

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ БИОТРАНСФОРМАЦИИ КСЕНОБИОТИКОВ, МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИНТЕРЛЕЙКИНОВ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ И СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА

**А.С. Денисюкова, Л.А. Иванова, И.И. Павлюченко, В.И. Попов**

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар, Россия)

**Для цитирования:** Денисюкова А.С., Иванова Л.А., Павлюченко И.И., Попов В.И. Влияние полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов на развитие и течение дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2023;23(1):57-64. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64

### ■ Сведения об авторах

Денисюкова А.С. – аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. ORCID: 0000-0002-0592-5753 E-mail: denisyukovaa@yandex.ru

Иванова Л.А. – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов. ORCID: 0000-0001-5302-3802 E-mail: lascorp@mail.ru

Павлюченко И.И. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики. ORCID: 0000-0001-8019-9598 E-mail: nter-dekanat@mail.ru

Попов В.И. – канд. тех. наук, заведующий лабораторией. ORCID: 0000-0001-9526-118X E-mail: ya28vip@mail.ru

Рукопись получена: 20.01.2023

Рецензия получена: 16.02.2023

Решение о публикации: 17.02.2023

### ■ Аннотация

**Цель** – повышение эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов.

**Материал и методы.** В группу исследования вошли 150 человек (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 70 лет с СД 1 и 2 типа, имеющие ДН и СДС, и 20 здоровых человек. Применялись клиническое объективное исследование; молекулярно-генетический и популяционно-статистический методы.

**Результаты.** У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизмов: G681A(\*2) гена CYP2C19 ( $\chi^2 = 9,642, p = 0,008$ ), (OR = 0,334, (95% CI 0,145-0,768)); A8202G гена MMP9 ( $\chi^2 = 7,589, p = 0,022$ ), (OR = 0,476, (95% CI 0,226-1,005)); Ile105Val гена GSTP ( $\chi^2 = 19,521, p = 0,000$ ), (OR = 0,174, (95% CI 0,070-0,435)); G-1293C (c1/c2) гена CYP2E ( $\chi^2 = 15,996, p = 0,000$ ), (OR = 0,163, (95% CI 0,034-0,772)).

**Заключение.** Среди пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа с генотипом A/A полиморфизма G681A(\*2) гена CYP2C19, ДН и СДС развиваются в 4 раза чаще. Носительство генотипа G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 повышает риск развития ДН и СДС почти в 2 раза. При носительстве генотипа G/G полиморфизма Ile105Val гена GSTP риск развития ДН и СДС повышается в 4 раза. Вариант генотипа C/C полиморфизма G-1293C(c1/c2) гена CYP2E повышает риск развития ДН и СДС в 5 раз.

■ **Ключевые слова:** сахарный диабет; дистальная нейропатия; синдром диабетической стопы; полиморфизм генов; матричные металлопротеиназы; интерлейкины; система биотрансформации ксенобиотиков.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

### ■ Финансирование

Исследование выполнено за счет средств гранта «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

### ■ Список сокращений

СД – сахарный диабет; ДН – дистальная нейропатия; СДС – синдром диабетической стопы; MMP – матриксная металлопротеиназа; СОД 2 – супероксиддисмутаза 2.

## A STUDY OF THE EFFECT OF GENE POLYMORPHISM OF XENOBIOTIC BIOTRANSFORMATION SYSTEM, MATRIX METALLOPROTEINASES AND INTERLEUKINS ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF DISTAL NEUROPATHY AND DIABETIC FOOT SYNDROME IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Anna S. Denisiukova, Lyudmila A. Ivanova, Ivan I. Pavlyuchenko, Vladimir I. Popov**

Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia)

**Citation:** Denisiukova AS, Ivanova LA, Pavlyuchenko II, Popov VI. A study of the effect of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation system, matrix metalloproteinases and interleukins on the development and course of distal neuropathy and diabetic foot syndrome in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2023;23(1):57-64. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64

## Information about the authors

Anna S. Denisiukova – a postgraduate student of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists. ORCID: 0000-0002-0592-5753 E-mail: denisiukovaa@yandex.ru

Lyudmila A. Ivanova – PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists. ORCID: 0000-0001-5302-3802 E-mail: lascorp@mail.ru

Ivan I. Pavlyuchenko – PhD, Professor, Head of the Department of Biology with the course of Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-8019-9598 E-mail: nter-dekanat@mail.ru

Vladimir I. Popov – PhD, Head of Laboratory. ORCID: 0000-0001-9526-118X E-mail: ya28vip@mail.ru

Received: 20.01.2023

Revision Received: 16.02.2023

Accepted: 17.02.2023

## Abstract

**Aim** – to improve the effectiveness of early diagnosis, prediction and therapy of distal neuropathy (DN) and diabetic foot syndrome (DFS) in patients with type 1 and type 2 diabetes by identifying the features of gene polymorphism of xenobiotic biotransformation systems and antioxidant protection, pro- and anti-inflammatory cytokines.

**Material and methods.** The study group included 150 patients aged from 18 to 70 years, men and women with type 1 and type 2 diabetes, having DN and DFS, and 20 healthy people. Research methods used in the study: 1) clinical objective research; 2) molecular genetic methods; 3) population-statistics methods.

**Results.** In patients with type 1 and type 2 diabetes with DN and DFS, the significant differences were found between the frequency of occurrence of polymorphism variants: G681A(\*2) the CYP2C19 gene ( $\chi^2 = 9.642$ ,  $p = 0.008$ ), ( $OR = 0.334$ , (95%  $CI$  0.145-0.768)); A8202G of the MMP9 gene ( $\chi^2 = 7.589$ ,  $p = 0.022$ ), ( $OR = 0.476$ , (95%  $CI$  0.226-1.005)); Ile105Val of the GSTP gene ( $\chi^2 = 19.521$ ,  $p = 0.000$ ), ( $OR = 0.174$ , (95%  $CI$  0.070-0.435)); G-1293C(c1/c2) of the CYP2E gene ( $\chi^2 = 15.996$ ,  $p = 0.000$ ), ( $OR = 0.163$ , (95%  $CI$  0.034-0.772)).

**Conclusion.** Among patients suffering from type 1 and type 2 diabetes with the genotype A/A polymorphism G681A(\*2) of the CYP2C19 gene, the DN and DFS are 4 times more likely to develop. The G/G polymorphism A8202G of the MMP9 gene increases the risk of developing DN and DFS by almost 2 times. The genotype G/G polymorphism Ile105Val of the GSTP gene in patients increases the risk of developing DN and DFS by 4 times. The variant of the genotype C/C polymorphism G-1293C(c1/c2) of the CYP2E gene increases the risk of DN and DFS by 5 times.

**Keywords:** diabetes mellitus; distal neuropathy; diabetic foot syndrome; gene polymorphism; matrix metalloproteinases; interleukins; xenobiotic biotransformation system.

**Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

## Study funding

The research was funded by the grant "Participant of the youth scientific and innovative competition" of FSBI "Fund for Assistance to the Development of Small Enterprises in the Scientific and Technical Field".

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является социально значимым заболеванием. В настоящее время в мире зарегистрировано 351,7 млн человек трудоспособного возраста (20–64 года) с диагностированным или недиагностированным СД. Ожидается, что это число увеличится до 417,3 млн к 2030 году и до 486,1 млн к 2045 году [1]. В России общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 г., по данным регистра, составила 4,8 млн человек [2]. Наиболее распространенным по-прежнему остается СД 2 типа, составляющий 90–95% от всех случаев диабета в мире [3].

Дистальная нейропатия (ДН) – наиболее распространенное и самое раннее осложнение СД, значительно повышающее риск развития синдрома диабетической стопы (СДС), который сопровождается ампутациями, язвами нижних конечностей. Данные осложнения СД связаны с повышением расходов системы здравоохранения и увеличением случаев летального исхода [4].

СДС развивается у 8–10% больных СД, а 40–50% из них могут быть отнесены в группы риска по возникновению этого состояния. СДС – комплекс анатомо-функциональных изменений, развивающихся на фоне ДН, микро- и макроангиопатии, остеартропатии, способствующих повышенной

травматизации и инфицированию мягких тканей стопы, развитию гнойно-некротического процесса и ведущих к ампутации.

Развитию ДН и СДС способствуют гипергликемия, артериальная гипертензия и дислипидемия. Кроме того, по причине продолжительной гипергликемии, сопровождающейся повышением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, активацией полиолового пути и неферментативного гликирования, возникают «оксидативный стресс», изменения в микрососудистом русле и нарушается липидный обмен [5]. Дополнительное изучение этих осложнений является важным аспектом углубления и расширения знаний о механизмах развития и течения ДН и СДС.

Накопление знаний в области молекулярно-генетических исследований способствует активному изучению взаимосвязи между отдельными аллельными генами и патологическими процессами [6]. Новые возможности в диагностике позволили не только изменить взгляд на эффективность и безопасность назначаемых препаратов, но и пополнить знания о процессах развития многих заболеваний. Появилась возможность изучить безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов благодаря персонализированной фармакотерапии [7].

Гены, отвечающие за фармакодинамику и фармакокинетику препарата, и гены различных ферментов и белков, отвечающих за различные процессы в организме, в том числе и такие, как «окислительный стресс», выступают кандидатами для их изучения. Установлена взаимосвязь нарушений в функционировании системы генов биотрансформации ксенобиотиков и возникновения различных заболеваний [8], особенно таких, как СД 1 и 2 типа и его осложнений, связанных с полиморфизмом этих генов или нарушением их экспрессии.

Из-за нарушения системы детоксикации ксенобиотиков возникает продолжительная циркуляция токсических веществ. Происходит повреждение органов и клеток, активируются процессы свободнорадикального окисления и перекисного окисления липидов, мутагенеза и канцерогенеза в клетках. Из-за полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков наблюдаются индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств, что определяет эффективность лечения.

Однако при таком мультифакториальном заболевании, как СД 1 и 2 типа, данные процессы изучены недостаточно, в том числе и во взаимосвязи с полиморфизмом генов интерлейкинов и металлопротеиназ.

Роль полиморфизма G-1082A гена IL10 в заживлении ран требует дальнейшего исследования. Интерлейкин-10 (IL-10) представляет собой противовоспалительный цитокин с более низкими уровнями циркуляции у пациентов с СД 2 типа. IL-10 подавляет выработку провоспалительных цитокинов, которые нарушают правильную функцию инсулина. Таким образом, любая мутация в гене IL-10 приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, влияют на действие инсулина и повышают вероятность развития СД 2 типа [9].

Также необходимо изучить полиморфизм C-174G гена IL6. Мутантный генотип G/G интерлейкина-6 (IL-6) имеют люди с более высоким риском впервые возникшего СД и более высоким уровнем С-реактивного белка по сравнению с генотипом C/C. Соответственно выявление аллеля G повышает риск развития СД, однако исследование европеоидов с СД 2 типа показало, что носители C имеют чувствительный к IL-6 фенотип резистентности к инсулину, поэтому методы контроля и лечения инсулинорезистентности должны отличаться у носителей C и G/G. Кроме того, есть взаимосвязь полиморфизма IL-6 с микрососудистыми осложнениями при СД [10].

Существует взаимосвязь мутации CYP2C19 с наиболее вероятным развитием СД 2 типа. Следовательно, потенциальная роль полиморфизма CYP2C19 в развитии диабета 2 типа подчеркивает важность геномики для предотвращения этой растущей эпидемии [11].

Активность ММП-9 регулируется на уровне экспрессии A-8202G гена ММП9. При наличии мутантного аллеля увеличивается транскрипционная активность и концентрация ММП9. Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство внеклеточных протеаз, продуцируемых различными типами клеток, такими как фибробласты, кератиноциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и эозинофилы. Различные ММП либо привязаны к плазматической мембране, либо секретируются из клетки. Основной функцией ММП9 является разрушение белков эндоплазматического ретикулума. Они расщепляют декорин, эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типов, а также активируют различные факторы роста. Кроме того, установлено, что высокий уровень ММП9 в раневой жидкости свидетельствует об активности воспаления и является маркером плохого заживления ран при СД [12].

Анализ полиморфизма Pe105Val гена GSTP может помочь выявить людей, подверженных риску, и обеспечить надлежащее медицинское лечение. Генотипирование гена GSTP было бы полезным биомаркером для ранней диагностики развития СД. Дополнительные исследования, посвященные ассоциации полиморфизма GSTP у пациентов с СД, помогут лучше определить патофизиологию [13].

Изучение мутаций полиморфизма T58C гена SOD2 представляется значимым, так как супероксиддисмутаза 2 (СОД 2) – важный антиоксидантный фермент для устранения супероксида в митохондриях. Кроме того, СОД 2 может детоксифицировать нитрующий агент пероксинитрит и катализировать супероксид в перекись водорода, что уменьшает окислительный стресс и соответственно улучшает заживление ран при СДС [14].

При анализе имеющихся научных данных о полиморфизме G-1293C(c1/c2) гена CYP2E было выявлено, что увеличение экспрессии CYP2E наблюдалось в периферической крови у лиц с СД 1 и 2 типа, а именно в условиях длительной гипергликемии [15].

Полиморфизм -308A гена TNF $\alpha$  также требует изучения, так как TNF $\alpha$  играет важную роль в воспалительной реакции эндотелиальных клеток сосудов посредством индукции адгезии нейтрофилов к ним и связан с большим количеством микрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа, включая пациентов с ДН [16].

Основываясь на имеющихся в литературе данных о проблемных полиморфных вариантах различных генов, поддерживающих гомеостаз организма и влияющих на клиническую картину мультифакториальных заболеваний, можно выдвинуть предположение о влиянии полиморфизма данных генов на утяжеление и более быстрое прогрессирование ДН и СДС у лиц с СД 1 и 2 типа. Поэтому особую ценность имеет поиск полиморфных ассоциаций генов биотрансформации ксенобиотиков и других важных защитно-адаптационных систем организма при определенном типе СД,

которые способны влиять на развитие заболевания, его течение и эффективность проводимого лечения.

Исходя из вышесказанного, направленное исследование роли полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, антиоксидантной защиты и иммунорегуляции в развитии патобиохимических нарушений у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, является актуальным. Это позволит повысить эффективность диагностики и прогнозирования тяжелого течения данных патологий, а также определить дополнительные эффективные методы мониторинга проводимой терапии на молекулярно-генетическом уровне.

## ЦЕЛЬ

Выявить особенности полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов для повышения эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Методы исследования:* 1) клиническое объективное исследование; 2) молекулярно-генетические методы: а) выделение геномной ДНК из цельной крови стандартным методом фенольно-хромосомной экстракции или сорбционным методом и определение ее концентрации; б) проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для амплификации интересующих генов (в реальном времени и с электрофоретической детекцией); в) проведение генотипирования полиморфизма белковых компонентов системы биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(\*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF $\alpha$ ; 3) популяционно-статистический метод – статистический анализ материала с использованием персонального компьютера и необходимо-го программного обеспечения (IBM SPSS Statistics Version 26.0).

*Использованные средства.* Клинико-лабораторное оборудование Краснодарской городской клинической больницы скорой помощи и лаборатории молекулярно-генетических и биохимических исследований кафедры биологии с курсом медицинской генетики Кубанского государственного медицинского университета: ламинарные шкафы 2 класса защиты, ПЦР-бокс, холодильники с морозильником -20°C, криоморозильник -70°C, спектрофотометр «Пикодроп» с ПК, весы аналитические электрические, pH-метр, термостат твердотельный TDB 2400, термостаты-инкубаторы, центрифуги «Вортекс», центрифуга MiniSpin, мешалки электромагнитные, отсасыватель OM-1, ротомикс, амплификатор в режиме реального времени Rotor-Gene Q, амплификатор «Терцик», камеры электрофоретические горизонтальные и вертикальные

с источниками электрического питания, столик для заливки гелей, система визуализации гелей, система визуализации гелей с ПК VILBERLOURMAT.

*Время исследования:* с сентября 2021 года по июль 2022 года.

*Исследуемые популяции.* Популяция 1 – пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, принимающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или получающие инсулинотерапию, и пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН, получающие инсулинотерапию. Популяция 2 – пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, осложнившейся СДС, получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН, осложнившуюся СДС, получающие инсулинотерапию.

*Критерии включения:* пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, принимающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) или получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте 40–70 лет с СД 2 типа и ДН, осложнившейся СДС, получающие инсулинотерапию; пациенты в возрасте старше 18 лет с СД 1 типа, имеющие ДН или СДС, получающие инсулинотерапию.

*Критерии исключения:* лица с СД 1 типа младше 18 лет, лица с СД 1 типа без ДН или СДС; лица с СД 2 типа в возрасте моложе 40 и старше 70 лет; лица без ДН или СДС; лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, онкологическими заболеваниями; лица с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии цирроза или фиброза; лица с острым коронарным синдромом; лица с бронхообструктивными заболеваниями легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, обструктивный бронхит и др.); лица с тяжелыми неврологическими расстройствами; отсутствие добровольного медицинского согласия; беременные женщины.

В исследовании применялся принцип «выборка по квоте».

*Дизайн исследования.* Исследование можно охарактеризовать как одноцентровое, интервенционное, одномоментное, двухвыборочное, нерандомизированное. Предварительно были получены добровольные информированные согласия участников исследования на вмешательство.

*Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований).* В ходе медицинского исследования были проведены забор периферической венозной крови; выделение ДНК из периферической венозной крови; анализ аллелей полиморфизмов: G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(\*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF $\alpha$ .

*Статистический анализ.* Результаты исследования статистически обработаны при помощи программы IBM SPSS Statistics Version 26.0. Данные

описаны в абсолютных значениях, процентных долях, десятичных долях единицы. Путем построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона оценивалась статистическая значимость различий показателей. При помощи сравнения полученного значения критерия  $\chi^2$  с критическим (уровень значимости  $p$ ) оценивалась зависимость относительных показателей. Ячейки, выделенные жирным шрифтом (в графе OR и ДИ), по каждому генотипу дают возможность оценить риск развития ДН и СДС у людей с исследуемым генотипом по сравнению с другими вариациями внутри группы с одним полиморфизмом. Оценка значимости (уровень  $p$ -value) проведена с помощью критерия Кокрена. Все расчеты проведены последовательно для каждого генотипического варианта полиморфизма.

Регрессионный анализ исследования, оценка значимости различий показателей проводилась путем определения отношения шансов (OR) при учете результивных и факторных признаков. Относительный риск статистически оценивался исходя из показателей 95% доверительного интервала (95% CI). Значение уровня двусторонней значимости  $p < 0,05$  интерпретировалось как статистически значимое. Описание полученных данных проводилось с опорой на варианты генотипов, выделенные жирным шрифтом и соответственно являющиеся статистически значимыми (обозначения: \* –  $p$  – уровень значимости менее 0,05, \*\* –  $p$  – уровень значимости менее 0,01).

*Этическая экспертиза.* Исследование получило одобрение этического комитета Кубанского государственного медицинского университета (протокол №102 от 01.10.2021 г.).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование вошли 150 человек в возрасте от 18 до 70 лет, мужчины и женщины, с СД 1 и 2 типа, имеющие ДН и СДС. Все пациенты были разделены на две группы: популяцию 1 (78 человек) и популяцию 2 (72 человека).

Частота генотипов обследованных пациентов соответствовала равновесию Харди – Вайнберга, что позволило сравнивать носительство этих мутаций в исследуемых группах. Полученные результаты исследований представлены в **таблице 1**.

## ОБСУЖДЕНИЕ

*Репрезентативность выборок.* По полученным данным, у пациентов изученных групп не выявлено значимых отличий в частоте распределения полиморфизмов G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, -308A гена TNF $\alpha$ . При исследовании полиморфизма T58C гена SOD2 у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, не было обнаружено генотипа T/T, а генотип T/C не встречался у пациентов с СД, имеющих только ДН. Из этого следует, что генотип T/T полиморфизма

T58C не характерен для пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненного ДН и СДС, а генотип T/C полиморфизма T58C не характерен для пациентов с СД 1 и 2 типа, осложненного ДН.

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значимые различия между частотой выявления вариантов полиморфизма G681A(\*2) гена CYP2C19 ( $\chi^2 = 9,642$ ,  $p = 0,008$ ). Генотип A/A полиморфизма G681A(\*2) исследованного гена встречался чаще почти в 4 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Частота встречаемости генотипа A/G при ДН была выше, чем при синдроме диабетической стопы в 2,4 раза. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма G681A(\*2) гена CYP2C19 у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает почти в 4 раза (OR = 0,334, (95% CI 0,145-0,768)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значимые различия между частотой выявления вариантов полиморфизма A8202G гена MMP9 ( $\chi^2 = 7,589$ ,  $p = 0,022$ ). Генотип G/G полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще почти в 2 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Генотип G/A полиморфизма A8202G исследованного гена встречался чаще в 1,5 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма A8202G гена MMP9 у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает почти в 2 раза (OR = 0,476, (95% CI 0,226-1,005)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизма Pe105Val гена GSTP ( $\chi^2 = 19,521$ ,  $p = 0,000$ ). Генотип G/G полиморфизма Pe105Val исследованного гена встречался чаще в 4 раза при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих только ДН. Генотип A/A полиморфизма Pe105Val исследованного гена встречался чаще в 2,1 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма Pe105Val гена GSTP у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает в 4 раза (OR = 0,174, (95% CI 0,070-0,435)).

У пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС, найдены значительные различия между частотой выявления вариантов полиморфизма G-1293C(c1/c2) гена CYP2E ( $\chi^2 = 15,996$ ,  $p = 0,000$ ). Генотипы C/C и G/C полиморфизма G-1293C(c1/c2) исследованного гена встречались чаще в 5 и 2,4 раза соответственно при СД 1 и 2 типа, осложненном ДН и СДС, чем у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих только ДН. Генотип G/G полиморфизма G-1293C(c1/c2) исследованного гена встречался чаще в 1,5 раза у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН. Нами установлено, что при указанном варианте генотипа полиморфизма

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости полиморфизмов исследованных генов у пациентов с СД 1 и 2 типа, имеющих ДН и СДС ( $df = 2$ )  
 The frequency of occurrence of polymorphisms of the studied genes in patients with type 1 and type 2 DM having DN and DFS ( $df = 2$ )

Генотипы	Пациенты с СД и ДН без СДС $n = 78$	Пациенты с СД, имеющие ДН и СДС $n = 72$	$\chi^2$	$p$	OR (95% CI)
Полиморфизм G-1082A гена IL10					
Генотип A/A	41% (32/78)	29.2% (21/72)	2,563	0,278	1,689 (0,856-3,333)
Генотип A/G	41% (32/78)	45.8% (33/72)			1,216 (0,637-2,323)
Генотип G/G	18% (14/78)	25% (18/72)			1,524 (0,694-3,347)
Полиморфизм C-174G гена IL6					
Генотип G/G	16.6% (13/78)	25% (18/72)	2,021	0,364	0,647 (0,289-1,449)
Генотип G/C	74.4% (58/78)	63.9% (46/72)			0,648 (0,321-1,309)
Генотип C/C	9% (7/78)	11.1% (8/72)			0,789 (0,271-2,298)
Полиморфизм G681A(*) гена CYP2C19					
Генотип A/A	12.8% (10/78)	30.6% (22/72)	9,642	0,008	<b>0,334 (0,145-0,768)**</b>
Генотип A/G	23.1% (18/78)	9.7% (7/72)			<b>0,359 (0,140-0,920)*</b>
Генотип G/G	64.1% (50/78)	59.7% (43/72)			0,830 (0,429-1,607)
Полиморфизм A-8202G гена MMP9					
Генотип G/G	19.2% (15/78)	33.3% (24/72)	7,589	0,022	<b>0,476 (0,226-1,005)*</b>
Генотип G/A	65.4% (51/78)	43.1% (31/72)			<b>0,400 (0,207-0,774)**</b>
Генотип A/A	15.4% (12/78)	23.6% (17/72)			1,700 (0,748-3,864)
Полиморфизм Ile105Val гена GSTP					
Генотип G/G	9% (7/78)	36.1% (26/72)	19,521	0,000	<b>0,174 (0,070-0,435)**</b>
Генотип A/G	41% (32/78)	40.3% (29/72)			0,969 (0,505-1,861)
Генотип A/A	50% (39/78)	23.6% (17/72)			<b>0,309 (0,153-0,624)**</b>
Полиморфизм T58C гена SOD2					
Генотип T/T	0% (0/78)	0% (0/72)	11,607	0,001	-
Генотип T/C	0% (0/78)	13.9% (10/72)			-
Генотип C/C	100% (78/78)	86.1% (62/72)			-
Полиморфизм G-1293C(c1/c2) гена CYP2E					
Генотип C/C	2.6% (2/78)	13.9% (10/72)	15,996	0,000	<b>0,163 (0,034-0,772)**</b>
Генотип G/C	12.8% (10/78)	30.5% (22/72)			<b>2,992 (1,302-6,875)**</b>
Генотип G/G	84.6% (66/78)	55.6% (40/72)			<b>0,334 (0,145-0,768)**</b>
Полиморфизм -308A гена TNF $\alpha$					
Генотип G/G	10.3% (8/78)	15.3% (11/72)	1,961	0,375	0,634 (0,239-1,677)
Генотип A/G	12.8% (10/78)	18% (13/72)			1,498 (0,612-3,667)
Генотип A/A	76.9% (60/78)	66.7% (48/72)			0,600 (0,292-1,232)

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

G-1293C(c1/c2) гена CYP2E у пациентов риск развития ДН и СДС возрастает в 5 раз (OR = 0,163, (95% CI 0,034-0,772)).

С позиций нарушений метаболизма прогрессирование СД 1 и 2 типа определяется многообразной комбинацией модифицируемых и немодифицируемых факторов риска. Одним из основных факторов риска является генетическая предрасположенность [17]. Именно поэтому важно знать генетическую предрасположенность к заболеваниям, чтобы своевременно начать профилактику и тем самым предотвратить их развитие.

Сопоставление с другими публикациями. В ходе исследования был проведен поиск аналогичных и близких по контексту исследований, который выявил ряд недостатков в известных работах [18, 19, 20], а именно:

– с помощью способа [18] прогнозируют тяжелое течение ДН и СДС у пациентов с СД только на основании степени компенсации углеводного обмена и не рассматривают взаимосвязь выявления полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у пациентов с СД 1 и 2 типа;

– с помощью способа [19] выявляют только наличие диабетической ДН у пациентов с СД 2 типа, что не позволяет прогнозировать тяжелое течение ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа, так как не рассматривается взаимосвязь выявления полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты с данными патологиями;

– с помощью способа [20] рассматривают взаимосвязь влияния только одного генетического полиморфизма на одно из осложнений СД 2 типа – диабетическую ангиопатию, при этом не рассматривается влияние других полиморфизмов на риск развития тяжелого течения ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

Полученные результаты исследования улучшают возможности диагностики осложнений СД с помощью определения взаимосвязей полиморфизмов G-1082A гена IL10, C-174G гена IL6, G681A(\*2) гена CYP2C19, A-8202G гена MMP9, Ile105Val гена GSTP, T58C гена SOD2, G-1293C(c1/c2) гена CYP2E, -308A гена TNF $\alpha$  с тяжелым течением ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа.

**Клиническая значимость результатов.** Полученные результаты имеют клиническую значимость в отношении повышения эффективности ранней диагностики, прогнозирования и терапии ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа на основе выявления особенностей полиморфизма генов систем биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

**Ограничения исследования.** Необходимо учитывать длительность СД, степень контроля гликемии, уровень гликированного гемоглобина, так как эти факторы, помимо влияния полиморфизмов генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов, оказывают влияние на развитие и течение ДН и СДС у пациентов с СД 1 и 2 типа. Если не учитывать эти факторы, то может возникнуть смешение – вид предвзятости, который изменяет связь между воздействием и результатом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, среди пациентов, страдающих СД 1 и 2 типа с генотипом А/А полиморфизма G681A(\*2) гена CYP2C19, ДН и СДС развиваются в 4 раза чаще. Носительство генотипа G/G полиморфизма A8202G гена MMP9 повышает риск развития ДН и СДС почти в 2 раза. При носительстве генотипа G/G полиморфизма Ile105Val гена GSTP риск развития ДН и СДС повышается в 4 раза. Вариант генотипа C/C полиморфизма G-1293C (c1/c2) гена CYP2E повышает риск развития ДН и СДС в 5 раз.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. FDA. 2019. URL: <https://www.fda.gov/about-fda/fdas-evolving-regulatory-powers/milestones-us-food-and-drug-law-history> (01 January 2022).
2. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the diabetes mellitus register as of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-221]. <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. IDF Diabetes Atlas, 9th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/> (05 January 2021).
4. Dedov II, Shestakova MV. *Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention*. М., 2017. (In Russ.). [Дедов И.И., Шестакова М.В. *Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика*. М., 2017].
5. Dyck PJ, Alberts JW, Andersen H. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7): 620. doi: [10.1002/dmrr.1226](https://doi.org/10.1002/dmrr.1226)
6. Izmerov NF, Kuzmina LP, Kolyaskina MM, et al. Polymorphism of genes of the xenobiotic biotransformation system in patients with occupational allergic dermatoses. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2012;7:39-43. (In Russ.). [Измеров Н.Ф., Кузьмина Л.П., Коляскина М.М., и др. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами. *Вестник РАМН*. 2012;7:39-43].
7. Kononenko IV, Mayorov AYu, Koksharova EO, Shestakova MV. Pharmacogenetics of hypoglycemic drugs. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):28-34. (In Russ.). [Кононенко И.В., Майоров А.Ю., Кокшарова Е.О., Шестакова М.В. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):28-34]. doi: [10.14341/DM7681](https://doi.org/10.14341/DM7681)
8. Stozharov AN. Medical ecology. Minsk, 2008. (In Russ.). [Стожаров А.Н. *Медицинская экология*. Минск, 2008].
9. Naz S, Shafiq N, Sharif S, et al. Association of the interleukin 10 (IL-10) gene with type 2 diabetes mellitus by the single-nucleotide polymorphism of its promoter region G/A 1082. *Eukaryotic Gene Expression. Crit Rev*. 2020;30(4):285-289. doi: [10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020030714](https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020030714)
10. Cui Jia, Zhang X, Guo S, Zhang L. Relationship of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20201105. doi: [10.1042/BSR20201105](https://doi.org/10.1042/BSR20201105)
11. Chang K, et al. Association of cytochrome P450 2C19\* 2 and\* 3 variants with type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Journal of Xiangya Medicine*. 2019;4(34)2-7. doi: [10.21037/jxym.2019.08.01](https://doi.org/10.21037/jxym.2019.08.01)
12. Tokmakova AYu, Zaitseva EL, Voronkova IA, Shestakova MV. Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus*. 2018;6:490-496. (In Russ.). [Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Воронкова И.А., Шестакова М.В. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2018;6:490-496]. doi: [10.14341/DM9823](https://doi.org/10.14341/DM9823)
13. Oliveri LM, Milena SM, Buzaleh AM, Gerez EN. Diabetes and Pi Class Glutathione S-Transferase. *New Innovations in Chemistry and Biochemistry*. 2022;7:137-153. doi: [10.9734/bpi/nicb/v7i2250C](https://doi.org/10.9734/bpi/nicb/v7i2250C)
14. Ghareghomi S, Rahban Mahdie, Moosavi-Movahed Z, et al. The potential role of curcumin in modulating the master antioxidant pathway in diabetic hypoxia-induced

- complications. *Molecules*. 2021;26(24):7658. doi: 10.3390/molecules26247658
15. Howe CG, Cox Bianca, Fore R, et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium. *Diabetes Care*. 2020;43(1):98-105. doi: 10.2337/dc19-0524
  16. Nádró B, Lőrincz H, Molnár Á, et al. Effects of alpha-lipoic acid treatment on serum progranulin levels and inflammatory markers in diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*. 2021;49(5):03000605211012213. doi: 10.1177/03000605211012213
  17. Kamynina LL, Chernus NP. Management of type 2 diabetes mellitus: the impact of urbanization. *Health of the metropolis*. 2020;2:76-88. (In Russ.). [Камынина Л.Л., Чернусь Н.П. Управление сахарным диабетом 2 типа: влияние урбанизации. *Здоровье мегаполиса*. 2020;2:76-88].
  18. Karakulova YuV, Filimonova TA, Karakulov AO. Patent 2687978 RF, IPC G01N 33/48 (2006.01) "Method for predicting the severe course of diabetic polyneuropathy and the development of diabetic foot syndrome". Application No. 2018135934 dated 10.10.2018, publ. 17.05.2019. Bul. No. 14. (In Russ.). [Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А., Каракулов А.О. Патент 2687978 РА, МПК G01N 33/48 (2006.01) «Способ прогнозирования тяжелого течения диабетической полинейропатии и развития синдрома диабетической стопы». Заявка № 2018135934 от 10.10.2018 г., опублик. 17.05.2019 г. Бюл. № 14].
  19. Gribanova EK, Khasanova YuV, Petrov IM, Ponomareva MN. Patent 2751973 RF, IPC G01N 33/72 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01) "Method of diagnosis of diabetic peripheral neuropathy". Application No. 2021100823 dated 16.01.2021, publ. 21.07.2021. Vyul. No. 21. (In Russ.). [Грибанова Е.К., Хасанова Ю.В., Петров И.М., Пономарева М.Н. Патент 2751973 РФ, МПК G01N 33/72 (2006.01) G01N 33/92 (2006.01) «Способ диагностики диабетической периферической нейропатии». Заявка № 2021100823 от 16.01.2021 г., опублик. 21.07.2021. Бюл. № 21].
  20. Churnosov MI, Belousova ON, Sirotina SS, Churnosova YuYu. Patent 2507520 RF, IPC G01N 33/50 (2006.01) "Method for predicting the risk of developing diabetic angiopathy of the lower extremities in patients with type 2 diabetes". Application No. 2012155169/15 dated 12/18/2012, publ. 20.02.2014 Vyul. No. 5. (In Russ.). [Чурносков М.И., Белоусова О.Н., Сиротина С.С., Чурнослова Ю.Ю. Патент 2507520 РФ, МПК G01N 33/50 (2006.01) «Способ прогнозирования риска развития диабетической ангиопатии нижних конечностей у больных СД 2 типа». Заявка № 2012155169/15 от 18.12.2012 г., опублик. 20.02.2014. Бюл. № 5].

#### ■ Автор для переписки

Денисюкова Анна Сергеевна  
Адрес: Бульвар Евскина, 9, корп. 3, кв. 10, г. Анапа, Краснодарский край, Россия, 353454.

#### ■ Corresponding Author

Anna S. Denisiukova  
Address: 9 Evskina Boulevard, building 3, apt. 10, Anapa, Krasnodar Territory, Russia, 353454.

E-mail: denisyukovaa@yandex.ru