



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIOVIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

11 (49) 2022

**Сопредседатели редакционной
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

*Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

11 (49)

2022

ноябрь



Received: 20.10.2022
Accepted: 29.10.2022
Published: 20.11.2022

УДК 616.379-008.64

АНАЛИЗ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМОВ G634C ГЕНА VEGFA И C174G ГЕНА IL6 С РАЗВИТИЕМ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Дадабаев О.Т., Алейник В.А., Мусашиайхов Х.Т., Василевский Э.А.

Андижанский государственный медицинский институт

✓ Резюме

Сахарный диабет является одной из серьезных медицинских и социальных проблем современного мира. Синдром диабетической стопы является одним из грозных осложнений сахарного диабета. В 55% случаев данное осложнение встречается у больных в возрасте от 25 до 75 лет. Для реализации основных принципов современной персонализированной медицины актуальным является исследование генетического аспекта мультифакториальных заболеваний. Целью исследования являлось проанализировать корреляционную связь полиморфизмов G634C ген VEGFA и C174G гена IL6 с развитием синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом. В клиническую группу вошли 96 больных в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы. Контрольную группу составили 83 здоровых лиц. Полученные авторами результаты демонстрируют, что наличие генотипа G/G полиморфизма G634C гена VEGFA, а также генотипа C/G полиморфизма C174G гена IL6 имеет четкую корреляционную связь с предрасположенностью к развитию синдрома диабетической стопы. Носительство генотипа G/G полиморфизма G634C гена VEGFA и генотипа C/C полиморфизма C174G гена IL6 ассоциировано с протективным эффектом относительно развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, сахарный диабет

ANALYSIS OF THE CORRELATION ASSOCIATION OF G634C VEGFA AND C174G IL6 GENE POLYMORPHISMS WITH THE DEVELOPMENT OF DIABETIC FOOT SYNDROME IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Dadabaev O.T., Aleinik V.A., Musashaikhov Kh.T., Vasilevsky E.A.

Andijan State Medical Institute

✓ Resume

Diabetes mellitus is one of the serious medical and social problems of the modern world. Diabetic foot syndrome is one of the terrible complications of diabetes mellitus. In 55% of cases, this complication occurs in patients aged 25 to 75 years. To implement the basic principles of modern personalized medicine, it is relevant to study the genetic aspect of multifactorial diseases. The aim of the study was to analyze the correlation between the G634C polymorphisms of the VEGFA gene and the C174G polymorphisms of the IL6 gene and the development of diabetic foot syndrome in patients with diabetes mellitus. The clinical group included 96 patients aged 40 to 75 years with diabetes mellitus complicated by diabetic foot syndrome. The control group consisted of 83 healthy individuals. The results obtained by the authors demonstrate that the presence of the G/G genotype of the G634C polymorphism of the VEGFA gene, as well as the C/G genotype of the C174G polymorphism of the IL6 gene, has a clear correlation with predisposition to the development of diabetic foot syndrome. Carrying the G/G genotype of the G634C polymorphism of the VEGFA gene and the C/C genotype of the C174G polymorphism of the IL6 gene is associated with a protective effect on the development of diabetic foot syndrome.

Keywords: diabetic foot, gene polymorphism, diabetes mellitus

G634C VEGFA VA C174G IL6 GEN POLIMORFIZMLARINING QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA QANDLI DIABETIK TOVON SINDROMINING RIVOJLANISHI BILAN KORRELYATSION ASSOTSIATSIYASINI TAHLIL QILISH

Dadabaev O.T., Aleinik V.A., Musashayxov X.T., Vasilevskiy E.A.

Andijon davlat tibbiyot institute

✓ Rezyume

Qandli diabet zamonaviy dunyoning jiddiy tibbiy va ijtimoiy muammolaridan biridir. Diabetik oyoq sindromi diabetes mellitusning dahshatli asoratlardan biridir. 55% hollarda bu asorat 25 yoshdan 75 yoshgacha bo'lgan bemorlarda uchraydi. Zamonaviy shaxsiylashtirilgan tibbiyotning asosiy tamoyillarini amalga oshirish uchun multifaktorial kasalliklarning genetik jihatini o'rganish dolzarbdir. Tadqiqotning maqsadi VEGFA genining G634C polimorfizmlari va IL6 genining C174G polimorfizmlari o'rtasidagi bog'liqlikni va diabetik tovon sindromining rivojlanishini tahlil qilish edi. Klinik guruh diabetik tovon sindromi bilan asoratlangan qandli diabet bilan og'rigan 40 yoshdan 75 yoshgacha bo'lgan 96 nafar bemorni o'z ichiga oldi. Nazorat guruhi 83 nafar sog'lom odamdan iborat edi. Mualliflar tomonidan olingan natijalar VEGFA genining G634C polimorfizmining G/G genotipining mavjudligi, shuningdek, IL6 genining C174G polimorfizmining C/G genotipining mavjudligi IL6 geniga moyillik bilan aniq bog'liqligini ko'rsatadi. diabetik oyoq sindromining rivojlanishi. VEGFA genining G634C polimorfizmining G/G genotipini va IL6 genining C174G polimorfizmining C/C genotipini olib yurish diabetik tovon sindromining rivojlanishiga himoya ta'siri bilan bog'liq.

Kalit so'zlar: diabetik tovon, gen polimorfizmi, diabetes mellitus

Актуальность

Сахарный диабет является одной из серьезных медицинских и социальных проблем современного мира. Ежегодно отмечается неуклонный прирост заболеваемости во всем мире [1]. К 2030 г. Прогнозируется увеличение количества больных данной патологией до 4,4% отобщей популяции, что затронет более 350 млн. человек [2, 3]. Синдром диабетической стопы является одним из грозных осложнений сахарного диабета. В 55% случаев данное осложнение встречается у больных в возрасте от 25 до 75 лет [4, 5]. У 80% пациентов с синдромом диабетической стопы развивается гнойно-некротическое поражение мягких тканей, сопровождающееся бурным и непредсказуемым течением, часто носящее септический характер и в 30 % случаев приводящее к выполнению высоких ампутаций [6, 7]. Для реализации основных принципов современной персонализированной медицины актуальным является исследование генетического аспекта мультифакториальных заболеваний, к которым относится сахарный диабет и его осложнения, с целью выявления многочисленных генетических полиморфизмов, которые следует учитывать в сочетании с модифицируемыми и немодифицируемыми негенетическими факторами [8].

Цель исследования. В связи с вышеизложенным, целью исследования являлось проанализировать корреляционную связь полиморфизмов G634C ген VEGFA и C174G гена IL6 с развитием синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом.

Материал и методы

Научная работа выполнялась на базе клиник Андижанского государственного медицинского института в период с 2019 по 2022 г.г. Диагноз СДС устанавливался на основании результатов лабораторно-инструментальных (УЗДГ) и молекулярно-генетических исследований. В клиническую группу вошли 96 больных в возрасте от 40 до 75 лет с сахарным диабетом, осложненным синдромом диабетической стопы. Больные находились на стационарном лечении. Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 тип, возраст больных от 40 до 75 лет. Контрольную группу составили 83 здоровых лиц.

Определение аллельных и генотипических вариантов полиморфизма в гене VEGFA (G634C) и в гене IL6 (C174G) проводили в отделе молекулярной медицины и клеточных технологии на базе Республиканского научно-практического медицинского центра гематологии МЗ РУз. Основным методом молекулярно – генетического исследования был ПЦР-анализ. Выделение геномной ДНК проводили из лимфоцитов периферической крови пациентов с помощью набора

для выделения AmpliPrime RIBO-prep (ООО «Интерлабсервис», Россия). Исследование проводилось методом количественного ПЦР-анализа в реальном времени (Real-Time PCR). Амплификацию проводили с использованием термоциклера для ПЦР-анализа в реальном времени - Rotor Gene Q, (Quagen, Германия). Для определения генетических маркеров использовали тест-системы компании «Синтол» (Россия) согласно инструкции производителя. Для сравнения распределения генотипов в экспериментальной и контрольной группах, а также соответствия этого распределения равновесию Харди-Вайнберга применяли χ^2 - критерий Пирсона. Для установления риска развития СДС рассчитывали отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI). Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет приложений «OpenEpi, 2009», ВЕРСИЯ 9.2. 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.

Результат и обсуждение

В данном исследовании установлено, что больные СД с СДС имели средний возраст $56,5 \pm 6,72$ года при диапазоне 42–69 лет, средняя продолжительность заболевания СД составила $8,62 \pm 3,79$ года при в возрасте от 5 до 20 лет. Статистический анализ показал, что различий по возрасту ($p = 0,683$), длительности СД ($p = 0,415$), полу ($p = 1,000$) и роду занятий ($p = 0,761$) между СД 2 типа с СДС и без него не было.

Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди-Вайнберга, что позволило нам сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах. Полученные результаты исследований представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ИССЛЕДОВАННЫХ ГЕНОВ

Генотипы	Основная группа n = 96	Контрольная группа n = 83	χ^2	p	OR (95 % CI)
Полиморфизм G634C в гене VEGFA					
Генотип G /G	59,38 % (57)	80,72% (67)	9,5	0,01	0,3 (0,18 - 0,68)
Генотип G /C	32,29 % (21)	16,87% (14)	5,6	0,025	2,4 (1,16 - 4,76)
Генотип C /C	8,33 % (8)	2,41% (2)	3,0	0,1	3,7 (1,16 - 4,76)
Полиморфизм C174G в гене IL6					
Генотип C/C	70,83 % (68)	79,52 % (66)	1,8	0,6	0,6 (0,31 - 1,25)
Генотип C/G	25% (24)	16,87% (14)	1,8	1,6	1,6 (0,79 - 3,42)
Генотип G/G	4,17% (4)	3,61% (3)	0,0	1,2	1,2 (0,25 - 5,33)

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 - хи-квадрат, OR- odds ratio (отношение шансов), 95 %CI– 95 % доверительный интервал OR, p – уровень значимости между группами.

Как видно из полученных нами данных, при исследовании полиморфизма П G634C гена VEGFA частоты аллелей G и C в основной группе больных и группе контроля составили 75,5 % и 24,5 % и 89,1 % и 10,1 %, соответственно. При этом распределение аллелей в обследованных группах значительно отличалось, т.е. неблагоприятный аллель C был достоверно выше среди основной группы больных ($\chi^2=11,1$; $P=0,01$; $OR=2,7$; 95 % CI: 1,5 - 4,74) и в подгруппе больных с гнойно-некротическими осложнениями СДС ($\chi^2=10,6$; $P=0,01$; $OR=2,8$; 95 % CI: 1,51 - 5,21). Для аллеля C было показано наличие прямой, статистически значимой связи с заболеванием, $RR=1,2$ (95% CI: 0,53 - 2,63). В основной группе по сравнению

с популяционной выборкой показано статистически значимое уменьшение частоты аллеля G, т.е. данный аллель оказывает протективный эффект $\chi^2=9,11$; $p=0,01$; $RR=0,8$; 95% CI: 0,58 - 1,23). Гомозиготный G/G генотип имел защитный эффект по отношению к заболеванию, т.к., шанс выявить данный генотип статистически значимо ниже в выборке больных по сравнению с условно-здоровыми лицами ($OR=0,3$; 95% CI: 0,18 - 0,68; $\chi^2=9,5$; $p=0,01$).

Таблица № 2

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ
(полиморфизм G634C в гене VEGFA)**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,76				
C	0,24				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G /G	0,59	0,57	0,09		
G /C	0,32	0,37	0,57		
C /C	0,08	0,06	0,88		
Всего	1	1	1,54	0,207	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
G	0,89				
C	0,11				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
G /G	0,81	0,79	0,02		
G /C	0,17	0,19	0,26		
C /C	0,02	0,01	1,07		
Всего	1	1	1,35	0,239	1

Группы	Но	Не	D*
Основная группа	0,32	0,37	-0,13
Контрольная группа	0,17	0,19	-0,13

Примечание: $D = (Но - Не)/Не$

При анализе полученных данных, нами установлено, что у больных сахарным диабетом, отягощенным развитием СДС, выявлено наличие отличий в частоте встречаемости полиморфизмов C174G гена IL6. Генотип C/G указанного полиморфизма гена IL6 встречался чаще у больных основной группы с синдромом диабетической стопы в 1,4 раза. Частота встречаемости генотипа G/G полиморфизма C174G гена IL6 у больных с синдромом диабетической стопы встречался чаще в 1,2 раза, чем в контрольной группе.

Так же установлено, что при наличии генотипа C/C полиморфизма C174G гена IL6 риск развития синдрома диабетической стопы снижается на 50 % ($OR = 0,6$ (CI 0,31 - 1,25), что говорит о его защитной функции по отношению к риску возникновения синдрома диабетической стопы у больных с сахарным диабетом.

Таблица № 3

**Ожидаемые и наблюдаемые частоты распределения генотипов локуса по PХВ
(полиморфизм С174G в гене IL6)**

Основная группа					
Аллели	Частота аллелей				
С	0,83				
G	0,17				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
С /С	0,71	0,69	0,03		
С /G	0,25	0,28	0,27		
G /G	0,04	0,03	0,67		
Всего	1	1	0,96	0,315	1

Контрольная группа					
Аллели	Частота аллелей				
С	0,88				
G	0,12				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	p	df
	наблюдаемая	ожидаемая			
С /С	0,8	0,77	0,05		
С /G	0,17	0,21	0,73		
G /G	0,04	0,01	2,67		
Всего	1	1	3,46	0,064	1

Группы	Но	Не	D*
Основная группа	0,25	0,28	-0,1
Контрольная группа	0,17	0,21	-0,2

Примечание: $D = (Ho - He)/He$

С позиций нарушений метаболизма, прогрессирование сахарного диабета 2 типа определяется многообразной комбинацией модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. К основным немодифицируемым факторам относятся возраст, пол, генетическая предрасположенность [10]. Нарушения углеводного обмена имеют четкую гендерную специфику и чаще встречаются у женщин, характеризуясь более агрессивным течением [11]. Особую роль в этом патогенезе играют специфичные для пола компоненты патогенетических изменений углеводного обмена, обусловленные действием половых гормонов [10].

Таким образом, нами выявлено наличие корреляции частоты встречаемости генотипов исследуемых полиморфизмов генов VEGFA и IL6 риском развития у больных сахарным диабетом 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

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что наличие генотипа G/G полиморфизма G634C гена VEGFA, а также генотипа C/G полиморфизма C174G гена IL6 имеет четкую корреляционную связь с предрасположенностью к развитию синдрома диабетической стопы. Носительство генотипа G/G полиморфизма G634C гена VEGFA и генотипа C/C полиморфизма C174G гена IL6 ассоциировано с протективным эффектом относительно развития синдрома диабетической стопы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. //Профилактическая медицина. 2019. 3. 26 – 30
2. Дедов И.И., Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. //Сахарный диабет. 2017. 1S. 1 – 121. DOI: 10.14341/DM20171S8.
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. Камынина Л.Л., Чернусь Н.П. Управление сахарным диабетом 2 типа: влияние урбанизации. //Здоровье мегаполиса. 2020. № 2. 76-88.
5. Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Тушев Л.М., Нуретдинов А.Р., Лукин П.С. Синдром диабетической стопы. Стационарозамещающая методика на основе FASTTRACK-хирургии. //Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. 2019. 1-2. 72 – 79.
6. Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. //Бюллетень Оренбургского научного центра Уральского отделения Российской академии наук. 2016. 2. 1 - 13.
7. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Бондарева З.Г., Ложкина Н.Г., Платонов Д.Ю. Ассоциации половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза. //Ожирение и метаболизм. 2018.15(2). 3-10. <https://doi.org/10.14341/omet9482>.
8. Bekaert M, Van Nieuwenhove Y., Calders P., et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. //Endocrine. 2015; 50(1): 202- 211. doi: 10.1007/s12020-015-0563-4.
9. Glovaci D., Fan W., Wong N.D. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Curr.Cardiol. Rep. 2019. 21(4). 21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y. PMID: 30828746.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Belgium: International Diabetes Federation; 2017. <https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
11. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. //Diabetes Care. 2017. 40(Suppl 1). S4-S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
12. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. //Nat. Rev. Endocrinol. 2018. 14(2). 88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.

Поступила 20.10.2022