

УДК: 616-092.11
Обзор
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-2-69-75>

Биохимические механизмы в регенерации тканей при синдроме диабетической стопы

О.Г. Саркисян¹, В.А. Раздоров¹, Е.В. Андреев², Г.Ш. Гафиятуллина¹

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Областная клиническая больница №2, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Саркисян Олег Грачикович, vergiliusMerlin@yandex.ru

Аннотация. Синдром диабетической стопы (СДС) является опасным осложнением сахарного диабета. Несмотря на множество исследований, посвященных процессу заживления ран у больных синдромом диабетической стопы, операции при данной патологии зачастую сопровождаются несостоятельностью хирургического шва на фоне проводимой инсулинотерапии и требуют повторного хирургического вмешательства. Цель данной работы — анализ биохимических механизмов, принимающих участие в регенерации раны у пациентов с синдромом диабетической стопы. Для достижения поставленной цели отобраны и проанализированы статьи в зарубежных базах («PubMed», «MedLine», «Google Scholar»), а также в базе данных российского индекса научного цитирования (РИНЦ) за период с 2017 по 2023 гг. Поиск статей проводился по ключевым словам («diabetic foot», «wound healing», «molecular mechanisms») и их аналогам на русском («диабетическая стопа», «заживление ран», «молекулярные механизмы»). Проведённым литературным поиском были выделены 74 публикации, из которых в обзор были включены 24 литературных источника с 2017 по 2023 гг., соответствующие направлению и цели исследования, а также дополнительно использовано 18 источников старше 2017 г., необходимых для раскрытия предмета исследования из ссылок в списках литературы. В проведённом литературном обзоре рассматриваются различные факторы, оказывающие влияние на процесс заживления раневой поверхности: функция кожного барьера, активность компонентов иммунной системы, а также вклад гипоксии и эндотелиальной дисфункции на механизмы регенерации ткани у больных с СДС. Несмотря на имеющиеся данные литературы, целесообразен поиск новых факторов, принимающих участие в механизмах развития СДС, для предотвращения осложнений и повышения эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: диабетическая стопа, заживление ран, молекулярные механизмы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саркисян О.Г., Раздоров В.А., Андреев Е.В., Гафиятуллина Г.Ш. Биохимические механизмы в регенерации тканей при синдроме диабетической стопы. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(2):69-75. DOI 10.21886/2219-8075-2024-15-2-69-75.

Analysis of molecular mechanisms of regenerative processes in tissues of patients with diabetic foot syndrome

O.G. Sarkisyan¹, V.A. Razdorov¹, E.V. Andreev², G.Sh. Gafiyatullina¹

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Regional Clinical Hospital No.2, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Oleg G. Sarkisyan, vergiliusMerlin@yandex.ru

Abstract. Diabetic foot syndrome (DFS) is a dangerous complication of diabetes mellitus. Despite numerous studies dedicated to the wound healing process in patients with diabetic foot syndrome, surgeries in this pathology are often accompanied by surgical suture failure due to insulin therapy and require repeat surgical intervention. The aim of this study is to analyze the biochemical mechanisms involved in the wound healing process in patients with diabetic foot syndrome. To achieve this goal, articles from foreign databases such as PubMed, MedLine, Google Scholar, and the Russian Index of Scientific Citation (RISC) were selected and analyzed for the period from 2017 to 2023. The search was conducted using keywords such as diabetic foot, wound healing, molecular mechanisms, and their Russian equivalents. A total of 74 publications were identified through the literature search, of which 24 literature sources from 2017 to 2023 were included in the review, corresponding to the direction and purpose of the study. In addition, 18 sources older than 2017 were used to reveal the subject of the study from the references in the literature lists. The literature review discusses various factors that influence the wound healing process: the function of the skin barrier, activity of immune system components, as well as the contribution of hypoxia and endothelial dysfunction to tissue regeneration.

mechanisms in patients with DFS. Despite the available literature data, it is advisable to search for new factors involved in the development mechanisms of DFS to prevent complications and increase the effectiveness of treatment.

Keywords: diabetic foot, wound healing, molecular mechanisms.

For citation: Sarkisyan O.G., Razdorov V.A., Andreev E.V., Gafiyatullina G.Sh. Analysis of molecular mechanisms of regenerative processes in tissues of patients with diabetic foot syndrome. *South Russian Journal of Therapeutic Practices*. 2024;5(1):69-75. DOI: 10.21886/2712-8156-202-5-1-69-75.

Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) является актуальной проблемой здравоохранения по всему миру. По данным литературных источников, количество больных СД за последние несколько лет увеличилось более чем 2 раза. Следует отметить, что в РФ также наблюдается значительное увеличение людей, страдающих СД [1].

Известно, что одним из поздних осложнений сахарного диабета может быть синдром диабетической стопы (СДС) — инфекция, язва или деструкция тканей стопы, связанные с нейропатией и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей [2, 3], которая сопровождается нарушением процесса регенерации тканей. Изменения происходят во всех фазах заживления раны: гемостаз/коагуляция, воспаление, пролиферации, эпителизации и образование рубца [4], что сопровождается увеличением сроков заживления и формированием хронических ран/язв. Статистические данные литературы указывают на то, что СДС регистрировался у 5,6% больных сахарным диабетом 1 типа и у 2,4% больных сахарным диабетом 2 типа [2]. Однако, по данным некоторых источников у пациентов с СД, у которых в течение пяти лет развивались незаживающие язвы, уровень смертности достигает 40% [3].

Согласно данным статистических исследований, смертность после ампутации варьируется от 13% до 40% через один год после оперативного вмешательства, от 35% до 65% — через три года и от 39% до 80% — через пять лет [5, 6, 7]. Таким образом, данная патология является серьезным вызовом для исследователей и здравоохранения во всем мире.

Цель исследования — анализ различных биохимических механизмов, принимающих участие в процессе регенерации ран у больных с синдромом диабетической стопы.

Материалы и методы

В статье представлен анализ данных литературы о биохимических механизмах, принимающих участие в регенерации ран у пациентов с синдромом диабетической стопы. Для достижения поставленной цели отобраны и проанализированы статьи в зарубежных базах «PubMed», «MedLine», «Google Scholar», а также в базе данных российского научного индекса цитирования (РИНЦ) за период с 2017 по 2023 гг. Поиск статей проводился по ключевым словам «diabetic foot», «wound healing», «molecular mechanisms» и их аналогам на русском языке, таким как «диабетическая стопа», «заживление ран», «молекулярные механизмы». Поиск проводился по словам в названиях, аннотациях и текстах. Отбор статей проводился с использованием дат публикаций с 2017 по 2023 гг. по типам статей (систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования,

клинические исследования, наличие полного текста в открытом доступе). Были исключены работы до опубликованных до 2017 г., а также не соответствующие тематике исследования. Проведённым литературным поиском было выделено 74 публикации, из которых в обзор были включены 24 литературных источника с 2017 по 2023 г., соответствующие направлению и цели исследования, а также дополнительно использовано 18 источников старше 2017 г., необходимых для раскрытия предмета исследования из ссылок в списках литературы.

Результаты

Проведённый анализ данных литературы по изучению молекулярных механизмов регенеративных процессов в тканях у больных с синдромом диабетической стопы позволил выделить основные звенья, характеризующие особенность протекания процессов заживления у данной категории больных.

Кожный барьер здорового человека зависит от хорошо отрегулированного баланса липидов, межклеточных соединений, антимикробных пептидов и ферментов, предотвращающих потерю воды и возникновение инфекции [7]. Самый верхний слой кожи (роговой слой) состоит из терминально дифференцированных безъядерных кератиноцитов, заполненных кератиновыми волокнами и связанными белками оболочки, называемыми корнеоцитами, которые окружены гидрофобным липидным слоем и защищают от трансэпидермальной потери воды (ТЭПВ) [7]. С возрастом в коже естественным образом уменьшается секреция пластинчатых тел, истощается количество липидов, замедляется восстановление барьера и увеличивается ТЭПВ [7]. Хотя общее содержание влаги в роговом слое уменьшается с возрастом [8], однако содержание воды в поверхностном роговом слое одинаково как у молодой, так и у состарившейся кожи [9]. Установлено, что кожа больных сахарным диабетом имеет пониженное содержание липидов и сниженную гидратацию рогового слоя, хотя в некоторых работах не отмечалось существенных изменений ТЭПВ [10], в то время другие литературные источники указывают на увеличение ТЭПВ [11]. Исследование, проведённое в 2017 г., выявило изменения в ТЭПВ у больных с СД [12]. Данные некоторых авторов позволяют утверждать, что гидратация кожных покровов, по-видимому, коррелирует с микроциркуляцией [13] и является значимым предиктором заживления ран [14].

Гипергликемия, возникающая при СД, приводит к гликозилированию белков и изменению структуры эпидермиса, что сопровождается нарушением ультраструктуры базальных клеток и, как следствие, нарушением нормальной функции кожного барьера [15], дополнительно увеличивая риск инфицирования раны. Некоторые авторы отмечают, что кожа пациентов с СД имеет более высокую колонизацию золотистыми и эпидермальными

штаммами бактерий, при этом у пациентов с язвами диабетической стопы были выявлены такие распространенные бактериальные колонизаторы, как *Staphylococcus*, *Pseudomonas* и *Enterobacteriaceae* [16]. Бактерии, такие как стафилококки и стрептококки, производят протеолитические факторы, которые разрушают кожный барьер [17].

Исследователями установлено, что pH в области раневой поверхности при диабетической стопе значительно более щелочной по сравнению с обычными ранами [11]. Щелочные условия среды способствуют образованию биопленки, отличающиеся от здоровой кожи, а также и влияют на устойчивость бактерий к антибиотикам [18]. Поэтому при назначении лечения инфекции, обнаруженной в аномально щелочной среде диабетической стопы, следует учитывать это различие в чувствительности бактерий к антибактериальным средствам [7, 19].

В условиях гипергликемии происходит чрезмерная активация полиольного пути метаболизма глюкозы (превращение глюкозы в сорбитол с последующим образованием фруктозы), что приводит к снижению концентрации никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат (NADPH) [20]. Это в конечном счёте нарушает работу аэробных механизмов (выработку активных форм кислорода (АФК) и дыхательный выброс), которые участвуют в процессе инактивации микробов нейтрофильными гранулоцитами [21]. Относительный дефицит инсулина, связанный с резистентностью к инсулину при СД 2 типа или его полным отсутствием при СД 1 типа, приводит к снижению активности инсулинозависимых ферментов в нейтрофильных гранулоцитах, а также нарушает их миграцию. Процессы, зависящие от моноцитов и макрофагов, такие как хемотаксис и фагоцитоз, тоже нарушены [20].

В условиях нормального функционирования макрофаги выделяют цитокины и факторы роста, необходимые для процесса заживления раны [22]. Однако в условиях гипергликемии нарушается переход провоспалительного фенотипа M1 макрофагов на противовоспалительный M2. [23]. Имеются данные о том, что фактор некроза опухоли- α (α -ФНО) и интерлейкин (ИЛ) 1 β принимают участие в контроле этого процесса, препятствуя переходу на противовоспалительный тип M2 [23] и регулируя воспалительный ответ и регенерацию тканей. Из данных литературы известно, что существует взаимосвязь между уровнем инсулина в организме человека и функциональным состоянием лейкоцитов. У больных СД снижение уровня инсулина может приводить к нарушениям функций лейкоцитов и, как следствие, к иммунодефицитному состоянию [25], что отягощает процесс регенерации тканей.

У больных с СД наблюдается повышенное содержание воспалительных клеток, но это не сопровождается улучшением иммунного ответа. Имеются данные о том, что в хронических ранах содержится больше В-лимфоцитов, плазматических клеток и Т-клеток с низким отношением CD4+/CD8+ [23].

В пролиферативной фазе заживления при СД, которая включает в себя три основных компонента (фиброплазию, ангиогенез и эпителизацию), происходят изменения на всех этапах заживления. При этом наблюдаются изменения в физиологии фибробластов и их резистентность к действию ИФР-1 и ЭФР [23, 26]. Данные

некоторых литературных источников свидетельствуют о том, что в ответ на ишемию/гипоксию в нижних конечностях у больных с СД наблюдается снижение миграции и пролиферации фибробластов [27]. Также при гипергликемии меняется фенотип фибробластов на «продеградативный», что приводит к уменьшению выработки нормально функционирующего коллагена, повышению секреции металлопротеаз (ММП), а также снижает синтез оксида азота (NO) [23]. Многочисленные исследования в различных регионах достоверно указывают, что в условиях стойкого и длительного повышения концентрации глюкозы в крови, происходит гликирование коллагена, в связи с чем, невзирая на высокую экспрессию генов коллагена типа I, образование полнофункционального коллагена в ранах значительно снижается [27].

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) также играет важную роль в нарушении тканевого метаболизма при сахарном диабете [28] и является одной из причин нарушения регенерации ткани. ЭД связана с нарушенной реактивностью сосудистой стенки, что приводит к нарушению кровотока в дистальных отделах и формированию артериовенозных анастомозов (АВА) [21]. Имеются данные литературы, свидетельствующие о том, что у части пациентов с сахарным диабетом нарушенная нейрогуморальная регуляция проявляется устойчивым артериоспазмом и, как следствие, ортостатической дистальной ангиогипертензией, обуславливающей развитие дистального ангиита, что приводит к локальным ишемическим нарушениям в нижних конечностях [29].

На развитие ЭД влияет гипергликемия через несколько путей, включая полиольный, тексоаминовый, конечные продукты гликирования (КПГ) и путь протеинкиназы C (ПКС) [21]. Полиольный путь, по которому метаболизируется глюкоза, приводит к ЭД через снижение поступления NO в дисфункциональные сосуды за счёт уменьшения NADPH в цитозоле. Снижение концентрации NADPH необходимого для регенерации глутатиона, а также для производства NO ферментом NO-синтазой приводит к стойкой вазоконстрикции и нарушению работы антиоксидантных систем [21]. Путь ПКС оказывает наиболее прямое влияние на регуляцию эндотелиальных сосудов. Увеличение прокоагулянтной активности клеток эндотелия достигается за счёт уменьшения образования NO и ускорения пролиферации клеток сосудов [30]. В результате изменение приоритета метаболических путей утилизации глюкозы приводит к прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

В тканях больных СД в результате метаболических превращений глюкозы увеличивается концентрация триозофосфатов: 3-фосоглицеринового альдегида и дигидроксиацетонфосфата. Дигидроксиацетонфосфат служит субстратом, из которого образуется метилглиоксаль [31–34]. Наличие гипергликемии активизирует процесс неферментативного гликозилирования белков [35], а присутствие линейной формы глюкозы приводит к образованию шиффовых оснований. Они служат субстратом для образования продуктов Амадори, превращающихся в конечные продукты неферментативного гликирования (КПНГ) [36], а также низкомолекулярные дикарбонилы [31], к которым относят глиоксаль и метилглиоксаль. Подобно малоновому диальдегиду, его гомолог глиоксаль и

структурные изомер метилглиоксаль вызывают повреждение тканей, что приводит к нарушению процессу тканевой регенерации [37].

Гипоксия тканей нижних конечностей приводит к интенсификации процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), который контролируется системой антиоксидантной защиты (АОЗ) [38]. У больных наблюдается неконтролируемая активация процессов ПОЛ, что сопровождается попаданием в системный кровоток продуктов распада тканей, а это приводит к развитию синдрома взаимного отягощения [38]. Малоновый диальдегид, являясь вторичным промежуточным продуктом ПОЛ, как высокоактивное агрессивное соединение неферментативно образует белок-белковые, липид-липидные и белок-липидные связи (основание Шиффа), при этом нарушает транспортную функцию различных клеточных мембран и функцию биологически активных молекул [37]. Образование АФК, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ усугубляет дисфункцию эндотелиальных клеток, тем самым опосредуя повреждение ДНК [21]. Повышенная активность гексозаминового пути, возникающая из-за гипергликемии, приводит к образованию уридинфосфат-N-ацетилглюкозамина, который гликозилирует белки [21]. Нарастание концентрации уридинфосфат-N-ацетилглюкозамина приводит к повышенной экспрессии ТФР- β 1 и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) [21], что способствует образованию микросгустков, развитию эндотелиопатии.

У больных с СД в условиях метаболических изменений происходит нарушение регуляции ММП, которые обеспечивают возможность эндотелиальных клеток мигрировать к месту повреждения [23]. Множественные факторы роста принимают участие в контроле активности металлопротеаз и тканевых ингибиторов ММП (ТИМП), включая ТФР- β 1, ИФР-1, ФРТ, ИЛ-10, ЭФР и моноцитарный хемотаксический белок-1 (МСР-1) [39]. Обычно ТФР- β 1 блокирует экспрессию генов, кодирующих различные типы ММП, но это не происходит при СДС [23]. Так, ММП9 может расщеплять фибронектин на фрагменты, что усиливает миграцию и пролиферацию воспалительных клеток и продлевает воспалительный процесс [40], одномоментно в ране изменяется соотношение ангиопоэтинов [41]. Вышеперечисленные изменения приводят к нарушению этапов формирования сосудов в тканях у больных с СДС [41].

Важно отметить, что гипергликемия приводит к снижению способности клеток адаптироваться к условиям гипоксии за счёт снижения экспрессии hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) [23], который в организме представлен двумя гетеродимерами HIF-1 α , HIF-1 β . Именно уменьшение HIF-1 α , регулируемого ИФР-1 [42], нарушает регуляцию экспрессии множества факторов, принимающих участие в процессе миграции, пролиферации и ангиогенеза. В результате до появления ишемии тканей нижних конечностей у больных с СД гипергликемия формирует неблагоприятные условия, которые снижают выживаемость клеток, препятствуя процессам адаптации [23].

Обсуждение

По мере увеличения числа пациентов с СД растёт потребность в лечении ран при СДС и возникает

необходимость дальнейшего исследования молекулярных механизмов в связи с тем, что на фоне проводимой инсулинотерапии у некоторых больных отмечается несостоятельность хирургических швов после оперативного вмешательства.

Полученные данные о состоянии кожного покрова у больных СД свидетельствуют о снижении содержания воды, что связано с нарушением микроциркуляции. Понижение количества воды в ткани приводит к истончению гидратной оболочки канальных белков, различных ионов, биологически активных молекул и клеточных рецепторов, что нарушает их функциональную активность. Очевидно, что рецепторы, имеющие белковую природу и потерявшие функциональную активность, не способны взаимодействовать с биологически активными молекулами, в частности с инсулином. Принимая во внимание, что соединительная ткань — это инсулин-зависимая ткань, вероятно, рецепторы, потерявшие функциональную активность, на фоне проводимой инсулинотерапии, не способны реагировать на биологически активные молекулы, что влияет на снижение обменных процессов в ткани и на скорость на синтез коллагена. Изменение функциональной активности канальных белков, утративших необходимую толщину гидратной оболочки, также приводит к нарушению их функциональной активности. Следствием чего является снижение работы клеточных транспортных систем. В клетку поступает меньшее количество ионов, глюкозы, аминокислот, что приводит к снижению энергетического обмена, что в свою очередь нарушает регенеративную способность ткани.

Необходимо учитывать, что у больного СДС в силу выраженности нарушения функционирования иммунной системы сроки заживления раны могут увеличиваться, что повышает риски инфицирования и в дальнейшем может приводить к ведению раны открытым доступом.

Большое количество исследований указывает на то, что в развитии ортостатической дистальной сосудистой гипертензии у больных с СДС лежат изменения приоритета метаболических путей утилизации глюкозы, что является одной из причин развития ЭД [21,28,29,30]. Необходимо принять во внимание тот факт, что в условиях развития гипоксии происходит активация процессов ПОЛ, которые в полной мере не контролируются системой антиоксидантной защиты [21,37,38]. Важно учитывать, что адаптивные реакции клеток у больного с СД в условиях гипергликемии снижены за счёт уменьшения экспрессии HIF-1 α [23,42]. Все эти изменения сопровождаются развитием синдрома взаимного отягощения [38].

Вышеперечисленные факторы формируют «порочный круг», взаимно усиливая действие друг друга, что может способствовать нарушению регенеративных процессов в организме больного. Анализ биохимических механизмов данных расширяет понимание патологических звеньев, приводящих к осложнениям послеоперационных ран. Такие исследования позволяют направленно воздействовать специализированными корригирующими методами с учётом индивидуальных особенностей на процесс заживления ран, а также улучшить качество жизни пациентов.

Заклучение

Проведённый анализ данных литературы указывает на то, что регенеративные механизмы у больных с сахарным диабетом включают сложную цепь биохимических реакций, которые зависят от состояния кожного барьера, функциональной активности иммунокомпетентных клеток, количества и соотношения биологически активных молекул, а также от соотношения различных классов липидов, межклеточных соединений, антимикробных пептидов, ферментов и степени выраженности ангиопатии.

С учётом особенностей метаболизма тканей больных с синдромом диабетической стопы, которые зачастую могут осложняться несостоятельностью хирургического шва, требуется персонализированный подход к медикаментозной терапии. Таким пациентам необходимо до

проведения оперативного вмешательства рекомендовать препараты, улучшающие микроциркуляцию в тканях, а также рекомендовать применение антиоксидантной терапии с целью снижения деструктивных процессов ПОЛ. В предоперационном периоде следует проводить исследование микрофлоры кожи на аэробную, факультативно-анаэробную флору с определением чувствительности к антибиотикам и подбором минимальной подавляющей концентрации препарата для повышения эффективности проводимого лечения в послеоперационном периоде. Для более полного понимания механизмов регенеративных процессов на молекулярном уровне целесообразен поиск новых факторов, принимающих участие в механизмах развития СДС для предотвращения осложнений и повышения эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(1S):1-148. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Vikulova O.K., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 10th edition. *Diabetes mellitus*. 2021;24(1S):1-148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>
2. Jones NJ, Harding K. 2015 International Working Group on the Diabetic Foot Guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes. *Int Wound J*. 2015;12(4):373-374. <https://doi.org/10.1111/iwj.12475>
3. Tuttolomondo A, Maida C, Pinto A. Diabetic foot syndrome: Immune-inflammatory features as possible cardiovascular markers in diabetes. *World J Orthop*. 2015;6(1):62-76. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i1.62>
4. Baltzis D, Eleftheriadou I, Veves A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights. *Adv Ther*. 2014;31(8):817-836. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0140-x>
5. Hajhosseini B, Gurtner GC, Sen CK. Abstract 48: And at last, the Wound is Healed... or is it?! In Search of an Objective Way to Predict the Recurrence of Diabetic Foot Ulcers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2019;7(4 Suppl):34-35. <https://doi.org/10.1097/01.GOX.0000558322.25327.77>
6. Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Acc Chem Res*. 2021;54(5):1080-1093. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00864>
7. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(10):1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
8. Boireau-Adamezyk E, Baillet-Guffroy A, Stamatas GN. The stratum corneum water content and natural moisturization factor composition evolve with age and depend on body site. *Int J Dermatol*. 2021;60(7):834-839. <https://doi.org/10.1111/ijd.15417>
9. Rigal A, Michael-Jubeli R, Nkengne A, Baillet-Guffroy A, Bi-gouret A, Tfayli A. Raman confocal microscopy and biophysics multiparametric characterization of the skin barrier evolution with age. *J Biophotonics*. 2021;14(9):e202100107. <https://doi.org/10.1002/jbio.202100107>
10. Lai CCK, Md Nor N, Kamaruddin NA, Jamil A, Safian N. Comparison of transepidermal water loss and skin hydration in diabetics and nondiabetics. *Clin Exp Dermatol*. 2021;46(1):58-64. <https://doi.org/10.1111/ced.14363>
11. Ibuki A, Kuriyama S, Toyosaki Y, Aiba M, Hidaka M, et al. Aging-like physiological changes in the skin of Japanese obese diabetic patients. *SAGE Open Med*. 2018;6:2050312118756662. <https://doi.org/10.1177/2050312118756662>
12. Han SH, Park JW. Diabetic and sympathetic influences on the water permeability barrier function of human skin as measured using transepidermal water loss: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(45):e8611. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008611>
13. Namgoong S, Yang JP, Han SK, Lee YN, Dhong ES. Influence of Peripheral Neuropathy and Microangiopathy on Skin Hydration in the Feet of Patients With Diabetes Mellitus. *Wounds*. 2019;31(7):173-178. PMID: 31184593
14. Lee TY, Kim KB, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Skin Hydration Level as a Predictor for Diabetic Wound Healing: A Retrospective Study. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(4):848e-856e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000005474>
15. Okano J, Kojima H, Katagi M, Nakagawa T, Nakae Y, et al. Hyperglycemia Induces Skin Barrier Dysfunction with Impairment of Epidermal Integrity in Non-Wounded Skin of Type 1 Diabetic Mice. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166215>
16. Dörr S, Holland-Letz AK, Weisser G, Chatzitomaridis A, Lobmann R. Bacterial Diversity, Antibiotic Resistance, and the Risk of Lower Limb Amputation in Younger and Older Individuals With Diabetic Foot Infection. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;22(1):63-71. <https://doi.org/10.1177/1534734621992290>
17. Sumitomo T, Mori Y, Nakamura Y, Honda-Ogawa M, Nakagawa S, et al. Streptococcal Cysteine Protease-Mediated Cleavage of Desmogleins Is Involved in the Pathogenesis of Cutaneous Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:10. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00010>
18. Greener B, Hughes AA, Bannister NP, Douglass J. Proteases and pH in chronic wounds. *J Wound Care*. 2005;14(2):59-61. <https://doi.org/10.12968/jowc.2005.14.2.26739>
19. McArdle CD, Lagan KM, McDowell DA. Effects of pH on the Antibiotic Resistance of Bacteria Recovered from Diabetic Foot Ulcer Fluid An In Vitro Study. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2018;108(1):6-11. <https://doi.org/10.7547/16-033>
20. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, Lazarus GS, Garza LA. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J*

- Invest Dermatol.* 2011;131(10):2121-2127.
<https://doi.org/10.1038/jid.2011.176>
21. Mieczkowski M, Mrozikiewicz-Rakowska B, Kowara M, Kleibert M, Czupryniak L. The Problem of Wound Healing in Diabetes-From Molecular Pathways to the Design of an Animal Model. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7930.
<https://doi.org/10.3390/ijms23147930>
 22. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014;69(11-12):110-117.
<https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
 23. Машкова М.А., Мохорт Т.В. Патофизиологические аспекты заживления язв при синдроме диабетической стопы. *Здравоохранение (Минск).* 2018;(12):29-37.
 Mashkova M.A., Mohort T.V. Pathophysiological aspects of ulcer healing in diabetic foot syndrome. *Healthcare (Minsk).* 2018;(12):29-37.
 eLIBRARY ID: 37142399 EDN: ZAFZAL
 24. Boniakowski AE, Kimball AS, Jacobs BN, Kunkel SL, Gallagher KA. Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing. *J Immunol.* 2017;199(1):17-24.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700223>
 25. Баринов Э.Ф., Лях Ю.Е., Баринаева М.Э., Гурьянов В.Г. Цитокиновый ответ при синдроме диабетической стопы: возможности прогнозирования нарушения заживления ран. *Патология.* 2011;8(2):30-32.
 Barinov E.F., Lyakh J.E., Barinova M.E., Guryanov V.G. Cytokine response in diabetic foot syndrome: possibilities of predicting wound healing disorders. *Pathology.* 2011;8(2):30-32. (In Russ.)
 eLIBRARY ID: 20868716 EDN: RORKVF
 26. Bainbridge P. Wound healing and the role of fibroblasts. *J Wound Care.* 2013;22(8):407-408. 410-412.
<https://doi.org/10.12968/jowc.2013.22.8.407>
 27. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы. *Клиническая медицина.* 2018;96(2):106-115.
 Silina E.V., Stupin V.A., Gabitov R.N. Collagen role in the mechanisms of chronic wounds healing diabetic foot syndrome. *Klin. med.* 2018;96(2):106-115. (In Russ.)
 eLIBRARY ID: 32837331 EDN: YWSTKK
 28. Schramm J.C., Dinh T., Veves A. *The Diabetic Foot: Medical and Surgical Management.* 4th ed. New Illust. Humana Press; Towota, NJ, USA; 2018.
<https://doi.org/10.1177/1534734606292>
 29. Колобова О.И. Патогенетические особенности поражения дистальных артерий нижних конечностей у больных диабетической стопой. *Политравма.* 2013;(4):41-45.
 Kolobova O.I. Pathogenetic characteristics of lesions in lower limb distal arteria in patients with diabetic foot. *Polytrauma.* 2013;(4):41-45. (In Russ.)
 eLIBRARY ID: 20959589 EDN: RQRDCJ
 30. Robson R, Kundur AR, Singh I. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):455-462.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.12.029>
 31. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, Shepel'kova GS, Shumaev KB, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. *Biochemistry (Mosc).* 2007;72(10):1081-1090.
<https://doi.org/10.1134/s0006297907100069>
 32. Mey JT, Blackburn BK, Miranda ER, Chaves AB, Briller J, et al. Dicarbonyl stress and glyoxalase enzyme system regulation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(2):R181-R190.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00159.2017>
 33. Zemva J, Pfaff D, Groener JB, Fleming T, Herzig S, et al. Effects of the Reactive Metabolite Methylglyoxal on Cellular Signalling, Insulin Action and Metabolism - What We Know in Mammals and What We Can Learn From Yeast. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019;127(4):203-214.
<https://doi.org/10.1055/s-0043-122382>
 34. Mihoub M, Abdallah J, Richarme G. Protein Repair from Glycation by Glyoxals by the DJ-1 Family Maillard Deglycates. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1037:133-147.
https://doi.org/10.1007/978-981-10-6583-5_9
 35. Nobécourt E, Tabet F, Lambert G, Puranik R, Bao S, et al. Nonenzymatic glycation impairs the antiinflammatory properties of apolipoprotein A-I. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(4):766-772.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201715>
 36. Иванникова Е.В., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Кузнецов А.Б., Терехин С.А. Факторы роста и конечные продукты гликирования у больных с различными формами ишемической болезни сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):19-25.
 Ivannikova EV, Kalashnikov VY, Smirnova OM, Kononenko IV, Kuznetsov AB, Terekhin SA. Risk factors and glycation end products in patients with different forms of coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive.* 2015;87(10):19-25. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/terarkh2015871019-25>
 37. Queisser MA, Yao D, Geisler S, Hammes HP, Lochnit G, et al. Hyperglycemia impairs proteasome function by methylglyoxal. *Diabetes.* 2010;59(3):670-678.
<https://doi.org/10.2337/db08-1565>
 38. Набиев М.Х., Сафаров Н.С., Шонасурдинов Ш.Ш. Диагностика и лечение синдрома эндогенной интоксикации у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы. *Здравоохранение Таджикистана.* 2018;(1):49-54.
 Nabiev M.K., Safarov N.S., Shonasurdinov S.S. Diagnosis and treatment of the syndrome of endogenous intoxication in patients with complicated forms of the diabetic foot syndrome. *Health care of Tajikistan.* 2018;(1):49-54. (In Russ.)
 eLIBRARY ID: 40835796 EDN: MSEDZS
 39. Hong WX, Hu MS, Esquivel M, Liang GY, Rennert RC, et al. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2014;3(5):390-399.
<https://doi.org/10.1089/wound.2013.0520>
 40. Ayuk SM, Abrahamse H, Hourel NN. The Role of Matrix Metalloproteinases in Diabetic Wound Healing in relation to Photobiomodulation. *J Diabetes Res.* 2016;2016:2897656.
<https://doi.org/10.1155/2016/2897656>
 41. Isidori AM, Venneri MA, Fiore D. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(11):1235-1246.
<https://doi.org/10.1007/s40618-016-0502-0>
 42. Потекаев Н.Н., Фриго Н.В., Миченко А.В., Львов А.Н., Пантелеев А.А., Китаева Н.В. Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки. *Клиническая дерматология и венерология.* 2018;17(6):7-12.
 Potekaev N.N., Frigo N.V., Michenko A.V., Lvov A.N., Panteleev A.A., Kitaeva N.V. Chronic indolent ulcers and wounds of the skin and subcutaneous tissue (in Russian only). *Klinicheskaya Dermatologiya I Venerologiya.* 2018;17(6):7-12. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/klinderma2018170617>

Информация об авторах

Саркисян Олег Грачикович, д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической биохимии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5293-986X>. E-mail: vergiliusMerlin@yandex.ru.

Раздоров Вячеслав Александрович, старший лаборант кафедры общей и клинической биохимии №1, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9361-9468>. E-mail: razdorov.slava@mail.ru.

Андреев Евгений Владимирович, к.м.н., заведующий отделением гнойной хирургии, Областная клиническая больница №2, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-6640>. E-mail: e.v.andreev.1980@mail.ru.

Гафиятуллина Гюзаль Шамилевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>. E-mail: gafijatullina_gs@rostgmu.ru.

Вклад авторов

Саркисян О.Г. — разработка концепции и дизайна работы (формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач), подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Раздоров В.А. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии для публикации;

Андреев Е.В. — получение и анализ данных, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи;

Гафиятуллина Г.Ш. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, построение и редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Oleg G. Sarkisyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of General and Clinical Biochemistry №1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5293-986X>. E-mail: vergiliusMerlin@yandex.ru.

Viacheslav A. Razdorov, Senior laboratory assistant of the Department of General and Clinical Biochemistry No.1, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9361-9468>. E-mail: razdorov.slava@mail.ru.

Evgeny V. Andreev, PhD (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery, Regional Clinical Hospital № 2, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9565-6640>. E-mail: e.v.andreev.1980@mail.ru.

Gyuzyal S. Gafiyatullina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Normal Physiology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7656-2101>. E-mail: gafijatullina_gs@rostgmu.ru.

Author's contribution

Sarkisyan O.G. — development of the research concept and design (formation of the idea; formulation and development of key goals and objectives), preparation and editing of the text, approval of the final version of the article;

Razdorov V.A. — development of the research concept and design, data collection and analysis, review of publications on the topic of the article, writing the manuscript text, final approval of the version for publication;

Andreev E.V. — data collection and analysis, preparation and editing of the text, approval of the final version of the article;

Gafiyatullina G.Sh. — development of the research concept and design, data collection and analysis, construction and editing of the manuscript text.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 19.10.2023

Доработана после рецензирования / Revised: 22.12.2023

Принята к публикации / Accepted: 18.01.2024