



УДК 616.831-005.1-06:616.12-005.4:575.113.2(043.5)

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4

А.В. Русанов¹,
Я.Д. Чумаченко²,
Е.И. Дубовик²,
В.Ю. Гарбузова³,
А.В. Атаман³

Анализ связи С936Т-полиморфного сайта гена *VEGFA*
с развитием синдрома диабетической стопы
в украинской популяции

¹ Коммунальное учреждение «Сумская городская клиническая больница №5»,
ул. Марко Вовчок, д. 2, г. Сумы, 40000, Украина,

² Научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного
университета,

ул. Санаторная, д. 31/4, г. Сумы, 40007, Украина

³ Сумский государственный университет,

ул. Санаторная, д. 31/1, г. Сумы, 40007, Украина

Автор для переписки: Е.И. Дубовик (*janitor@ukr.net*)

Аннотация

Актуальность: Нарушение функционирования сосудистого эндотелиального фактора роста А (*VEGFA*) является одним из факторов наступления макро- и микроангиопатий при синдроме диабетической стопы (СДС) у пациентов с сахарным диабетом. В последнее время в разных популяциях мира выполнен ряд экспериментальных работ по изучению связи генетического полиморфизма *VEGFA* с развитием сосудистых осложнений хронической гипергликемии. При этом в украинской популяции такие работы отсутствуют. **Цель исследования:** Целью данной работы стало изучение возможной связи С936Т-полиморфизма гена *VEGFA* с развитием СДС у украинских пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). **Материалы и методы:** В работе была использована венозная кровь 154 больных с СД2, осложненного СДС, и 124 лиц без сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе. Для определения полиморфизма С936Т (rs3025039) гена *VEGFA* была проведена полимеразная цепная реакция с последующим анализом длины рестриционных фрагментов (PCR-RFLP). Статистический анализ был выполнен с использованием программы SPSS-17. **Результаты:** Было установлено, что у больных с СДС соотношение гомозигот С/С, гетерозигот С/Т и гомозигот Т/Т по С936Т-сайту гена *VEGFA* составило 47,4%, 41,6% и 11,0%, а в контрольной группе – соответственно 50,0%, 43,5%, 6,5%. Сравнение частот указанных генотипов между пациентами с СДС и представителями группы контроля методом χ^2 -критерий Пирсона показало отсутствие значимой разницы ($P = 0,413$). Результаты регрессионного анализа в рамках доминантной, рецессивной, супердоминантной и аддитивной моделей наследования также не установили связи генотипов по С936Т-полиморфизму гена *VEGFA* с развитием СДС ($P > 0,05$). **Заключение:** У украинских пациентов с СД2 отсутствует связь между С936Т-полиморфизмом гена *VEGFA* и риском развития СДС.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы; генетический полиморфизм; *VEGFA*

Благодарности: Работа является составной частью научно-исследовательской темы «Молекулярно-генетические и морфологические особенности регенерации

тканей нижней конечности в условиях хронической гипергликемии» (номер государственной регистрации 0117U003926).

Для цитирования: Русанов АВ, Чумаченко ЯД, Дубовик ЕИ, и др. Анализ связи C936T-полиморфного сайта гена *VEGFA* с развитием синдрома диабетической стопы в украинской популяции. Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(2):34-43. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-4

Alexandr V. Rusanov¹,
Yaroslav D. Chumachenko²,
Yevhen I. Dubovyk²,
Victoriia Yu. Harbuzova³,
Alexandr V. Ataman³

Analysis of the association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population

¹ Sumy City Clinical Hospital № 5,

2 Marco Vovchok St., Sumy, 40000, Ukraine

² Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research, Sumy State University,

31/4 Sanatornaya St., Sumy, 40007, Ukraine

³ Sumy State University,

31/1 Sanatornaya St., Sumy, 40007, Ukraine

Corresponding author: Yevhen I. Dubovyk (janitor@ukr.net)

Abstract

Background: The dysfunction of vascular endothelial growth factor A (*VEGFA*) is one of the leading factors of macro- and microangiopathy development in diabetic foot syndrome (DFS) patients. Recently, a number of experimental studies in various populations have been carried out to test the association between *VEGFA* gene polymorphisms and development of chronic hyperglycemia vascular complications. At the same time, there are no such studies in Ukrainian population. **The aim of the study:** The aim of this work was to check the possible association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and DFS development in Ukrainian patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods:** Venous blood of 154 patients with T2DM complicated by DFS and 124 individuals without diabetes and glucose intolerance was used. The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP) was performed for *VEGFA* C936T (rs3025039) polymorphism genotyping. SPSS-17 was used for most statistical analyses. **Results:** It was found that ratio of C/C-homozygotes, C/T-heterozygotes and T/T-homozygotes (C936T *VEGFA* gene polymorphism) in patients with DFS was 47.4%, 41.6% and 11.0%; in the control group – 50.0%, 43.5%, 6.5%, respectively. Comparison of these genotypes frequencies between DFS patients and control subjects using χ^2 -Pearson criterion showed no significant difference ($P = 0.413$). The results of regression analysis under the dominant, recessive, superdominant and additive inheritance models also revealed no association between *VEGFA* C936T genotypes and DFS development ($P > 0.05$). **Conclusion:** There is no link between *VEGFA* C936T polymorphism and risk of DFS development in Ukrainian patients with T2DM.

Keywords: diabetic foot syndrome; gene polymorphism; *VEGFA*

Acknowledgements: The work is an integral part of the research theme «Molecular genetic and morphological features of the regeneration of lower limb tissues under chronic hyperglycemia» (state registration number 0117U003926).

For citation: Rusanov AV, Chumachenko YaD, Dubovyk YI, et al. Analysis of the association between C936T *VEGFA* gene polymorphism and diabetic foot syndrome in the Ukrainian population. Research Results in Biomedicine. 2019;5(2):34-43. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-2-0-1

Введение. Сахарный диабет, осложненный синдромом диабетической стопы (СДС), получил в последнее время значительную актуальность в высокоразвитых странах мира, о чем свидетельствует высокий уровень фатальных последствий, ампутаций нижних конечностей и место, которое занимает СДС среди сложных медико-социальных проблем, требующих для своего решения значительных интеллектуальных, организационных и экономических ресурсов [1, 2].

Исследовательской группой ВОЗ по сахарному диабету в Женеве в 1987 году СДС впервые был отделен как самостоятельное заболевание. Данный синдром осложняет течение сахарного диабета у 4-25 % пациентов. При этом риск возникновения гангрены нижних конечностей у больных в 20 раз выше, чем в общей популяции. Практически каждую минуту в мире выполняется ампутация по поводу СДС. Процент послеоперационных осложнений у таких больных достигает 37, а послеоперационная летальность составляет 9-26% [3].

Идентификация генетических компонентов СД2 является наиболее важной частью исследований в изучении этой патологии, поскольку выявление генов-кандидатов развития диабета позволяет влиять на все усилия, направленные в сторону понимания патогенеза болезни, ее осложнений, диагностики, лечения и профилактики [4].

Как известно, в патогенезе СДС важную роль играет нарушение функций эндотелия. Считается, что одним из факторов наступления макро- и микроангиопатий при СДС может быть дисфункция сосудистого эндотелиального фактора роста А (*VEGFA*), который является мощным митогеном клеток эндотелия сосудов и протеином, что обеспечивает миграцию эндотелиоцитов, их инвазию в коллагеновый гель и образования новых сосудов. Кроме того *VEGFA* необходим не только для формирования нормальных сосудов, но и для их созревания и ви-

живания [5]. Показано, что длительное снижение концентрации или блокада *VEGFA* приводит к ухудшению выживания эндотелиальных клеток, уменьшению в тканях терминальных артериол и капилляров, повышению артериального давления [6].

Ген *VEGFA* находится на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3) и состоит из 8 экзонов, разделенных 7 интронами [7]. На сегодня, по данным сайта ncbi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=VEGFA>), в гене *VEGFA* насчитывается 4578 полиморфных сайтов. Одним из наиболее клинически значимых считается однонуклеотидный полиморфизм С936Т, находящийся в 3'-нетранслируемой области (3'UTR) указанного гена. В различных популяциях мира показано, что этот полиморфный locus ассоциирован с развитием СД2 и его осложнений [8, 9, 10]. При этом данных касательно связи этого однонуклеотидного полиморфизма с развитием СДС нет.

Цель данной работы стало изучение возможной связи С936Т-полиморфизма гена *VEGF-A* с развитием СДС у украинских пациентов с СД2.

Материалы и методы исследования. В работе была использована кровь 154 больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), осложненного синдромом диабетической стопы (СДС), которые находились на стационарном лечении в КУ «Сумская городская клиническая больница №5» в отделениях сосудистой хирургии и отделении хирургии №3 в течение 2011-2013 годов. Диагноз СДС выставлялся на основании приказа МЗ Украины от 21.12.2012 № 1118 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при сахарном диабете 2 типа». Оценка состояния конечностей включала выявление язв или ампутации стопы в анамнезе, симптомов заболевания периферических артерий; выявление изменения цвета кожи на нижних конечностях; выявление деформаций стопы и

осмотр обуви, выявление видимых признаков нейропатии, начальных стадий ишемии, деформации или поражения ногтей. Неврологический статус оценивался согласно оценке диабетической нейропатии. Определялись нарушения чувствительности стопы. Оценка состояния артериального кровотока включала пальпаторное определение его уровня и оценку симметричности пульсации на сосудах нижних конечностей. Недостаточность артериального кровотока нижних конечностей оценивалась по классификации Фонштейн-Лериша-Покровского. Из инструментальных методов исследования использовались дуплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей, реовазография и ангиографическое исследование. Также проводилось бактериологическое исследование язвенного экссудата для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Лабораторные исследования включали клинический анализ крови и мочи, определение глюкозы крови, гликемического профиля, гликозилированного гемоглобина.

Контрольная группа представлена 124 лицами без сахарного диабета и нарушений толерантности к глюкозе. Отсутствие других мультифакториальных болезней подтверждалась путем сбора анамнестических данных, снятия электрокардиограммы, измерения артериального давления, проведения биохимических исследований. Исследование проводилось с соблюдением основных положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине, Хельсинский декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964, с последующими дополнениями, включая версию 2000) и Приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г. Все пациенты перед забором венозной крови на генетический анализ подписали информированное согласие. Забор образцов крови для генотипирования проводили в стерильных условиях в S-моноветы объемом 2,7 мл (Sarstedt, Германия), содержащих калиевую соль EDTA в качестве антикоагулянта. Образцы замораживали и хранили при температуре -20 °С.

ДНК для генотипирования выделяли из периферических лейкоцитов с помощью коммерчески доступных комплектов GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с протоколом производителя. Для определения полиморфизма C936T (rs3025039) гена *VEGFA* была проведена полимеразная цепная реакция с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Участок гена *VEGFA*, содержащий нужный полиморфный локус, амплифицировали с помощью пары специфических праймеров: прямой (sense) – 5'-AAGGAAGAGGAGACTCTGCGCAGAGC-3' и обратный (antisense) – 5'-TAAATGTATGTATGTGGGTGGGTGTGTC TACAGG-3'. Праймеры были синтезированы фирмой Metabion (Германия). Для проведения ПЦР брали 50-100 нг ДНК и добавляли к смеси, содержащей 5 мкл 5-кратного ПЦР-буфера, 1,5 ммоль/л сульфата магния, 200 мкмоль/л смеси четырех нуклеотидтрифосфатов, по 15 пмоль/л каждого из праймеров и 1 ЕД Taq-полимеразы (ThermoFisher Scientific, США), объем доводили до 25 мкл деионизированной водой. ПЦР проводили в термоциклере GeneAmpPCR System 2700 (ThermoFisher Scientific, США). Амплификация состояла из 33 циклов: денатурация – 94 °С (50 с), гибридизация – 59 °С (60 с) и элонгация – 72 °С (60 с). Для рестрикционного анализа 6 мкл продукта амплификации (208 п.н.) инкубировали при 37° С в течение 18 ч с 5 ЕД рестриктазы *Hin1II* (*NlaIII*) (ThermoFisher Scientific, США). Если в +936-м положении 3'-нетранслируемой области (3'UTR) гена *VEGFA* находился цитозин, эндонуклеаза не находила сайта рестрикции и исходный фрагмент 208 п.н. оставался без изменений. В случае замены цитозина на тимин рестриктаза *Hin1II* расщепляла амплификат на два фрагмента – 122 п.н. и 86 п.н. Фрагменты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2,0% агарозном геле, содержащем бромистый этидий. Визуализацию ДНК после электрофореза осуществляли с помощью трансиллюминатора («Биоком», Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS-17. Непрерывные данные показаны в виде среднего значения \pm SD (стандартное отклонение), номинальные данные представлены в виде количественных и процентных значений. Проверку непрерывных данных на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. 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 доминантной, рецессивной, супердоминантной и аддитивной моделей наследования. Такие факторы риска СД2, как возраст, пол, ИМТ, курение, наличие ожирения и артериальной гипертензии (АГ) были применены в качестве ковариат во время мультивариабельного логистического регрессионного анализа. Все тесты были двусторонними, значения $P < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Клиническая характеристика 154 пациентов с СДС и 124 лиц группы контроля представлена в таблице 1. Не найдено значимой разницы между группами сравнения в показателях средних значений диастолического АД ($P = 0,109$), а также в соотношении курильщиков ($P = 0,173$), лиц с ИМТ > 25 кг/м² ($P = 0,060$) и с АГ ($P = 0,121$). При этом показатели ИМТ ($P = 0,007$) и концентрации глюкозы крови ($P < 0,001$) у больных были существенно выше, чем в группе контроля ($P < 0,001$), а значение систолического АД ($P < 0,001$), наоборот, было выше у пациентов без СДС. Также группы сравнения отличались по соотношению особей разного пола ($P = 0,038$) и наличию лиц с ожирением ($P = 0,027$). Кроме этого, отдельно следует указать, что средний возраст представителей контроля ($76,6 \pm 10,2$ года) был существенно выше, чем у пациентов с СДС ($P < 0,001$). Последнее обстоятельство увеличивало надежность контроля, поскольку уменьшалась вероятность развития СД2 и его осложнений у этих людей в будущем.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы и лиц группы контроля

Table 1

General characteristics of patients with diabetic foot syndrome and control subjects

Показатель	СДС (n = 154)	Контроль (n = 124)	P
Возраст, лет	64,7 \pm 8,2	76,6 \pm 10,2	<0,001
Пол, женщины/мужчины	75/79	45/79	0,038
ИМТ, кг/м ²	29,3 \pm 4,9	27,7 \pm 4,9	0,007
АД сист., мм рт.ст.	144,1 \pm 17,6	152,8 \pm 23,2	<0,001
АД диас., мм рт.ст.	88,5 \pm 9,6	86,4 \pm 12,3	0,109
Глюкоза натощак, ммоль/л	10,2 \pm 3,5	5,29 \pm 0,7	<0,001
ИМТ > 25 кг/м ² , n (%)	122 (79,2)	86 (69,4)	0,060
Ожирение, n (%)	59 (38,3)	32 (25,8)	0,027
Курильщики, n (%)	50 (32,5)	31 (25,0)	0,173
Артериальная гипертензия, n (%)	108 (70,1)	76 (61,3)	0,121

Примечание: n – количество пациентов, СДС – синдром диабетической стопы, ИМТ – индекс массы тела, АД сист. – систолическое артериальное давление, АД диаст. – диастолическое артериальное давление. Сравнение категориальных переменных реализовано с использованием χ^2 -теста, непрерывных переменных – *t*-теста.

Note: n – number of patients, СДС – diabetic foot syndrome, ИМТ – body mass index, АД сист. – systolic blood pressure, АД диаст. – diastolic blood pressure. Comparison of categorical variables is implemented using the χ^2 -test, continuous variables – t-test.

В таблице 2 представлены частоты основного (С) и минорного (Т) аллелей и приведены распределение генотипов по С936Т-полиморфному сайту 3'UTR гена *VEGFA* у больных с СДС и представителей группы контроля. Показано, что частоты указанных генотипов в контрольной и опытной группах находились в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга ($P > 0,05$). Сравнение частот трех возможных вариантов генотипов, образованных полиморфным локусом С936Т гена *VEGFA*, между пациентами с СДС и представителями группы контроля методом χ^2 -критерий Пирсона показало отсутствие значимой разницы ($P = 0,413$).

Результаты регрессионного анализа ассоциации генотипов по С936Т-

полиморфизму гена *VEGFA* с развитием СДС в рамках доминантной, рецессивной, наддоминантной и аддитивной моделей наследования показаны в таблице 3. Применение бинарной логистической регрессии не выявило достоверной связи исследуемого локуса с развитием СДС в рамках ни одной из моделей ($P > 0,05$). После этого была использована мультивариабельная логистическая регрессия. Однако, и после поправки на возраст, пол, ИМТ, наличие ожирения, АГ и привычку курить значимой ассоциации различных генотипов по полиморфному локусу 3'UTR гена *VEGFA* с развитием СДС установить не удалось ($P > 0,05$).

Таблица 2

Частота аллелей и генотипов по С936Т-полиморфизму гена *VEGFA* в группах сравнения

Table 2

The frequency of *VEGFA* C936T alleles and genotypes in comparison groups

	СДС (n = 154)	Контроль (n = 124)
Гомозиготы С/С, n (%)	73 (47,4)	62 (50,0)
Гетерозиготы С/Т, n (%)	64 (41,6)	54 (43,5)
Гомозиготы Т/Т, n (%)	17 (11,0)	8 (6,5)
С-аллель	0,68	0,72
Т-аллель	0,32	0,28
χ^2	0,27	0,69
P	> 0,05	> 0,05

Примечание: n – количество пациентов; СДС – синдром диабетической стопы; χ^2 и P отражают отклонения в каждой группе от равновесия Харди-Вайнберга

Note: n – number of patients; СДС – diabetic foot syndrome; χ^2 and P reflect the deviations in each group from Hardy-Weinberg equilibrium

Таблица 3

Анализ связи С936Т-полиморфизма гена *VEGFA* с СДС в рамках разных моделей наследования

Table 3

Analysis of association between *VEGFA* C936T polymorphism and DFS under different inheritance models

Модель	$P_{\text{набл}}$	OR _{набл} (95% CI)	$P_{\text{попр}}$	OR _{попр} (95% CI)
Доминантная	0,667	1,110 (0,691-1,781)	0,743	1,085 (0,667-1,765)
Рецессивная	0,189	1,799 (0,749-4,320)	0,218	1,761 (0,716-4,333)

Супердоминантная	0,739	0,922 (0,571-1,487)	0,701	0,908 (0,556-1,484)
Аддитивная ^a	0,979	1,007 (0,613-1,653)	0,962	0,988 (0,594-1,643)
	0,201	1,805 (0,729-4,466)	0,239	1,751 (0,690-4,447)

Примечание: 95% CI – 95% доверительный интервал; P_{набл} – наблюдаемое значение P (без поправки на ковариаты); OR_{набл} – наблюдаемое отношение шансов; P_{попр} – значение P после поправки на возраст, пол, привычку к курению, ИМТ, наличие ожирения и АГ; OR_{попр} – отношение шансов после поправки на ковариаты.

^a Первая строка в аддитивной модели отражает сравнения С/Т-генотипа с С/С-генотипом, вторая строка – сравнение Т/Т-генотипа с генотипом С/С.

Note: 95% CI – 95% confidence interval; P_{набл} – observed value of P (without correction for covariates); OR_{набл} – observed odds ratio; P_{попр} – P value after adjusting for age, gender, smoking habit, BMI, presence of obesity and hypertension; OR_{попр} – odds ratio after correction for covariates.

^a The first line in the additive model reflects comparisons of the C/T genotype with the C/C genotype, the second line shows the comparison of the T/T genotype with the C / C genotype.

Однонуклеотидный полиморфизм rs3025039 представляет собой замену цитозина на тимин в +936 положении 3'-нетранслируемой области гена *VEGFA*. Такая точечная замена может предотвращать присоединение транскрипционного фактора AP-4 (transcription factor activating enhancer binding protein 4), что, в свою очередь, может влиять на качественные и количественные характеристики будущей мРНК [11]. В соответствии этому, на сегодня показана связь 936Т-аллеля гена *VEGFA* со снижением уровня его экспрессии и плазмовой концентрации его белка [11, 12].

За последние годы выполнено ряд работ, посвященных изучению влияние rs3025039-полиморфизма гена *VEGFA* на развитием СД2 и его осложнений. Так, коллективом Sellami et al. показана связь этого локуса с развитием и длительностью течения СД2 среди населения Туниса [9]. Группой российских авторов Klimontov et al. установлена связь С936Т-сайта с концентрацией *VEGFA* в плазме крови и развитием ишемической болезни сердца у пациентов с СД2 [8]. А результаты недавнего мета-анализа, выполненного Han et al., продемонстрировали сильную связь С936Т-полиморфизма гена *VEGFA* с риском развития диабетической ретинопатии среди населения Китая [10].

В нашей работе впервые был проведен анализ связи С936Т-полиморфного сайта гена *VEGFA* с риском развития СДС среди украинских пациентов с СД2. Сравнение

частот генотипов по указанному локусу между пациентами экспериментальной и контрольной групп, а также регрессионный анализ без и с поправкой на различные факторы риска сахарного диабета не позволили установить связи полиморфного сайта С936Т гена *VEGFA* с развитием СДС в украинской популяции.

Однако, работами нескольких коллективов на сегодня уже доказана связь других полиморфных локусов гена *VEGFA* с развитием СДС. Группой Xiaolei et al. продемонстрирована протективная роль rs699947-локуса гена *VEGFA* относительно развития СДС у китайских пациентов [13]. Подобный защитный эффект касательно развития СДС, а также связь с содержанием белка в плазме крови был выявлен Li et al. для полиморфного сайта G-634С гена *VEGFA* [14]. А среди населения Ирана связь с риском развития СДС была установлена для полиморфизма С-2578А промотора гена *VEGFA* [15].

Следует отметить, что существенным ограничением нашего исследования является относительно небольшое количество пациентов, включенных в группы сравнения. Таким образом, возможная ассоциация между С936Т-сайтом и риском развития СДС могла быть упущена из-за небольшой статистической мощности. Другим ограничением является исследование связи только между полиморфным локусом и фенотипом без оценки их влияния на содержание мРНК *VEGFA* и концентрацию его белка в плазме крови. Таким образом, дальнейшие исследе-

дования с участием большего числа пациентов а также исследования функциональных эффектов С936Т-полиморфизма необходимы, чтобы сделать окончательный вывод о его роли в развитии СД2 и его хронических осложнений.

Заключение. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у представителей украинской популяции отсутствует связь между полиморфизмом С936Т гена *VEGFA* и развитием СДС. Как до, так и после поправки на возраст, пол, привычку курения, индекс массы тела, наличие ожирения и артериальной гипертензией ни один из генотипов не был ассоциирован с риском развития СДС у пациентов с СД2.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Volmer-Thole M., Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome // Int J Mol Sci. 2016. Vol. 17(6). P. 917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
2. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus Yehuda H. American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity // Metabolic syndrome. 2015. N 4. P. 17-21.
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. Vol. 7(7). P. 153-164. DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153
4. Permutt M., Wasson J., Cox N. Genetic epidemiology of diabetes // J Clin Invest. 2005. Vol. 115(6). P. 1431-1439. DOI: 10.1172/JCI24758
5. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF / I. Zachary [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20(6). P. 1512-1520. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1512>
6. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti VEGF therapy for cancer // Br. J. Cancer. 2007. Vol. 96. P.1788-1795. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>
7. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of neovascular age-related macular degeneration in a Chinese cohort / Y. Qu [et al.] // Ophthalmic Res. 2011. Vol. 45(3). P. 142-148. DOI: 10.1159/000319543

8. Association of Serum Levels and Gene Polymorphism of Vascular Endothelium Growth Factor with Ischemic Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients / V. Klimontov [et al.] // Kardiologiya. 2017. Vol. 57(5). P. 17-22.

9. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study / N. Sellami [et al.] // Cytokine. 2018. Vol. 106. P. 29-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.003>

10. The Associations between VEGF Gene Polymorphisms and Diabetic Retinopathy Susceptibility: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies / L. Han [et al.] // Journal of Diabetes Research. 2014. Vol. 2014. Article ID 805801. 10 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805801>

11. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels / W. Renner [et al.] // J Vasc Res. 2000. Vol. 37(6). P. 443-448. DOI: 10.1159 / 000054076

12. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk / P. Krippel [et al.] // Int J Cancer. 2003. Vol. 106. P. 468-471. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.11238>

13. Li X., Lu Y., Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97(20). e10672. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010672

14. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer // Medicine (Baltimore). 2018. Vol. 97(24). e10959. DOI: 10.1097 / MD.00000000000010959

15. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer / M. Amoli [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. 2011. Vol. 93(2). P. 215-219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.016>

References

1. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. Int J Mol Sci. 2016 Jun;17(6):917. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
2. Yehuda H. Updated Clinical Recommendations on diagnostics and treatment of diabetes mellitus American Association of Clinical Endocrinology (AACE) and American College of Endocrinology (ACE), 2015. Diabetes. Adiposity. Metabolic syndrome. 2015 Feb 12;4(6):17-21.
3. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the nov-

el diabetic ulcer treatment modalities. World J Diabetes. 2016 Apr 10;7(7):153-164. DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153

4. Permutt M, Wasson J, Cox N. Genetic epidemiology of diabetes. J Clin Invest. 2005 Jun 1;115(6):1431-1439. DOI: 10.1172/JCI24758

5. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, et al. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 Jun;20(6):1512-20. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.6.1512>

6. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. Br J Cancer. 2007 Jun 18;96(12):1788-95. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>

7. Qu Y, Dai H, Zhou F, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and risk of neovascular age-related macular degeneration in a Chinese cohort. Ophthalmic Res. 2011;45(3):142-8. DOI: 10.1159/000319543

8. Klimontov VV, Tyan NV, Orlov NB, et al. Association of Serum Levels and Gene Polymorphism of Vascular Endothelium Growth Factor with Ischemic Heart Disease in Type 2 Diabetic Patients. Kardiologiya. 2017 May;57(5):17-22.

9. Sellami N, Lamine LB, Turki A, et al. Association of VEGFA variants with altered VEGF secretion and type 2 diabetes: A case-control study. Cytokine. 2018 Jun;106:29-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.03.003>

10. Han L, Zhang L, Xing W, et al. The associations between VEGF gene polymorphisms and diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis of 11 case-control studies. J Diabetes Res. 2014;2014:805801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/805801>

11. Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, et al. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res. 2000 Nov-Dec;37(6):443-8. DOI: 10.1159 / 000054076

12. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W, et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk. Int J Cancer. 2003 Sep 10;106(4):468-71. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.11238>

13. Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2018 May;97(20):e10672. DOI: 10.1097 / MD.0000000000010672

14. Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. Medicine (Baltimore). 2018 Jun;97(24):e10959. DOI: 10.1097 / MD.0000000000010959

15. Amoli MM, Hasani-Ranjbar S, Roohipour N, et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Aug;93(2):215-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.04.016>

Информация об авторах

Александр Викторович Русанов, врач-хирург, коммунальное учреждение «Сумская городская клиническая больница №5», E-mail: rusanov_ol@ukr.net.

Ярослав Дмитриевич Чумаченко, лаборант, научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета, E-mail: yaroslavus.dm@gmail.com.

Евгений Иванович Дубовик, старший научный сотрудник, научная лаборатория молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета, E-mail: janitor@ukr.net.

Виктория Юрьевна Гарбузова, профессор, кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, E-mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua.

Александр Васильевич Атаман, заведующий кафедрой физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, E-mail: olex0101@gmail.com.

Information about the authors

Alexandr V. Rusanov, Surgeon, Sumy City Clinical Hospital № 5, E-mail: rusanov_ol@ukr.net.

Yaroslav D. Chumachenko, Laboratory Assistant, Sumy City Clinical Hospital № 5, E-mail: yaroslavus.dm@gmail.com.

Yevhen I. Dubovyk, Senior Researcher, Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research, Sumy State University, E-mail: janitor@ukr.net.

Victoriia Yu. Harbuzova, Professor, Department of Physiology, Pathophysiology and Medical Biology, Sumy State University, E-mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua.

Alexandr V. Ataman, Head of the Department of Physiology, Pathophysiology and Medical Biology, Sumy State University, E-mail: olex0101@gmail.com.

Статья поступила в редакцию 6 ноября 2018 г.
Receipt date 2018 November 6.

Статья принята к публикации 12 марта 2019 г.
Accepted for publication 2019 March 12.