

УДК 616.379.008.64

## Амплитуда эндотелиальных колебаний микрокровоотока при синдроме диабетической стопы у носителей разных полиморфных маркеров C786T гена eNOS и Lys198Asn гена END1

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

**Цель работы:** изучить амплитуду эндотелиального диапазона колебаний микрокровоотока при развитии синдрома диабетической стопы у носителей разных полиморфных маркеров C786T гена eNOS и Lys198Asn гена END1.

**Материалы и методы:** В исследовании приняли участие 198 пациентов с неосложнённым сахарным диабетом и 199 пациентов с синдромом диабетической стопы, у которых оценили распределение генотипов полиморфных маркеров C786T гена eNOS и Lys198Asn гена END1 методом полимеразной цепной реакции. У 30 человек в каждой группе, сопоставимых по распределению полиморфизмов изучаемых генов, исследовали состояние микроциркуляторного русла в трёх точках методом лазерной доплеровской флоуметрии. Оценивали показатель амплитуды эндотелиального ритма (Аэ) микрокровоотока.

**Результаты:** Установлено, что в точке на подошвенной поверхности 1 пальца стопы Аэ при варианте генотипа C/C полиморфизма C786T гена eNOS при синдроме диабетической стопы был в 2,9 раза ниже, чем у больных неосложнённым сахарным диабетом. При генотипе C/T полиморфизма C786T гена eNOS выявлено снижение значения Аэ в этой точке в 2,3 раза. В точке на нижней трети предплечья и на тыле стопы в 1-ом межплюсневом промежутке особенностей пациентов с синдромом диабетической стопы не выявлено. При вариантах генотипов Lys/Lys и Asn/Asn полиморфизма Lys198Asn гена END1 при диабетической стопе в точке на предплечье показатель Аэ был ниже, чем при неосложнённом сахарном диабете в 1,6 и 1,5 раза соответственно. В точках на тыле стопы и на подошвенной поверхности 1 пальца стопы топы у пациентов с синдромом диабетической стопы отличий от пациентов с неосложнённым сахарным диабетом не было.

**Заключение.** Полученные данные могут свидетельствовать о наличии генетически детерминированных изменений состояния микроциркуляторного русла на уровне системной и локальной микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. Кроме того, на основании результатов исследования можно предположить наличие разных путей реализации механизмов нарушения состояния микроциркуляторного русла, что может являться существенным компонентом патогенеза этого осложнения сахарного диабета.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа; микроциркуляторное русло; лазерная доплеровская флоуметрия; полиморфизм генов.

**Для цитирования:** Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А. Амплитуда эндотелиальных колебаний микрокровоотока при синдроме диабетической стопы у носителей разных полиморфных маркеров C786T гена eNOS и Lys198Asn гена END1. Патогенез. 2022; 20(2): 38-44.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.38-44

**Для корреспонденции:** Троицкая Наталья Игоревна, e-mail: troicachita@mail.ru

**Финансирование:** Исследование не имеет спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 21.04.2022

## Endothelial fluctuation amplitude of microcirculation in carriers of different polymorphic markers C786T of the eNOS gene and Lys198Asn of the END1 gene with diabetic foot syndrome

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

Chita State Medical Academy,  
Gorkogo St. 39a, Chita 672090, Russian Federation

**Aim:** To study the microcirculatory endothelial fluctuation amplitude in carriers of various polymorphic markers C786T of the eNOS gene and Lys198Asn of the END1 gene with diabetic foot syndrome.

**Materials and methods:** The study included 198 patients with uncomplicated diabetes mellitus and 199 patients with diabetic foot syndrome. The distribution of genotypes of polymorphic markers C786T of the eNOS gene and Lys198Asn of the END1 gene was evaluated by the polymerase chain reaction. Microvasculature was examined at three points using laser Doppler flowmetry in 30 people of each group comparable by the distribution of the studied gene polymorphisms. The endothelial rhythm amplitude (Ae) of microcirculation was assessed.

**Results:** At the point on the 1<sup>st</sup> toe plantar surface, the Ae was 66% lower in patients with the C/C genotype of the eNOS gene C786T polymorphism and diabetic foot syndrome compared to uncomplicated diabetic patients with the C/C genotype. The eNOS gene C/T polymorphism C786T was associated with a 57% decrease in the Ae value at this point. No changes were observed in patients with diabetic foot syndrome at points on the lower third of the forearm and on the back of the foot in the 1<sup>st</sup>

intermetatarsal space. For the Lys/Lys and Asn/Asn genotype variants of the *END1* gene Lys198Asn polymorphism in presence of diabetic foot, the Ae values at the forearm point were 38% and 36% lower than in uncomplicated diabetes mellitus, respectively. There were no differences between patients with diabetic foot syndrome and patients with uncomplicated diabetes mellitus at the points on the dorsal and the plantar surfaces of the 1st toe.

**Conclusion.** These results may indicate the presence of genetically determined changes in the microcirculatory bed at the level of systemic and local microcirculation in diabetic foot syndrome. In addition, the results of this study suggest that mechanisms of microcirculatory disorders may be involved through different pathways, which may be important for the pathogenesis of this diabetic complication.

**Key words:** diabetic foot; microvasculature; laser Doppler flowmetry; gene polymorphism.

**For citation:** Troitskaya N.I., Shapovalov K.G., Mudrov V.A. [Endothelial fluctuation amplitude of microcirculation in carriers of different polymorphic markers C786T of the *eNOS* gene and Lys198Asn of the *END1* gene with diabetic foot syndrome]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 38-44 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2022.02.38-44

**For correspondence:** Troitskaya Natalya Igorevna, e-mail: troicachita@mail.ru

**Funding:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 21.04.2022

## Введение

По определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), сахарный диабет считается одним из широко распространенных неинфекционных заболеваний в мире [1]. Синдром диабетической стопы является одним из осложнений сахарного диабета, лечение которого не всегда эффективно и требует значительных материальных затрат [2]. При данной патологии в 17–45 раз чаще, чем в популяции в целом, проводятся ампутации, сопровождающиеся послеоперационной летальностью до 50% и инвалидизацией больного [3].

В патогенезе синдрома диабетической стопы существенную роль играет развитие микроциркуляторных изменений [4]. Одними из многих звеньев патогенеза микроангиопатий при осложнениях сахарного диабета являются развитие эндотелиальной дисфункции, в основе которой лежит нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилататоров [5, 6]. В реализации этих механизмов нарушения микроциркуляции крови немаловажная роль принадлежит гену эндотелиальной синтазы оксида азота (*eNOS*) и гену, кодирующему эндотелин 1 (*END1*) [7, 8]. В связи с этим, изучение влияния полиморфизмов данных генов на состояние микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической стопы является актуальным.

**Цель работы:** изучить амплитуду эндотелиального диапазона колебаний микрокровотока при развитии синдрома диабетической стопы у носителей разных полиморфных маркеров C786T гена *eNOS* и Lys198Asn гена *END1*.

## Материалы и методы исследования

Данное исследование носило проспективный характер и выполнялась на базе ГУЗ Городская клиническая больница №1 г. Читы в период с января 2016 г. по декабрь 2018 г. В обследуемые группы вошли 199 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы и 198 больных неосложнённым сахарным диабетом 2 типа. Все пациенты, принявшие участие

в исследовании, дали на это добровольное письменное информационное согласие. Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 типа, возраст больных от 50 до 75 лет.

Исследование включало в себя 3 этапа. 1-й этап — изучение распределения генотипов полиморфизма C786T гена *eNOS* и полиморфизма Lys198Asn гена *END1* в клинических группах. 2-й этап — исследование состояния микроциркуляторного русла и уровня маркеров дисфункции эндотелия у 30 больных с неосложнённым течением сахарного диабета и 30 пациентов с развитием синдрома диабетической стопы, сопоставимых по частоте распределения генотипов полиморфизмов C786T гена *eNOS* и полиморфизма Lys198Asn гена *END1* с полученными ранее данными. 3-й этап — анализ показателей микроциркуляции в группах с различным течением сахарного диабета в зависимости от частоты генотипов полиморфизмов C786T гена *eNOS* и Lys198Asn гена *END1*.

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 наборов реактивов согласно инструкции производителя (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Москва). Генетические исследования проводились на базе 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 нижней трети предплечья, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой кости. Локальную микроциркуляцию оценивали в точках

на тыле стопы в 1 межплюсневом промежутке и на подошвенной поверхности 1 пальца стопы. С помощью вейвлет-анализа устанавливался показатель максимальной амплитуды эндотелиального диапазона колебаний (0,095–0,02 Гц) микрокровотока (Аэ) (пф.ед).

Методом твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания) в сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1–21) с использованием набора реагентов «BiomedicaGroup» (Австрия); нитрита ( $\text{NO}^{2-}$ ), нитрата ( $\text{NO}^{3-}$ ) и общего нитрита ( $\text{NO}^{2-}/\text{NO}^{3-}$ ) с применением реактивов фирмы «RnD Systems» (США). Определение содержания в сыворотке крови вышеуказанных веществ проводили согласно инструкциям производителя. Количественное содержание эндотелина-1 выражали в фмоль/л, нитрита, нитрата и общего нитрита выражали в мкмоль/л.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS StatisticsVersion 25.0».

Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений, процентных долей. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$ . Оценка статистической значимости различий показателей генотипов полиморфизмов генов проводилась с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (определяло уровень значимости  $p$ ). Оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость OR оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (95% CI). Значение уровня двухсторонней значимости  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое.

Оценка нормальности распределения показателей микроциркуляции проводилась с помощью критерия

Шапиро–Уилка. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме (25%; 75%)). При сравнении групп попарно использован критерий Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ . Статистически значимые отличия считались при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования

Исследованные полиморфизмы генов соответствовали равновесию Харди–Вайнберга. В ходе первого этапа исследования, нами не выявлено значимых различий между частотами генотипов полиморфизма *C786T* гена *eNOS* и полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1*. Также нами не было установлено ассоциации указанных полиморфизмов исследованных генов с развитием синдрома диабетической стопы. Полученные данные представлены в **табл. 1**.

На втором этапе исследования у 30 больных с диабетической стопой и 30 пациентов с сахарным диабетом без осложнений, сопоставимых по распределению частот генотипов полиморфизмов *C786T* гена *eNOS* и *Lys198Asn* гена *END1* с результатами, полученными в ходе первого этапа, нами исследовано состояние микроциркуляторного русла и уровень маркеров дисфункции эндотелия. Различий между группами выявлено не было, полученные данные приведены в **табл. 2 и 3**.

Третьим этапом исследования нами проведен анализ показателей микроциркуляции в группах больных в зависимости от носительства частоты генотипов полиморфизмов *C786T* гена *eNOS* и полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1*.

Установлено, что в точке на подошвенной поверхности 1 пальца стопы Аэ при варианте генотипа С/С полиморфизма *C786T* гена *eNOS* при синдроме диабетической стопы был в 2,9 раза ниже, чем у больных неосложненным сахарным диабетом. При генотипе С/Т полиморфизма *C786T* гена *eNOS* выяв-

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов *C786T* гена *eNOS* и *Lys198Asn* гена *END1* в исследованных группах (df = 2)

Генотипы	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 198)	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 199)	$\chi^2$	$p$	OR (95% CI)
<b>Полиморфизм <i>C786T</i> гена <i>eNOS</i></b>					
С/С	44,9% (89/198)	43,7% (87/199)	0,136	0,935	0,951 (0,64 – 1,414)
С/Т	39,9% (79/198)	41,7% (83/199)			1,078 (0,722 – 1,609)
Т/Т	15,2% (30/198)	14,6% (29/199)			0,955 (0,549 – 1,661)
<b>Полиморфизм <i>Lys198Asn</i> гена <i>END1</i></b>					
Lys/ Lys	61,6% (122/198)	60,3% (120/199)	0,177	0,916	0,946 (0,632 – 1,416)
Lys/ Asn	31,8% (63/198)	33,7% (67/199)			1,088 (0,715 – 1,654)
Asn/ Asn	6,6% (13/198)	6,0% (12/199)			0,913 (0,406 – 2,054)

**Примечание:** n – количество обследованных, OR – odds ratio (отношение шансов), 95% CI – 95% доверительный интервал OR,  $p$  – уровень значимости различий между группами.

лено снижение значения Аэ в этой точке в 2,3 раза. В точке на нижней трети предплечья и на тыле стопы в 1 межплюсневом промежутке особенностей пациентов с синдромом диабетической стопы не выявлено (табл. 4).

При вариантах генотипов Lys/Lys и Asn/Asn полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1* при диабетической стопе в точке на предплечье показатель Аэ был ниже, чем при неосложнённом сахарном диабете в 1,6 и 1,5 раза соответственно. В точках на тыле стопы и на подошвенной поверхности 1 пальца стопы топы у пациентов с синдромом диабетической стопы отличий от пациентов с неосложнённым сахарным диабетом не было (табл. 5).

### Обсуждение

В связи с широкой распространенностью мультифакториальных заболеваний, одним из которых является сахарный диабет, и их существенной социальной значимостью, актуальным является проведение исследований, посвященных изучению вклада генов-кандидатов в развитие данной группы патологии. Вместе с тем, известно, что отдельные генетические факторы играют лишь небольшую роль в развитии болезни. Одним из важнейших звеньев патогенеза синдрома диабетической стопы является нарушения состояния микроциркуляторного русла. В свою очередь, на состояние микрососудов активно влияет большое количество факторов, в том числе и концентрация различных био-

логически активных веществ, выработку которых кодируют разные гены. В связи с чем оценка состояния микроциркуляторного русла в зависимости от носительства вариантов полиморфизмов гена приобретает особую значимость. В доступной литературе нами не найдено работ, посвященных исследованию состояния микроциркуляторного русла при развитии синдрома диабетической стопы в зависимости носительства вариантов полиморфизмов генов.

В исследовании F.Fedele и соавт (2013) оценивали взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов, кодирующих ионные каналы, экспрессируемые в коронарной сосудистой сети, с развитием ишемической болезни сердца, возникающей в результате микрососудистой дисфункции. Была проанализирована частота встречаемости полиморфизмов генов *eNOS*, *SERCA*, *SCN5A*, *KCNJ8*, *KCNJ11*, *KCN5A*. Авторами была обнаружена корреляция полиморфизмов генов *eNOS*, *KCNJ11* и *SCN5A* с развитием ишемической болезни сердца и макрососудистой дисфункции [9].

В работе А.П. Власова с соавторами (2021) исследована ассоциация нарушений микроциркуляторного русла с полиморфизмом *C744T* гена *eNOS* при различных вариантах течения острого панкреатита. Установлено, что наличие варианта полиморфизма *T774T* гена *eNOS* при данной патологии связано с повышением продукции оксида азота и приводит к развитию микроциркуляторных нарушений, что расценено авторами как признак прогрессирования заболевания и развития его осложнений [10].

Таблица 2

Показатели амплитуды эндотелиального диапазона колебаний микрокровотока (Аэ) (пф.ед) при различных вариантах течения сахарного диабета (Ме (25-й; 75-й))

Точки тестирования микрокровотока	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	p
на нижней трети предплечья	0,36 (0,30; 0,60)	0,34 (0,21; 0,61)	0,629
на тыле стопы в 1-ом межплюсневом промежутке	0,27 (0,18; 0,46)	0,34 (0,19; 0,48)	0,769
на подошвенной поверхности 1 пальца стопы	0,51 (0,25; 0,67)	0,54 (0,31; 0,70)	0,359

Примечания: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни.

Таблица 3

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

Показатель	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	p
Эндотелин (1-21), фмоль/л	1,02 (0,63; 1,82)	0,99 (0,70; 1,45)	0,668
NO <sup>2-</sup> , мкмоль/л	11,90 (9,10; 14,25)	11,23 (9,99; 13,30)	0,617
NO <sup>3-</sup> , мкмоль/л	5,89 (4,31; 9,20)	6,33 (4,08; 10,83)	0,367
NO <sup>2-</sup> /NO <sup>3-</sup> , мкмоль/л	17,38 (15,83; 19,32)	16,94 (15,75; 19,02)	0,194

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами по критерию Манна–Уитни.

В нашей работе обнаружены различия в показателях микроциркуляции у носителей разных полиморфных маркеров *C786T* гена *eNOS* и *Lys198Asn* гена *END1*. Однако частота встречаемости данных маркёров в группах пациентов с разной клинической картиной не различалась, что, строго говоря, не позволяет говорить об ас-

социации между изученными генетическими и патофизиологическими показателями. Данные факты требуют дальнейших исследований.

В целом, получение сведений о влиянии генов на состояние микроциркуляторного русла при различных патологиях создает основу для большой области меди-

Таблица 4

Величина Аэ у пациентов в исследуемых группах в зависимости от носительства генотипов полиморфизма *C786T* гена *eNOS*

Точки тестирования микрокровотока	Группа	Генотип			p
		C/C	C/T	T/T	
на нижней трети предплечья	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	0,44 (0,38; 0,69)	0,57 (0,42; 0,93)	0,82 (0,44; 1,44)	p <sub>1</sub> = 0,382 p <sub>2</sub> = 0,396 p <sub>3</sub> = 0,395
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,35 (0,03; 0,59) p = 0,126	0,48 (0,35; 0,71) p = 0,399	0,29 (0,27; 0,41) p = 0,083	p <sub>1</sub> = 0,182 p <sub>2</sub> = 0,163 p <sub>3</sub> = 0,544
на тыле стопы в 1-ом межплюсневом промежутке	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	0,40 (0,28; 0,52)	0,34 (0,31; 0,51)	0,34 (0,22; 0,60)	p <sub>1</sub> = 0,979 p <sub>2</sub> = 0,627 p <sub>3</sub> = 0,710
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,36 (0,14; 0,47) p = 0,331	0,22 (0,19; 0,45) p = 0,129	0,40 (0,30; 0,85) p = 0,386	p <sub>1</sub> = 0,957 p <sub>2</sub> = 0,182 p <sub>3</sub> = 0,332
на подошвенной поверхности 1 пальца стопы	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	1,35 (1,17; 1,48)	1,06 (0,54; 1,47)	0,68 (0,39; 1,15)	p <sub>1</sub> = 0,173 p <sub>2</sub> = 0,544 p <sub>3</sub> = 0,137
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,46 (0,29; 0,61) p < 0,001	0,46 (0,27; 0,62) p = 0,010	0,68 (0,50; 0,88) p = 1,000	p <sub>1</sub> = 1,000 p <sub>2</sub> = 0,163 p <sub>3</sub> = 0,163

**Примечания:** p – значимость различий по критерию Манна–Уитни между 1-й и 2-й группами больных (величины p < 0,05 выделены жирным шрифтом), p<sub>1</sub> – значимость различий между генотипами C/C и C/T, p<sub>2</sub> – значимость различий между генотипами T/C и T/T, p<sub>3</sub> – значимость отличий между генотипами C/C и T/T.

Таблица 5

Величина Аэ у пациентов в исследуемых группах в зависимости от носительства генотипов полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1*

Точки тестирования микрокровотока	Группа	Генотип			p
		Lys/Lys	Lys/Asn	Asn/Asn	
на нижней трети предплечья	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	0,47 (0,38; 0,58)	0,41 (0,27; 0,50)	0,70 (0,42; 0,92)	p <sub>1</sub> = 0,187 p <sub>2</sub> = 0,667 p <sub>3</sub> = 0,067
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,29 (0,23; 0,49) p = 0,023	0,40 (0,16; 0,63) p = 0,812	0,45 (0,25; 0,63) p = 0,037	p <sub>1</sub> = 0,668 p <sub>2</sub> = 0,667 p <sub>3</sub> = 0,506
на тыле стопы в 1-ом межплюсневом промежутке	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	0,71 (0,40; 1,16)	0,39 (0,31; 0,62)	0,64 (0,40; 1,34)	p <sub>1</sub> = 0,886 p <sub>2</sub> = 0,197 p <sub>3</sub> = 0,059
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,36 (0,21; 0,78) p = 0,140	0,34 (0,17; 0,37) p = 0,141	0,72 (0,46; 0,99) p = 0,734	p <sub>1</sub> = 0,247 p <sub>2</sub> = 0,131 p <sub>3</sub> = 0,950
на подошвенной поверхности 1 пальца стопы	1-я группа: неосложнённый сахарный диабет (n = 30)	1,09 (0,85; 1,33)	0,76 (0,71; 0,80)	0,56 (0,54; 0,58)	p <sub>1</sub> = 0,774 p <sub>2</sub> = 0,519 p <sub>3</sub> = 0,705
	2-я группа: сахарный диабет с диабетической стопой (n = 30)	0,41 (0,40; 0,42) p = 0,121	0,46 (0,43; 0,49) p = 0,121	0,90 (0,89; 0,92) p = 0,121	p <sub>1</sub> = 0,052 p <sub>2</sub> = 0,519 p <sub>3</sub> = 0,078

**Примечания:** p – значимость различий по критерию Манна–Уитни между 1-й и 2-й группами больных (величины p < 0,05 выделены жирным шрифтом), p<sub>1</sub> – значимость различий между генотипами Lys/Lys и Lys/Asn, p<sub>2</sub> – значимость различий между генотипами Lys/Asn и Asn/Asn, p<sub>3</sub> – значимость отличий между генотипами Lys/Lys и Asn/Asn.

цинских исследований, проливающих свет на механизмы развития заболеваний. Оценка геномных особенностей и состояния микроциркуляторного русла в комплексе у конкретного индивида позволяет более полно оценивать их взаимосвязь с патогенезом заболевания.

## Заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о наличии генетически детерминированных изменений состояния микроциркуляторного русла на уровне системной и локальной микроциркуляции при синдроме диабетической стопы. Кроме того, в связи с наличием изменений амплитуды осцилляций в эндотелиальном диапазоне при развитии диабетической стопы на уровне локальной микроциркуляции для полиморфизма *C786T* гена *eNOS* и на уровне системной микроциркуляции для полиморфизма *Lys198Asn* гена *END1* можно предположить наличие разных путей реализации механизмов нарушения состояния микроциркуляторного русла, что может являться существенным компонентом патогенеза этого осложнения сахарного диабета.

## Список литературы

1. Сейдинова А.Ш., Ишигов И.А., Абылайулы А.Ж. Эпидемиология сахарного диабета в мире и Республике Казахстан (обзорная статья). *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2018; 1: 250–252.
2. Белозерцева Ю.П., Курлаев П.П., Гриценко В.А. Синдром диабетической стопы: этиология, патогенез, классификации и лечение. *Человек и его здоровье*. 2016; 1: 69–78.
3. Дубровщик О.И., Гарелик П.В., Довнар И.С., Ракович Д.Ю., Сытый А.А. Реальные возможности снижения частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2015; 4(52): 26–29.
4. Воробьев Л.В. Возможности фотоплетизмографии в ранней диагностике диабетической ангиопатии нижних конечностей. *Международный эндокринологический журнал*. 2017; 13(3): 208–214. DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104121
5. Рундо А.И. Современные аспекты этиологии и патогенеза синдрома диабетической стопы. *Новости хирургии*. 2015; 23(1): 97–104. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.1.97
6. Дорофиев Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018; 68: 107–116. DOI: 10.12737/article\_5b1a0351210298.18315210
7. Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В., Ураков А.П., Занозина О.В. Генетический полиморфизм у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. *Современные технологии в медицине*. 2019; 11(2): 57–62. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08
8. Бебякова Н. А., Левицкий С. Н., Шабалина И. А., Сумарокова А. В., Курочкина Е. Л. Полиморфизм *Lys198Asn* гена эндотелина-1 и развитие сердечно-сосудистой патологии (обзор). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2020; 3: 12–16.
9. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108(6): 387. DOI: 10.1007/s00395-013-0387-4
10. Власов А.П., Трофимов В.А., Аль-Кубайси А.С., Маркин О.В., Власова Т.И., Муратова, Т.А., Рубцов О.Ю., Умнов Л.Н. Нарушения микроциркуляции в ассоциации с полиморфизмом гена *eNOS* (*C774T*) в прогрессировании острого панкреатита. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26(2): 101–109. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-2-101-109

## References

1. Seydinova A.Sh., Ishigov I.A., Abylayuly A. Zh. [Epidemiology of diabetes in the world and the Republic of Kazakhstan (review article)]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Kazakh National Medical University]*. 2018; 1: 250–252. (in Russian)
2. Belozertseva Yu.P., Kurlaev P.P., Griценko V.A. [Diabetic foot syndrome: etiology, pathogenesis, classification and treatment]. *Chelovek i yego zdorov'ye [Humans and their health]*. 2016; 1: 69–78. (in Russian)
3. Dubrovshchik O.I., Garelik P.V., Dovnar I.S., Rakovich D.Yu., Sytuy A.A. [The real possibility of reducing the frequency of amputations of the lower extremities in patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome]. *Zhurnal Grodenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of the Grodno State Medical University]*. 2015; 4(52): 26–29. (in Russian)
4. Vorob'ev L.V. [The possibilities of photoplethysmography in the early diagnosis of diabetic angiopathy of the lower extremities]. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal [International Journal of Endocrinology]*. 2017; 13(3): 208–214 DOI: 10.22141/2224-0721.13.3.2017.104121 (in Russian)
5. Rundo A.I. [Modern aspects of the etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome]. *Novosti khirurgii [Surgery news]*. 2015; 23(1): 97–104. DOI: 10.18484/2305-0047.2015.1.97 (in Russian)
6. Dorofienko N.N. [The role of the vascular endothelium in the body and the universal mechanisms of changes in its activity (literature review)]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]*. 2018; 68: 107–116. DOI: 10.12737/article\_5b1a0351210298.18315210. (in Russian)
7. Sorokina Ju.A., Lovcova L.V., Urakov A.P., Zanozina O.V. [Genetic polymorphism in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine [Modern Technologies in Medicine]*. 2019; 11(2): 57–62. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.08 (in Russian)
8. Bebjakova N. A., Levickij S. N., Shabalina I. A., Sumarokova A. V., Kurochkina E. L. The *Lys198Asn* polymorphism of the endothelin-1 gene and the development of cardiovascular pathology (review). *Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Seriya: Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki [Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice, a series: Natural and Technical Sciences]*. 2020; 3: 12–16. (in Russian)
9. Fedele F., Mancone M., Chilian W.M., Severino P., Canali E., Logan S., De Marchis M.L., Volterrani M., Palmirotta R., Guadagni F. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. *Basic Res. Cardiol.* 2013; 108(6): 387. DOI: 10.1007/s00395-013-0387-4
10. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Al'-Kubajsi A. ., Markin O.V., Vlasova T.I., Muratova T.A., Rubcov O.Yu., Umnov L.N. [Microcirculation disorders in association with *eNOS* (*C774T*) gene polymorphism in the progression of acute pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii [Annals of HPB Surgery]*. 2021; 26(2): 101–109. DOI: 10.16931/1995-5464.2021-2-101-109 (in Russian)

---

**Сведения об авторах:**

*Троицкая Наталья Игоревна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

*Шаповалов Константин Геннадьевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

*Мудров Виктор Андреевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>