



Нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы

И.В. Друк¹✉, Д.Г. Новиков¹, А.Н. Золотов¹, Н.А. Кириченко¹, Е.А. Кирх¹, В.В. Ходус²,
А.В. Индутный¹, Д.И. Трухан¹, Е.А. Сорокина², Н.А. Ромашова²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

² БУЗОО «Клиническая медико-санитарная часть №9», Омск, Россия

✉drukinna@yandex.ru

Аннотация

Синдром диабетической стопы (СДС) – одно из самых тяжелых и трудно управляемых осложнений сахарного диабета, проявляющееся инфекцией, язвой и/или нейроостеоартропатией (НОА). НОА – наиболее значимый фактор риска трофических язв стопы. Факторы риска, генетические маркеры, скрининговые показатели активной стадии, как и ремиссии, НОА в полной мере не изучены. Этот вариант СДС рассматривается как воспалительный процесс у людей с периферической полинейропатией, который приводит к повреждению костей, суставов и мягких тканей (возможно, у людей с генетическими факторами риска). Оценка функционального состояния нейтрофилов в аспекте нетоза при различных вариантах СДС представляется актуальной и перспективной задачей с научной и практической точек зрения. В статье представлены результаты исследования нетоза у пациентов с СДС (трофические язвы, НОА).

Ключевые слова: диабет, нетоз, нейтрофильные ловушки, синдром диабетической стопы, нейроостеоартропатия.

Для цитирования: Друк И.В., Новиков Д.Г., Золотов А.Н., Кириченко Н.А., Кирх Е.А., Ходус В.В., Индутный А.В., Трухан Д.И., Сорокина Е.А., Ромашова Н.А. Нейтрофильные внеклеточные ловушки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом диабетической стопы. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (10): 17–23. DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00688

Investigation of neutrophil extracellular traps in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot syndrome

Inna V. Druk¹✉, Dmitry G. Novikov¹, Alexander N. Zolotov¹, Nikolay A. Kirichenko¹, Elizabeth A. Kirkh¹,
Vladimir V. Hodus², Anton V. Indutny¹, Dmitry I. Trukhan¹, Elena A. Sorokina², Natalia A. Romashova²

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

² Clinical Health Unit No. 9, Omsk, Russia

✉drukinna@yandex.ru

Abstract

Diabetic foot syndrome is one of the most severe and difficult-to-manage complications of diabetes mellitus, manifested by infection, ulcer, and/or neuroosteoarthropathy. Neuroosteoarthropathy is the strongest risk factor for trophic foot ulcers. Risk factors, genetic markers, screening indicators of the active stage, as well as remission, and neuroosteoarthropathy have not been fully studied. This type of diabetic foot syndrome is considered as an inflammatory process in people with peripheral polyneuropathy, which leads to damage to bones, joints and soft tissues, possibly in people with genetic risk factors. Assessment of the functional state of neutrophils in the aspect of netosis in various variants of diabetic foot syndrome seems relevant and promising from a scientific and practical point of view. The article presents the results of a study of netosis in patients with diabetic foot syndrome (trophic ulcers, neuroosteoarthropathy).

Keywords: diabetes, netosis, neutrophil traps, diabetic foot syndrome, neuroosteoarthropathy.

For citation: Druk I.V., Novikov D.G., Zolotov A.N., Kirichenko O.N., Kirkh E.A., Hodus V.V., Indutny A.V., Trukhan D.I., Sorokina E.A., Romashova O.N. Investigation of neutrophil extracellular traps in patients with type 2 diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy and diabetic foot syndrome. *Clinical review for general practice.* 2025; 6 (10): 17–23 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.10.00688

Введение

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), распространенность сахарного диабета (СД) в мире на 2025 г. составляет 589 млн человек в возрасте 20–79 лет, что соответствует 11,1% населения этой возрастной группы. Прогнозируется увеличение распространенности СД к 2050 г. до 852,5 млн человек, что составит 45%, на фоне увеличения прогнозируемой общей численности населения планеты на 25% [1]. В Европе распространенность СД на 2024 г. оценивают в 9,8% населения. По данным IDF, Российская Федерация входит в топ-5 европейских

стран по абсолютной численности больных СД (7,6 млн) [1]. Однако, по данным ГНЦ РФ ФГБУ НМИЦ эндокринологии, общее число пациентов с СД в РФ на 01.01.2025 составило 5 463 982 человека (3,5% населения), из них 92,4% представлены пациентами с СД 2-го типа (СД₂), 5,5% – пациентами с СД 1-го типа (СД₁) [2].

Следует обратить внимание, что, по данным IDF, в 2024 г. в мире среди взрослого населения 42,8% (251,7 млн человек) имеют недиагностированный СД [1]. Действительно, ранее было показано, что в регистре фиксируются только выявленные случаи СД, а число случаев недиагностированного СД составляет при-

мерно половину от общего числа пациентов (46%), что подтверждается результатами масштабного национального эпидемиологического исследования NATION, по данным которого, фактическая распространенность СД2 при активном скрининге по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в 2 раза выше регистрируемых цифр и составляет 5,4% населения РФ [3]. Таким образом, в мире значительная часть пациентов, имея недиагностированный СД, не получают лечение и подвергаются повышенному риску развития диабетических осложнений и преждевременной смерти. Глобальные демографические изменения, характеризующиеся постарением населения и тенденциями увеличения длительности жизни с СД, поддерживают актуальность проблемы хронических осложнений СД.

Диабетическая нейропатия (ДН) – одно из наиболее распространенных осложнений СД. По данным анализа динамики распространенности диабетических осложнений и их терминальных форм за период 2010–2022 гг., отмечена стабилизация распространенности диабетической нейропатии при СД1 на уровне 44,08–47,40%, при СД2 – 22,31–23,75% [4]. В настоящее время не существует специфического лечения, способного обратить вспять повреждение нервов. Контроль уровня глюкозы может эффективно предотвратить периферическую ДН и сердечно-сосудистую вегетативную нейропатию при СД1, незначительно замедлить их прогрессирование при СД2, но не может обратить вспять потерю нейронов. Контроль других модифицируемых факторов риска (включая массу тела, уровень липидов и артериальное давление) может помочь предотвратить прогрессирование ДН при СД2 и замедлить прогрессирование заболевания при СД1 [5].

Наличие периферической сенсорной нейропатии является наиболее распространенной причиной синдрома диабетической стопы (СДС), реже регистрируются ишемическая и нейроишемическая формы СДС. К нейропатическим формам СДС относят трофическую язву стоп и диабетическую нейроостеоартропатию (НОА). СДС – одно из наиболее тяжелых и трудно управляемых осложнений СД. СДС определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей разной степени тяжести [2].

Согласно оценкам Глобального исследования бремени болезней, 199 млн человек страдают заболеваниями стоп, связанными с СД [6]. Примерно у 34% пациентов с СД в течение жизни развивается язва стопы. Примерно 20% пациентов с диабетической язвой стопы нуждаются в госпитализации, и от 15 до 20% госпитализированных пациентов подвергаются ампутации нижних конечностей [7].

СДС, возникающий в основном в результате ДН, представляет собой сложную проблему, которая приводит к значительной заболеваемости и становится все более серьезным бременем для здравоохранения. В ходе многоцентрового исследования было установ-

лено, что ДН является причиной язв у 78% людей с СД, а также что у 63% участников наблюдалась триада периферической сенсорной нейропатии, незначительной травмы и деформации стопы [5]. Недавний обзор показал, что 5-летняя смертность при НОА, язвах на стопе, малых и больших ампутациях составляет 29,0; 30,5; 46,2 и 56,6% соответственно [7]. Деформации костей и суставов, возникающие в результате активного течения НОА, предрасполагают к образованию язв и инфицированию, что значительно повышает риск ампутации нижней конечности. НОА – наиболее сильный фактор риска трофических язв стопы: развивающиеся вследствие НОА деформации стопы повышают риск хронических язв на стопе и ампутации нижней конечности в 15–40 раз [8]. Сочетание деформации, ограниченной подвижности, частых инфекций и госпитализаций оказывает значительное влияние на повседневную жизнь пациентов не только в физическом, но и в психологическом плане [9].

Истинная распространенность НОА неизвестна, в основном потому, что отсутствие боли при периферической ДН часто влияет на время обращения за медицинской помощью. В предыдущих исследованиях, проведенных в нескольких группах населения, сообщалось о распространенности СДС в диапазоне от 0,04 до 0,3–0,5% пациентов с СД. По некоторым зарубежным данным, распространенность НОА составляет 0,56–0,79%, а заболеваемость – 6,4–9,5 на 10 тыс. человек с СД [10, 11]. Факторы риска, генетические маркеры, скрининговые показатели НОА в полной мере не изучены [8, 12], что затрудняет раннее выявление и разработку эффективных методов профилактики. В современной зарубежной научной литературе появились работы, посвященные роли нейтрофилов в патогенезе СДС, а именно – исследованию функциональной активности нейтрофилов, формированию этими клетками внеклеточной ловушки (нетоз). Оценка функционального состояния нейтрофилов в аспекте нетоза при различных вариантах СДС представляется актуальной и перспективной задачей с научной (установления роли в патогенезе) и практической (в аспекте верификации активности НОА) точек зрения.

Цель исследования – оценить способность нейтрофилов периферической крови к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) у пациентов с диабетическими поражениями стопы.

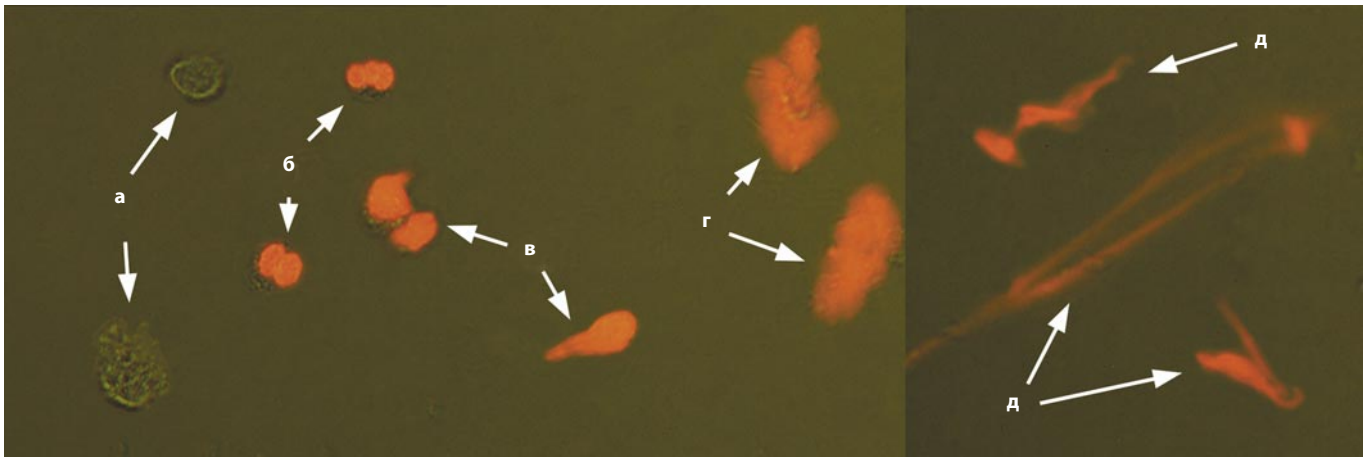
Материалы и методы

Способность нейтрофилов периферической крови к формированию НВЛ исследовали у здорового волонтера, у пациента с СД2, СДС, некрозом I пальца правой стопы, трофической язвой в области культи I пальца правой стопы (пациент с СДС – пациент 1) и у пациента с СД2, диабетической НОА справа, подострой стадии, экзартикуляцией V пальца левой стопы (пациент с СДС и НОА – пациент 2).

Выделение нейтрофилов проводили из гепаринизированной периферической венозной крови с использо-

Рис. 1. Интактные нейтрофилы (а), активированные нейтрофилы (б), клетки раннего нетоза (в), облаковидные НВЛ (г), нитевидные НВЛ (д). Люминесцентная микроскопия, ув. 600.

Fig. 1. Intact neutrophils (a), activated neutrophils (b), cells of early NETosis (c), nebulous NETs (d), filiform NETs (e). Luminescence microscopy, x600.



ванием двойного градиента плотности фикола-верографина (верхний слой – 1,077, нижний – 1,105). Нейтрофилы собирали на границе между слоями градиента, после чего дважды отмывали физиологическим раствором. Концентрацию клеток доводили до 5000 кл/мкл.

Для стимуляции нейтрофилов к формированию ими внеклеточных ловушек отдельно использовали два активатора: 1) смесь бактерий *Lactobacillus (L.) reuteri*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium longum*, которую разводили в физиологическом растворе в концентрации $2,5 \times 10^9$ бактерий на 1 мл раствора; 2) раствор тромбина с активностью 9 МЕ/мл (набор «Тромбин-реагент»; НПО «Ренам», Россия). Отношение объема каждого из стимуляторов к объему взвеси нейтрофилов составляло 1:10.

После 30-минутной инкубации с каждым из активаторов при 37 °С готовили препараты по методу «раздавленной капли». На предметное стекло наносили 8 мкл суспензии нейтрофилов, добавляли 2,5 мкл йодида пропидия (0,1 мг/мл) и аккуратно накрывали покровным стеклом (24×48×0,17 мм). Препараты анализировали с помощью комбинированного освещения: галогенового проходящего и испускаемого флуоресцентного света (возбуждение – 450–480 нм, эмиссия – от 515 нм). Проводили подсчет абсолютного числа нитевидных НВЛ, облаковидных НВЛ, клеток раннего нетоза, активированных и интактных нейтрофилов (рис. 1). Способность нейтрофилов к формированию НВЛ оценивали путем расчета процентного соотношения облаковидных и нитевидных НВЛ относительно общего числа флуоресцентно-позитивных (облаковидные и нитевидные НВЛ, клетки раннего нетоза, активированные нейтрофилы) и флуоресцентно-негативных (интактные нейтрофилы) объектов (см. рис. 1).

От обследуемых получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (21.04.2025).

Результаты

Пациенты 1 и 2 – люди пожилого возраста с анамнезом длительного течения СД2, множественными хроническими диабетическими микрососудистыми осложнениями и атеросклеротическими поражениями сосудов – поступили в отделение гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9 (заведующий отделением – В.В. Ходус) в марте 2025 г. со сходными основными жалобами на общую слабость, выраженные боли в ногах при ходьбе, в покое, в том числе ночные боли.

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1 и 2. При проведении инструментального обследования по результатам мультиспиральной компьютерной томографии сосудов нижних конечностей у пациента 1 выявлены признаки стенозов левых бедренной, подколенной артерий, диффузного поражения артерий обеих голеней; у пациента 2 – признаки окклюзии левой задней большеберцовой артерии. При электронейромиографии в обоих случаях установлены признаки аксонального демиелинизирующего поражения, функционального поражения моторных волокон малоберцового и большеберцового нервов правой нижней конечности. У пациента 1 в феврале 2025 г. возник некроз I пальца стопы (проведена ампутация I пальца правой стопы с резекцией головки плюсневой кости), у пациента 2 в 2021 г. по поводу СДС проведена ампутация V пальца левой стопы, а в августе 2024 г. после травмы правой стопы верифицирована диабетическая НОА.

На момент поступления локальный статус (нижние конечности) пациентов имел следующие характеристики. Пациент 1: нижние конечности симметричны. Нарушены все виды чувствительности (вибрационная – 0, тактильная, болевая, температурная – снижены). Кожные покровы теплые на ощупь. Пульсация на бедренных и подколенных артериях сохранена с обеих сторон, на

Рис. 2. Рентгенография правой стопы пациента 2 в двух проекциях: выраженная деформация стопы; беспорядочное разрушение суставных участков костей предплюсны (кубовидной, I, II, III клиновидных костей); деструкция оснований всех плюсневых костей; отек мягких тканей стопы. Заключение: остеоартропатия Шарко.

Fig. 2. Right foot X-ray of patient 2, two views: severe foot deformity; chaotic destruction of articular surfaces of tarsal bones (cuboid bone, I, II, III sphenoid bones); destruction of the bases of all metatarsal bones; soft tissue edema of the foot. Conclusion: Charcot foot.



берцовых артериях и АТС – отсутствует. В области культи I пальца правой стопы – трофическая язва (некроз краевых лоскутов). На тыле левой стопы – трофическая язва (некроз тыла стопы размером 6,5×10 см с некрозом сухожилия разгибателя I пальца и вовлечением плюснефалангового сустава). Гиперкератоз на подошвах. Ногтевые пластины деформированы. Пациент 2 (рентгенография правой стопы – рис. 2): нижние конечности симметричные. Нарушены все виды чувствительности (вибрационная – 0, тактильная, болевая, температурная – снижены). Ампутационная культя V пальца левой стопы. Правая стопа умеренно отечна, свод уплощен, деформация костей плюсны, пролабирование кубовидной кости с формированием язвенного дефекта на подошвенной поверхности диаметром до 1 см, края раны плотные, гиперкератоз, скудное серозное отделяемое из раны. Пульсация на бедренных артериях сохранена, на подколенных артериях справа и слева – ослаблена, ниже – не определяется.

У пациентов с СД2, в отличие от здоровых доноров, наблюдалась повышенная способность нейтрофилов к образованию НВЛ при стимуляции как пробиотиком, так и тромбином (рис. 3–5). При этом нейтрофилы пациента с НОА (стопа Шарко) демонстрировали более

Таблица 1. Клинико-anamнестические данные обследованных пациентов

Table 1. Clinical and medical history data of the surveyed patients

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Пол	Женский	Мужской
Возраст, годы	71	62
Рост, см	158	176
ИМТ, кг/м ²	34,9	34,6
Длительность СД2	28 лет (с 1997 г.)	17 лет (с 2008 г.)
Осложнения диабета:		
ДН	ДПН, сенсомоторная форма	
диабетическая ретинопатия	Непролиферативная стадия	
диабетическая нефропатия	ХБП ст. 3б (рСКФ 40 мл/мин/1,73м ²), АЗ	ХБП ст. 2 (рСКФ 84 мл/мин/1,73м ²), АЗ
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	Атеросклероз сосудов нижних конечностей с окклюзией левой бедренной, подколенной артерий, диффузным поражением артерий голени	Атеросклероз сосудов нижних конечностей с окклюзией левой задней большеберцовой артерии
СДС	Нейроишемическая форма. Трофическая язва в области культи I пальца правой стопы. Wifi 2-1-1	Нейроишемическая форма. Диабетическая НОА справа, подострая стадия. Экзартикуляция V пальца левой стопы (2021)
Сахароснижающая терапия	Дапаглифлозин 10 мг/сут, базис-болюсная инсулинотерапия (114 ЕД/сут)	Гликлазид МВ 60 мг/сут, метформин 1,7 г/сут
Коморбидная и ассоциированная патология	Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). Стеноз аортального клапана. Дислипидемия. Анемия смешанного генеза легкой степени. Ожирение 1-й ст.	Гипертоническая болезнь III стадии. Целевой уровень АД достигнут. Риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Ожирение 1-й ст.
Проведенное хирургическое лечение	Ампутация I пальца правой стопы с резекцией плюсневой кости	Резекция пролабирующей кубовидной кости справа. Пластическая реконструкция стопы
Примечание. ИМТ – индекс массы тела, ДПН – диабетическая полинейропатия, ХБП – хроническая болезнь почек, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление.		

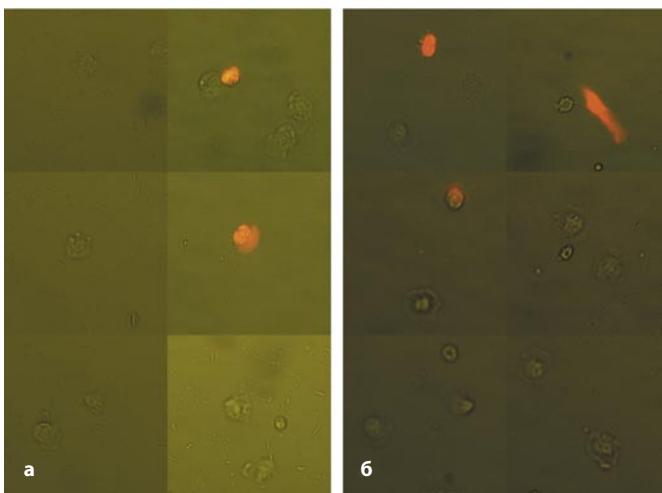
Таблица 2. Результаты лабораторно-инструментального обследования

Table 2. Laboratory and instrumental testing results

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Биохимический анализ крови:		
белок общий, ммоль/л	71	72
ОХС, моль/л	4,3	6,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,47	3,89
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,79	1,47
ТГ, ммоль/л	2,6	1,79
креатинин, мкмоль/л	119	84
кальций, ммоль/л	2,4	2,54
калий, ммоль/л	5,6	3,94
натрий, ммоль/л	141	145
железо сыворотки, ммоль/л	4,2	13,5
АЛТ, Ед/мл	10	11
АСТ, Ед/мл	23	9
НbA _{1c} достигнутый/целевой, %	7,2 (<8,0)	6,8 (<7,5)
Общий анализ крови:		
Нb, г/л	90	123
эритроциты	3,3×10 ¹² /л	4,43×10 ¹² /л
лейкоциты	8,2×10 ⁹ /л	8,1×10 ⁹ /л
тромбоциты	193×10 ⁹ /л	241×10 ⁹ /л
СОЭ, мм/ч	64	32
Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.		

Рис. 3. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы здорового волонтера. Люминесцентная микроскопия, ув. 600: а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.

Fig. 3. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of healthy volunteer to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.



выраженное формирование нитевидных НВЛ по сравнению с нейтрофилами пациента с СДС (рис. 4, 5).

Особый интерес представляла реакция нейтрофилов пациента со стопой Шарко на стимуляцию тромбином: в этом случае наблюдалось образование протяженных нитевидных НВЛ, объединявших как активированные,

Рис. 4. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы пациента 1. Люминесцентная микроскопия, ув. 600. а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.

Fig. 4. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of patient 1 to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.

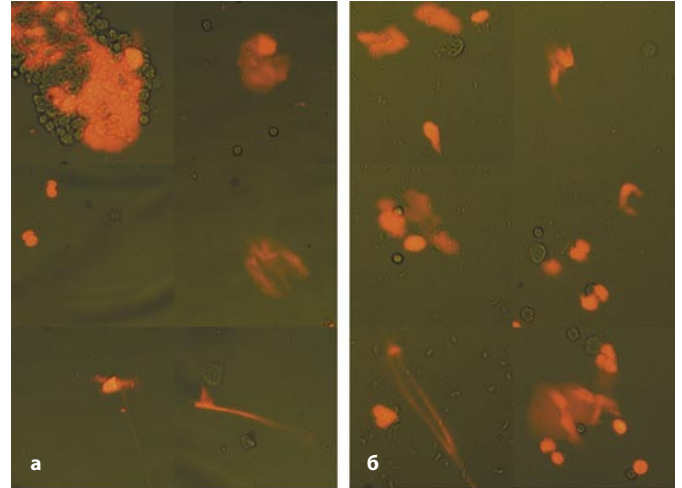
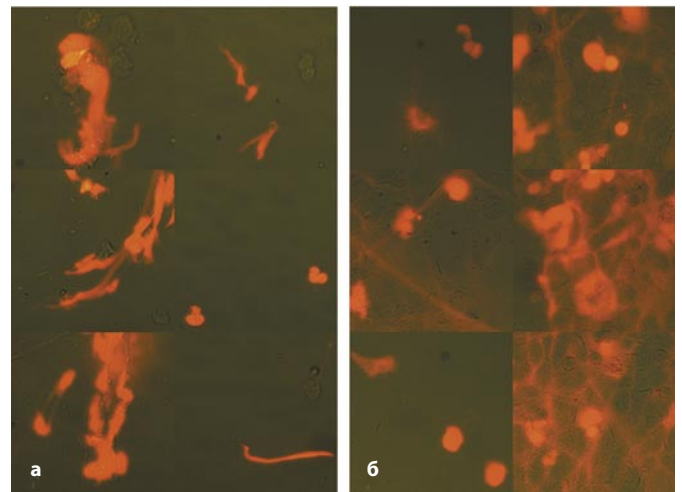
**Рис. 5. Пример полей зрения после воздействия стимулятора на нейтрофилы больного СД2 с НОА (пациент 2). Люминесцентная микроскопия, ув. 600: а – активация нейтрофилов пробиотиком; б – активация нейтрофилов тромбином.**

Fig. 5. An example of fields of view after the exposure of neutrophils of the patient with type 2 diabetes mellitus and NOA (patient 2) to stimulator. Luminescence microscopy, x600: a – activation of neutrophils by probiotic; b – activation of neutrophils by thrombin.



так и интактные нейтрофилы в крупные агрегированные структуры, занимающие несколько полей зрения. В случае же стимуляции пробиотиком у данного пациента преобладали нитевидные НВЛ увеличенной площади по сравнению с таковыми у пациента с СДС (см. рис. 5).

При микроскопии препаратов нейтрофилов пациента 1 после активации пробиотиком выявлялись единичные плотные агрегаты НВЛ, а также облаковидные НВЛ, клетки раннего нетоза и активированные нейтрофилы. После стимуляции тромбином в этой группе отмечалось значительное увеличение количества облаковидных НВЛ, клеток раннего нетоза и активированных

нейтрофилов по сравнению с воздействием пробиотика (см. рис. 3).

У пациента с НОА (пациент 2) пробиотик индуцировал образование НВЛ менее интенсивно, чем тромбин, однако его стимулирующий эффект превышал таковой у пациента с СДС (см. рис. 3, 4). У пациента 2 после пробиотической стимуляции в препаратах обнаруживались активированные нейтрофилы и клетки раннего нетоза, но их доля была существенно ниже, чем при воздействии тромбина (см. рис. 4).

Полученные данные свидетельствуют о различиях в реактивности нейтрофилов у пациентов с разными формами диабетического поражения стоп, что может отражать особенности патогенеза этих состояний.

Обсуждение

Без своевременной диагностики и лечения СДС (включая НОА и язву стопы) в тяжелых случаях может привести к ампутации стопы или сепсису [13]. Особенно сложна диагностика НОА, которая, по некоторым данным, опаздывает в четверти случаев [8, 12]. На сегодняшний день одним из основных вопросов, требующих решения, является разработка четко сформулированных и подтвержденных, объективных и воспроизводимых критериев для диагностики активной стадии НОА, мониторинга активности заболевания и определения ремиссии. Используемые клинические признаки (локальная гипертермия) не изучены с точки зрения информативности для определения активности и ремиссии, лабораторные признаки (уровень С-реактивного белка, количество лейкоцитов, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, другие расчетные индексы воспалительных реакций, активность щелочной фосфатазы) подвержены широкому диапазону колебаний и не имеют доказательств значимости для диагностики активной НОА [14]. Экспертные сообщества отмечают, что также необходимы дальнейшие исследования, посвященные мониторингу активности заболевания с точки зрения визуализации, так как отсутствие четкого соответствия между данными магнитно-резонансной томографии и клиническими признаками затрудняет клиническую оценку актуального локального статуса [8, 12].

Согласно современным представлениям, НОА рассматривается как воспалительный процесс у людей с периферической полинейропатией, который приводит к повреждению костей, суставов и мягких тканей (возможно, у людей с генетическими факторами риска). Предполагается, что непропорциональное высвобождение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сопряжено с активацией ядерного фактора κB (NF- κB) через лиганд рецептора активатора NF- κB (RANKL), который стимулирует остеокластогенез. Происходит пролиферация и дифференцировка предшественников остеокластов в высокоагрессивные остеокласты с повышенной резорбирующей активностью в ответ на RANKL и фактор некроза опухоли α . Этот воспалительный процесс в сочетании с механическими

усилиями при ходьбе на фоне ДН может привести к разрыву или ослаблению связок, вывихам суставов и/или переломам стопы/лодыжки [12]. Инфекция при СДС стимулирует формирование НВЛ как естественную реакцию на патоген, однако нарушение регуляции этого процесса, сопровождающееся избыточным формированием НВЛ – нетозом, может вызывать повреждение тканей и затруднять заживление тканевых дефектов при СДС: формирование НВЛ утрачивает свое биологическое защитное действие и становится патологическим процессом [15]. Гипергликемия также может индуцировать нетоз посредством включения пути НАДФН-оксидазы и генерации активных форм кислорода (механизм суицидального нетоза) [16].

Нами было обнаружено, что нейтрофильные лейкоциты, выделенные из периферической крови больных СД2 с СДС, при воздействии стимуляторов нетоза способны формировать НВЛ. При этом НВЛ у них формируются в значительно большем количестве, чем у здоровых лиц, в особенности у пациентов с НОА. Доля НВЛ, формируемых в ответ на воздействие неспецифического антигенного стимулятора бактериальной природы, достаточно высока и сопоставима с ранее обнаруженными нами изменениями, наблюдавшимися у больных туберкулезом [16, 17] и язвенным колитом [18]. Такие изменения связаны с механизмом действия НВЛ. Формирование НВЛ является нормальной функцией нейтрофилов и направлено на уничтожение патогенов при помощи фиксированных на НВЛ протеолитических ферментов, продуктов ферментов, обеспечивающих генерацию активных форм кислорода и антибактериальных белков (таких как нейтрофильная эластаза, миелопероксидаза, кальпротектин и др.) [19]. Появление НВЛ является частью острофазового ответа и тесно связано с ним. Было показано наличие корреляционной связи между уровнем С-реактивного белка и выраженностью нетоза у пациентов с СД2 и сердечной недостаточностью. Более того, сыворотка крови этих больных вызывала формирование внеклеточных ловушек нейтрофилами, полученными от здоровых доноров [20]. Другой интересной находкой является способность нейтрофилов, изолированных из крови, к образованию внеклеточных ловушек под действием тромбина *in vitro*. Тромбин может влиять на протеом НВЛ [21], а сами события нетоза тесно связаны с процессами коагуляции [22]. Нарушение контроля процесса образования НВЛ может привести к существенным повреждениям тканей и стать причиной системного воспалительного ответа [15] или системных нарушений коагуляции – иммунотромбоза [23].

Заключение

Полученные результаты не противоречат гипотезе о том, что особенности формирования НВЛ при действии различных стимуляторов у больных СД2 могут отражать активность, клиническую форму СДС, возможно, маркировать развитие терминальной стадии, что представляется материалом для дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-25-20206, <https://rscf.ru/project/25-25-20206/>

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 25-25-20206, <https://rscf.ru/project/25-25-20206/>

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>
The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Друк Инна Викторовна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: drukinna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8317-7765

Новиков Дмитрий Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. клинической лабораторной диагностики, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Золотов Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Кириченко Николай Александрович – мл. науч. сотр. Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Кирх Елизавета Александровна – ординатор каф. внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ

Ходус Владимир Владимирович – зав. отд-нием гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9

Индутный Антон Васильевич – д-р мед. наук, доц., зав. каф. клинической лабораторной диагностики ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-1951-5824

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Сорокина Елена Альбертовна – д-р мед. наук, зам. гл. врача по терапевтической помощи БУЗОО МСЧ №9

Ромашова Наталья Александровна – врач-эндокринолог отделения гнойной хирургии №2 для больных с критической ишемией нижних конечностей и диабетической стопы БУЗОО МСЧ №9

Поступила в редакцию: 04.07.2025

Поступила после рецензирования: 25.07.2025

Принята к публикации: 24.07.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Inna V. Druk – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: drukinna@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Dmitry G. Novikov – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-4339-2222

Alexander N. Zolotov – Cand. Sci. (Med.), Senior Res. Officer, Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-6775-323X

Nikolay A. Kirichenko – Res. Assist., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-8411-0973

Elizabeth A. Kirch – Clinical Resident, Omsk State Medical University

Vladimir V. Hodus – surgeon, Clinical Health Unit No. 9

Anton V. Indutny – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-1951-5824

Dmitry I. Trukhan – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Omsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-1597-1876

Elena A. Sorokina – Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for therapeutic care, Clinical Health Unit No. 9

Natalia A. Romashova – endocrinologist, Clinical Health Unit No. 9

Received: 04.07.2025

Revised: 25.07.2025

Accepted: 24.07.2025