

УДК 616.379-008.64-005:617.586

Н.И. Троицкая, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИНТАЗЫ АЗОТА И ЭНДОТЕЛИНА-1 С ФАКТОРАМИ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Читинская государственная медицинская академия,
672000, ул. Горького, 39а, тел. 8-(3022)-35-43-24, г. Чита

Резюме

Цель – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов синтазы оксида азота и эндотелина-1 с факторами регуляции сосудистого тонуса при развитии диабетической стопы.

У 198 больных с неосложненным течением сахарного диабета и 199 пациентов с диабетической стопой исследовали полиморфизмы генов eNOS 786C>T, END1 Lys198Ash. У 30 больных каждой группы, сопоставимых по частоте полиморфизмов изучаемых генов, исследовали факторы регуляции сосудистого тонуса и выявляли их взаимосвязь с полиморфизмами генов eNOS 786C>T, END1 Lys198Ash.

Не обнаружено степени параллелизма полиморфизмов Lys198Ash гена END1 и уровня продукции эндотелина 1 у пациентов с различным течением сахарного диабета. Выявлена умеренная степень параллелизма между генотипами гена eNOS 786C>T с уровнем в крови NO₂ и NO₂/NO₃⁻.

Роль полиморфизма гена eNOS 786C>T в патогенезе развития диабетической стопы подтверждается наличием умеренной степени согласованности его с содержанием нитрита и общего нитрита, что может являться одним из компонентов патогенеза развития данного осложнения сахарного диабета.

Ключевые слова: диабетическая стопа, полиморфизм генов, синтаза оксида азота, эндотелин-1.

N.I. Troiystskaya, K.G. Shapovalov, V.A. Mudrov

INTERCONNECTION BETWEEN GENES POLYMORPHISM OF NITRIC OXIDE SYNTHASE AND ENDOTHELIN-1 WITH THE FACTORS REGULATING VASCULAR TONUS IN DIABETIC FOOT SYNDROME

Chita State Medical Academy, Chita

Abstract

Objective: to assess the interconnection of polymorphisms of nitric oxide synthase with endothelin-1 genes with vascular tonus regulation factors in the development of diabetic foot.

Materials and methods: In polymorphisms of eNOS 786C>T, END1 Lys198Ash genes, polymorphisms were studied in 198 patients with uncomplicated diabetes mellitus and 199 patients with diabetic foot. In 30 patients of each group, comparable in frequency of polymorphisms of the studied genes, the factors of regulation of vascular tonus were examined and their connection with polymorphisms of the genes ENOS 786C>T, END1 Lys198Ash was revealed.

The degree of parallelism of Lys198Ash polymorphisms of the END1 gene and the level of endothelin 1 production in patients with different course of diabetes were not revealed. A moderate degree of parallelism between the eNOS 786C>T gene genotypes with blood levels of NO₂ and NO₂ / NO₃⁻ was detected.

The role of polymorphism of the eNOS 786C>T gene in the pathogenesis of development of diabetic foot is confirmed by the presence of a moderate degree of consistency with the content of nitrite and total nitrite, which may be one of the components of the pathogenesis in the development of this complication of diabetes mellitus.

Key words: diabetic foot, gene polymorphism, nitric oxide synthase, endothelin-1.

Последние десятилетия отмечается прогрессирующий рост заболеваемости сахарным диабетом во всем мире [6]. Развитие синдрома диабетической стопы является одним из грозных осложнений течения заболевания. У 30-80 % пациентов при данной патологии происходит быстрое образование и длительное заживление мягкотканых дефектов, часто имеющих септический характер и приводящих к выполнению высоких ампутаций в 30-50 % случаев, являющихся одной из основных причин инвалидизации и смертности больных [5, 7, 15].

Одним из значимых факторов в патогенезе развития синдрома диабетической стопы является дисфункция эндотелия. Под понятием эндотелиальная дисфункция в первую очередь подразумевают нарушение регуляции тонуса сосудов за счет изменений синтеза вазодилататоров и вазоконстрикторов, таких как оксида азота и эндотелина-1 [3, 12]. В норме постоянное выделение оксида азота обеспечивает состояние дилатации сосудов и неадгезивность эндотелия к форменным элементам крови [1]. Синтез оксида азота эндотелиоцитами осуществляется с участием фермента эндотелиальной



NO-синтазы (eNOS) [2]. При наличии генетических полиморфизмов в гене, отвечающем за кодировку данного вещества, может происходить снижение или подавление функции eNOS, что приводит к недостатку оксида азота и развитию эндотелиальной дисфункции [10, 13].

Эндотелин-1 относится к наиболее сильным вазоконстрикторам эндогенного происхождения, механизм действия которого реализуется через высвобождение кальция [3, 14]. Наличие полиморфизмов гена *END1 Lys198Ash*, кодирующего выработку эндотелина-1,

приводят к повышению синтеза данного вещества и развитию эндотелиальной дисфункции [11].

В связи с вышеизложенным, интерес представляет изучение взаимоотношений полиморфизмов генов *NOS 786C>T*, *END1 Lys198Ash* с уровнем оксида азота и эндотелина-1 при развитии синдрома диабетической стопы.

Цель работы – оценить взаимосвязь полиморфизмов генов синтазы оксида азота и эндотелина-1 с факторами регуляции сосудистого тонуса при развитии синдрома диабетической стопы.

Материалы и методы

Проводимое исследование соответствовало требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) и было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол заседания № 74 от 06.11.2015 г.). Научная работа выполнялась на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы (главный врач – Ф.Р. Чепцов) в период с 2016 по 2018 гг. В первую группу вошли 199 пациентов со смешанной формой синдрома диабетической стопы, во вторую группу были включены 198 больных неосложненным сахарным диабетом. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, дали на это добровольное письменное информационное согласие. Критериями включения являлись: наличие сахарного диабета 2 типа, возраст больных от 50 до 75 лет.

Диагноз сахарный диабет у всех больных был выставлен на основании критериев, обозначенных в клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», утвержденных Минздравом России (2015, 2017 г.). Исследование включало в себя 3 этапа: 1 этап – исследование полиморфизма генов *eNOS 786C>T*, *END1 Lys198Ash* в группах больных, 2 этап – исследование факторов регуляции сосудистого тонуса у 30 больных с неосложненным течением сахарного диабета и 30 пациентов с развитием синдрома диабетической стопы, сопоставимых по частоте распределения полиморфизмов генов *eNOS 786C>T*, *END1 Lys198Ash* с полученными на 1 этапе данными, 3 этап – оценка взаимосвязи между полиморфизмами исследуемых генов и факторами регуляции сосудистого тонуса в группах больных.

Генотипирование исследуемых полиморфизмов проведено на геномной ДНК, выделенной из лейкоцитов цельной крови с использованием реагента «Проба Рапид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва). Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ЗАО «НПФ ДНК-Технология», г. Москва) с использованием набора реактивов: *eNOS 786C>T*, *END1 Lys198Ash* (ООО Научно-производственная фирма «Литех», г. Москва) согласно инструкции производителя. Генетические исследования проводились на базе НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д. м. н. Ю.А. Витковский).

Исследование маркеров дисфункции эндотелия проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА-ридер «Expert 96», ACSY, Великобритания). В сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1-21), нитрита (NO₂-), нитрата (NO₃-) и общего нитрита (NO₂-/NO₃-) – с помощью реактивов фирмы «RnD Systems» (США). Количественное содержание эндотелина-1 выражали в фмоль/л, нитрита, нитрата и общего нитрита выражали в мкмоль/л. Исследования проводились в Лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (директор института – профессор, д. м. н. Ю.А. Витковский).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, процентных долей. Оценка статистической значимости различий показателей исследования проводилась за счет построения произвольной таблицы сопряженности с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивалась путем сравнения полученного значения критерия хи-квадрат с критическим (определяло уровень значимости *p*). Учитывая наличие результативных и факторных признаков, проспективный анализ исследования, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов (OR). Статистическая значимость относительного риска оценивалась исходя из значений 95 % доверительного интервала (95 % CI). Значение уровня двухсторонней значимости *p* < 0,05 рассматривалось как статистически значимое. Учитывая численность исследуемых групп менее 50 человек при исследовании показателей сосудистого тонуса, оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Критерий Шапиро-Уилка в данной ситуации является наиболее эффективным, так как он обладает наибольшей мощностью по сравнению с альтернативными критериями. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25 %; 75 %)). Для более точного описания наблюдаемых тенденций при сравнении групп попарно использован критерий Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значе-

ния р. Статистически значимые отличия считались при $p \leq 0,05$. Для определения степени параллелизма между полиморфизмами генов NOS 786C>T, END1 Lys198Ash факторами регуляции сосудистого тонуса выполнялся корреляционный анализ с определением непараметрического коэффициента корреляции Спир-

мена (r), его доверительного интервала (95 % CI). Сила связи и ее направление определялись по шкале Чеддока. Значение уровня $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0».

Результаты и обсуждение

Исследованные нами на первом этапе полиморфизмы генов NOS 786C>T, END1 Lys198Ash соответствовали закону Харди-Вайнберга. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1

Частота генотипов полиморфизмов генов NOS 786C>T, END1 Lys198Ash в исследуемых группах (df=2)

Генотипы	Пациенты с сахарным диабетом (n=198)	Пациенты с диабетической стопой (n=199)	χ^2	p	OR (95 % CI)
NOS3 786C>T					
Генотип C/C	44,9 % (89/198)	43,7 % (87/199)	0,136	0,935	0,951 (0,64–1,414)
Генотип C/T	39,9 % (79/198)	41,7 % (83/199)			1,078 (0,722–1,609)
Генотип T/T	15,2 % (30/198)	14,6 % (29/199)			0,955 (0,549–1,661)
END1 Lys198Ash					
Генотип Lys/Lys	61,6 % (122/198)	60,3 % (120/199)	0,177	0,916	0,946 (0,632–1,416)
Генотип Lys/Ash	31,8 % (63/198)	33,7 % (67/199)			1,088 (0,715–1,654)
Генотип Ash/Ash	6,6 % (13/198)	6 % (12/199)			0,913 (0,406–2,054)

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

Выработку оксида азота катализирует группа ферментов — синтазы оксида азота (NO-синтазы), одной из которых является эндотелиальная синтаза (eNOS), кодируемая геном NOS3, расположенным на 7-й хромосоме [9].

По данным нашего исследования, у пациентов с сахарным диабетом без диабетической стопы и пациентов с развитием данного осложнения не выявлено статистически значимых различий в частоте генотипов eNOS3 786C>T. Большинство обследованных в обеих группах имели доминантный гомозиготный тип NOS3 786CC: 44,9 % в первой группе и 43,7 % во второй группе. При сравнении гетерозиготный тип 786CT гена eNOS3 выявлен у 39,9 % пациентов с сахарным диабетом и у 41,7 % с развитием диабетической стопы. Гомозиготный тип eNOS3 786TT выявлен у 15,2 % больных первой группы и у 14,6 % пациентов во второй группе. При анализе значений относительного риска, доверительного интервала нами не выявлено ассоциативных связей между генетическими полиморфизмами и развитием синдрома диабетической стопы.

Ген EDN1 локализован на хромосоме 6, занимает 5,5 kb и содержит 5 экзонов и 4 интрона. Среди трех изоформ эндотелина (EDN1, -2 и -3) EDN1 является

единственной изоформой, продуцируемой эндотелиальными клетками [11].

По полученным нами данным, не выявлено статистически значимых различий полиморфизмов гена END1 у пациентов с неосложненным сахарным диабетом и при развитии диабетической стопы. В исследуемых группах преобладал гомозиготный тип END1 198 Lys/Lys: 61,6 % при сахарном диабете и 60,3 % при синдроме диабетической стопы. Частота носительства гетерозиготного генотипа END1 198 Lys/Ash составила 31,8 % в первой группе и 33,7 % во второй группе. Генотип END1 198 Ash/Ash при сахарном диабете встречался в 6,6 % случаев, при развитии синдрома диабетической стопы в 6 %. Нами не выявлено достоверно значимой связи выявленных полиморфизмов с развитием диабетической стопы.

У 30 больных с диабетической стопой и 30 пациентов с сахарным диабетом без осложнений нами исследованы маркеры дисфункции эндотелия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели маркеров дисфункции эндотелия при различных вариантах течения сахарного диабета (Ме (25-й; 75-й))

Показатель	1 группа – сахарный диабет без диабетической стопы (n=30)	2 группа – сахарный диабет с диабетической стопой (n=30)	Критерии Манна – Уитни
Эндотелин (1-21), фмоль/л	1,02 (0,63; 1,82)	0,99 (0,7; 1,45)	0,668
NO ₂ , мкмоль/л	11,9 (9,1; 14,25)	11,23 (9,99; 13,3)	0,617
NO ₃ , мкмоль/л	5,89 (4,31; 9,2)	6,33 (4,08; 10,83)	0,367
NO ₂ -/NO ₃ -мкмоль/л	17,38 (15,83; 19,32)	16,94 (15,75; 19,02)	0,194

Примечание. n – число обследованных; p – уровень значимости различий между группами.

Эндотелины представляют собой группу биологически активных пептидов с большим количеством эффектов и являются одними из наиболее мощных вазоконстрикторов. Их семейство состоит, не менее чем, из трех сходных по структуре пептидов, из которых только эндотелин-1 синтезируется клетками эндотелия [4].

По полученным нами данным, достоверно значимых отличий концентрации эндотелина-1 при синдроме диабетической стопы и при неосложненном сахарном диабете нами не выявлено.

Важнейшим вазоактивным эндотелиальным фактором является оксид азота, обладающий выраженным депрессорным действием на сосудистый тонус [2]. Данное соединение имеет короткий период полурас-



пада, в связи с чем в клинической практике для оценки его общего синтеза используется определение устойчивых метаболитов – нитритов и нитратов [8].

По данным нашего исследования, достоверно значимых отличий в уровне нитрита азота (NO_2), нитрата азота (NO_3) и общего нитрата (NO_2 -/ NO_3 -) у пациентов с диабетической стопой и неосложненным сахарным диабетом не выявлено.

Для оценки степени параллелизма между полиморфизмами генов eNOS 786C>T, END1 Lys198Ash и маркерами дисфункции эндотелия, интервальные переменные, относящиеся к показателям последних, были преобразованы в дихотомические переменные. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Корреляция полиморфизмов генов NOS 786C>T, END1 Lys198Ash с факторами регуляции сосудистого тонуса, изменениями состояния микроциркуляторного русла

Показатели	Гены			
	eNOSC786T			
	ρ	p	95 % CI	сила связи
NO_2 , мкмоль/л	0,346*	0,007	0,257 – 0,444	прямая умеренная
NO_3 , мкмоль/л	0,021	0,876	0,015 – 0,027	прямая слабая
NO_2 -/ NO_3 - мкмоль/л	0,315*	0,015	0,227 – 0,391	прямая умеренная
END1 Lys198Ash				
Эндотелин-1, фмоль/л	-0,086	0,528	0,046 -0,125	прямая слабая

Примечание. ρ -коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости различий между группами; 95 % CI – 95 % доверительный интервал; * – корреляция значима на уровне 0,05.

При анализе полученных данных установлена умеренная степень согласованности между значениями изменений концентрацией NO_2 и NO_2 -/ NO_3 - и полиморфизма гена eNOS 786C>T у обследуемых пациентов. Вместе с тем, синхронности изменений уровня NO_3 и полиморфизма гена eNOSC786T в исследуемых группах больных выявлено не было. У пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не отмечался параллелизм между содержанием эндотелина-1 и полиморфизмом гена END1 Lys198Ash.

Частота встречаемости полиморфизма генов eNOS786C>T, END1 Lys198Ash не отличалась среди пациентов с диабетической стопой и при неосложненном сахарном диабете. Ассоциации полиморфных вариантов данных генов с развитием синдрома диабетической стопы в обследуемых группах выявлено не было. У пациентов с различными вариантами течения сахарного диабета не было выявлено явных различий уровня лабораторных маркеров дисфункции эндотелия, таких как эндотелин-1, NO_2 и NO_2 -/ NO_3 -. Различные варианты генотипа Lys198Ash в гене END1 не влияют на уровень продукции эндотелина-1 у пациентов с различным течением сахарного диабета.

Патогенетическое участие полиморфизма гена eNOS 786C>T в развитии синдрома диабетической стопы подтверждается корреляцией показателей NO_2 и NO_2 -/ NO_3 - с полиморфными вариантами данного гена, что позволяет предположить вовлеченность его в формирование данной патологии.

Литература

- Афонасьева Т.М. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 11. – С. 103-104.
- Бебякова Н.А., Фадеева Н.А., Хромова А.В. Влияние полиморфизма -786t>c гена eNOS на параметры гемодинамики у девушек // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – № 3. – С. 205-213.
- Герасимчук П.А., Кисиль П.В., Власенко В.Г., Павлышин А.В. Показатели эндотелиальной дисфункции у больных с синдромом диабетической стопы // Вестник РАМН. – 2014. – № 5-6. – С. 107-110.
- Голивец Т.П., Дубоносова Д.Г., Осипова О.А., Петрова Г.Д. Эффекты эндотелина-1 в развитии и прогрессировании метаболического синдрома и других социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы) // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – № 19 (268). – С. 1-15.
- 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 ГрГМУ. – 2015. – № 4 (52). – С. 26-29.
- Курлаев П.П., Гриценко В.А., Белозерцева Ю.П. Современные подходы к антибактериальной терапии гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // БОНЦ УрО РАН. – 2016. – № 2. – С. 1-13.
- Корейба К.А., Минабутдинов А.Р., Корейба Е.А. Синдром диабетической стопы: комплексное лечение трофических нейропатических язв // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 3 (12). – С. 100-106.
- Одинец Ю.В., Васильченко Ю.В. Роль метаболитов оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции у детей с персистирующей бронхиальной астмой // Здоровье ребенка. – 2016. – № 6 (74). – С. 38-42.
- Сорокина Ю.А., Ловцова Л.В. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота и сахарный диабет 2 типа (литературный обзор) // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 6. – С. 34-37.
- Хохлов А.Л., Поздняков Н.О., Мирошников А.Е., Царева И.Н., Могутова И.С., Комаров Д.П. Полиморфизм генов eNOS и AGTR2 как фактор риска развития ишемической болезни сердца // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2015. – № 9-10. – С. 46-50.
- Чуянова А.А., Понасенко А.В. Ассоциация полиморфизмов генов селективных и эндотелина-1 с развитием тромбоза легочной артерии //

Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 4. – С. 5-12.

12. Antonopoulos A.S., Siasos G., Konsola T., Oikonomou E., Tentolouris N., Kollia C., Gouliopoulos N., Zografos T., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Arterial wall elastic properties and endothelial dysfunction in the diabetic foot syndrome in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2015. – № 38 (11). – P. 180-181.

13. Erdogan M., Kulaksizoglu M., Tetik A., Solmaz S., Kucukaslan A.S., Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and

vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcer // *Foot (Edinb)*. – 2018. – № 37. – P. 5-10.

14. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 956. – P. 511-540.

15. Veves A., Giurini John M., Guzman Raul J. *The Diabetic Foot. Medical and Surgical Management Fourth Edition*. – Humana Press. – 2018. – 514 p.

Literature

1. Afonasyeva T.M. Endothelial dysfunction. Possibilities of early diagnosis // *Health and Education in the XXI century*. – 2016. – № 11. – P. 103-104.

2. Bebyakova N.A., Fadeeva N.A., Khromova A.V. The effect of polymorphism -786t> c of the eNOS gene on hemodynamic parameters in girls // *Journal of Biomedical Research*. – 2018. – № 3. – P. 205-213.

3. Gerasimchuk P.A., Kisil P.V., Vlasenko V.G., Pavlyshin A.V. Indicators of endothelial dysfunction in patients with diabetic foot syndrome // *Bulletin of RAMS*. – 2014. – № 5-6. – P. 107-110.

4. Golivets T.P., Dubonosova D.G., Osipova O.A., Petrova G.D. The effects of endothelin-1 in the development and progression of the metabolic syndrome and other socially significant non-communicable diseases (literature review) // *Scientific reports of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy*. – 2017. – № 19 (268). – P. 1-15.

5. Dubrovshchik O.I., Garelik P.V., Dovnar I.S., Rukovich D.Yu., Sytyi A.A. Real possibilities to reduce the frequency of amputations of the lower extremities in patients with purulent-necrotic complications of the syndrome of diabetic foot // *Journal of GrSMU*. – 2015. – № 4 (52). – P. 26-29.

6. Kurlaev P.P., Gritsenko V.A., Belozertseva Yu.P. Modern approaches to antibiotic therapy of purulent-necrotic complications of diabetic foot syndrome // *Bulletin of Orenburg Research Center of the Ural Branch of the RAS*. – 2016. – № 2. – P. 1-13.

7. Koreyba K.A., Minabutdinov A.R., Koreyba E.A. Diabetic foot syndrome: complex treatment of trophic neuropathic ulcers // *Endocrinology: News. Opinions. Training*. – 2015. – № 3 (12). – P. 100-106.

8. Odinets Yu.V., Vasilchenko Yu.V. The role of nitric oxide metabolites in the formation of endothelial dysfunction

in children with persistent bronchial asthma // *Child's Health*. – 2016. – № 6 (74). – P. 38-42.

9. Sorokina Yu.A., Lovtsova L.V. Polymorphism of the gene for endothelial synthase of nitric oxide and type 2 diabetes mellitus (literature review) // *Archive of Internal Medicine*. – 2014. – № 6. – P. 34-37.

10. Khokhlov A.L., Pozdnyakov N.O., Miroshnikov A.E., Tsareva I.N., Mogutova I.S., Komarov D.P. eNOS and AGTR2 gene polymorphism as a risk factor for the development of coronary heart disease // *Problems of Standardization in Healthcare*. – 2015. – № 9-10. – P. 46-50.

11. Chuyanov A.A., Ponasenko A.V. Association of polymorphisms of the selectin and endothelin-1 genes with the development of pulmonary embolism // *Siberian Medical Review*. – 2018. – № 4. – P. 5-12.

12. Antonopoulos A.S., Siasos G., Konsola T., Oikonomou E., Tentolouris N., Kollia C., Gouliopoulos N., Zografos T., Papavassiliou A.G., Tousoulis D. Arterial wall elastic properties and endothelial dysfunction in the diabetic foot syndrome in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. – 2015. – № 38 (11). – P. 180-181.

13. Erdogan M., Kulaksizoglu M., Tetik A., Solmaz S., Kucukaslan A.S., Eroglu Z. The relationship of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without diabetic foot ulcer // *Foot (Edinb)*. – 2018. – № 37. – P. 5-10.

14. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 956. – P. 511-540.

15. Veves A., Giurini John M., Guzman Raul J. *The Diabetic Foot. Medical and Surgical Management Fourth Edition*. – Humana Press. – 2018. – 514 p.

Координаты для связи с авторами: Троицкая Наталья Игоревна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ЧГМА, тел. +7-924-380-45-38, e-mail: troicachita@mail.ru; Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ЧГМА, e-mail: shkg26@mail.ru; Мудров Виктор Андреевич – канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ЧГМА, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

