

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38

Н. И. ТРОИЦКАЯ, К. Г. ШАПОВАЛОВ, В. А. МУДРОВ

О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а

E-mail: troicachita@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.20; принята к печати 17.08.20

Резюме

Введение. Сахарный диабет является одним из самых распространенных заболеваний в мире. У 4–25 % больных этой патологией развивается синдром диабетической стопы, приводящий к выполнению большого числа ампутаций, сопровождающихся послеоперационной летальностью. **Цель** – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете. **Материалы и методы.** У 198 человек с неосложненным сахарным диабетом и 199 человек с диабетической стопой исследовали полиморфизмы 634 C>G гена VEGFA и 8202 A>G гена MMP9 методом полимеразной цепной реакции. У 30 человек из каждой группы, сопоставимых по частоте указанных полиморфизмов генов, изучали содержание эндотелина 1, NO₂ и NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9 и состояние микроциркуляции в трех точках методом лазерной доплеровской флоуметрии. **Результаты.** Частота полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G в группах больных не отличалась. При диабетической стопе зарегистрировано снижение в трех точках показателя общей перфузии в 1,4, 1,8 и 1,5 раза. В точке на предплечье при диабетической стопе выявлено снижение временной изменчивости перфузии в 1,6 раза, в точке тыле и первом пальце стопы – снижение коэффициента вариации в 1,7 и 1,5 раза. В пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не было выявлено различий уровня эндотелина-1, NO₂ и NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9. **Заключение.** Полиморфизмы генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G при различных вариантах течения сахарного диабета коррелируют с показателями общего состояния микроциркуляторного русла. Параллелизм изменений содержания эндотелина 1, MMP 9 и полиморфных вариантов гена MMP9 8202 A>G свидетельствует о глубоком ремоделировании сосудистого русла, что может являться значимым звеном патогенеза развития осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая стопы, полиморфизм генов, микроциркуляторное русло, лазерная доплеровская флоуметрия, маркеры дисфункции эндотелия

Для цитирования: Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г., Мудров В. А. О взаимосвязи полиморфизмов генов VEGFA 634C>G и MMP9 8202A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020;19(4):29–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38.

UDC 616.379-008.64

DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38

N. I. TROITSKAYA, K. G. SHAPOVALOV, V. A. MUDROV

About relationship of polymorphisms of the VEGFA 634C>G and MMP9 8202A>G genes with endothelial dysfunction markers and state of the microvasculature in diabetes mellitus

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

39, Gor'kogo str., Chita, Russia, 672000

E-mail: troicachita@mail.ru

Received 01.06.20; accepted 17.08.20

Summary

Introduction. Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world. In 4–25 % of patients with this pathology, diabetic foot syndrome develops, leading to a large number of amputations accompanied by postoperative mortality. **Aim.** To assess the relationship of polymorphisms of the VEGFA 634 C>G and MMP9 8202 A>G genes with markers of endothelial dysfunction and state of the microvasculature in diabetes mellitus. **Materials and methods.** In 198 people with uncomplicated diabetes mellitus and 199 people with diabetic feet, polymorphisms 634 C>G of the VEGFA gene and 8202 A>G of the MMP9 gene were studied by polymerase chain reaction. The content of endothelin 1, NO₂ and NO₂⁻/NO₃⁻, MMP 9 and state of microcirculation at three points were studied by laser Doppler flowmetry in 30 people from each group, comparable in frequency of the indicated gene polymorphisms. **Results.** The frequency of polymorphisms of genes VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G did

not differ in the groups of patients. In diabetic feet, a decrease in the total perfusion index by 1.4, 1.8 and 1.5 times was recorded at three points. At a point on the forearm with a diabetic foot, a 1.6-fold decrease in the temporal variability of perfusion was revealed; at the dorsum and first toe of the foot, a decrease in the coefficient of variation by 1.7 and 1.5 times was revealed. In patients with different variants of the course of diabetes mellitus, there were no differences in the levels of endothelin-1, NO₂ and NO₂⁻ / NO₃⁻, MMP 9. *Conclusion.* Polymorphisms of the VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G genes in different variants of the course of diabetes mellitus correlate with indicators of general state of the microvasculature. The parallelism of changes in the content of endothelin 1, MMP 9 and polymorphic variants of the MMP9 8202 A>G gene indicates a deep remodeling of the vasculature, which may be an important link in the pathogenesis of the development of complications of diabetes mellitus.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic foot, gene polymorphism, microvasculature, laser Doppler flowmetry, markers of endothelial dysfunction*

For citation: Troitskaya N. I., Shapovalov K. G., Mudrov V. A. About relationship of polymorphisms of the VEGFA 634C>G and MMP9 8202A>G genes with endothelial dysfunction markers and state of the microvasculature in diabetes mellitus. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2020;19(4):29–38. Doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-29-38.

Введение

Сахарный диабет является одним из заболеваний, темпы роста которого за последние десятилетия приобрели масштаб мировой эпидемии [1, 2]. По данным Международной диабетической федерации (IDF), в 2015 г. число больных данной патологией составило 415 млн, к 2040 г. их число значительно увеличится и составит 642 млн [1]. Развитие синдрома диабетической стопы, являющегося одним из осложнений сахарного диабета, отмечается у 4–25 % больных [3]. При этом риск развития гангрены в данной группе пациентов в 20 раз выше, чем в популяции в целом [4]. Проведение высоких ампутаций у таких больных часто сопровождается развитием осложнений (до 37 %) и высокой послеоперационной летальностью – 9–23 % [3].

В патогенезе развития синдрома диабетической стопы важная роль принадлежит нарушению функции эндотелия. При развитии эндотелиальной дисфункции происходит ряд процессов, таких как снижение выработки оксида азота, преобладание местных вазоактивных веществ, повышение выделения эндотелиальных факторов роста, матриксных металлопротеиназ, приводящих к ремоделированию сосудов, повреждению их структуры и, как следствие, к развитию и усугублению ангиопатий [5]. На степень активности биологически активных веществ существенное влияние оказывает уровень экспрессии генов, кодирующих их выработку.

По данным литературы [6, 7], полиморфные варианты гена VEGFA, кодирующего выработку сосудистого эндотелиального фактора роста А, участвующего в процессе ремоделирования сосудистой стенки, ассоциированы с развитием сахарного диабета, при этом данных о связи данного гена с развитием синдрома диабетической стопы нет. По данным K. Singh et al. [8], полиморфный локус гена MMP9 1562 C>T, при котором отмечается повышение уровня в кровотоке матриксной металлопротеиназы 9, участвующей в процессе ангиогенеза и регулирующей деятельность ростовых факторов, ассоциирован с развитием синдрома диабетической стопы. Вместе с тем данных о взаимосвязи полиморфного локуса 8202 A>G гена MMP9 на развитие диабетической стопы нами не найдено. В связи с вышеизложенным, изучение роли генетических компонентов в развитии синдрома диабетической стопы, их влияния на выработку активных соедине-

ний и механизмов взаимодействия с ними позволит улучшить понимание патогенеза развития синдрома диабетической стопы.

Цель работы – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с маркерами дисфункции эндотелия и состоянием микроциркуляторного русла при сахарном диабете.

Материалы и методы исследования

Научная работа выполнялась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы в период с 2016 по 2018 г. В клинические группы вошли 199 пациентов со нейроишемической формой синдрома диабетической стопы и 198 больных неосложненным сахарным диабетом. Критериями включения являлись наличие сахарного диабета II типа, возраст больных от 50 до 75 лет, у пациентов с диабетической стопой – наличие язв и участков некроза на стопах.

Диагноз «Сахарный диабет» у всех больных был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденных Минздравом России (2015, 2017 г.) [9, 10]. Исследование включало в себя три этапа: 1-й этап – определение полиморфизмов 634 C>G гена VEGFA и 8202 A>G гена MMP9 в клинических группах больных; 2-й этап – исследование состояния микроциркуляторного русла, маркеров дисфункции эндотелия у 30 больных с неосложненным течением сахарного диабета и 30 пациентов с развитием синдрома диабетической стопы, сопоставимых по частоте распределения полиморфизмов гена VEGFA 634 C>G и гена MMP9 8202 A>G с полученными ранее данными; 3-й этап – оценка взаимосвязи между полиморфизмами исследуемых генов и показателями микроциркуляции, маркерами дисфункции эндотелия в группах больных.

Генотипирование исследуемых полиморфизмов проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Рапид» 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: VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G (ООО Научно-производственная фирма

Частота генотипов полиморфизмов генов в исследуемых группах (df=2)

Table 1

The frequency of genotypes of gene polymorphisms in the studied groups (df=2)

Генотип	Пациенты с СД, n=198	Пациенты с СДС, n=199	χ^2	p	RR (95 % CI)
VEGFA 634 C G					
C/C	9,1 % (18/198)	6,5 % (13/199)	1,023	0,6	0,699 (0,333 – 1,468)
C/G	34,3 % (68/198)	33,7 % (67/199)			0,97 (0,641 – 1,47)
G/G	56,6 % (112/198)	59,8 % (119/199)			1,142 (0,766–1,702)
MMP9 8202 A G					
A/A	35,4 % (70/198)	30,1 % (60/199)	3,238	0,199	0,789 (0,519 – 1,202)
A/G	35,8 % (71/198)	32,7 % (65/199)			0,868 (0,573 – 1,314)
G/G	28,8 % (57/198)	37,2 % (74/199)			1,464 (0,961 – 2,231)

Примечание: n – число обследованных; χ^2 – хи-квадрат; OR– oddsratio (отношение шансов); 95 % CI– 95 %-й доверительный интервал OR; p – уровень значимости между группами.

«Литех», Москва) согласно инструкции производителя. Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Исследование маркеров дисфункции эндотелия проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания). В сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1-21); нитрита (NO_2^-), нитрата (NO_3^-) и общего нитрита ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) с помощью реактивов фирмы RnDSystems (США), содержание матриксной металлопротеиназы 9 (MMP 9) – с использованием наборов фирмы BenderMedSystems (Австрия). Количественное содержание эндотелина-1 выражали в фмоль/л, нитрита, нитрата и общего нитрита – в мкмоль/л, матриксной металлопротеиназы 9 – в нг/мл. Исследования проводились в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Обследование проводили с соблюдением стандартных условий для методики лазерной доплеровской флоуметрии. Исследование системной микроциркуляции осуществляли в точке на нижней трети предплечья, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой кости, локальной микроциркуляции – в точках на тыле стопы в 1-м межплюсневом промежутке и на подошвенной поверхности I пальца стопы. Оценивали следующие показатели: показатель микроциркуляции (M), среднее квадратичное отклонение от среднего арифметического значения M (σ), коэффициент вариации (Kv). Перечисленные показатели измеряли в перфузионных или относительных единицах (пф. ед., отн. ед.). С помощью амплитудно-частотного анализа определяли индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ), нейрогенный тонус (НТ), миогенный тонус (МТ), показатель шунтирования (ПШ).

При проведении статистического анализа руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей. Оценка статистической значимости различий показателей исследования 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, проспективный анализ исследования, оценку значимости различий показателей проводили за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95 %-го доверительного интервала (95 % CI). Значение уровня двухсторонней значимости $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек, оценку нормальности распределения факторов регуляции сосудистого тонуса, показателей микроциркуляции проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Критерий Шапиро – Уилка в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает наибольшей мощностью по сравнению с альтернативными критериями. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25 %; 75 %)). Для описания наблюдаемых тенденций при сравнении групп попарно использован критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p. Статистически значимые отличия считались при $p < 0,05$. Для определения степени параллелизма между полиморфизмами генов NOS 786C>T, END1 Lys198Ashc факторами регуляции сосудистого тонуса выполнялся корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (ρ),

Показатели микроциркуляции при различных вариантах течения сахарного диабета (Me (25-й; 75-й))

Table 2

Microcirculation indicators for various variants of the course of diabetes mellitus (Me (25th; 75th))

Показатель	1-я группа – сахарный диабет без диабетической стопы (n=30)	2-я группа – сахарный диабет с диабетической стопой (n=30)	Критерий Манна – Уитни
<i>Точка на нижней трети предплечья</i>			
М, пф. ед.	4,9 (3,69; 5,77)	3,59 (2,88; 5,01)	p= 0,031
σ, пф. ед.	1,13 (0,74; 1,47)	0,73 (0,61; 0,97)	p= 0,001
Кv, %	23,48 (14,57; 33,99)	21,1 (14,8; 34,2)	p=0,637
ИЭМ	1,24 (1,04; 1,58)	1,43 (1,2; 1,7)	p= 0,053
МТ	2,44 (2,03; 3,27)	2,57 (2,12; 3,01)	p =0,976
НТ	2,15 (1,89; 2,72)	2,18 (1,93; 2,56)	p =0,767
ПШ	1,14 (0,92; 1,39)	1,12 (0,96; 1,33)	p =0,891
<i>Точка на тыле стопы в 1-м межплюсневом промежутке</i>			
М, пф. ед.	3,52 (2,36; 4,23)	1,94 (1,45; 2,88)	p=0,003
σ, пф. ед.	0,72 (0,45; 1,16)	0,85 (0,41; 1,12)	p =0,938
Кv, %	20,51 (15,69; 32,75)	34,3 (23,61; 62,82)	p=0,020
ИЭМ	1,28 (1,06; 1,62)	1,33 (0,98; 1,6)	p=0,677
МТ	2,4 (2,04; 2,8)	2,39 (2,05; 2,93)	p=0,964
НТ	2,27 (1,88; 2,53)	2,21 (1,8; 2,63)	p=0,734
ПШ	1,06 (0,96; 1,25)	1,01 (0,92; 1,2)	p=0,660
<i>Точка на подошвенной поверхности I пальца стопы</i>			
М, пф. ед.	3,66 (2,79; 4,57)	2,46 (1,94; 3,4)	p=0,004
σ, пф. ед.	1,11 (0,65; 1,58)	1,08 (0,7; 1,7)	p=0,633
Кv, %	26,62 (16,77; 54,42)	41,36 (26,58; 54,53)	p=0,007
ИЭМ	1,31 (0,95; 1,59)	1,29 (1,09; 1,7)	p=0,695
МТ	2,12 (2,0; 2,35)	2,3 (2,02; 2,6)	p=0,272
НТ	1,95 (1,8; 2,4)	2,13 (1,79; 2,45)	p=0,705
ПШ	1,05 (0,94; 1,26)	1,09 (1,0; 1,18)	p=0,701

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами; полужирным шрифтом выделены значимые результаты.

его доверительного интервала (95 % CI). Сила связи и ее направление определялись по шкале Чеддока. Значение уровня $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

Результаты исследования и их обсуждение

Исследованные нами в ходе первого этапа работы полиморфизмы генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G соответствовали равновесию Харди – Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в клинических группах.

Полученные результаты приведены в табл. 1.

Ключевыми звеньями патогенеза многих патологических процессов являются развитие воспаления и пролиферации в сосудистой стенке, контролируемые различными полиморфными генами, среди которых значительный вклад несут гены факторов роста. Одним из основных ангиогенных факторов считается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [11]. Ген

VEGFA находится на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами [12]. Семейство VEGF представлено пятью основными представителями, из которых для роста кровеносных сосудов наиболее значим VEGFA, влияющий на ангиогенез через воздействие на клетки эндотелия сосудов и активацию других сосудистых факторов роста [11].

По полученным в результате исследования данным, статистически значимых различий по распространенности генотипов VEGFA 634 C>G не выявлено. Гомозиготный генотип 634 CC гена VEGFA у пациентов с неосложненным сахарным диабетом встречался в 9,1 %, при развитии синдрома диабетической стопы – в 6,5 %. Гетерозиготный вариант генотипа 634 CG гена VEGFA определялся в 34,3 % в первой группе и 33,7 % во второй группе. Гомозиготный генотип 634 GG гена VEGFA при неосложненном сахарном диабете составил 56,6 %, при развитии синдрома диабетической стопы – 59,8 %. Ассоциативной связи полиморфных

Показатели маркеров дисфункции эндотелия при различных вариантах течения сахарного диабета
(Ме (25-й; 75-й))

Table 3

Indicators of markers of endothelial dysfunction in various variants of the course of diabetes mellitus
(Me (25th; 75th))

Показатель	1-я группа – сахарный диабет без диабетической стопы (n=30)	2-я группа – сахарный диабет с диабетической стопой (n=30)	Критерий Манна – Уитни
Эндотелин (1-21), фмоль/л	1,02 (0,63; 1,82)	0,99 (0,7; 1,45)	0,668
NO ₂ , мкмоль/л	11,9 (9,1; 14,25)	11,23 (9,99; 13,3)	0,617
NO ₃ , мкмоль/л	5,89 (4,31; 9,2)	6,33 (4,08; 10,83)	0,367
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ мкмоль/л	17,38 (15,83; 19,32)	16,94 (15,75; 19,02)	0,194
ММР 9, нг/мл	465,4 (319,1 – 844,35)	478,7 (279,3 – 691,5)	0,567

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами.

вариантов гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы нами выявлено не было.

Матриксная металлопротеиназа 9 относится к группе желатиназ и обладает эластолитической активностью [13]. Данный фермент принимает активное участие в последних этапах каскада реакций по разрушению внеклеточного матрикса, в процессах ангиогенеза [14]. Изменение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы, может приводить к нарушению баланса между синтезом и деградацией внутриклеточного матрикса, что влечет за собой снижение способности сосудистой стенки к ремоделированию [15].

По данным нашего исследования, у пациентов сравниваемых групп не было выявлено статистически значимых отличий в распространенности генотипов 8202 AA, 8202 AG и 8202 GG гена MMP9. Среди пациентов с сахарным диабетом гомозиготный генотип MMP9 8202 AA встречался в 35,4 %, при развитии диабетической стопы – в 30,1 %. Гетерозиготный генотип MMP9 8202 AG был выявлен у 35,8 % пациентов первой группы и 32,7 % во второй группе. Гомозиготный генотип 8202 GG гена MMP9 у обследуемых пациентов определялся в 28,8 % случаев при неосложненном сахарным диабетом и в 37,2 % при развитии синдрома диабетической стопы. Ассоциации полиморфизмов гена MMP9 с развитием синдрома диабетической стопы нами установлено не было.

На втором этапе работы у 30 больных с диабетической стопой и 30 пациентов с сахарным диабетом без осложнений нами исследованы состояние микроциркуляторного русла и уровень маркеров дисфункции эндотелия. Полученные данные приведены в табл. 2; 3.

Показатель М характеризует общую (капиллярную и внекапиллярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов за время исследования. Данный параметр определяется скоростью движения эритроцитов, тканевым гематокритом, а также числом функционирующих капилляров [16, 17]. По полученным нами данным, значение М при синдроме диабетической стопы ниже, чем при неосложненном сахарном диабете, в 1,4 раза в точке на предплечье, в 1,8 раза – в точке на стопе и 1,5 раза – в точке на I пальце стопы (p=0,031, p=0,003, p=0,004).

Параметр σ характеризует временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах [16]. Значение показателя σ в точке на предплечье при синдроме диабетической стопы достоверно ниже, чем при сахарном диабете, в 1,6 раза (p= 0,001).

Kv отражает выраженность вазомоторной активности сосудов микроциркуляторного русла [17, 18]. По результатам нашего исследования, в точках на стопе и I пальце стопы выявлено статистически значимое повышение уровня Kv при синдроме диабетической стопы по сравнению с неосложненным течением сахарного диабета – в 1,7 и 1,5 раза соответственно.

ИЭМ определяет соответствие активных и пассивных механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле, также он характеризует оксигенацию тканей и поступление в них питательных элементов [18]. Значение МТ характеризует мышечный компонент тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и обратно пропорционально амплитуде осцилляций миогенного диапазона [16]. Показатель НТ прекапиллярных резистивных микрососудов воспроизводит активность α -адренорецепторов мембраны гладкомышечных клеток [16]. ПШ характеризует соотношение шунтирующего и нутритивного микроциркуляторного русла и рассчитывается как отношение между показателями МТ и НТ [18]. По полученным нами данным, достоверно значимых различий между показателями ИЭМ, МТ, НТ, ПШ в группах больных неосложненным сахарным диабетом и с синдромом диабетической стопы нами не выявлено.

Эндотелий сосудов является активным органом, который вырабатывает большое количество различных биологически активных веществ, таких как вазодилаторы, вазоконстрикторы, активаторы плазминогена, факторы роста. Клетки эндотелия активно участвуют в ремоделировании сосудов, процессах ангиогенеза. Дисфункция эндотелия является одним из компонентов патогенеза развития большого числа заболеваний, в том числе и сахарного диабета [19].

Эндотелин-1 является одним из мощных вазоконстрикторов, повышенная выработка которого во многом определяет развитие дисфункции эндотелия [20].

Корреляция полиморфизмов генов VEGFA 634 C G, MMP9 8202 A G с показателями состояния микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы

Table 4

Correlation of polymorphisms of VEGFA 634 C G, MMP9 8202 A G genes with indicators of the state of the microvasculature in diabetic foot syndrome

Показатель	Ген							
	VEGFA 634 C G				MMP9 8202 A G			
	ρ	p	95 % CI	Сила связи	ρ	p	95 % CI	Сила связи
<i>Точка на нижней трети предплечья</i>								
М, пф. ед.	0,034	0,795	0,022–0,045	Прямая слабая	–0,251	0,055	0,251–0,064	Обратная слабая
σ, пф. ед.	–0,020	0,888	0,008–0,032	Обратная слабая	–0,277*	0,045	0,108–0,446	Обратная слабая
Kv, %	–0,019	0,889	0,013–0,026	Обратная слабая	0,1	0,469	0,071–0,135	Прямая слабая
ИЭМ	–0,097	0,46	0,073–0,121	Обратная слабая	–0,382**	0,003	0,288–0,477	Обратная умеренная
МТ	0,12	0,365	0,085–0,154	Прямая слабая	–0,16	0,226	0,114–0,205	Обратная слабая
НТ	–0,048	0,713	0,035–0,061	Обратная слабая	–0,172	0,188	0,126–0,218	Обратная слабая
ПШ	0,322*	0,013	0,236–0,408	Прямая умеренная	–0,132	0,32	0,097–0,167	Обратная слабая
<i>Точка на тыле стопы в 1-м межплюсневом промежутке</i>								
М, пф. ед.	–0,28*	0,03	0,16–0,397	Обратная слабая	–0,081	0,536	0,047–0,115	Обратная слабая
σ, пф. ед.	–0,071	0,595	0,041–0,1	Обратная слабая	–0,049	0,715	0,029–0,069	Обратная слабая
Kv, %	0,244	0,068	0,146–0,342	Прямая слабая	0,068	0,615	0,041–0,095	Прямая слабая
ИЭМ	0,253	0,053	0,184–0,322	Прямая слабая	–0,204	0,121	0,148–0,259	Обратная слабая
МТ	0,178	0,177	0,127–0,23	Прямая слабая	–0,040	0,766	0,028–0,052	Обратная слабая
НТ	0,097	0,461	0,069–0,125	Прямая слабая	–0,157	0,232	0,112–0,202	Обратная слабая
ПШ	–0,025	0,85	0,017–0,032	Обратная слабая	0,046	0,731	0,033–0,059	Прямая слабая
<i>Точка на подошвенной поверхности I пальца стопы</i>								
М, пф. ед.	–0,175	0,182	0,108–0,242	Обратная слабая	0,041	0,756	0,025–0,057	Прямая слабая
σ, пф. ед.	0,249	0,058	0,164–0,334	Прямая слабая	–0,026	0,058	0,017–0,035	Обратная слабая
Kv, %	0,222	0,098	0,155–0,266	Прямая слабая	0,04	0,098	0,028–0,048	Прямая слабая
ИЭМ	0,161	0,218	0,115–0,207	Прямая слабая	–0,308*	0,017	0,220–0,396	Обратная умеренная
МТ	0,127	0,338	0,094–0,159	Прямая слабая	–0,222	0,091	0,165–0,278	Обратная слабая
НТ	0,275*	0,035	0,198–0,351	Прямая слабая	–0,017	0,896	0,012–0,022	Обратная слабая
ПШ	–0,065	0,621	0,047–0,082	Обратная слабая	–0,087	0,507	0,063–0,111	Обратная слабая

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий между группами; 95 % CI – 95 %-й доверительный интервал; * – корреляция значима на уровне 0,05.

Оксид азота в организме человека выполняет ряд важных функций: вазодилатирующую, модулирует высвобождение вазоактивных веществ, ингибирует адгезию лейкоцитов, участвует в ремоделировании сосудистой стенки, подавляет выработку провоспалительных цитокинов, адгезию и агрегацию тромбоцитов. В норме клетки эндотелия постоянно выделяют данное вещество в небольшом количестве для поддержания дилатации сосудов, при развитии патологических процессов его продукция существенно уменьшается [19, 20].

MMP9 относится к желатиназам, участвует в расщеплении многих молекул экстрацеллюлярного

матрикса, включая коллагены IV, V, XI типов, ламинин базальных мембран, но главной особенностью этих ферментов является способность гидролизовать денатурированные коллагены, являясь важнейшим регулятором процессов ангиогенеза [14].

По данным нашего исследования, достоверно значимых отличий в уровне эндотелина-1, нитрита азота (NO₂), нитрата азота (NO₃) и общего нитрата (NO₂⁻/NO₃⁻), MMP 9 у пациентов с диабетической стопой и неосложненным сахарным диабетом не выявлено.

В ходе третьего этапа исследования для оценки степени параллелизма между полиморфизмами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G и показателями,

Корреляция полиморфизмов генов VEGFA 634 C G, MMP9 8202 A G с показателями дисфункции эндотелия при синдроме диабетической стопы

Table 5

Correlation of VEGFA 634 C G, MMP9 8202 A G gene polymorphisms with indicators of endothelial dysfunction in diabetic foot syndrome

Показатель	Ген							
	VEGFA 634 C G				MMP9 8202 A G			
	ρ	p	95 % CI	Сила связи	ρ	p	95 % CI	Сила связи
Эндотелин 1-21, фмоль/л	0,039	0,377	0,021–0,057	Прямая слабая	-0,357**	0,007	0,192–0,522	Обратная умеренная
NO ₂ , мкмоль/л	0,030	0,821	0,022–0,038	Прямая слабая	0,039	0,767	0,029–0,05	Прямая слабая
NO ₃ , мкмоль/л	-0,090	0,508	0,063–0,117	Обратная слабая	0,046	0,732	0,032–0,06	Прямая слабая
NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ , мкмоль/л	0,092	0,489	0,066–0,114	Прямая слабая	0,2	0,129	0,144–0,248	Прямая слабая
MMP 9, нг/мл	-0,031	0,823	0,024–0,04	Обратная слабая	-0,308*	0,022	0,185–0,502	Обратная умеренная

Примечание: ρ – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий между группами; 95 % CI – 95 %-й доверительный интервал; * – корреляция значима на уровне 0,05.

отражающими состояние микроциркуляторного русла и маркерами дисфункции эндотелия, интервальные переменные, относящиеся к показателям последних, были преобразованы в дихотомические переменные. Полученные результаты приведены в табл. 4; 5.

При анализе полученных данных выявлена значимая слабая обратная степень согласованности между значением σ в точке на предплечье и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G у обследуемых больных (ρ = -0,277, p=0,045, CI 95 % 0,108 – 0,446). Вместе с тем обнаружена обратная умеренная достоверная степень согласованности между показателем ИЭМ в этой же точке и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G у пациентов в клинических группах (ρ = -0,382, p=0,003, CI 95 % 0,288 – 0,477). Выявлен значимый прямой параллелизм умеренной силы между значением ПШ в точке на предплечье и полиморфизмами гена VEGFA 634 C>G (ρ=0,322, p=0,013, CI 95 % 0,236 – 0,408). При анализе степени согласованности остальных показателей микроциркуляции в указанной точке и генетических полиморфизмов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G достоверных изменений выявлено не было.

По полученным нами данным, в точке на стопе выявлена значимая обратная слабая синхронность изменений между значением М и полиморфизмами гена VEGFA 634 C>G (ρ = -0,28, p=0,03, CI 95 % 0,16 – 0,397). Достоверной степени согласованности между другими показателями в этой точке и полиморфными вариантами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G выявлено не было.

В точке на I пальце стопы обнаружен значимый обратный умеренный параллелизм между значением ИЭМ и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G (ρ = -0,308, p=0,017, CI 95 % 0,220 – 0,396). В указанной точке выявлена достоверная прямая степень согласованности слабой силы между НТ и полиморфными вариантами гена VEGFA 634 C>G (ρ=0,275, p=0,035,

CI 95 % 0,198 – 0,351). Значимой синхронности изменений остальных исследованных показателей микроциркуляторного русла в точке на I пальце стопы и полиморфизмами генов VEGFA 634 C>G, MMP9 8202 A>G установлено не было.

По результатам нашего исследования, достоверной степени параллелизма между исследованными показателями дисфункции эндотелия и полиморфными вариантами гена VEGFA 634 C>G выявлено не было. Вместе с тем отмечена достоверная обратная умеренная синхронность изменений между уровнем эндотелина-1 и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G (ρ = -0,357, p=0,007, CI 95 % 0,192 – 0,522). Нами выявлена значимая обратная умеренная степень согласованности между значением MMP9 и полиморфными вариантами гена MMP9 8202 A>G (ρ = -0,308, p=0,022, CI 95 % 0,185 – 0,502). Достоверно значимой взаимосвязи между уровнями NO₂, NO₃ и NO₂⁻/NO₃⁻ и полиморфизмами гена MMP9 8202 A>G не установлено.

Вопреки ожиданиям, частота встречаемости генотипов полиморфизмов C634G гена VEGFA и A8202G MMP9 не отличалась у больных с развитием синдрома диабетической стопы и при неосложненном течении сахарного диабета. Ассоциации полиморфизмов данных генов с развитием синдрома диабетической стопы в обследуемых группах выявлено не было. У пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не выявлено явных различий уровня лабораторных маркеров дисфункции эндотелия, таких как эндотелин-1, NO₂ и NO₂⁻/NO₃⁻, MMP9. Также нами не было выявлено корреляции частоты генотипов исследуемого полиморфизма гена VEGFA с уровнем соответствующих молекул. С одной стороны, полученные данные можно объяснить недостаточным объемом выборки. С другой стороны, учитывая мультифакторную природу сахарного диабета и его осложнений, необходимы поиск и учет

дополнительных факторов, участвующих в патогенезе развития синдрома диабетической стопы [21].

Выявленная при этом корреляция частоты генотипов полиморфизмов гена VEGFA 634 C>G и гена MMP9 8202 A>G с изменениями состояния микроциркуляторного русла может отражать сочетание различных факторов развития синдрома диабетической стопы.

В литературе описаны исследования, посвященные изучению ассоциации полиморфизмов гена VEGFA и развитию осложнений диабета. Так, при диабетической ретинопатии наиболее частым в этой связи полиморфизмом являлся rs2010963. Носительство аллели G расценивалось как фактор риска развития данного осложнения сахарного диабета, частота встречаемости указанного полиморфизма гена была выше у пациентов с диабетической ретинопатией [22]. В исследовании А. С. Гудзя и др. (2017) [23] в украинской популяции генотип C/C полиморфизма rs2010963 чаще выявлялся у мужчин и сопровождался высоким содержанием VEGFA во внутриглазной жидкости и максимальной частотой диабетической ретинопатии.

Имеются противоречивые данные о связи различных полиморфных локусов гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы. В работе А. В. Русанова и др. (2019) [12], посвященной изучению взаимосвязи полиморфизма C936T гена VEGFA и развитию синдрома диабетической стопы в украинской популяции, не было выявлено ассоциации генотипов указанного полиморфизма гена VEGFA с развитием данного осложнения сахарного диабета. В работах некоторых авторов [24–26] показана протективная роль полиморфных локусов C2578A, rs 699947, G634C указанного гена относительно развития риска синдрома диабетической стопы.

Выявленная умеренная степень параллелизма полиморфизма 8202 A>GMMP9 и содержания эндотелина 1 и MMP9 у обследованных пациентов может быть объяснена значительным вкладом эндотелиальной дисфункции в патогенез развития сахарного диабета и его осложнений. В физиологических условиях выработка матриксных металлопротеиназ клетками происходит в незначительных количествах. Вместе с тем, с одной стороны, экспрессия данной группы веществ контролируется рядом факторов, к которым относится и уровень цитокинов, на который, в свою очередь, оказывает влияние эндотелиальная дисфункция [27]. С другой стороны, уровень выработки матриксных металлопротеиназ определяется генами, кодирующими их экспрессию.

В литературе имеются данные об изучении ассоциации полиморфизма C1562T гена MMP9 с развитием диабетической ретинопатии, синдрома диабетической стопы и макроангиопатии при развитии сахарного диабета [8, 28].

В исследовании, проведенном К. Singh et al. (2013) [8], изучалась ассоциация полиморфизма C1562T гена MMP9 с развитием синдрома диабетической стопы в индийской популяции. По полученным данным, у пациентов с развитием данного осложнения сахарного диабета и в контрольной группе имеются значимые различия в частоте встречаемости аллелей

указанного полиморфизма гена MMP9. По данным авторов, полиморфизм C1562T гена MMP9 связан с риском развития синдрома диабетической стопы.

По данным Y. Wang et al. [29], исследована частота генотипов полиморфизма C1562T гена MMP9 у пациентов с диабетической стопой с развитием макроангиопатии и без нее. Выявлена разница между распределением частоты генотипов исследованного полиморфизма гена MMP9 у пациентов в зависимости от наличия ангиопатии. Частота аллели T была выше в группе с развитием макроангиопатии.

При развитии синдрома диабетической стопы по сравнению с неосложненным сахарным диабетом было выявлено снижение перфузии на уровнях системной и локальной микроциркуляции. Вместе с тем при оценке системного микрокровотока у пациентов с диабетической стопой отмечается уменьшение временной изменчивости перфузии, при исследовании локальной микроциркуляции – ухудшение общего состояния микроциркуляции. В целом выявленные изменения подтверждают наличие более глубоких нарушений состояния микроциркуляторного русла при развитии у пациентов синдрома диабетической стопы.

По всей видимости, исследованные полиморфизмы при сахарном диабете проявляют свое значение в генезе синдрома диабетической стопы только при наличии дополнительных факторов риска. Установленные в исследовании закономерности в перспективе могут быть использованы при создании математических многокомпонентных моделей прогнозирования осложнений сахарного диабета.

Заключение

При сахарном диабете выявлена взаимосвязь полиморфизмов генов VEGFA 634 C>G и MMP9 8202 A>G с изменениями показателей микроциркуляции и функционального состояния эндотелия.

Полиморфные варианты генотипов гена VEGFA 634 C>G не связаны с концентрацией маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с сахарным диабетом. Вместе с тем отмечена синхронность изменений концентрации эндотелина 1, MMP 9 и полиморфизмов гена MMP9 8202 A>G у обследованных больных, что позволяет предположить наличие глубокого ремоделирования сосудистого русла.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Данное исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.). Все лица, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Литература / References

1. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas. 7th Edition. 2015:144.*

2. *Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. Diabetes Care. 2017;40(1):4–5. Doi: 10.2337/dc17-S003.*
3. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J. Diabetes. 2016;7(7):153–164. Doi: 10.4239/wjd.v7.i7.153.*
4. Veves A, Giurini JM, Guzman RJ. *The Diabetic Foot. Medical and Surgical Management Fourth Edition. Humana Press, 2018:514. Doi: 10.1007/978-3-319-89869-8.*
5. Серебренников Р. В., Гришина И. Ф., Лягаева А. Г. Ремоделирование сосудистой стенки эндотелиальная функция у пациентов с артериальной гипертензией и дефицитом массы тела // Урал. мед. журн. – 2016. – Т. 11, № 144. – С. 67–73. [Serebrennikov RV, Grishina IF, Lyagaeva AG. Vascular wall remodeling and endothelial function in patients with arterial hypertension and weight loss. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2016;11(144):67–73. (In Russ.)*].
6. Баранов В. С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с. Baranov VS. *A genetic passport is the basis of individual and predictive medicine. SPb., Izd-vo N-L, 2009:528. (In Russ.)*].
7. Sellami N, Lamine LB, Turki A, Sarray S, Jailani M, Al-Ansari AK, Ghorbel M, Mahjoub T, Almawi WY. 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.*
8. Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, Singh KA. 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.*
9. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой (7-й вып.) // Сахар. диабет. – 2015. – № 1S. – С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu, Kuraeva TL, Lipatov DV, Mayorov AYu, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostina EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYu, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IR. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by Dedov II, Shestakova MV (7th edition). *Sakharnyy diabet. 2015;1S:1–112. (In Russ.)*]. Doi: 10.14341/DM20151S1-112.
10. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахар. диабет. – 2017. – № 1S. – С. 1–121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, Peterkova VA, Smirnova OM, Starostika EG, Surkova EV, Sukhareva OYu, Tokmakova AYu, Shamkhalova MSh, Yarek-Martynova IR, Beshlieva DD, Bondarenko ON, Volevodz NN, Grigoryan OR, Esayan RM, Ibragimova LI, Kalashnikov VYu, Lipatov DV, Shestakova EA. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet. 2017;1S:1–121. (In Russ.)*]. Doi: 10.14341/DM20151S1-112.
11. Орлова А. Ю., Артюшкова Е. Б., Суковатых Б. С. и др. Полиморфизм +936C>T гена сосудистого эндотелиального фактора роста как маркер предрасположенности к облитерирующему атеросклерозу артерий нижних конечностей // Клин. медицина. – 2018. – № 3. – С. 234–239. [Orlova AYu, Artyushkova EB, Sukovatykh BS, Bushueva OYu, Polonikov AV, Gordov MYu. Polymorphism + 936C> T of the gene for vascular endothelial growth factor as a marker of predisposition to arteriosclerosis obliterans of lower limb arteries. *Klinicheskaya meditsina. 2018;3:234–239. (In Russ.)*]. Doi: 10.18821/0023-2149-2018-96-3-234-239.
12. Русанов А. В., Чумаченко Я. Д., Дубовик Е. И. и др. Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции // Науч. результаты биомед. исслед. – 2019. – № 2. – С. 34–42. [Rusanov AV, Chumachenko YaD, Dubovik EI, Garbuzova VYu, Ataman AV. Analysis of the relationship of the C936T polymorphic site of the VEGFA gene with the development of diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy. 2019;2:34–42. (In Russ.)*]. Doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4.
13. Гаврилюк Н. Д., Иртыга О. Б., Дружкова Т. А. и др. Полиморфизмы генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты // Рос. кардиол. журн. – 2015. – Т. 10, № 20. – С. 65–69. [Gavrilyuk ND, Irtyuga OB, Druzhkova TA, Uspenskiy VE, Malashicheva AB, Kostartseva AA, Moiseeva OM. Matrix metalloproteinase 2 and 9 gene polymorphisms in patients with aneurysm of the ascending aorta. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2015;10(20):65–69. (In Russ.)*]. Doi: 10.15829/1560-4071-2015-10-65-69.
14. Белецкая И. С., Астахов С. Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы // Офтальмол. вед. – 2015. – Т. 3. – С. 28–43. [Beletskaya IS, Astakhov SYu. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of glaucoma. *Ofal'mologicheskie vedomosti. 2015;3:28–43. (In Russ.)*].
15. Москаленко М. И. Ассоциации комбинаций полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с развитием эссенциальной гипертензии // Вестн. новых мед. технологий. Электрон. изд. – 2017. – Т. 2. – С. 212–216. [Moskalenko MI. Associations of combinations of matrix metalloproteinase polymorphisms with the development of essential hypertension. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2017;2:212–216. (In Russ.)*]. Doi: 10.12737/article_5922bb446cd2b0.14691350.
16. Тканевая микрогемодинамика: влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона: моногр. / Е. Н. Чуйн, Н. С. Трибрат, М. Ю. Раваева, М. Н. Ананченко. – Симферополь: ИТ «АРИ-АЛ». – 2017. – С. 422. [Chuyan EN, Tribirat NS, Ravaeva MYu, Ananchenko MN. Tissue microhemodynamics: the influence of low-intensity electromagnetic radiation of the millimeter range: monograph. Simferopol', IT «ARIAL, 2017:422. (In Russ.)].
17. Kouadio AA, Jordana F, Koffi NJ, Le Bars P, Soueidan A. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: a review. *Arch. Oral. Biol. 2018;86:58–71. Doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.11.009.*
18. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: рук. для врачей. – М.: ЛИБРОКОМ, 2014. – 498 с. [Krupatkin AI, Sidorov VV. Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems: oscillations, information, nonlinearity. A guide for doctors. Moscow, LIBROKOM, 2014:498. (In Russ.)].
19. Радайкина О. Г., Власов А. П., Мышкина Н. А. Роль эндотелиальной дисфункции в патологии сердечно-сосудистой системы // Ульянов. медико-биол. журн. – 2018. – Т. 4. – С. 8–17. [Radaykina OG, Vlasov AP, Myshkina NA. The role of endothelial dysfunction in the pathology of the cardiovascular system. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal. 2018;4:8–17. Doi: 10.23648/UMBJ.2018.32.22685. (In Russ.)*].
20. Афонасьева Т. М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – Т. 11. – С. 103–104. [Afonas'eva TM. Endothelial dysfunction. Opportunities for early diagnosis. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2016;11:103–104. (In Russ.)*].

21. Бедушкина Н. Н., Чемезов А. С., Пальцев М. А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины // Профилактикт. медицина. – 2019. – Т. 3. – С. 26–30. [Belushkina NN, Chemezov AS, Pal'tsev MA. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;3:26–30. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/profmed20192203126.
22. Исхакова А. Г. Роль генетических факторов риска в развитии диабетической ретинопатии // Вестн. мед. ин-та «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2018. – Т. 5, № 35. – С. 41–49. [Ishakova AG. The role of genetic risk factors in the development of diabetic retinopathy. *Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitatsiya, vrach i zdorov'e*. 2018;5(35):41–49. (In Russ.)].
23. Гудзь А. С., Зяблицев С. В., Захаревич Г. Е. Влияние полиморфизмов rs2010963 и rs699947 гена VEGFA на клинические и лабораторные показатели при диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Междунар. эндокринол. журн. – 2017. – Т. 7, № 13. – С. 471–477. [Gudz' AS, Zyablitsev SV, Zakharevich GE. The influence of the rs2010963 and rs699947 polymorphisms of the VEGFA gene on clinical and laboratory parameters in diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2017;7(13):471–477. (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115745.
24. Amoli M, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, Sayahpour FA, Amiri P, Zahedi P, Mehrab-Mohseni M, Heshmat R, Larijani B, Tavakkoly-Bazzar J. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes. Res. Clin. Pract.* 2011;93(2):215–219. Doi: 10.1016/j.diabres.2011.04.016.
25. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10672. Doi: 10.1097 / MD.0000000000010672.
26. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10959. Doi: 10.1097 / MD.0000000000010959.
27. Соловьева Н. И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорг. химия. – 1998. – Т. 4, № 24. – С. 245–255. [Solov'eva NI. Matrix metalloproteinases and their biological functions. *Bioorganicheskaja himija*. 1998;4(24):245–255. (In Russ.)].
28. Singh K, Goyal P, Singh M, Deshmukh S, Upadhyay D, Kant S, Agrawal N, Gupta SK, Singh K. Association of functional SNP-1562C>T in MMP9 promoter with proliferative diabetic retinopathy in north Indian type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Complications*. 2017;31(12):1648–1651. Doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.08.010.
29. Wang Y, Su Y, Xu Y, Pan S-H, Liu G-D. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010;1:391(1):113–117. Doi: 10.1016/j.bbrc.2009.11.012.

Информация об авторах

Троицкая Наталья Игоревна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: troicachita@mail.ru.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: shkg26@mail.ru.

Мудров Виктор Андреевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Authors information

Troitskaya Natalya I. – PhD, assistant of the department of hospital surgery, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: troicachita@mail.ru.

Shapovalov Konstantin G. – MD, Professor, Head of the department of anesthesiology, reanimation and intensive care, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: shkg26@mail.ru.

Mudrov Viktor A. – PhD, associate professor of the department of obstetrics and gynecology of the medical and dental faculties, Chita State Medical Academy, Chita, Russia, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.