UO‘K: 616.379-008.64:616.5-002.44:575.17

2-TUR QANDLI DIABETDA DIABETIK OYOQNING YIRINGLI-NEKROTIK ASORATLARINI SHAXSIYLASHTIRILGAN BASHORATLASH: GENETIK VA KLINIK MARKERLARNI INTEGRATSIYALASH

Kozimjonova Mumtozbegim Rustam qizi
Saloxiddinov K.Z.
Andijon davlat tibbiyot instituti,
Andijon, O‘zbekiston
https://doi.org/10.5281/zenodo.22079850

Аннотация. Долзарблиги. 2-тур қандли диабетда оёқ яраси ва йирингли-некротик асоратлар нейропатия, периферик артерия касаллиги, инфекция ва тўқима регенерацияси бузилишининг ўзаро таъсири натижасида ривожланади. Генетик маркерлар ушбу фарқларни тушунтириши мумкин, аммо турли популяцияларда натижалар бир хил такрорланмайди. Мақсад. Диабетик оёқ асоратлари билан боғлиқ генетик йўлларни тизимлаштириш ва клиник хавф баҳосига генетик маълумотни хавфсиз интеграциялайдиган икки босқичли модель таклиф этиш. Материал ва усуллар. 2000-2026 йиллардаги 20 та асосий манба, жумладан IWGDF қўлланмаси, тизимли шарҳ ва мета-таҳлиллар, геном бўйлаб тадқиқотлар, номзод ген ассоциациялари ва популяцион репликация ишлари тузилмавий таҳлил қилинди. Маркерлар эндотелиал, яллиғланиш, оксидловчи стресс, матрикс ремоделланиши, метаболик ва нейроген доменларга ажратилди. Натижалар. NOS3/eNOS, VEGF, HIF1A, MMP9, IL6, TNF, CCL2/MCP1, TLR4, SOD2, GSTM1, PPARG ва TCF7L2 каби генлар биологик жиҳатдан асосланган номзодлардир. Бироқ 2024 йилги популяцион репликация тадқиқотида бир қатор аввал хабар қилинган SNP-ассоциациялар тасдиқланмаган; бу генетик таъсирнинг популяция, фенотип ва клиник омилларга боғлиқлигини кўрсатади. Хулоса. Амалиётда биринчи қават IWGDF клиник хавф стратификацияси бўлиши керак. Генетик панель ҳозирча фақат илмий тадқиқотда, клиник омиллар билан биргаликда ва маҳаллий популяцияда ташқи валидациядан кейин иккинчи қават модификатори сифатида қўлланиши мумкин.

Калит сўзлар: 2-тур қандли диабет, диабетик оёқ, генетик полиморфизм, хавфни башоратлаш, шахсийлаштирилган тиббиёт, клиник стратификация

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ИНТЕГРАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Аннотация. Актуальность. Язва стопы и гнойно-некротические осложнения при сахарном диабете 2 типа формируются вследствие взаимодействия нейропатии, периферической артериальной болезни, инфекции и нарушенного восстановления тканей. Генетические маркеры могут объяснять межиндивидуальные различия, однако результаты ассоциативных исследований не всегда воспроизводятся в разных популяциях. Цель. Систематизировать генетические пути, связанные с осложнениями диабетической стопы, и предложить двухуровневую модель безопасной интеграции генетических данных в клиническую оценку риска. Материал и методы. Структурно проанализированы 20 ключевых источников 2000-2026 гг., включая руководство

IWGDF, систематические обзоры и мета-анализы, GWAS, исследования кандидатных генов и популяционные репликационные исследования. Результаты. Биологически обоснованными кандидатами являются NOS3/eNOS, VEGF, HIF1A, MMP9, IL6, TNF, CCL2/MCP1, TLR4, SOD2, GSTM1, PPARG и TCF7L2. Однако в популяционном исследовании 2024 г. ряд ранее описанных SNP-ассоциаций не воспроизвёлся, что указывает на зависимость генетических эффектов от популяции, фенотипирования и клинического контекста. Заключение. Первым уровнем должна оставаться клиническая стратификация IWGDF. Генетическая панель пока допустима только в исследовательском контексте как модификатор второго уровня после внешней валидации в местной популяции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая стопа, генетический полиморфизм, прогнозирование риска, персонализированная медицина, клиническая стратификация

PERSONALIZED PREDICTION OF PURULENT-NECROTIC DIABETIC FOOT COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES: INTEGRATION OF GENETIC AND CLINICAL MARKERS

Abstract. Background. Diabetic foot ulceration and purulent-necrotic complications result from interacting neuropathy, peripheral artery disease, infection, and impaired tissue repair. Genetic markers may explain interindividual variability, but association findings are not consistently replicated across populations. Objective. To structure genetic pathways related to diabetic foot complications and propose a two-layer model for the safe integration of genetic information into clinical risk assessment. Materials and methods. Twenty key sources published in 2000-2026 were structurally analyzed, including IWGDF guidance, systematic reviews and meta-analyses, genome-wide studies, candidate-gene associations, and population replication studies. Results. NOS3/eNOS, VEGF, HIF1A, MMP9, IL6, TNF, CCL2/MCP1, TLR4, SOD2, GSTM1, PPARG, and TCF7L2 are biologically plausible candidates. Nevertheless, a 2024 population study failed to replicate several previously reported SNP associations, indicating that genetic effects depend on population structure, phenotype definition, and clinical context. Conclusion. IWGDF clinical risk stratification should remain the first layer. At present, a genetic panel should be used only in research as a second-layer modifier and only after external validation in the target population.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic foot, genetic polymorphism, risk prediction, personalized medicine, clinical stratification

KIRISH

Diabetik oyoq yarasi 2-tur qandli diabetning eng og‘ir, uzoq davolanadigan va nogironlik xavfi yuqori asoratlaridan biridir. IWGDF ma’lumotlariga ko‘ra, diabet bilan yashovchi shaxslarda oyoq yarasining umr davomidagi ehtimoli 19-34% gacha yetishi, bitgan yaraning bir yil ichida qaytalanishi 40% atrofida va uch yil ichida 65% gacha bo‘lishi mumkin [2]. Amaliyotda neyropatiya, periferik arteriya kasalligi, oyoq deformatsiyasi, avvalgi yara yoki amputatsiya, buyrak yetishmovchiligi va preulserativ shikastlar xavfni belgilaydi. Bu omillar klinik jihatdan kuchli bo‘lsa-da, bir xil klinik holatdagi bemorlarda jarayonning tezligi va davoga javob turlicha bo‘lishi genetik va epigenetik modifikatorlar mavjudligini ko‘rsatadi.

Manba maqolada PPARG, NOS3, SOD2, MMP9, MTHFR va GSTM1 kabi genlar diabetning tomir va yiringli-nekrotik asoratlari bilan bog‘liq ehtimoliy markerlar sifatida ko‘rib chiqilgan [1]. Bu yondashuv shaxsiylashtirilgan profilaktika uchun muhim, ammo nomzod gen natijalarini bevosita klinik testga aylantirishda bir nechta muammo bor: fenotip ta’riflari turlicha, tanlanmalar kichik, etnik

populyatsiyalar o‘rtasida allel chastotasi farq qiladi, ko‘p sonli taqqoslash xatosi va mustaqil replikatsiya yetishmaydi [3, 4]. Shuning uchun genetik “xavf alleli” klinik taqdirni aniqlovchi hukm emas, balki ehtimolni o‘zgartiruvchi omil sifatida talqin qilinishi lozim.

Diabetik oyoqning patogenezi ko‘p yo‘llidir. Giperglikemiya va insulinga rezistentlik endotelial disfunksiya, oksidlovchi stress va immun javobning o‘zgarishiga olib keladi. Periferik neyropatiya himoya sezgisini pasaytiradi, arterial qon oqimi cheklanishi ishemiyani kuchaytiradi, matriks metalloproteinazalari ortiqcha faolligi esa to‘qima karkasini buzadi. Mikrobiom va mezbon genetikasining o‘zaro ta’siri surunkali yara muhitini shakllantirishi mumkin [16]. Demak, bir genga asoslangan model biologik tizimning murakkabligini to‘liq aks ettirmaydi.

Tadqiqot maqsadi diabetik oyoqning yiringli-nekrotik asoratlariga aloqador genetik domenlarni tizimlashtirish, ularni amaldagi klinik xavf tasnifi bilan solishtirish va O‘zbekiston populyatsiyasida tekshirish mumkin bo‘lgan ikki bosqichli bashorat modelini taklif etishdir. Ilmiy yangilik genetik ma’lumotni klinik skrining o‘rniga qo‘ymasdan, faqat qo‘shimcha modifikator sifatida joylashtirish va model validatsiyasi uchun aniq mezonlarni belgilashdan iborat.

MATERIAL VA USULLAR

Tadqiqot tuzilmaviy adabiyotlar sharhi va konseptual model ishlab chiqish shaklida o‘tkazildi. Boshlang‘ich baza sifatida 2026 yilda chop etilgan molekular-genetik xavf omillari sharhi va uning 38 ta manbadan iborat bibliografiyasi olindi [1]. Qo‘shimcha maqsadli qidiruv PubMed/PMC, IWGDF rasmiy qo‘llanmalari va nashriyot sahifalarida 2026 yil 20 avgustgacha amalga oshirildi. “diabetic foot”, “genetic polymorphism”, “risk prediction”, “NOS3”, “MMP9”, “oxidative stress”, “population replication” va “clinical-genetic model” kalit birikmalaridan foydalanildi.

Tahlilga 2000-2026 yillardagi 20 ta asosiy manba kiritildi: xalqaro klinik qo‘llanma, genetik sistematik sharh va meta-tahlil, GWAS, nomzod gen bo‘yicha case-control ishlar, populyatsion replikatsiya tadqiqoti, yara bitishiga oid klinik-genetik model va molekular sharhlar. Hayvon yoki hujayra modellari faqat mexanizmni tushuntirish uchun qo‘llandi. Markerlar oltita patogenetik domenga ajratildi: endotelial/angiogen, yallig‘lanish-immun, oksidlovchi stress, matriks remodellanishi, metabolik va neyrogen.

Har bir gen uchun biologik asoslanganlik, klinik fenotip aniqligi, statistik assotsiatsiya, mustaqil replikatsiya va populyatsiyaga ko‘chirish mumkinligi baholandi. Klinik omillar IWGDF xavf stratifikatsiyasi bilan taqqoslandi [2]. Genetik testni klinik amaliyotga tavsiya qilish uchun uch shart belgilandi: maqsad populyatsiyada replikatsiya, klinik modelga qo‘shilganda diskriminatsiya va kalibratsiyaning sezilarli yaxshilanishi, hamda qaror foydasining (decision-curve net benefit) isbotlanishi. Ushbu ishda yangi biologik namuna olinmagani sabab bioetik ruxsat talab etilmaydi.

NATIJALAR

Endotelial va angiogen domenda NOS3/eNOS, VEGF va HIF1A eng ko‘p o‘rganilgan nomzodlar sifatida ajraldi. NOS3 azot oksidi hosil bo‘lishi va tomir tonusini, VEGF yangi tomirlar hosil bo‘lishini, HIF1A esa gipoksiyaga moslashuv javobini boshqaradi [5-7]. Ushbu genlardagi funksional variantlar mikrosirkulyatsiya va yara regeneratsiyasiga ta’sir qilishi biologik jihatdan mantiqiy. Biroq alohida SNPning ta’siri glikemik nazorat, chekish, buyrak funksiyasi, periferik arteriya kasalligi va etnik fon bilan aralashib ketishi mumkin.

Yallig‘lanish-immun domeni IL6, TNF, CCL2/MCP1 va TLR4ni qamrab oladi. Bu genlar neytrofil va makrofag migratsiyasi, sitokin chiqarilishi va mikrob signallariga javobni boshqaradi [8, 9]. Diabetik yarada yallig‘lanishning rezolyusiya bosqichiga o‘tish kechikishi makrofag fenotipi va sitokin

tarmog‘ining uzoq faol qolishi bilan bog‘liq. Assotsiatsiya topilgan taqdirda ham genotipning ta’siri infeksiya og‘irligi va mahalliy mikrob tarkibidan ajratib baholanishi kerak.

Matriks remodellanishi domenida MMP9 alohida ahamiyatga ega. MMR-9 bazal membrana va ekstrasellyulyar matriks komponentlarini parchalaydi; nazoratsiz faollik keratinotsit migratsiyasi va granulyatsiya to‘qimasi shakllanishini buzishi mumkin [10]. -1562C>T promotor varianti ayrim populyatsiyalarda diabetik yara bilan bog‘langan [11]. Biroq 2024 yilgi Moskva populyatsiyasida MMP9 rs3918242 va boshqa bir qator oldin xabar qilingan variantlar assotsiatsiyasi takrorlanmagan [4]. Bu natija bir markerli panelni universal test sifatida qo‘llashga qarshi kuchli ogohlantirishdir.

Oksidlovchi stress domenida SOD2 va GSTM1 ko‘rib chiqildi. SOD2 mitoxondriyada superoksidni zararsizlantirishga, GST fermentlari esa reaktiv metabolitlarni detoksikatsiya qilishga xizmat qiladi. Val16Ala kabi variantlar fermentning mitoxondriyaga transporti va antioksidant himoyani o‘zgartirishi mumkin; GSTM1 null genotipi esa ayrim guruhlarda yiringli-nekrotik jarayon xavfi bilan bog‘langan [1, 12]. Bu domen genotipni oksidlovchi stressning biokimyoviy markerlari bilan birgalikda o‘rganishni talab qiladi.

Metabolik domenda PPARG va TCF7L2 muhim. PPARG lipid va uglevod almashinuvi, adipotsit differensiatsiyasi hamda insulin sezuvchanligini boshqaradi [13, 14]. TCF7L2 rs7903146 2-tur diabet uchun kuchli xavf varianti bo‘lsa-da, diabetik oyoq fenotipiga ta’siri bir xil emas: 2024 yilgi tadqiqotda T alleli diabetik yaraga nisbatan himoya effekti bilan bog‘langan, bu esa kasallikka moyillik va konkret asoratga moyillik bir xil emasligini ko‘rsatadi [4]. Genetik natijani “xavf/himoya” deb soddalashtirish o‘rniga, qaysi fenotip bashoratlanayotgani aniq ko‘rsatilishi kerak.

Genetik sistematik sharh va meta-tahlil ayrim polimorfizmlar bilan diabetik oyoq o‘rtasida assotsiatsiyalar borligini ko‘rsatgan, ammo tadqiqotlar soni va populyatsiyalar bir xil emas [3]. GWAS ma’lumotlari MAPK14 kabi yangi lokuslarni taklif qilgan [15], bemor genetikasi esa surunkali yara mikrobiomi va bitish traektoriyasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin [16]. Shu bilan birga, transkriptom tadqiqotlari bitmaydigan yarada bir nechta hujayra yo‘llari bir vaqtda o‘zgarishini ko‘rsatadi [17]. Umumiy natija: poligen va ko‘p domenli yondashuv bir genli yondashuvdan asosliroq.

Tahlil asosida ikki qavatli model shakllantirildi. Birinchi qavat - amaldagi klinik yadro: himoya sezgisining yo‘qolishi, periferik arteriya kasalligi, oyoq deformatsiyasi, avvalgi yara/amputatsiya, oxirgi bosqich buyrak kasalligi, yara chuqurligi, ishemiya va infeksiya. Ikkinchi qavat - tadqiqot uchun genetik modifikator: endotelial, immun, oksidlovchi stress va matriks domenlaridan oldindan belgilangan kam sonli SNPlar. Genetik ball klinik xavfni almashtirmaydi; u faqat bir xil klinik guruh ichida kuzatuv chastotasini yoki profilaktika intensivligini ilmiy tadqiqot doirasida aniqlashtirishi mumkin.

1-jadval. Diabetik oyoq xavfini bashoratlashda genetik domenlarni klinik omillar bilan integratsiyalash

Patogenetik domen	Nomzod markerlar	Klinik fenotip	Dalil talqini
Endotelial/angiogen	NOS3, VEGF, HIF1A	PAD, ishemiya, perfuziya	Biologik asos kuchli; populyatsion replikatsiya shart
Yallig‘lanish-immun	IL6, TNF, CCL2, TLR4	Infeksiya va uzoq yallig‘lanish	Klinik va mikrob omillari bilan birga baholash
Oksidlovchi	SOD2, GSTM1	Neyropatiya,	Biokimyoviy markerlar

Patogenetik domen	Nomzod markerlar	Klinik fenotip	Dalil talqini
stress		to‘qima shikasti	bilan integratsiya zarur
Matriks remodellanishi	MMP9	Yara chuqurligi va bitmasligi	Assotsiatsiyalar bir xil emas; MMP faolligi muhim
Metabolik	PPARG, TCF7L2	Glikemik nazorat, semizlik	Diabet xavfi va oyoq asorati xavfi farq qilishi mumkin
Neyrogen/og‘ riq	MAPK14, NOS1AP	Himoya sezgisi yo‘qolishi	GWAS signallari; mustaqil tashqi validatsiya talab qilinadi

Izoh: jadvaldagi dalil talqini mazkur tuzilmaviy sharh doirasidagi sintezni aks ettiradi; u mustaqil klinik tavsiya emas.

MUHOKAMA

Molekular-genetik markerlar diabetik oyoqning nima uchun ayrim bemorlarda erta va agressiv rivojlanishini tushuntirishga yordam beradi. Biroq biologik asoslanganlik klinik foydalilikni avtomatik anglatmaydi. Nomzod gen assotsiatsiyalari kichik tanlanma, etnik stratifikatsiya, noto‘g‘ri fenotiplash va ko‘p sonli testlash ta’sirida ortiqcha baholanishi mumkin. Mustaqil populyatsiyada replikatsiya qilinmagan marker bemorga qaror chiqarish uchun ishlatilmasligi kerak [4]. Shu nuqtai nazardan, genetik testni “taqdir” emas, ehtimoliy modifikator sifatida tushuntirish axloqiy jihatdan ham muhim.

Klinik amaliyot uchun IWGDF tizimi hozircha eng barqaror asos bo‘lib qoladi. U juda past xavfli bemorni yiliga bir marta, yuqori xavfli bemorni esa 1-3 oyda qayta tekshirish kabi aniq intervallarni belgilaydi [2]. Genetik natija neyropatiyani monofilament bilan tekshirish, arterial qon oqimini baholash, yaragacha bo‘lgan shikastni davolash, mos poyabzal va bemor ta’limini almashtirmasligi kerak. Aksincha, genetik tadqiqot klinik profilaktika zanjiriga qaysi nuqtada qo‘shimcha foyda berishini ko‘rsatishi shart.

O‘zbekiston uchun prospektiv ko‘p markazli kogorta dizayni taklif etiladi. QD2 bilan og‘rigan, faol yarasi yo‘q bemorlar IWGDF 0-3 guruhlariga ajratiladi; klinik, laborator va oyoq tekshiruvi standartlashtiriladi. Genetik panel NOS3, MMP9, IL6/TNF, SOD2/GSTM1 va metabolik domendan 1-2 variantni qamrab olishi mumkin, ammo SNPlar protokoldan oldin belgilanishi shart. Asosiy natija - birinchi diabetik oyoq yarasi; yuqori xavfli kogortada ikkilamchi natijalar infeksiya, nekroz, amputatsiya va 12 haftada bitish bo‘lishi mumkin.

Modelning statistik bahosi faqat odds ratio bilan cheklanmasligi kerak. Klinik yadro uchun AUC/C-statistic, kalibratsiya grafigi va Brier score hisoblanadi; genetik qavat qo‘shilgandan keyin delta-AUC, net reclassification improvement va decision-curve tahlili baholanadi. Ichki validatsiya bootstrap yoki cross-validation orqali, tashqi validatsiya esa alohida viloyat yoki markazda bajarilishi lozim. Model bemorga foyda bermasa yoki noto‘g‘ri ijobiy xavfni ko‘paytirsa, genetik testning statistik ahamiyati klinik qiymatga aylanmaydi.

Ma’lumotlar xavfsizligi va rozilik alohida blok bo‘lishi kerak. Genetik ma’lumot qayta ishlatilishi, oila a’zolariga bilvosita daxl qilishi va diskriminatsiya xavfini keltirib chiqarishi mumkin. Bemorga testning maqsadi, natijaning ehtimoliy tabiati va replikatsiya cheklovlari oddiy tilda tushuntirilishi shart.

Klinik choralar genotipi “xavfli” bo‘lmagan bemordan olib qo‘yilmasligi, “xavfli” genotip esa asoslanmagan davolashga sabab bo‘lmasligi kerak.

Ishning kuchli tomoni - genetik yo‘llarni klinik qaror arxitekturasiga bog‘lagani va salbiy replikatsiya natijalarini ham dalil sifatida hisobga olganidir. Cheklovlari - to‘liq meta-tahlil o‘tkazilmagani, mahalliy populyatsiyada allel chastotalari va prospektiv natijalar hozircha mavjud emasligi. Shuning uchun taklif etilgan model tayyor klinik kalkulyator emas, balki validatsiya qilinishi lozim bo‘lgan tadqiqot karkasidir.

XULOSA

1. Diabetik oyoqning yiringli-nekrotik asoratlari ko‘p omilli fenotip bo‘lib, endotelial disfunksiya, yallig‘lanish, oksidlovchi stress, matriks parchalanishi, metabolik va neyrogen yo‘llarning o‘zaro ta’sirida rivojlanadi.

2. NOS3/eNOS, VEGF, HIF1A, MMP9, IL6, TNF, CCL2/MCP1, TLR4, SOD2, GSTM1, PPARG va TCF7L2 ilmiy jihatdan muhim nomzodlar, ammo ularning assotsiatsiyasi barcha populyatsiyalarda bir xil takrorlanmaydi.

3. Birinchi qavat sifatida IWGDFga asoslangan klinik stratifikatsiya saqlanishi shart. Genetik panel klinik tekshiruv o‘rnini bosmaydi va hozircha faqat tadqiqot doirasida ikkinchi qavat modifikatori sifatida qabul qilinishi mumkin.

4. O‘zbekiston populyatsiyasida prospektiv, ko‘p markazli va tashqi validatsiyali tadqiqot genetik ma’lumotning klinik modelga haqiqiy qo‘shimcha qiymatini aniqlashi kerak.

5. Shaxsiylashtirilgan profilaktika genotipni emas, genetik, klinik va ijtimoiy omillarni birgalikda hisobga oluvchi shaffof qarorni anglatadi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Мусашайхов Х.Т., Салохиддинов К.З., Мусашайхов У.Х., Мирзаев К.К. Беморларда қандли диабет 2-тури ва унинг жарроҳлик асоратлари ривожланишининг молекуляр-генетик хавф омиллари (адабиётлар шарҳи) // Journal of Modern Medicine. 2026. №1(12), т.2. С.1133-1141.
2. Bus S.A., Sacco I.C.N., Monteiro-Soares M. et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). International Working Group on the Diabetic Foot, 2023. https://iwgdfguidelines.org/guidelines-2023/.
3. Zhang L.X., Wang Y.T., Li Y., Chen H.L. Genetic Polymorphisms and the Risk of Diabetic Foot: A Systematic Review and Meta-Analyses // Int J Low Extrem Wounds. 2022. Vol.21(4). P.574-587. doi:10.1177/1534734620977599.
4. Usakin L.A., Maksimova N.V., Pesheva E.D. et al. Assessment of potential genetic markers for diabetic foot ulcer among Moscow residents // Endocrine. 2024. Vol.86. P.1035-1044. doi:10.1007/s12020-024-03966-2.
5. Sadati S.M., Radfar M., Hamidi A.K. et al. Association between the polymorphism of Glu298Asp in exon 7 of the eNOS gene with foot ulcer and oxidative stress in adult patients with type 2 diabetes // Can J Diabetes. 2018. Vol.42(1). P.18-22. doi:10.1016/j.jcjd.2017.03.001.
6. Amoli M.M., Hasani-Ranjbar S., Roohipour N. et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer // Diabetes Res Clin Pract. 2011. Vol.93(2). P.215-219. doi:10.1016/j.diabres.2011.04.016.
7. Pichu S., Sathiyamoorthy J., Krishnamoorthy E. et al. Impact of the hypoxia inducible factor-1α Pro582Ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers // Diabetes Res Clin Pract. 2015. Vol.109(3). P.533-540. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.014.

8. Dhamodharan U., Viswanathan V., Krishnamoorthy E. et al. Genetic association of IL-6, TNF-α and SDF-1 polymorphisms with serum cytokine levels in diabetic foot ulcer // Gene. 2015. Vol.565(1). P.62-67. doi:10.1016/j.gene.2015.03.063.
9. Singh K., Singh V.K., Agrawal N.K., Gupta S.K., Singh K. Association of Toll-Like Receptor 4 polymorphisms with diabetic foot ulcers and application of artificial neural network in DFU risk assessment // Biomed Res Int. 2013. 318686. doi:10.1155/2013/318686.
10. Jones J.I., Nguyen T.T., Peng Z., Chang M. Targeting MMP-9 in Diabetic Foot Ulcers // Pharmaceuticals. 2019. Vol.12(2). 79. doi:10.3390/ph12020079.
11. Singh K., Agrawal N.K., Gupta S.K., Singh K. A functional single nucleotide polymorphism -1562C>T in the matrix metalloproteinase-9 promoter is associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcers // Int J Low Extrem Wounds. 2013. Vol.12(3). P.199-204. doi:10.1177/1534734613493289.
12. Строков И.А., Бурса Т.Р., Зотова Е.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена SOD2 и гена SOD3 с диабетической полинейропатией // Сахарный диабет. 2003. №2. С.3-5.
13. Altshuler D., Hirschhorn J.N., Klannemark M. et al. The common PPARγ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes // Nat Genet. 2000. Vol.26(1). P.76-80. doi:10.1038/79216.
14. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. et al. A Pro12Ala substitution in PPARγ2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity // Nat Genet. 1998. Vol.20(3). P.284-287. doi:10.1038/3099.
15. Meng W., Veluchamy A., Hébert H.L. et al. A genome-wide association study suggests that MAPK14 is associated with diabetic foot ulcers // Br J Dermatol. 2017. Vol.177(6). P.1664-1670. doi:10.1111/bjd.15787.
16. Tipton C.D., Wolcott R.D., Sanford N.E. et al. Patient genetics is linked to chronic wound microbiome composition and healing // PLoS Pathog. 2020. Vol.16(6). e1008511. doi:10.1371/journal.ppat.1008511.
17. Theocharidis G., Thomas B.E., Sarkar D. et al. Single cell transcriptomic landscape of diabetic foot ulcers // Nat Commun. 2022. Vol.13. 181. doi:10.1038/s41467-021-27801-8.
18. Jhamb S., Vangaveti V.N., Malabu U.H. Genetic and molecular basis of diabetic foot ulcers: Clinical review // J Tissue Viability. 2016. Vol.25(4). P.229-236. doi:10.1016/j.jtv.2016.06.005.
19. Cole J.B., Florez J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications // Nat Rev Nephrol. 2020. Vol.16. P.377-390. doi:10.1038/s41581-020-0278-5.
20. Musashaykhov Kh.T., Nazarov I.R. Molecular Genetic Aspects in the Pathogenesis of Purulent-Necrotic Lesions in Patients with Diabetes Mellitus // Am J Med Med Sci. 2025. Vol.15(3). P.828-831. doi:10.5923/j.ajmms.20251503.