

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-303

**МЕТАБОЛОМНОЕ ПРОФИЛИРОВАНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ
С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ СТОПЫ*****SERUM METABOLOMIC PROFILING REVEALS POTENTIAL BIOMARKERS
OF DIABETIC FOOT ULCERS**А. А. Анудариева^{1,2}, Ю. П. Центалович¹, В. В. Яньшолё^{1,2}¹*Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск*²*Новосибирский государственный университет*А. А. Anudarieva^{1,2}, Yu. P. Tsentalovich¹, V. V. Yanshole^{1,2}¹*International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk*²*Novosibirsk State University*

✉ anudarieva.a@tomo.nsc.ru

Аннотация

Диабетическая язва стопы — тяжелое осложнение сахарного диабета, которое часто приводит к ампутациям нижних конечностей. Мы исследовали липидный профиль сыворотки крови диабетических пациентов с язвой и без язвы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). По результатам статистической обработки данных мы выявили группу метаболитов, перспективных для ранней диагностики диабетической язвы стопы.

Abstract

Diabetic foot ulcer is a severe complication of diabetes mellitus that often leads to lower limb amputations. We investigated the lipid profile of blood serum in diabetic patients with and without ulcers using high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS). Statistical analysis of the data revealed a group of metabolites with potential utility for early diagnosis of diabetic foot ulcers.

В настоящее время в связи с отсутствием обнаруженных предиктивных маркеров диабетическая язва стопы диагностируется исключительно при наличии клинических проявлений. Анализ данных метаболома, в частности определение и идентификация отличительных для изучаемого осложнения соединений в биологических образцах, позволяет выявить вещества, изменения концентраций которых отражает течение патологических процессов. В данном исследовании мы сосредоточились на выявлении маркеров диабетической язвы стопы и изучении метаболических особенностей, ассоциированных с развитием этого осложнения. Полученные данные не только позволяют оценить риск развития язвенного поражения задолго до его клинической манифестации, но и способствуют пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе патологического процесса. В рамках проведенной нами работы использовались образцы, полученные от 21 пациента с сахарным диабетом 2-го типа и с диабетической язвой стопы, а также от 17 пациентов с диабетом, но без осложнений. Данные для анализа были получены с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС) липидной фракции сыворотки крови. В работе применялось ПО Peakonly, ранее разработанное в нашей лаборатории, которое позволяет предварительно выделить «признаки», несущие в себе данные о массе и времени выхода молекул с хроматографической колонки. В результате первичной обработки данных было выделено 4809 признаков, которые в дальнейшем анализировались с помощью специализированных библиотек для языка Python (SciPy, Sklearn, Statsmodels).

Отбор перспективных признаков, ассоциированных с развитием диабетической язвы стопы, проводился на основе результатов одномерного и многомерного анализов: определялись уровни статистической значимости различий между группами с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни (p-value), метрики кратности изменения (Foldchange), значимость переменной в проекции (VIP-score) по результатам метода OPLSDA (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis). Кроме того, мы также использовали метрики ROC-AUC для таких методов машинного обучения, как Random Forest, Support Vector Machine, PLSDA (Partial Least Squares Discriminant Analysis). Комбинация этих методов позволила отобрать 55 признаков, демонстрирующих наибольшую дифференцирующую способность между группами пациентов с диабетической язвой и без нее. Далее вы-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-14-00035).

© А. А. Анудариева, Ю. П. Центалович, В. В. Яньшолё, 2025

деленные признаки подверглись анализу MS- и MS/MS-спектров, а также аннотации по базам данных HMDB (Human metabolome database), LIPID MAPS. В итоге нам удалось отнести метаболиты к таким классам соединений, как фосфолипиды, триглицериды, сфингомиелины, фосфатидилхолины, церамиды, стеролы и др. В качестве последующей работы предполагается идентификация метаболических путей с целью выявления молекулярных основ развития диабетической язвы стопы, а также расширение анализа на водорастворимую метаболомную фракцию, полученную от той же когорты пациентов.