

**Информация для цитирования:**

Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. ПОЛИМОРФИЗМ С634G ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ А У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПОЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ // Медицина в Кузбассе. 2023. №3. С. 62–65.

**Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г.**

Читинская государственная медицинская академия,  
г. Чита, Россия



## ПОЛИМОРФИЗМ С634G ГЕНА ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ А У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПОЙ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

**Цель работы** – изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма С634G гена VEGFA у пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы (СДС) и в группе контроля, проживающих в Забайкальском крае.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 199 пациентов со смешанной формой СДС и 100 практически здоровых человек, у которых изучали частоту встречаемости вариантов генотипов и аллелей полиморфизма С634G гена фактора роста эндотелия сосудов А методом полимеразной цепной реакции.

**Результаты.** Генотип G/G в 1,4 раза чаще регистрировался в группе с развитием синдрома диабетической стопы. Частота генотипа G/C не отличалась в исследуемых группах гетерозиготы. Генотип C/C в группе больных регистрировался реже в 2,9 раза, чем в группе контроля. При развитии синдрома диабетической стопы в 1,9 раза реже, чем в контрольной группе, выявлялась аллель G. Аллель C в группе больных встречалась в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе.

**Заключение.** Выявлена взаимосвязь вариантов генотипов полиморфизма С634G гена VEGFA с развитием СДС в популяции Забайкальского края.

**Ключевые слова:** синдром диабетической стопы; полиморфизм генов; фактор роста эндотелия сосудов

**Troitskaya N.I., Shapovalov K.G.**

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

### POLYMORPHISM C634G OF THE VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A GENE IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT IN THE TRANS-BAIKAL TERRITORY

**Purpose of the work** – to study the frequency of occurrence of genotypes and alleles of the C634G polymorphism of the VEGFA gene in patients with a mixed form of DFS and in the control group living in the Trans-Baikal Territory.

**Materials and methods.** The study involved 199 patients with a mixed form of diabetic foot syndrome and 100 practically healthy people, in whom the frequency of occurrence of genotype variants and the C634G polymorphism allele of the vascular endothelial growth factor A gene was studied by polymerase chain reaction.

**Results.** The G/G genotype was 1.4 times more likely to be registered in the group with the development of diabetic foot syndrome. The frequency of the G/C genotype did not differ in the studied groups of heterozygotes. The C/C genotype in the group of patients was registered 2.9 times less frequently than in the control group. With the development of diabetic foot syndrome, allele G was detected 1.9 times less than in the control group. Allele C in the group of patients was 2.4 times more common than in the control group.

**Conclusion.** The relationship between the variants of the genotypes of the C634G polymorphism of the VEGFA gene and the development of DFS in the population of the Trans-Baikal Territory was revealed.

**Key words:** diabetic foot syndrome; gene polymorphism; vascular endothelial growth factor

Сахарный диабет является социально-значимым заболеванием, уровень заболеваемости которым ежегодно растет во всем мире. Указанная патология сопровождается ранней инвалидизацией и высокой смертностью в результате развития тяжелых осложнений, к которым относится развитие синдрома диабетической стопы (СДС) [1]. Несмотря на существенные успехи в лечении, 40-60 % от всех нетравматических ампутаций выполняется по поводу данного осложнения сахарного диабета [2].

По данным литературы, СДС – это патологическое состояние стоп при сахарном диабете, развива-

ющееся вследствие поражения всех структур стопы и проявляющееся развитием костно-суставных поражений, острыми и хроническими язвами, и гнойно-некротическими процессами [3].

Одним из компонентов патогенеза развития СДС является нарушение процесса заживления ран, который в норме включает воспаление, ангиогенез и ремоделирование внеклеточного матрикса [4].

VEGF относится к группе сигнальных белков, стимулирующих процессы васкулогенеза и ангиогенеза. Указанное вещество воздействует на эндотелиальные клетки, моноциты, Т-клетки в очагах воспа-

ления и стимулирует ангиогенез. В результате действия VEGF усиливается миграция провоспалительных клеток и цитокинов к местам повреждения, что способствует грануляции и заживлению ран [5]. VEGF в организме человека существует в пяти изоформах, обладающих похожей биологической активностью, но разной биодоступностью. При этом основным фактором роста кровеносных сосудов является VEGFA [6]. Экспрессия данного вещества кодируется соответствующим геном, наличие полиморфизмов которого может влиять уровень VEGFA в крови.

**Цель исследования** – изучить частоту встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма С634G гена VEGFA у пациентов со смешанной формой СДС и в группе контроля, проживающих в Забайкальском крае.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы, а также НИИ Молекулярной медицины ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия. С 2016 по 2018 гг. обследованы 199 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и развитием смешанной формы СДС и 100 практически здоровых лиц в возрасте от 50 до 75 лет, родившихся и проживающих в Забайкальском крае. Всеми обследованными дано письменное согласие на проведение исследования. Сахарный диабет 2 типа был установлен на основании критериев, описанных в соответствующих клинических рекомендациях [7].

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии.

Критериями включения в исследование для группы с диабетической стопой являлись: сахарный диабет 2 типа, наличие смешанной формы СДС. Критериями исключения из исследования являлись: наличие острых и хронических заболеваний в стадии декомпенсации.

Выбор гена-кандидата осуществлялся на основании возможного участия в механизмах патогенеза развития сахарного диабета. Детекцию полиморфиз-

ма С634G гена VEGFA выполняли методом полимеразной цепной реакции с использованием набора соответствующих реактивов.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS 25.0. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий частот генотипов между группой с диабетической стопой и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия  $\chi^2$  по Пирсону. Статистически значимым являлось значение уровня значимости  $p < 0,05$  [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемый нами полиморфизм С634G гена VEGFA соответствовал закону Харди–Вайнберга. При исследовании частот встречаемости вариантов генотипа полиморфизма С634G гена фактора роста эндотелия сосудов А выявлены статистически значимые отличия ( $\chi^2 = 14,116$ ,  $p < 0,001$ ). Полученные данные представлены на рисунке.

Установлено, что генотип G/G в 1,4 раза чаще отмечается в группе с развитием СДС. Практически не отличаются по частоте встречаемости в исследуемых группах гетерозиготы (G/C). Частота носительства генотипа C/C полиморфизма С634G гена VEGFA при развитии СДС в 2,9 раза ниже, чем в группе контроля.

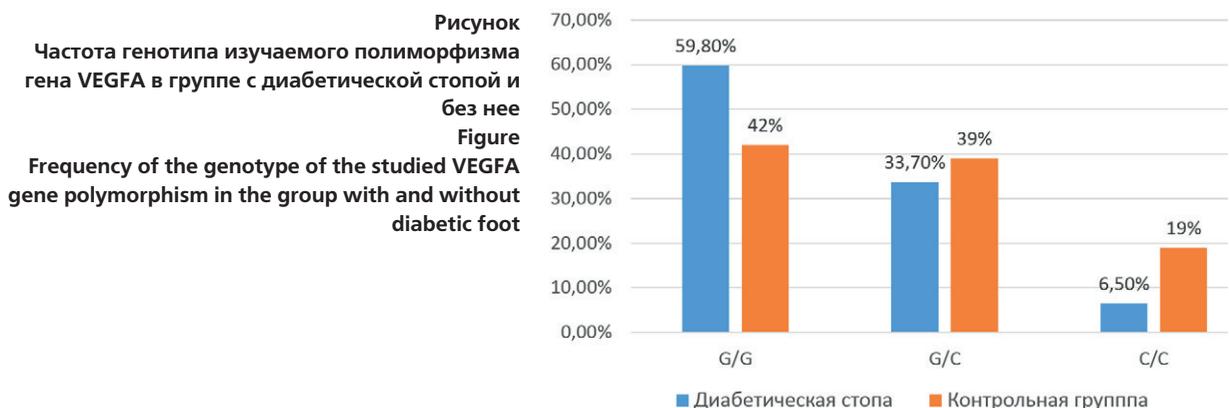
Частоты встречаемости аллелей G и C полиморфизм С634G гена VEGFA в группах больных и контроля значимо отличались ( $\chi^2 = 9,411$ ,  $p = 0,003$ ). Полученные данные представлены в таблице.

При развитии СДС в 1,9 раза реже, чем в группе лиц без нарушения углеводного обмена, выявлялась аллель G. Вместе с тем, аллель C в группе больных встречалась в 2,4 раза чаще, чем в контрольной группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе сведения о взаимосвязи полиморфизмов гена VEGFA с развитием СДС крайне противоречивы.

В научной работе Amoli M.M. и соавт. [9] изучали ассоциацию полиморфизмов -2578 C/A и -7 C/T



Таблица

Частота аллелей изучаемого полиморфизма гена VEGFA в группе с СДС и без нее

Table

Allele frequency of the studied VEGFA gene polymorphism in the group with and without DFS

Аллели	Синдром диабетической стопы	Контрольная группа	$\chi^2$	p
G	0,385	0,745	9,411	0,003
C	0,615	0,255		

**Примечание:** n – количество обследованных,  $\chi^2$  – хи-квадрат, p – уровень значимости между группами.

**Note:** n – the number of examined,  $\chi^2$  – chi-square, p – significance level between groups.

гена VEGF с диабетической стопой в популяции Ирана. Были установлены значимые различия в частоте встречаемости генотипов полиморфизма -2578 C/A исследуемого гена при развитии выше указанного осложнения сахарного диабета и в контрольной группе.

Erdogan M. и соавт. [10] исследовали взаимосвязь полиморфизма C936T гена фактора роста эндотелия сосудов A с развитием СДС в турецкой популяции. Авторами не выявлено значимых отличий частоты встречаемости указанного полиморфизма гена VEGFA у больных и в группе контроля.

В работе Li X. и соавт. [11] изучена взаимосвязь полиморфизмов rs699947 и rs13207351 гена VEGF с развитием СДС у пациентов в китайской популяции. Установлено, что носительство аллеля A полиморфизма rs699947 ассоциировано со снижением риска развития указанного осложнения сахарного диабета. Авторами не обнаружено существенных различий в распределении генотипов rs13207351 и аллелей между пациентами и контрольной группой.

В исследованиях Русанова А.В. и соавт. [12] оценивалась частота встречаемости вариантов генотипов полиморфизма C936T гена VEGFA при развитии СДС в украинской популяции. По полученным данным, авторами не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости вариантов изучаемого однонуклеотидного полиморфизма гена фактора роста эндотелия сосудов A в группе больных и контрольной группе.

В научной работе Ahmed S.T. и соавт. [13] исследовалась частота встречаемости генотипов полиморфизма rs699947 гена фактора роста эндотелия сосудов с развитием СДС в популяции Ирака.

Выявлено, что носительство генотипа A/C значимо повышало риск развития указанного осложнения сахарного диабета.

Ganapathy P. и соавт. [14] изучали ассоциацию полиморфизма 405 G/C гена VEGFA с тяжестью инфекции и проведением ампутаций при СДС в популяции Южной Индии. По данным авторов установлено, что носители мутантного генотипа C/C более предрасположены к тяжелому инфекционному процессу, развитию глубоких язв на стопе и выполнению ампутации.

На наш взгляд, имеющиеся данные можно объяснить различными расовыми, этническими и территориальными различиями изучаемых популяций, а также разными подходами к отбору выборок и проведению их анализа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования демонстрируют взаимосвязь вариантов генотипов полиморфизма C634G гена VEGFA с развитием СДС в популяции Забайкальского края. Данный факт, на наш взгляд, может являться индивидуальным фактором риска развития данного осложнения, что в свою очередь диктует необходимость персонализированного подхода к профилактике данной патологии.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Artikova DM, Artikov AF. Epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic foot syndrome. *Academic research in educational sciences*. 2023; 1: 248-254. Russian (Артикова Д.М., Артиков А.Ф. Эпидемиология, этиология и патогенез синдрома диабетической стопы //Academic research in educational sciences. 2023. № 1. С. 248-254.)
2. Davlatov S.S. Clinical, immuno-microbiological aspects of the development of diabetic foot syndrome (literature review). *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2022; 4(84): 21-26. Russian (Давлатов С.С. Клинические, иммуно-микробиологические аспекты развития синдрома диабетической стопы (обзор литературы) //Достижения науки и образования. 2022. Т. 4, № 84. С. 21-26.)
3. Bardyugov PS, Parshikov MV. Foot deformities in patients with diabetic foot disease (literature review). *Genij ortopedii*. 2022; 28(3): 452-458. Russian (Бардюгов П.С., Паршиков М.В. Деформации стоп у пациентов с синдромом диабетической стопы (обзор литературы) //Гений ортопедии. 2022. Т. 28, № 3. С. 452-458.) doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-3-452-458
4. Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Acc Chem Res*. 2021; 54(5): 1080-1093. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00864

5. Terekhov A.G., Klyueva E.G. Current understanding of the treatment of trophic ulcers in patients with diabetes mellitus (literature review). *Humans and their health*. 2022; 1: 35-44. Russian (Терехов А.Г., Ключева Е.Г. Современное представление о способах лечения трофических язв у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы) // *Человек и его здоровье*. 2022. № 1. С. 35-44.) doi: 10.21626/vestnik/2022-1/05
6. Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE, Popyhova EB, Lagutina DD. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(1): 34-41. Russian (Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. Т. 64, № 1. С. 34-41.)
7. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes mellitus*. 2017; 20(1S): 1-121. Russian (Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. 2017. № 1S. С. 1-121.) doi: 10.14341/DM20171S8
8. Mudrov V.A. Statistical analysis algorithms of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020; 1: 151-163. Russian (Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. № 1. С. 151-163.) doi: 10.52485/19986173\_2020\_1\_151
9. Amoli MM, Hasani-Ranjbar Sh, Roohipour N, Sayahpour FA, Amiri P, Zahedi P, et al. 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
10. Erdogan M, Kulaksizoglu M, Tetik A, Solmaz S, Kucukaslan AS, Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers. *Foot (Edinb)*. 2018; 37: 5-10. doi: 10.1016/j.foot.2018.06.006
11. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population: a case-control study. *Medicine*. 2018; 20: 97. doi: 10.1097 /MD.00000000000010672
12. Rusanov AV, Chumachenko YaD, Dubovyk YI, Garbuzova VYu, Ataman AV. Analysis of the association between C936T VEGFA gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. *Research results in biomedicine*. 2019; 5(2): 34-42. Russian (Русанов А.В., Чумаченко Я.Д., Дубовик Е.И., Гарбузова В.Ю., Атаман А.В. Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена VEGFA с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции. // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019. Т. 5, № 2. С. 34-42.) doi: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4
13. Ahmed ST, Ewadh MJ, Jeddoa ZMA. The association of vascular endothelial growth factor polymorphism (rs699947) with diabetic foot ulcer and oxidative status. *Gene Reports*. 2020; 19(1): 100606. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100606
14. Ganapathy P, Sheshadri VDD, Sarkar R, Jones S, Gunasekaran K, Feysia TO, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Single Nucleotide Polymorphism+ 405 G/C (rs2010963) is associated with Levels, Infection Severity, and Amputation among South Indian Diabetic Foot Ulcer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023; 2023: 2059426. doi: 10.1155/2023/2059426

**Сведения об авторах:**

ТРОИЦКАЯ Наталья Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия.  
E-mail: troicachita@mail.ru

ШАПОВАЛОВ Константин Геннадьевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия.  
E-mail: shkg26@mail.ru

**Information about authors:**

TROITSKAYA Natalya Igorevna, candidate of medical sciences, docent of the department of oncology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.  
E-mail: troicachita@mail.ru

SHAPOVALOV Konstantin Gennadievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of anesthesiology, intensive care and intensive care, Chita State Medical Academy, Chita, Russia.  
E-mail: shkg26@mail.ru

**Корреспонденцию адресовать:** ТРОИЦКАЯ Наталья Игоревна, 672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.  
Тел: 8 (3022) 35-43-24. E-mail: troicachita@mail.ru