence of deep vein thrombosis in patients with diabetic foot ulcers. *Bali Med.* 2019; 8(2): 642-645. doi: 10.15562/bmj.v%vi%1048

14. Oo AM, Lwin OM, Kanneppady SS, Kanneppady SK. Oxidative stress marker and fibrinogen level as indicators of severity of diabetic foot ulcer. *J Health Allied Sci NU.* 2017; 7(04): 031-036. doi: 10.1055/s-0040-1708733

15. Fekih-Mrissa N, Mrad M, Ibrahim H, Akremi I, Sayeh A, Jaidane A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) (C677T and A1298C) polymorphisms and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Can J Diabetes.* 2017. 41(4): 366-371. doi: 10.1016/j.jcjd.2016.11.007

16. Baszczuk A, Kopczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 579-589. doi: 10.5604/17322693.1102340

17. Serebrennikov RV, Grishina IF, Lyagaeva AG. Vascular wall remodeling and endothelial function in patients with arterial hypertension and body mass deficiency. *Ural Medical Journal.* 2016; 11(144):67-73. (In Russ.)

18. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. *Cytokine.* 2018; 106: 29-34. doi: 10.1016/j.cyto.2018.03.003

19. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. (7th edition). *Diabetes mellitus.* 2015; 18(15): 1-112. (In Russ.). doi: 10.14341/DM7078

20. Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AY, Vikulova OK, Gagik RG, Kuraeva TL, et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. (8th edition). *Diabetes mellitus.* 2017; 20(15): 1-121. (In Russ.). doi: 10.14341/DM2017158

21. Lang T, Altman D. Fundamentals of the description of statistical analysis in articles published in biomedical journals. Manual "Statistical analysis and methods in the published literature (Sample)". *Medical Technologies. Rating and selection.* 2014; 1(15): 11-16. (In Russ.)

22. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds.* 2013; 12(3): 199-204. doi: 10.1177/1534734613493289

23. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCV, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS one.* 2019; 14(8): e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248

24. Rattanatham R, Settasatian N, Komanasin N, Kukongviriyapan U, Sawanyawisuth K, Intharaphet P, et al. Association of combined TCF7L2 and KCNQ1 gene polymorphisms with diabetic micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J.* 2021; 45(4): 578-593. doi: 10.4093/dmj.2020.0101

Сведения об авторах

Троицкая Наталья Игоревна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: troicachita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

Шоповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Information about the authors

Natalia I. Troitskaya – Cand. Sc. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Advanced Level Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: troicachita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine and Dentistry, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>