



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**12(50)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](http://www.bsmi.uz)

<https://newdaymedicine.com>

E: [ndmuz@mail.ru](mailto: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 (Ташкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**12 (50)**

**2022**

*декабрь*



Received: 20.11.2022  
Accepted: 29.11.2022  
Published: 20.12.2022

УДК 616.379-008.64

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

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

Андижанский государственный медицинский институт

### ✓ Резюме

Среди различных осложнений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа, синдром диабетической стопы представляет собой серьезную и часто сложную клиническую проблему. TNF- $\alpha$  является хорошо охарактеризованным SNP, который ранее был связан с различными осложнениями сахарного диабета. Однако, участие гена TNF- $\alpha$  в патогенезе СДС остается до сих пор малоизученным. Целью исследования являлось выяснения роли полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  в восприимчивости к возникновению СДС. В исследование были включены 96 больных, страдавших СДС. Было выявлено, что риск восприимчивости организма к СДС при носительстве генотипа G/A значительно увеличивается – более, чем в 1,5 раза ( $\chi^2 = 2,7$ ;  $p = 0,2$ ; CI 95% 0,87–4,72).

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, сахарный диабет, полиморфизм TNF- $\alpha$

## PROGNOSTIC POSSIBILITY OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN 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

Among the various complications associated with type 2 diabetes mellitus, diabetic foot syndrome is a serious and often complex clinical problem. TNF- $\alpha$  is a well-characterized SNP that has previously been associated with various complications of diabetes mellitus. However, the involvement of the TNF- $\alpha$  gene in the pathogenesis of DFS is still poorly understood. The aim of the study was to elucidate the role of the G4682A polymorphism of the TNF- $\alpha$  gene in susceptibility to the occurrence of DFS. The study included 96 patients suffering from SDS. It was found that the risk of the body's susceptibility to DFS with the carriage of the G/A genotype significantly increases - more than 1.5 times ( $\chi^2 = 2.7$ ;  $p = 0.2$ ; CI 95% 0.87–4.72)

Keywords: diabetic foot syndrome, diabetes mellitus, TNF- $\alpha$  polymorphism

## QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA DIABETIC TOVON SINDROMIDA O'SMA NEKROZI FAKTORI ALFASINING PROGNOSTIK IMKONIYATI

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

Andijon davlat tibbiyot instituti

### ✓ Rezyume

2-toifa qandli diabet bilan bog'liq turli xil asoratlar orasida diabetic tovon sindromi jiddiy va ko'pincha murakkab klinik muammodir. TNF- $\alpha$  yaxshi tavsiflangan SNP bo'lib, ilgari diabetes mellitusning turli xil asoratlari bilan bog'liq edi. Biroq, DTS patogenezida TNF- $\alpha$  genining ishtiroki hali ham yaxshi o'rganilmagan. Tadqiqotning maqsadi TNF- $\alpha$  genining G4682A polimorfizmining DTS paydo bo'lishiga moyillikdagi rolini aniqlash edi. Tadqiqotda DTS bilan og'rigan 96 bemor ishtirok etdi. G/A genotipini tashish bilan tananing DTS ga sezuvchanligi xavfi sezilarli darajada oshishi aniqlandi - 1,5 martadan ko'proq ( $\chi^2 = 2,7$ ;  $p = 0,2$ ; CI 95% 0,87-4,72).

Kalit so'zlar: diabetik oyoq sindromi, diabetes mellitus, TNF- $\alpha$  polimorfizmi

### Актуальность

Среди различных осложнений, связанных с сахарным диабетом 2-го типа, синдром диабетической стопы (СДС) представляет собой серьезную и часто сложную клиническую проблему, которая в основном связана либо с диабетической нейропатией, либо с заболеванием периферических сосудов. СДС представляет собой особенно изнурительное заболевание, которое является одним из основных осложнений у людей с диабетом [13]. Помимо диабета, развитие СДС часто связано с периферической невропатией, травмами и заболеваниями периферических сосудов [6]. СДС стала серьезной причиной госпитализации пациентов с диабетом [8]. Без своевременного лечения СДС приведет к ампутации нижних конечностей, степень тяжести которой может варьироваться от удаления пальца ноги до полной ампутации нижней конечности [7, 8,17]. Пожизненный риск развития СДС достигает 15% у пациентов с диабетом, что может привести к ампутации [5]. Среди людей с диабетом ежегодная заболеваемость СДС оценивается от 1% до 4%, а распространенность колеблется от 4% до 10% [7, 8,12]. Этиология СДС является многофакторной и включает как генетические факторы, так и факторы окружающей среды [4,6,10]. Нормальный процесс заживления ран проходит через короткую воспалительную фазу, за которой следуют пролиферативная фаза и фаза ремоделирования, которые необходимы для обеспечения достаточной прочности раны и своевременного ее закрытия. Хроническое воспаление в сочетании с инфекциями может привести к образованию хронических ран, что в конечном итоге может привести к ампутации конечности [14,15,17].

По сравнению с другими диабетическими осложнениями, такими как ретинопатия и нефропатия, генетика СДС остается малоизученной [1,11]. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в воспалительных генах служат ценными кандидатами для понимания патогенеза СДС, поскольку провоспалительные цитокины интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) и хемокиновый фактор, координируют три фазы заживления ран [2,3,9,16]. TNF- $\alpha$  является хорошо охарактеризованным SNP, который ранее был связан с различными осложнениями сахарного диабета. Однако, участие гена TNF- $\alpha$  в патогенезе СДС остается до сих пор малоизученным.

**Цель исследования:** оценить роль аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  в восприимчивости к возникновению синдрома диабетической стопы у больных сахарным диабетом.

### Материал и методы

В исследование были включены 96 больных, страдавших СДС, находившихся в на лечении в отделениях клиники Андижанского государственного медицинского института, которые составили основную группу. 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 G4682A гена TNF- $\alpha$  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  $\chi^2$  - 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).

## Результат и обсуждение

Исследуемые группы из 96 пациентов с СДС и 83 условно здорового лиц были сопоставимы по полу и возрасту пациентов ( $p > 0,05$ ) (табл. 1, 2). Распределение генотипов полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  соответствовало ожидаемому, т.е. в данном случае в обеих группах выполняется равновесие Харди–Вайнберга.

Таблица 1 Частота распределения аллелей и генотипов полиморфизма G4682A в гене TNF- $\alpha$  в группах пациентов и контроля

Num	Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	Основная группа (n = 96)	173	90,1	19	9,9	77	80,21	19	19,79	0	0
4	Контрольная группа (n = 83)	157	94,58	9	5,42	74	89,16	9	10,84	0	0

Таблица 2 Различия в частоте аллельных и генотипических вариантов полиморфизма G4682A в гене TNF- $\alpha$  в группах пациентов

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				$\chi^2$	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	173	90,1	157	94,6	2,5	p = 0,2	1,0	0,56 - 1,63	0,5	0,23 - 1,17
A	19	9,9	9	5,4	2,5	p = 0,2	1,0	0,36 - 3,08	1,9	0,85 - 4,31
G/G	77	80,2	74	89,2	2,7	p = 0,2	0,9	0,5 - 1,62	0,5	0,21 - 1,15
G/A	19	19,8	9	10,8	2,7	p = 0,2	1,8	1,02 - 3,28	2,0	0,87 - 4,72

Исследование полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  выявило, что в объединенной выборке пациентов в основной группе аллель G является доминирующим и встречается статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля (90,1% против 94,6% соответственно;  $\chi^2 = 2,5$ ;  $p = 0,2$ ). Минорный аллель A цитокина TNF- $\alpha$ , наоборот, достоверно чаще встречается у пациентов с СДС, чем у представителей контрольной группы (9,9% против 5,4% соответственно). Рассчитанный относительный шанс обнаружения, данного аллеля в основной группе по сравнению с контролем составил OR = 1,9 ( $\chi^2 = 1,9$ ;  $p = 0,2$ ; 95% CI 0,85–4,31). Выявлены различия и при сравнении распределения частоты генотипов у исследуемых групп пациентов и контроля. Доминирующим генотипом полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  в исследуемых группах был гомозиготный генотип G/G, который встречался у 80,2% обследуемых. Частота дикого генотипа G/A фиксировалась у 19,8% пациентов. В группе контроля доминантным генотипом данного локуса был гомозиготный генотип G/G, который был представлен частотой 89,2%. Вторым по встречаемости был гетерозиготный генотип G/A, частота которого равнялась 10,8%. Установлено, что доля носительства генотипа G/G среди здоровых людей оказалось достоверно выше, чем у пациентов основной группы (89,2% и 80,2% соответственно;  $\chi^2 = 2,7$ ;  $p = 0,2$ ), и данный генотип ассоциирован с пониженным риском развития СДС (протективный эффект) (OR = 0,5; 95% CI: 0,21 - 1,15). Выявлена значимая ассоциация гетерозиготного генотипа G/A с развитием СДС. Показатель OR развития СДС у носителей данного генотипа составил OR = 2,0 при 95% CI: 0,87-4,72.

Эти данные позволяют сделать вывод о том, что гетерозиготный генотип G/A играет важную роль в формировании СДС и является фактором риска развития СДС. Риск развития СДС при носительстве данного генотипического варианта гена TNF- $\alpha$  может увеличиваться более чем в 1,5 раза.

## Заключение

Таким образом, по результатам генотипирования можно отметить следующее:

- гетерозиготный генотип G/A полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  вносит определенный вклад в формирование генетической структуры предрасположенности к восприимчивости организма СДС у больных сахарным диабетом. Риск восприимчивости организма к данной патологии при носительстве данного генотипа значимо увеличивается – более, чем в 1,5 раза ( $\chi^2 = 2,7$ ;  $p = 0,2$ ; CI 95% 0,87–4,72);
- гомозиготный генотип G/G полиморфизма G4682A гена TNF- $\alpha$  является маркером пониженного риска подверженности организма к возникновению СДС у больных сахарным диабетом (протективный эффект).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Corapcioglu D., Sahin M., Emral R., Celebi Z.K., Sener O., Gedik V.T. Association of the G894T polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene with diabetic foot syndrome foot ulcer, diabetic complications, and comorbid vascular diseases: a Turkish case-control study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2010; 14:483-488.
2. Dhamodharan U., Viswanathan V., Krishnamoorthy E., Rajaram R., Aravindhan V. Genetic association of IL-6, TNF- $\alpha$  and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer. *Gene*. 2015; 565: 62-67.
3. Erdogan M., Kulaksizoglu M., Solmaz S., Berdeli A. The relationship of interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism in type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcers in Turkish population. *Foot (Edinb)*. 2017; 30:27-31.
4. Jayasuriya R., Dhamodharan U., Karan A.N., Anandharaj A., Rajesh K., Ramkumar K.M. Role of Nrf2 in MALAT1/HIF-1 $\alpha$  loop on the regulation of angiogenesis in diabetic foot ulcer. *Free Radic Biol Med*. 2020; 156:168-175.
5. Jeon B.J., Choi H.J., Kang J.S. et al. Comparison of five systems of classification of diabetic foot ulcers and predictive factors for amputation. *Int Wound J* 2017; 14:537–45.
6. Jhamb S., Vangaveti V.N., Malabu U.H. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: clinical review. *J Tissue Viability* 2016; 25:229–36.
7. Abdullaev R.N., A new approach to the treatment of sepsis in purulent-necrotic complications of diabetes mellitus //New Day in Medicine 8(46)2022 516-522 <https://newdaymedicine.com/index.php/2022/08/31/85-8-46-2022>
8. Lam K., van Asten S.A., Nguyen T., La Fontaine J., Lavery L.A. Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:944-948.
9. Mir K.A., Pugazhendhi S., Paul M.J., Nair A., Ramakrishna B.S. Heat-shock protein 70 gene polymorphism is associated with the severity of diabetic foot ulcer and the outcome of surgical treatment. *Br J Surg*. 2009; 96:1205-1209.
10. Nehring P., Mrozikiewicz-Rakowska B., Sobczyk-Kopciol A. et al. Osteoprotegerin gene rs2073617 and rs3134069 polymorphisms in type 2 diabetes patients and sex-specific rs2073618 polymorphism as a risk factor for diabetic foot. *Pol Arch Med Wewn*. 2013; 123:176-182.
11. Peng Y., Zhang G., Tang H. et al. Influence of SIRT1 polymorphisms for diabetic foot susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11455.
12. Pichu S., Vimalraj S., Sathiyamoorthy J., Viswanathan V. Association of hypoxia inducible factor-1 alpha exon 12 mutation in diabetic patients with and without diabetic foot ulcer. *Int J Biol Macromol*. 2018;119:833-837.
13. Setacci C., de Donato G., Setacci F. et al. Diabetic patients: epidemiology and global impact. *Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50:263–73
14. Tan M.Kh., Goodall R., Hughes W., Langridge B., Shalhoub J., Davies A.H. A methodological assessment of diabetic foot syndrome clinical practice guidelines. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2020; 60:274-281.
15. Theocharidis G., Baltzis D, Roustit M, et al. Integrated skin transcriptomics and serum multiplex assays reveal novel mechanisms of wound healing in diabetic foot ulcers. *Diabetes*. 2020;69:2157-2169.
16. Viswanathan V., Dhamodharan U., Srinivasan V., Rajaram R., Aravindhan V. Single nucleotide polymorphisms in cytokine/chemokine genes are associated with severe infection, ulcer grade and amputation in diabetic foot ulcer. *Int J Biol Macromol*. 2018; 118(pt B):1995-2000.
17. Walsh J.W., Hoffstad O.J., Sullivan M.O. et al. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016; 33:1493–8.

Поступила 20.11.2022

