

**Альбина Борисовна Кубанова**

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

*albina.kubanowa@yandex.ru*

## ПИРОПТОЗ КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ ТКАНИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ВТОРОГО ТИПА

**Аннотация.** Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. Патогенез СД2 связан с системным вялотекущим хроническим воспалением. Патогенез структурной перестройки периваскулярной соединительной ткани при СД остается предметом пристального изучения. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются семейством внеклеточных протеаз, продуцируемых различными типами клеток. В сосудистой стенке матриксные металлопротеиназы (ММП) обеспечивают миграцию, пролиферацию, пироптоз и апоптоз гладкомышечных, эндотелиальных и воспалительных клеток, определяя формирование интимы и артериальное ремоделирование. В настоящее время, пристальное внимание уделено на новую сигнальную мишень при диабете, где воспаление индуцирует каспазозависимую гибель клеток, «пироптоз», вовлекая активаторы Nek7-GBP5 для активации инфламмосомы NLRP3, дестабилизирует структуру паренхиматозных органов и неоваскуляризацию. Этот механизм клеточной гибели назвали пироптозом – «смертью в огне». Пироптоз – каспаза-1-зависимая воспалительная форма гибели клетки, которая приводит к размножению микроорганизмов, клеток хозяина с усиленным их поглощением или дисфункцией пораженных клеток. Активация прокаспазы-1, которое нужно для удаления неинформативных участков в пре-РНК и образование функционально зрелых молекул провоспалительных цитокинов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 происходит в контакте биохимических событий с электростатическими взаимодействиями, в том числе гидрофобного эффекта и белками, называемые инфламмосомами. Исследование пироптоза клеток сосудистой стенки и периваскулярной соединительной ткани при гипергликемии может дать важную информацию о патогенезе СД2 и способствовать поиску новых терапевтических подходов к лечению.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, гликированный гемоглобин, инсулинорезистентность, воспаление, матриксные металлопротеиназы, пироптоз, апоптоз, ангиогенез, жировая ткань

**Albina B. Kubanova**

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

*albina.kubanowa@yandex.ru*

## PYROPTOSIS AS ONE OF THE FACTORS OF CELL DEATH AND REMODELING OF CONNECTIVE TISSUE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

**Abstract.** Type 2 diabetes mellitus (DM2) is a violation of carbohydrate metabolism caused by predominant insulin resistance and relative insulin deficiency or a predominant violation of insulin secretion with or without insulin resistance. The pathogenesis of DM2 is associated with systemic sluggish chronic inflammation. The pathogenesis of structural restructuring of perivascular connective tissue in DM remains the subject of close study. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of extracellular proteases produced by various cell types. In the vascular wall, matrix metalloproteinases (MMPs) provide migration, proliferation, pyroptosis and apoptosis of smooth muscle, endothelial and inflammatory cells, determining intima formation and arterial remodeling. Currently, close attention is paid to a new signaling target in diabetes, where inflammation induces caspase-dependent cell death, "pyroptosis", involving Nek7-GBP5 activators to activate NLRP3 inflammasome, destabilizes the structure of parenchymal organs and neovascularization. This mechanism of cell death was called pyroptosis – "death by fire". Pyroptosis – caspase-1 is a dependent inflammatory form of cell death, which leads to the proliferation of microorganisms, host cells with increased absorption or dysfunction

of affected cells. Activation of procaspase-1, which is necessary to remove uninformative sites in pre-RNA and the formation of functionally mature molecules of pro-inflammatory cytokines pro-IL-1 $\beta$  and pro-IL-18 occurs in contact with biochemical events with electrostatic interactions, including hydrophobic effect and proteins called inflammasomes. The study of pyroptosis of vascular wall cells and perivascular connective tissue in hyperglycemia can provide important information about the pathogenesis of DM2 and contribute to the search for new therapeutic approaches to treatment.

**Keywords:** *type 2 diabetes mellitus, glycated hemoglobin, insulin resistance, inflammation, matrix metalloproteinases, pyroptosis, apoptosis, angiogenesis, adipose tissue*

Сахарный диабет (СД) в настоящее время представляет собой многостороннюю медицинскую проблему, поскольку в патогенезе заболевания оказываются вовлечены практически все органы и системы человеческого организма. СД представляется одной из серьезнейших медико-социальных и экономических проблем здравоохранения для многих, отмечается стремительный рост заболеваемости, в особенности СД2 [1]. Ожидается, что при сохранении темпов роста заболеваемости к 2025 г. заполняемость койко-мест в медицинских учреждениях возрастет минимум в 2 раза. Неуклонный рост больных данной патологии во всем мире неизбежен [2]. Несмотря на высокую распространенность СД среди населения, которая приобрела, характер пандемии, остается много не изученных вопросов, касающихся развития заболевания, методов профилактики и лечения [3, 4].

СД2 приводит к высокой смертности, ранней инвалидизации, отсутствие возможности вести полноценную качественную жизнь, постоянные затраты на здравоохранение оставляют данную проблему актуальной среди врачей и является важной задачей для решения [5].

СД2 – многофакторное хроническое заболевание обмена веществ, характеризующееся хронической гипергликемией вследствие инсулинорезистентности (ИР).

В основе данного типа заболевания лежит снижение чувствительности инсулинозависимых тканей к действию инсулина ИР [6]. ИР при СД2 проявляется как в отношении эндогенного, так и экзогенного инсулина (острые воспалительные состояния, оперативные вмешательства, острый инфаркт миокарда, инсульт и др.) [7]. Глобальная эпидемия данной патологии связана в первую очередь с СД2, который является наиболее распространенной формой диабета, по последним данным литературы, приходится более 90 % случаев. Характеризуется хроническим воспалением, вызванным многочисленными факторами риска, и активацией иммунопатологической системы [8].

Этиологические факторы и механизм возникновения СД2, несомненно, считаются сложным разделом. Высокий риск развития и распространения данной патологии вносят ассоциацию полигенетических факторов (низкая физической активность, неправильный образ жизни, избыточное и нездоровое питание, курение, стресс, воздействие внешней среды и т. д.).

ИР в периферических тканях, недостаточная масса и функция  $\beta$ -клеток ПЖЖ были признаны основными механизмами в патогенезе СД2 [9]. В соответствии с новыми данными литературы, СД2 представляет собой патологию воспалительной природы с гетерогенным и полигенетическим механизмом поражения [10]. Доказано, что патогенез его связан с системным латентным вялотекущим воспалительным процессом. Цитокины воспалительные и хемокины жировой ткани (ЖТ) попадают в кровоток и влияют на клетки и ткани, включая ЖТ, мышцы, печень,  $\beta$ -клетки, что в конечном итоге ухудшают и нарушают функции  $\beta$ -клеток ПЖЖ [11]. Как типичное многофакторное метаболическое заболевание, СД2 включает изменения и взаимодействия различных метаболических путей, таких как углеводы, аминокислоты и липиды.

Было высказано предположение, что метаболиты являются не только конечными точками биохимических процессов, но также играют критическую роль в качестве регуляторов прогрессирования заболевания. Например, избыток свободных жирных кислот может привести к снижению утилизации глюкозы в скелетных мышцах и индуцировать резистентность к инсулину. Нарушение метаболизма аминокислот с разветвленной цепью способствует накоплению токсичных промежуточных продуктов метаболизма и способствует дисфункции митохондрий  $\beta$ -клеток, передаче сигналов стресса и апоптозу и пироптозу [12].

Эндокринная система вместе с иммунной влияют на метаболизм, при дисфункции этих систем начинается системное воспаление, сопровождаемое нарушением чувствительности к инсулину [11].

В современном представлении данной патологии, подтвержденном научными публикациями, также считают, что активную роль в патогенезе СД2, кроме гормона инсулина, играют другие контррегуляторные гормоны, куда относится окислительный стресс и модификация внеклеточного матрикса (ВКМ) [10]. Окислительный стресс – (ОС)-метаболическое нарушение, опосредованное дисбалансом биохимических процессов, которые являются источником к повышенной выработке активных форм кислорода (АФК) и системой антиоксидантной защиты организма. Он играет повсеместную роль в развитии огромного количества неинфекционных заболеваний и связан с метаболической дисфункцией, может воздействовать на изменения в окислительно-восстановительном балансе. В последнее время появляются многочисленные доказательства и растет информация того, что особенно СД2 в значительной степени модулируется ОС. АФК практически во все клеточные элементы вносят химические изменения, также оказывают негативное влияние на  $\beta$ -клетки ПЖЖ, и влияет на выработку гормона инсулина.

Ключевым фактором развития СД2 является хроническая гипергликемия, которая индуцирует повреждающие биологические процессы, включая модификации (ВКМ), как накопление компонентов матрикса. Последнее изменяет жесткость ВКМ, запуская фиброз, воспаление и патологический ангиогенез [13]. На деградацию ВКМ через активацию проколлагеназы-1 влияют матриксные металлопротеиназы (ММР) и тканевой ингибитор металлопротеиназ (ТИМР), которые являются решающим фактором дезорганизации матрикса. ММР относится к семейству внеклеточных протеаз, вырабатываемых различными клеточными элементами, а именно иммунными клетками. ММР имеют две основные вариации: в первом случае они присоединены к плазматической мембране, во втором варианте секретируются из клетки [14]. Матриксные металлопротеазы (ММП) играют важную роль в сосудистой системе кровообращения, обеспечивают пролиферацию, миграцию, пироптоз клетки, участвующие в воспалительном процессе, а также апоптоз. В благоприятных физиологических условиях организма ММР и их виды (ММП-1, ММП-2, ММП-9, ММП-10, ММП-11, ММП-13) не экспрессируются, но при активации и прогрессировании патологического процесса наблюдается повышенная экспрессия ММР, и они сами являются активными инициаторами в раз-

витии ремоделирования биологических структур [15]. При СД2 изменения общего характера, а именно атеросклеротические изменения в сосудистом русле, начинаются на 8–10 лет раньше, чем в общей популяции, что, связано с развитием субклинического воспаления на фоне общего нарушения обмена веществ [8, 16].

В настоящее время пристальное внимание направлено на новую сигнальную мишень при диабете, где воспаление индуцирует каспазо-зависимую гибель клеток, *пироптоз*, вовлекая активаторы Nek7-GBP5 для активации инфламмосомы, NLRP3, дестабилизирует структуру паренхиматозных органов и неоваскуляризацию [17, 18].

В 1992 г. А. Zychlinsky и соавт. показали, что *Shigella flexneri* индуцирует гибель макрофаги. Процесс связан со специфическим ингибитором каспазы-1 Ac-YVAD-CHO, благодаря которому подвергаются блокировке и уничтожению макрофагов. В начале XX века М. А. Brennan и В. Т. Cookson развернуто описали процесс саморазрушения клеток инфицированных *Salmonella typhimurium* макрофагов. Процессу разрушения клеток авторы дали определение «смерть в огне» – *пироптоз*. Позже появились другие новые публикации, где этот же механизм гибели макрофагов был вызван альтернативными патогенами [19]. Пироптоз, т. е. каспаза-1-зависимая воспалительная форма гибели клетки, приводит к дисфункции тканей или к повреждению патогенными факторами клеточных структур. Необходимо усиление прокаспазы-1 для переработки цитокинов про-IL-1 $\beta$ , ипро-IL-18, которые образуются в комплексах белковых макромолекул, обозначаемых инфламмосомами.

Инфекционные процессы – это процессы, где участвует каспаза-4,-5 в соединении с инфламмосомами и вызываются граммотрицательными бактериями. Изначально он идентифицирован как врожденный иммунитет, который является защитным механизмом. На сегодняшний день наблюдений смело можно утверждать, что пироптоз влияет не только на усиленное патогенное размножение внутри клетки, но и на другие факторы. В научных публикациях описано, что при СД2 уровень каспазы-1 увеличен, предполагается, что это является следствием пироптоза [20].

Пироптоз идентифицируется как провоспалительная запрограммированная гибель клеток, опосредуемая семейством белков газдерминов (gasdermins, GSDMs) сопровождающаяся высвобождением провоспалительных сигналов.

Имеет важное значение для врожденного иммунитета. Инфламмосомы представляют собой внутриклеточные белковые комплексы, которые расщепляют газдермин D (GSDMD), образуя структурно стабильные поры в клеточной мембране, впоследствии индуцируя пироптоз.

Обширные сведения демонстрируют нам, что инфламмосомы и пироптоз способствуют прогрессированию воспалительных заболеваний метаболических нарушений повреждения нервных тканей и образованию опухолевых процессов. Метаболические нарушения обмена веществ при СД2 характеризуются гипергликемией, ИР и вялотекущим хроническим воспалением. Аберрантный пироптоз имеет основное значение в возникновении осложнений и прогрессировании СД2 [21].

В литературных источниках в основном обсуждается 2 независимых относительных механизма индукции пироптоза. В первом случае, идет образование сигнала в плазматической мембране внеклеточными идентичными рецепторами (TLR), во втором – в цитоплазме происходит генерация сигнала идентичным рецепторам (NLR) [22]. При апоптозе и пироптозе высвобождается фрагментация ДНК и конденсация хроматина [20]. При апоптозе каспаза-1 активизирует дезоксирибонуклеазу, которая делит ДНК на 200 пар фрагментов нуклеотидов и активизирует эндонуклеазу, при пироптозе эти процессы не наблюдаются. Также при пироптозе гибель клетки может и не происходить за счет отсутствия лизиса.

Больные с СД2 более восприимчивы к инфекционным процессам, ишемическим явлениям и к замедлению репаративной регенерации тканей. Современные представления патогенетических механизмов рассматривались, как неблагоприятное действие СД2 на атеросклероз и воспаление, также нарушаются при этом ангиогенез, образование коллатеральных артерий и восстановление мышечной ткани. Среди многих патологий, приводящих к необратимым нарушениям микроциркуляторного русла, при пироптозе первоочередную позицию отводят СД2 [23, 24].

Многочисленными исследованиями показано и доказано, что при СД2 наблюдаются сосудистые нарушения, нарушается тонус эндотелия и, соответственно, увеличивается капиллярная фильтрация жидкости в тканях со снижением скорости лимфотока и обеспечиваются условия для образования отека в межклеточном про-

странстве. Также является начальным процессом к отложению в коже и подкожной клетчатке коллагена и гликозаминогликанов и является пусковым механизмом пироптоза, хронической воспалительной реакцией с участием форменных элементов крови (моноцитов/макрофагов/лимфоцитов). Лимфатические нарушения приводят к дисфункции местного иммунитета. Одним из основных факторов, определяющих тяжесть течения СД2, является развитие макро- и микроангиопатий, в основе которых лежит дисфункция сосудистой системы [25]. Помимо свойственных диабетической микроангиопатии морфологических нарушений, характеризующихся уплотнением базальной мембраны стенок микрососудов, пролиферацией эндотелия, накоплением PAS-положительных веществ, которые приводят к их сокращению и облитерации, а также патофизиологических нарушений в системе гемостаза в виде прогрессирования сосудистотромбоцитарного и коагуляционного звеньев, уменьшением антикоагулянтной активности и снижением фибринолиза, определяющее значение придается функциональным изменениям.

Дисфункция микрогемодинамики при СД2 может быть выражена как депрессия сосудистого тонуса, где немаловажную роль играют нейрогенные механизмы [26]. Эти нарушения в конечном итоге приводят к недостаточности трофики тканей и органов, укреплению явлений аутоинтоксикации конечными продуктами обмена, уменьшению адаптационных резервов и полиорганным нарушениям [27, 28]. При прогрессировании и рецидивировании ангиопатии и воспалительного процесса у лиц старшей возрастной группы процесс переходит в хроническую форму, может способствовать развитию различных осложнений СД [15, 16, 29].

Согласно современным научным критериям, ведущими патогенетическими звеньями развития осложнений СД2 являются ишемия, нейропатия, ангиопатия и инфекция. Они часто приводят к таким тяжелым осложнениям, как гнойно-некротические поражения, дисфункция органов мишеней, системный атеросклероз сосудов; установлено нарушение функциональной способности эндотелиальной системы, которая увеличивается при прогрессировании тяжести данной патологии [30].

Также нужно обращать внимание при наблюдении больного с СД2 на патологически пораженные и измененные ткани кожи, которые могут проявляться замедлением регенерации раневых

поверхностей, воспалением, актиномикозами и другими патологическими признаками, которые и являются началом диабетического осложнения [31, 32]. Диабетическая язва стопы (DFU) является одним из частых и грозных осложнений диабета, особенно у лиц возрастной группы. Было огромное количество научных публикаций, посвященных данной проблеме, но вопрос остается актуальным, и продолжают научные исследования с целью выявления механизмов репаративного заживления диабетических ран [33]. Разработки новых терапевтических средств и скрининга биоактивного раневого перевязочного материала для качественного лечения диабетической язвы стопы не прекращаются. Планируется, что в недалеком будущем, применяя накопленный багаж знаний из прошлого опыта и современные исследования, будет создана усовершенствованная экспериментальная модель для DFU [12, 15, 34, 35].

Доскональное исследование и изучения механизмов и биомаркеров, связанных с пироптозом как провоспалительная запрограммированная гибель клеток может дать важную информацию о патофизиологии СД2 и породить к новым и ценным терапевтическим подходам в лечении этого тяжелого заболевания, особенно у людей пожилого и старческого возраста [36].

Оценка современных аспектов этиологических и патогенетических нарушений дает нам возможность разработать гораздо продуктивные методы диагностики, лечения и профилактики развития осложнений у больных среднего и пожилого возраста с СД2. Пироптоз является одной из форм ярких клинических воспалительных процессов, которая активно предрасположена к размножению микроорганизмов в патогенном очаге, в особенности у больных СД2, где уже присутствует благоприятная среда для инфицирования. При пироптозе происходит усиленное поглощение или дисфункция пораженных клеток хозяина. Активация прокаспазы-1, которая активно участвует в процессах пироптоза, апоптоза и некроза, нужна для удаления неинформативных и приводящих к гибели клеток. Трудное заживление раневого дефекта у больных СД2 в особенности у лиц среднего и пожилого возраста происходит за счет постоянно рецидивирующего воспалительного процесса, где и нарушается ремоделирование сосудистой стенки, нарушается синтез компонентов ВКМ, происходит нарушение коллагена I и III типа, что приводит к нарушению образования матрикса соединительной ткани.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г. Состояние микроциркуляторного русла при синдроме диабетической стопы с носительством различных вариантов генотипов полиморфизма T1565C ГЕНА ITGB3. *Медицина в Кузбассе*. 2022;4:35–40.
2. Троицкая Н. И., Шаповалов К. Г. Анализ взаимосвязи полиморфизмов генов ITGB3, FV И FII с развитием синдрома диабетической стопы. *Молекулярная медицина*. 2023;21(4):60–64. doi: org/10.29296/24999490.
3. Батищева Г. А., Бирик Е. Ю., Кетова Е. С. Экспериментальные модели сахарного диабета (литературный обзор). *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2022;90:25–31.
4. Дибиров М. Д., Прошин А. В., Гаджимурадов Р. У., Басов Ф. В. Особенности поражений артерий при осложнениях синдрома «диабетическая стопа»: классификация, современные методы консервативного и хирургического лечения. *Инфекции в хирургии*. 2022;2:45–50.
5. Louiselle A. E., Niemiec S. M., Zgheib C., Liechty K. W. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Transl Res*. 2021;236:109–116. doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.006.
6. Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Морковин Е. И., Горбунова Ю. В. Гипогликемическое действие комбинации ситаглиптина с аминоксантином при экспериментальном сахарном диабете. *Научно-практический журнал Фармация и фармакология*. 2022; 10(6):536–548.
7. Куденцова Л. А., Давыдов Д. В., Чернавский С. В., Стремоухов А. А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему. *Лечащий врач*. 2022; 25(5-6):84–90. doi:10.51793/OS.2022.25.6.015.
8. Singh A., Kukreti R., Saso L. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules*. 2022;27(3):950. http://dx.doi.org/10.3390/molecules27030950
9. Liu J., Sun X., Zhang F-L. Clinical potential of extracellular vesicles in type 2 diabetes. *Front Endocrinol*. 2020;11:136–149. doi: 10.3389/fendo.2020.596811.
10. Тронько Н. Д., Зак К. П. Современные достижения клинической патофизиологии в изучении патогенеза сахарного диабета 1, 2 типа у человека. *Передовая стаття*. 2019;15(6):422–434. doi: 10.22141/2224-0721.15.6.
11. Учасова Е. Г., Дылева Ю. А. Стволовые клетки жировой ткани: роль в патогенезе ожирения и СД2. *Научный обзор*. 2023;20(3):245–250.
12. Man S. M., Karki R., Kanneganti T. D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev*. 2017;277(1):61–75. doi: 10.1111/imr.12534.

13. Касимов У. К., Охунов А. О., Атанов С. С. Возможности и инновационных технологий в лечении ран у больных с сахарным диабетом. *Научный электронный журнал INNOVA*. 2021;3(24):16–20.
14. Ставчиков Е. Л., Зиновкин И. В., Марочков А. В. Уровень содержания тромбоцитов в крови у пациентов с синдромом диабетической стопы как критерий тяжести поражения. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2022;20(1):50–54. doi: 10.25298/2221-8785.
15. Al-Rawaf H. A., Alghadir A. H., Gabr S. A. Expression of Circulating MicroRNAs and Myokines and Interactions with Serum Osteopontin in Type 2 Diabetic Patients with Moderate and Poor Glycemic Control: A Biochemical and Molecular Study. *Biomed Res Int*. 2021:1–17. doi: 10.1155/2021/7453000.
16. Суханов С. А., Сорокина Ю. А., Занозина О. В. Роль матричных металлопротеиназ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа. *Медицинский Альмамах*. 2023; 3(76):125–130.
17. Fadini G. P., Spinetti G., Santopaolo M., Madeddu P. Impaired regeneration contributes to poor outcomes in diabetic peripheral artery disease. *Arterioscler thromb vasc biol*. 2020;40(1):34–44. doi: 10.1161/ATVБАН.119.312.
18. Gojani E. G., Wang B. Anti-inflammatory properties of eugenol in lipopolysaccharide-induced macrophages and its role in preventing  $\beta$ -cell dedifferentiation and loss induced by high glucose-high lipid conditions. *Molecules*. 2023;28(22):2–25. doi: 10.3390/molecules 28227619.
19. Cookson B. T., Brennan M. A. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol*. 2001;9(3): 113–4. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
20. Вартамян А. А., Косоруков В. С. Пироптоз – воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020;13(2):129–135.
21. Cao Z., Huang D., Tang C. Pyroptosis in diabetes and diabetic nephropathy. *Clin Chim Acta*. 2022; 531:188–196. doi: 10.1016/j.cca.2022.04.011.
22. Carter N., Li J., Xu M. Lifestyle behaviours and associated factors among people with 2 diabetes attending a diabetes clinic in Ningbo, China: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2023;18(11):95–102. doi: 10.1371/journal.pone.0294245.
23. Beretta A. Campanha de prevencao e diagnostico do diabetes realizada pela UNIARARAS e prefeitura municipal na cidade de Araras. *Laes and Haes*. 2001; 22(131):188–200.
24. Liu Y., Wang D., Liu Y-P. Metabolite profiles of diabetes mellitus and response to intervention in anti-hyperglycemic drugs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: 10.3389/fendo.2023.1237934.
25. Луценко Ю. Г., Матийцев А. Б., Абрамова Ю. Г. Клинико-лабораторные аспекты эффективности лимфостимулирующих технологий в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. *Архив клинической и экспериментальной медицины*. 2023;1:61–65.
26. Стрельцова Н. Н., Васильев А. П., Тодосийчук В. В. Микрогемодинамика кожи у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с сахарным диабетом II типа. *Региональное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; 18(2):28–34. doi: 10.24884/1682-6655.
27. Дедов И. И., Шестаковой М. В. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. *Медицинское информационное агентство*. 2011:480.
28. Лагутина Д. Д., Степанова Т. В., Савкина А. А., Иванов А. Н. Влияние дозы лираглутида на эффективность коррекции микроциркуляторных нарушений при абсолютной инсулиновой недостаточности у белых крыс. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(2):231–236.
29. Смирнов А. В., Бисинбекова А. И., Файбисович Т. И. Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(3):3–8.
30. Калиниченко А. П., Гривенко С. Г., Умеров Э. Э. Мониторинг молекулярных механизмов осложненного репаративного процесса при местном лечении синдрома стопы диабетика. *Таврический медико-биологический вестник*. 2022; 25(4):22–28. doi: 10.29 039/ 20708092.
31. Петрова К. С., Немирова С. В., Петрова Г. А., Карпенко А. А. Опыт использования 3D-оптической когерентной томографии для прижизненной оценки морфологического состояния кожи и сосудов кожи при сахарном диабете. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(5):672–680.
32. Стяжкина С. Н., Байрамкулов Э. Д., Кирьянов Н. А. и др. Оценка эффективности лечения синдрома диабетической стопы с применением ИГХ исследований. *Пермский медицинский журнал*. 2022; XXXIX(5):125–131. doi: 10.17816/pmj395125-131.
33. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Эпидемиология*. 2017;20(1):13–41. doi:10.14341/DM8664.
34. Мусаев А.И., Кулбаев У.А., Наралиев У.Т. Местное лечение синдрома диабетической стопы, осложненного гнойно-некротическим процессом. *Клиническая медицина*. 2022;22(5):78-82. doi: 10.36979/1694-500.
35. Токмакова А. Ю., Зайцева Е. Л., Воронкова И. А. Клинико- морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы. *Сахарный диабет*. 2018;21(6):490–496 doi: 10.14341/DM9823.
36. Buttermore E., Campanella V., Priefer R. The increasing trend of type 2 diabetes in youth: an over-

view. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(5):36–41. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102253.

## REFERENCES

1. Troitskaya N. I., Shapovalov K. G. The state of the microcirculatory bed in diabetic foot syndrome with the carrier of various variants T1565 polymorphism genotypes the ITGB3 GENE. *Meditsina v Kuzbasse = Medicine in Kuzbass.* 2022;4:35–40. (In Russ.).
2. Troitskaya N. I., Shapovalov K. G. Analysis of the relationship of polymorphisms the ITGB3, FV and FII genes with the development of diabetic foot syndrome. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine.* 2023;21(4):60–64. doi: 10.29296/24999490. (In Russ.).
3. Batishcheva G. A., Bibik E. Yu., Ketova E. S. Experimental models of diabetes mellitus (literary review). *Nauchno-meditsinskiy vestnik Tsentral'nogo Chernozem'ya = Scientific and medical Bulletin of the Central Chernozem region.* 2022;25–31. (In Russ.).
4. Dibirov M. D., Proshin A. V., Gadzhimuradov R. U. Features of arterial lesions in complications of diabetic foot syndrome: classification, modern methods of conservative, surgical treatment. *Khirurgia = Infect surgery.* 2022;2:45–50. (In Russ.).
5. Louiselle A. E., Niemiec S. M., Zgheib C., Liechty K. W. Macrophage polarization and diabetic wound healing. *Transl Res.* 2021;236:109–116. doi: 10.1016/j.trsl.2021.05.006.
6. Kurkin D. V., Bakulin D. A., Morkovin E. I., Gorbunova Yu. V. Hypoglycemic effect of the combination of sitagliptin with aminoguanidine in experimental diabetes mellitus. *Novosti meditsiny i farmatsii medicine and pharmacy = Scientific and practical Journal Pharmacy and Pharmacology.* 2022;10(6):536–548. (In Russ.).
7. Kudentsova L. A., Davydov D. V., Chernavsky S. V., Stremoukhov, A. A. Classification of diabetes mellitus: a new look at the problem. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = The attending physician.* 2022;25(5-6):84–90. (In Russ.).
8. Singh A., Kukreti R., Saso L. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes. *Molecules.* 2022;27(3):950. doi: 10.3390/molecules27030950.
9. Liu J., Sun X., Zhang F-L. Clinical potential of extracellular vesicles in type 2 diabetes. *Front Endocrinol.* 2020;11:136–149. DOI:10.3389/fendo.2020.596811
10. Tronko N. D., Zak K. P. Modern achievements of clinical pathophysiology in the study the pathogenesis of diabetes mellitus type 1,2 in humans. *The article is advanced = The leading article.* 2019;15(6):422–434. doi: 10.22141/2224-0721.15.6. (In Russ.).
11. Uchasova E. G., Dyleva Yu. A., Belik, E. V. Adipose tissue stem cells: their role in the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes mellitus (scientific review). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus.* 2023;20(3):245–250. (In Russ.).
12. Man S. M., Karki R., Kanneganti T. D. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunol Rev.* 2017;277(1):61–75. doi: 10.1111/imr.12534.
13. Kasimov U. K., Okhunov A. O., Atanov S. S. Possibilities of innovation technologies in the treatment of wounds in patients with diabetes mellitus. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal "INNOVA" = Scientific electronic journal INNOVA.* 2021;3(24):16–20. (In Russ.).
14. Stavchikov E. L., Zinovkin I. V., Marochkov A. V. The level of platelets in the blood of patients with diabetic foot syndrome as a criterion for the severity of the lesion. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(1):50–54. (In Russ.).
15. Al-Rawaf H. A., Alghadir A. H., Gabr S. A. Expression of Circulating MicroRNAs and Myokines and Interactions with Serum Osteopontin in Type 2 Diabetic Patients with Moderate and Poor Glycemic Control: A Biochemical and Molecular Study. *Biomed Res Int.* 2021:1–17. doi: 10.1155/2021/7453000.
16. Sukhanov S. A., Sorokina Yu. A., Zanozina O. V. The role of matrix metalloproteinases in the development of cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy al'manakh = Medical Almanac.* 2023;3(76):125–130. (In Russ.).
17. Fadini G. P., Spinetti G., Santopaolo M., Madeddu P. Impaired regeneration contributes to poor outcomes in diabetic peripheral artery disease. *Arterioscler thromb vasc biol.* 2020;40(1):34–44. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312.
18. Gojani E.G., Wang B. Anti-inflammatory properties of eugenol in lipopolysaccharide-induced macrophages and its role in preventing  $\beta$ -cell dedifferentiation and loss induced by high glucose-high lipid conditions. *Molecules.* 2023;28(22):2–25. doi: 10.3390/molecules28227619.
19. Cookson B.T, Brennan M.A. Pro-inflammatory programmed cell death. *Trends Microbiol.* 2001;9(3): 113–114. doi: 10.1016/s0966-842x(00)01936-3.
20. Vartanyan A. A., Kosorukov V. S. Pyroptosis – an inflammatory form of cell death. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical oncohematology.* 2020; 13(2):129–135. (In Russ.).
21. Troitskaya N. I., Shapovalov K. G. Analysis of the relationship of polymorphisms the ITGB3, FV and FII genes with the development of diabetic foot syndrome. *Molekulyarnaya meditsina = Molecular Medicine.* 2023;21(4):60–64. doi: 10.29296/24999490. (In Russ.).
22. Carter N., Li J., Xu M. Lifestyle behaviours and associated factors among people with 2 diabetes attending a diabetes clinic in Ningbo, China: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2023;18(11):95–102. doi: 10.1371/journal.0294245.
23. Beretta A. Campanha de prevencao e diagnostico do diabetes realizada pela UNIARARAS eprefeitura

- municipal na cidade de Araras. *Laes and Haes*. 2001;22(131):188–200.
24. Liu Y., Wang D., Liu Y-P. Metabolite profiles of diabetes mellitus and response to intervention in anti-hyperglycemic drugs. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14. doi: 10.3389/fendo.2023.1237934.
  25. Lutsenko Yu. G., Matiytsiv A. B., Abramova Yu. G. Clinical and laboratory aspects of the effectiveness of lymphostimulating technologies in the complex treatment of diabetic foot syndrome. *Arkhiv patologii = Archive of clinical and experimental Medicine*. 2023;61–65. (In Russ.).
  26. Streltsova N. N., Vasiliev A. P., Todosiychuk V. V. Microhemodynamics of the skin in patients with obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities with type II diabetes. *Regionalnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019;18(2):28–34. (In Russ.).
  27. Dedov I. I., Shestakova M. V. Needlework by diabetes mellitus: acute and chronic complications. *Medical news agency*. 2011:480. (In Russ.).
  28. Lagutina D. D., Stepanova T. V., Savkina A. A. The effect of the dose of liraglutide on the effectiveness of correction of microcirculatory disorders in absolute insulin deficiency in white rats. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(2):231–236. (In Russ.).
  29. Smirnov A. V., Bisinbekova A. I., Faibisovich T. I. Morphofunctional changes in the brain in diabetes mellitus. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2022;3(19):3–8. (In Russ.).
  30. Kalinichenko A. P., Grivenko S. G., Umerov E. E. Monitoring of molecular mechanisms of the complicated reparative process in the local treatment of diabetic foot syndrome. *Tavrisheskiy Medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin*. 2022;25(4):22–28. doi: 10.29039/20708092 (In Russ.).
  31. Petrova K. S., Nemirova S. V., Petrova G. A., Karpenko A. A. The experience of using 3D optical coherence tomography for in vivo assessment of the morphological state of the skin and skin vessels in diabetes mellitus. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = The Russian Journal of Dermatology and Venereology*. 2022;21(5):672–680. (In Russ.).
  32. Styazhkina S. N., Bayramkulov E. D., Kiryanov N. A., Sharifullina E. R. Evaluation of the effectiveness of treatment of diabetic foot syndrome using immunohistochemical studies. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2022;XXXIX(5):125–131. doi: 10.17816/pmj395125-131. (In Russ.).
  33. Dedov I. I., Shestakova M. V. Epidemiology of diabetes mellitus in the RF: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes mellitus. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology*. 2017;20(1):13–41. doi: 10.14341/8664 (In Russ.).
  34. Musaev A. I., Kulbaev U. A., Naraliev U. T., Isaev E. B. Local treatment of diabetic foot syndrome complicated by purulent necrotic process. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medic*. 2022;22(5):78–82. (In Russ.).
  35. Tokmakova A. Yu., Zaitseva E. L., Voronkova I. A. Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):490–496. doi: 10.14341/DM9823 (In Russ.).
  36. Buttermore E., Campanella V., Priefer R. The increasing trend of type 2 diabetes in youth: an overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(5):36–41. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102253.

#### Информация об авторе

**А. Б. Кубанова** – доцент, кандидат медицинских наук, [albina.kubanowa@yandex.ru](mailto:albina.kubanowa@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию 11.06.2024; одобрена после рецензирования 12.07.2024; принята к публикации 12.08.2024.

#### Information about the author

**A. B. Kubanova** – Associate Professor, Candidate of Medical Sciences, [albina.kubanowa@yandex.ru](mailto:albina.kubanowa@yandex.ru)

The article was submitted 11.06.2024; approved after reviewing 12.07.2024; accepted for publication 12.08.2024.