

Федоров И. М., Петрова А. С., Голубцова Н. Н.
СИГНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТИОРЕДОКСИНА ПРИ ДИАБЕТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ФИБРОБЛАСТОВ И ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА КОЖИ СТОП В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ.
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»,
г. Чебоксары, Российской Федерации

Аннотация. В исследовании анализировались гистологические различия между кожей стоп диабетических пациентов и лиц без нарушений углеводного обмена. Использовали окрашивание гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону и ИГХ окрашивание с применением антител к тиоредоксину. Морфометрия проводилась с использованием персонального компьютера и статистических программ. Результаты исследования демонстрируют возраст-зависимое снижение плотности дермальных фибробластов в коже стоп, которое значительно усугубляется при сахарном диабете, приводя к прогрессирующей дезорганизации межклеточного компонента. Результаты ИГХ-окрашивания продемонстрировали выраженное увеличение экспрессии тиоредоксина с увеличением возраста в образцах кожи пациентов с инсулинорезистентностью. Наблюдаемое с возрастом увеличение уровня тиоредоксина в фибробластах отражает компенсаторную реакцию клеток на кумулятивный окислительный стресс.

Ключевые слова: фибробласты, кожа, тиоредоксин, инсулинорезистентность, сахарный диабет.

Fedorov I. M., Petrova A. S., Golubtsova N. N.
SIGNALING PROPERTIES OF THIOREDOXIN IN DIABETES-ASSOCIATED CHANGES IN FIBROBLASTS AND EXTRACELLULAR MATRIX OF FOOT SKIN IN THE AGE ASPECT.

Abstract. This study analyzed histological differences between the skin of the feet of diabetic patients and individuals without carbohydrate metabolism disorders. Hematoxylin and eosin staining, van Gieson staining, and IHC staining with thioredoxin antibodies were used. Morphometry was performed using a personal computer and statistical programs. The study results demonstrate an age-dependent decrease in the density of dermal fibroblasts in the skin of the feet, which is significantly exacerbated in diabetes mellitus, leading to progressive disorganization of the intercellular component. IHC staining results demonstrated a marked increase in thioredoxin expression with increasing age in skin samples from patients with insulin resistance. The observed age-related increase in thioredoxin levels in fibroblasts reflects the compensatory response of cells to cumulative oxidative stress.

Keywords: fibroblasts, thioredoxin, proliferation, insulin resistance, diabetes mellitus.

Актуальность. В настоящее время одним из самых значимых заболеваний в Мире остается сахарный диабет. По данным литературных источников распространенность сахарного диабета постоянно увеличивается. Эксперты ВОЗ подсчитали, что в 2021 году 529 млн человек в мире имели сахарный диабет, а к 2050 году число таких пациентов возрастет до почти 1,5 млрд [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Сахарный диабет – это хронический метаболический синдром, характеризующийся гипергликемией, глюкозурией и связанными с ними нарушениями обмена веществ. Международной рабочей группой по диабетической стопе было сформулировано следующее определение патологии: «Синдром

диабетической стопы – инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с нарушением нервной системы и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести» [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Исследование патологии молекулярных процессов кожи стоп при сахарном диабете представляет собой одну из важнейших медицинских задач в настоящее время. Кожа служит защитным барьером организма, наиболее подверженным внешним и внутренним воздействиям и наглядно отражающим патологические изменения [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Известно, что фибробласты широко распространены в тканях человека, локализуясь в межклеточном матриксе различных органов. В современной науке этим клеткам отводится всё более важная роль, так как они играют главную роль в процессе заживления ран. Лечение хронических ран, характеризующихся нарушенной репаративной функцией, продолжает демонстрировать низкую эффективность [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Старение вызывает снижение количества дермальных фибробластов, приводящее к дезорганизации волокнистого матрикса и дисфункции оставшихся клеток, что особенно выражено при сахарном диабете. Особый научный интерес представляет тиоредоксин-зависимая система, регулирующая пролиферацию фибробластов и процессы апоптоза при повышенном уровне глюкозы в периферической крови и дерме стоп. Тиоредоксин, низкомолекулярный белок, представлен цитозольной (Trx1) и митохондриальной (Trx2) формами, обладающими различной функциональной активностью. Тиоредоксин выполняет ключевые клеточные функции, включая антиоксидантную защиту через нейтрализацию реактивные формы кислорода и восстановление окисленных белков, регуляцию апоптоза путем ингибирования киназа-1, контроль пролиферации через взаимодействие с факторами транскрипции, иммуномодуляцию, передачу редокс-сигналов и участие в репарации ДНК, причем Trx1 преимущественно регулирует редокс-баланс в цитозоле, а Trx2 защищает митохондрии от окислительного стресса [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Нарушения синтеза тиоредоксина в клетках наблюдаются при различных патологиях, включая сахарный диабет, что свидетельствует о важной роли этого белка в патогенезе заболеваний. Изучение пролиферации фибробластов дермы предоставляет ценные данные, способствующие лучшему пониманию регенеративных процессов и созданию технологий стимуляции заживления. Многочисленные исследования демонстрируют, что нарушения биосинтеза и функциональной активности тиоредоксина ассоциированы с патогенезом различных заболеваний, причем при сахарном диабете эти изменения носят особенно выраженный характер, что подтверждает ключевую роль тиоредоксиновой системы в поддержании окислительно-восстановительного баланса клеток и влияния на функциональную активность фибробластов дермы стоп.

Цель исследования - изучение тиоредоксин-опосредованной регуляции численности фибробластов и межклеточного матрикса кожи стоп при сахарном диабете 2-го типа в сравнительном аспекте от 40 до 85 лет.

Материалы и методы. Всего исследовано 127 образцов кожи со стоп пациентов с СД 2 типа и без патологии. Информированное согласие получено. Материал объединен в 4 подгруппы: I (40-50 лет); II (51-60 лет); III (61-70 лет); IV (71-85 лет). Срезы окрашены гематоксилином-эозином, по Ван-Гизону и на тиоредоксину. Образцы фотографировали в 3-х, а в случае ИГХ-реакции в 5-ти полях зрения с помощью светового микроскопа Nikon eclipse, цифровой камеры Nikon DS-Ri2 и программы NIS-Elements BR. Для компьютерной морфометрии использовали программу Sigma Scan Pro 5.0 (SPSS Inc., США), персональный компьютер с операционной системой Windows.

Результаты. В ходе исследования было выявлено уменьшение числа фибробластов в дерме с увеличением возраста. В возрастной группе 40 лет отмечена наибольшая численность фибробластов - в среднем 677 клеток на 1 мм^2 в исследуемой области. В ходе морфометрического анализа данных четко фиксируется уменьшение числа фибробластов в дерме стоп к 85 годам по сравнению с группой I (40-50 лет). Выраженность структуры, упорядоченности коллагеновых волокон в образцах кожи людей из группы сравнения с увеличением возраста также уменьшалась, но все же прослеживалась. При СД 2 типа численность фибробластов в исследуемой группе (40-85 лет) сократилась приблизительно в 4,5 раза по сравнению с исходными показателями.

Следует обратить внимание на факт четко выраженной отрицательной динамики численности соединительнотканых клеток в биопсиях кожи стоп пациентов после 51 года, по сравнению с кожей людей, не имеющих диагноза СД 2 типа. У больных сахарным диабетом наблюдалась более выраженная деградация коллагенового матрикса, уменьшение интенсивности гистохимического окрашивания и нарушение четкости дифференцировки кожных слоев по сравнению с группой контроля.

При иммуногистохимическом окрашивании на тиоредоксин в контрольной группе было отмечено увеличение доли тиоредоксин-положительных фибробластов в дерме стоп от 21 до 60 клеток на 1 мм^2 от 40 до 85 лет. Такая же, но более выраженная динамика фиксируется при наличии у больных инсулинорезистентности. В эту возрастную группу попали образцы от 51 до 85 лет, увеличение составило от 49 до 71 клетки на 1 мм^2 . Разница между количеством фибробластов в контрольной группе в возрасте от 40 до 50 лет и инсулинорезистентной группой с возрастом от 71 до 85 лет составляет 3,4 раза.

Выводы. В ходе исследования установлено, что клеточный и внеклеточный матрикс кожи стоп подвергается существенной перестройке от 40 до 85 лет. Установлено, что инволюционные изменения прогрессируют с

возрастом, а воздействие постоянно повышенного уровня глюкозы на ткани значительно усугубляет патологический процесс. Результаты исследования демонстрируют возраст-зависимое снижение плотности дермальных фибробластов в коже стоп, которое значительно усугубляется при сахарном диабете, приводя к прогрессирующей дезорганизации межклеточного компонента.

Результаты ИГХ-окрашивания продемонстрировали выраженное увеличение экспрессии тиоредоксина с увеличением возраста в образцах кожи пациентов с инсулинерезистентностью. Современные данные позволяют предположить, что возрастная редукция популяции фибробластов дермы обусловлена дисфункцией ядерных регуляторных механизмов, контролирующих клеточный цикл и выживаемость. Наблюдаемое с возрастом увеличение уровня тиоредоксина в фибробластах отражает компенсаторную реакцию клеток на кумулятивный окислительный стресс, при котором в организме накапливается избыток активных форм кислорода, что приводит к повреждению клеточных структур и нарушению всех функций фибробластов. Полученные данные существенно дополняют существующие знания о процессах морфогенеза дермы и функциональных характеристиках клеток кожи.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] // Официальный сайт ВОЗ. – URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 20.06.2025).
2. Манибадарова, Я. Н. Профилактика и консервативное лечение синдрома диабетической стопы / Я. Н. Манибадарова, Н. Р. Тырхеева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4 (62).
3. Тасакова, О. С. Биологическая роль тиоредоксина-опосредованной внутриклеточной сигнализации при физиологическом старении (обзор литературы) [Электронный ресурс] / О. С. Тасакова, Н. Н. Голубцова, А. Г. Гунин // Acta medica Eurasica. – 2023. – № 1. – С. 139–146. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2023/1/16>. – DOI: 10.47026/2413-4864-2023-1-139-146.
4. Eming, S. A. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation / S. A. Eming, P. Martin, M. Tomic-Canic // Science Translational Medicine [Sci. Transl. Med.]. — 2014. — Vol. 6, № 265. — Art. 265sr6. — DOI: 10.1126/scitranslmed.3009337.
5. Potekaev, N. N., Borzykh O.B., Karpova E.I., Petrova M.M., Shnayder N.A., Demina O.M., Zatolokina M.A. Modern view on pathogenetic mechanisms of age-related skin changes / N. N. Potekaev, O. B Borzykh, E. I. Karpova, M. M. Petrova, N. A. Shnayder, O. M. Demina, M. A. Zatolokina // Medical News of North Caucasus. – 2023. – Vol. 18, №1. – P. 98–104. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18023>.