

Оригинальное исследование / Research article

Активность матриксных металлопротеиназ и концентрация их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии компенсации заболевания

А.В. Зубова¹, А.Р. Колпаков^{1,2}, Г.С. Русских², О.Н. Потеряева²

¹ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

² НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

Резюме

Цель исследования – проверка гипотезы о возможной причине снижения активности матриксных металлопротеиназ (ММП) как следствие высокой концентрации их тканевых ингибиторов (ТИМП) в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). **Материал и методы.** Использованы сыворотки крови больных СД-2, находящихся под наблюдением в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины. По содержанию в сыворотке крови гликированного гемоглобина (HbA_{1c}, %) пациенты были разделены на три группы: в стадии компенсации (6,0–6,5 % HbA_{1c}), субкомпенсации (6,6–7,0 % HbA_{1c}) и декомпенсации (>7,0 % HbA_{1c}). Активность ММП-2 и -7 в образцах сыворотки крови измеряли флуориметрическим методом с использованием специфического для этих ММП флуоресцентного субстрата. Концентрацию ТИМП-1 (ингибитора всех не мембранно-связанных ММП) и ТИМП-2 (активного в отношении ММП-2 и -7) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. **Результаты и их обсуждение.** У больных СД-2 выявлено снижение активности ММП-2 и -7, наиболее выраженное на стадии декомпенсации. Повышение концентрации ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови всех пациентов, при этом значимых изменений содержания ТИМП-2 не обнаружено. На стадии декомпенсации снижение активности ММП сопровождалось снижением содержания инсулина, С-пептида и соответствующим повышением уровня проинсулина. Между концентрациями ТИМП-1 и инсулина у пациентов в стадии декомпенсации СД-2 найдена обратная корреляционная связь. Предполагается, что активность ММП-2 и -7 по сравнению с их ингибиторами образует более сильные корреляционные связи с параметрами углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, матриксные металлопротеиназы-2 и -7, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ-1 и -2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность проректору по научной работе Новосибирского государственного университета д.м.н., профессору Т.И. Поспеловой, ректору Новосибирского государственного университета д.м.н., профессору И.О. Маринкину за поддержку данного исследования.

Автор для переписки: Зубова А.В., e-mail: annaf07@list.ru

Для цитирования: Зубова А.В., Колпаков А.Р., Русских Г.С., Потеряева О.Н. Активность матриксных металлопротеиназ и концентрация их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от стадии компенсации заболевания. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6): 61–67. doi: 10.18699/SSMJ20210607

The activity of matrix metalloproteinases and the concentration of their tissue inhibitors in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the stage of compensation of the disease

A.V. Zubova¹, A.R. Kolpakov^{1,2}, G.S. Russkikh², O.N. Poteryaeva²

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

² Research Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2

Abstract

The aim of the study was to test the hypothesis on the possible reason for the decrease in the activity of matrix metalloproteinases (MMPs) as a consequence of the high concentration of their tissue inhibitors (TIMPs) in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Material and methods.** In the experimental part of the article, we used the blood serum of patients under observation in the clinic of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine. According to the content of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) in blood serum, the patients were divided into 3 groups: at the stage of compensation (6.0–6.5 % HbA_{1c}), at the stage of subcompensation (6.6–7.0 % HbA_{1c}) and decompensation (> 7.0 % HbA_{1c}). The activity of MMPs 2 and 7 in blood serum samples was measured by a fluorimetric method using a fluorescent substrate specific for these MMPs. The concentration of TIMP-1 (inhibitor of all non-membrane-bound MMPs) and TIMP-2 (active against MMP-2 and -7) in blood serum were determined by enzyme immunoassay. **Results and discussion.** In patients with T2DM, the MMP-2 and -7 activities decreased, more pronouncedly at the stage of decompensation. An increase in the concentration of TIMP-1 was observed in the serum of all patients, while no significant changes in the content of TIMP-2 were found. At the stage of decompensation, a decrease in MMP activity was accompanied by a decrease in the content of insulin, C-peptide and a corresponding increase in the level of proinsulin. An inverse correlation was found between the concentrations of TIMP-1 and insulin in patients at the stage of decompensation of T2DM. It is assumed that the activity of MMP-2 and -7, in comparison with their inhibitors, forms stronger correlations with the parameters of carbohydrate metabolism.

Key words: type 2 diabetes mellitus, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-2 and -7, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and -2.

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

Acknowledgments. The authors are grateful to the Vice-Rector for Scientific Work of the Novosibirsk State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor T.I. Pospelova, to the rector of Novosibirsk State Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor I.O. Marinkin for supporting this study

Correspondence author: Zubova A.V., e-mail: annaf07@list.ru

Citation: Zubova A.V., Kolpakov A.R., Russkikh G.S., Poteryaeva O.N. The activity of matrix metalloproteinases and the concentration of their tissue inhibitors in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on the stage of compensation of the disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):61–67. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210607

Введение

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство внеклеточных протеиназ. Своё название они получили за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса, в активном центре содержат ионы цинка [1]. В настоящее время в литературе описано около 30 ММП, функционирующих в организме человека [2]. Существует также биологический

механизм, ограничивающий их активность: клетки стромы секретируют специфические тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), которые могут блокировать разрушение внеклеточного матрикса. ТИМП представляют собой белки небольшого размера (21 до 29 кДа), связывающие ММП в стехиометрическом соотношении 1:1. У позвоночных идентифицированы четыре ТИМП (ТИМП-1, -2, -3 и -4), и их экспрессия регулируется в ходе развития и ремоделирования ткани [3].

ММП и их ингибиторы выполняют важную роль в процессе формирования и функционирования островков Лангерганса, регулируя в них рост сосудистой системы [4]. В патологических условиях, связанных с несбалансированной активностью ММП, изменения концентрации ТИМП считаются важным фактором, так как напрямую влияют на активность ММП [5].

Ранее в НИИ биохимии ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины на этапе исследования роли ММП-2, -7 в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД-2) установлено, что у 72 % больных снижается активность ферментов, значительно уменьшается концентрация С-пептида и повышается содержание проинсулина. На основании этого высказано предположение, что ММП-2 и ММП-7 участвуют в деградации прогормона (молекулярная масса 11,5 кДа) и отщеплении С-пептида от прогормона с образованием молекулы инсулина (6 кДа) [6]. Одной из возможных причин снижения их активности может быть повышенная концентрация ингибитора ТИМП в сыворотке крови больных. Для проверки данной гипотезы в настоящем исследовании изучено содержание ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных СД-2. ТИМП-1 был выбран как ингибитор всех не мембранно-связанных ММП, а ТИМП-2 – как фермент, активный в отношении ММП-2 и -7 [7].

Цель исследования – определить наличие связи между изменением активности ММП-2, -7 и концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных СД-2 на различных стадиях компенсации заболевания, установить зависимость между содержанием ТИМП-1 и ТИМП-2 и основными показателями углеводного обмена (уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулина).

Материал и методы

Исследование выполнено с использованием сыворотки крови больных, находящихся под наблюдением в клинике ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (78 человек, из них 33 мужчины и 45 женщин, средний возраст $63,0 \pm 4,3$ года). Диагноз СД-2 поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету 1999 года. По содержанию HbA_{1c} в сыворотке крови, взятой натощак, пациенты были разделены на три группы: в стадии компенсации ($6,0\text{--}6,5\%$ HbA_{1c}), субкомпенсации ($6,6\text{--}7,0\%$ HbA_{1c}) и декомпенсации ($>7,0\%$ HbA_{1c}). Обследование выполнялось при поступлении боль-

ных в стационар до начала регулярного приема противодиабетических препаратов. В качестве контрольных значений использовались показатели крови здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с больными СД-2. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека, после подписания пациентами информированного согласия, одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 70 от 18 декабря 2014 г.).

Показатели углеводного обмена (содержание глюкозы, инсулина, HbA_{1c}) определяли на автоанализаторе Konelab 30i (Thermo Fisher Scientific, США), активность ММП-2 и -7 – флуориметрическим методом с использованием специфического для этих ММП флуоресцентного субстрата MCA-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH₂ (MCA – (7-метоксикумарин-4-ил)ацетил, DPA – N-3-(2,4-динитрофенил)-L- α,β -диаминопропионил) (MP Biomedicals, США) [8]. В связи с тем что данный субстрат позволяет определять суммарную активность ММП (преимущественно ММП-2 и -7), не требуется добавления специфических ингибиторов для их подавления. Измерение проводили на спектрофлуориметре RF-5301 PC (Shimadzu, Япония), поглощение при $\lambda = 325$ нм, эмиссия при $\lambda = 393$ нм. Активность выражали в мкмоль субстрата/л в час.

Концентрацию ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови определяли «сэндвич»-методом с использованием наборов для твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (Thermo Fisher Scientific и Bio-Techne (США) соответственно), содержание С-пептида – методом конкурентного связывания с применением набора для твердофазного ИФА (DRG, США). Фотометрию проводили при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре Stat Fax 2100 (Awareness Technology Inc., США). Рассчитывали соотношение «проинсулин:ММП», где «проинсулин» – концентрация проинсулина (ИФА, BioVender, Чехия), «ММП» – активность ММП-2, -7 [9]. Для оценки общей периферической инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR [10]:

$$\text{НОМА-IR} = [\text{инсулин (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)}] / 22,5.$$

Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для нормально распределенных признаков вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку (SEM), представляли в виде $M \pm SEM$. Для оценки различий нормально распределенных признаков применяли параметрический критерий Стьюдента и считали различия значимыми при $p < 0,05$. В слу-

чае непараметрического распределения значений вычисляли медиану (Me), нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили и представляли в виде Me [Q1; Q3], статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с расчетом коэффициента ранговой корреляции по Спирмену [11].

Результаты и их обсуждение

В сыворотке крови больных СД-2 обнаружено значительное снижение активности ММП, максимальное – у пациентов в стадии декомпенсации (в 2,7 раза по сравнению с контрольной группой (здоровые) и в 1,6 раза по сравнению с группой в стадии компенсации) (таблица). У больных в стадиях компенсированного и субкомпенсированного СД-2 концентрация проинсулина сохранялась в пределах нормальных значений (см. таблицу), а в стадии декомпенсации содержание проинсулина было в 2,5 и 2,9 раза больше, чем в стадиях субкомпенсации и компенсации соответственно. В данной группе больных был повышен уровень

глюкозы (в 1,7 раза) по сравнению со стадией субкомпенсации. В стадии декомпенсации наряду с возрастанием содержания HbA_{1C} и глюкозы происходило выраженное увеличение концентрации проинсулина, в то время как активность ММП-2, -7, содержание инсулина и С-пептида резко снижались. В результате значение отношения активности ММП-2, -7 к концентрации проинсулина на стадии декомпенсации СД было в 4 раза меньше, чем на стадиях компенсации и субкомпенсации (см. таблицу).

Индекс НОМА-IR у больных превышал контрольные значения (см. таблицу). В группе III он был меньше, чем в группе II (в 1,8 раза), так же как концентрация инсулина (в 1,95 раза), что свидетельствует о снижении компенсаторной функции поджелудочной железы по выработке инсулина в ответ на длительную гипергликемию. Обращает на себя внимание как значительное повышение содержания инсулина у больных I и II групп по сравнению с контролем, так и его существенное снижение в группе III относительно пациентов в

Основные показатели углеводного обмена, суммарная активность ММП-2 и -7, содержание ТИМП в сыворотке крови больных в зависимости от стадии компенсации СД-2

The main indicators of carbohydrate metabolism, total activity of MMP-2 and -7, TIMP content in blood serum of patients, depending on the stage of compensation of type 2 diabetes

Показатель	Здоровые доноры, n = 25	Стадии компенсации СД 2 типа		
		I группа, n = 26	II группа, n = 11	III группа, n = 41
Содержание HbA _{1C} , %	4,01 ± 0,82	6,01 ± 0,16 [^]	6,71 ± 0,10 ^{^^}	9,02 ± 0,76 ^{^^,*,#}
Содержание глюкозы натощак, ммоль/л	4,20 ± 0,41	5,80 ± 0,20 [^]	7,50 ± 0,40 ^{^^,*}	10,00 ± 1,20 ^{*,#}
Содержание инсулина, мкЕд/мл	5,91 ± 0,60	25,38 ± 5,07 ^{^^}	34,69 ± 5,46 ^{^^,*}	17,76 ± 2,49 ^{^^,*,##}
Содержание С-пептида, нг/мл	0,71 ± 0,08	2,51 ± 0,36 ^{^^}	2,01 ± 0,56 ^{^^}	1,80 ± 0,32 ^{*,^^}
Содержание проинсулина, пмоль/л	2,56 ± 0,23	2,91 ± 0,62	2,51 ± 0,58	7,32 ± 1,92 ^{^^,*,##}
НОМА-IR	1,81 ± 0,80	6,65 ± 1,48 ^{^^}	13,37 ± 2,59 ^{^^, **}	7,23 ± 1,24 ^{^^,*,##}
Активность ММП-2, -7, мкмоль МСА/л в час	258,3 ± 12,1	152,5 ± 34,6 ^{^^}	119,9 ± 46,2 ^{^^,*}	93,0 ± 21,8 ^{^^,*,#}
Отношение содержания проинсулина к активности ММП-2, -7	1:100	1:52 [^]	1:48 [^]	1:12 ^{^^,*,#}
Содержание ТИМП-1, нг/мл	n = 10 99,60 [96,78; 103,75]	n = 24 277,50 [224,63; 375,00] ^{^^}	n = 10 247,50 [232,50; 277,50] ^{^^}	n = 38 296,25 [256,88; 375,00] ^{^^}
Содержание ТИМП-2, нг/мл	n = 10 62,00 [26,13; 104,40]	n = 24 75,00 [64,38; 122,5]	n = 10 77,50 [72,50; 85,00]	n = 38 82,50 [61,88; 120,00]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей I группы (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$), II группы (# – при $p < 0,05$, ## – при $p < 0,01$) и группы контроля (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$).

стадии компенсации и субкомпенсации. Одновременно в этой группе было повышено содержание проинсулина, а концентрация С-пептида – снижена по сравнению со стадией компенсации (на 28 %).

Расчет отношения концентрации проинсулина к активности ММП-2 и -7 показал, что на стадиях компенсации и субкомпенсации СД-2 оно составляло около 1:50, в то время как на стадии декомпенсации – 1:12. Обнаружена обратная корреляция между активностью ММП-2, -7 и содержанием проинсулина ($r = -0,800$, $p < 0,05$), HbA_{1c} ($r = -0,348$, $p < 0,05$) и инсулина ($r = -0,329$, $p < 0,05$) у больных СД-2 на стадии декомпенсации. Зависимости между уровнем глюкозы и активностью ММП-2, -7 не выявлено ($r = -0,008$, $p > 0,05$).

Ранее нами высказано предположение, что ММП участвуют в деградации препроинсулина и проинсулина с образованием молекулы активного инсулина [12]. Таким образом, выявленное снижение активности ММП-2, -7 у больных СД-2 может являться показателем ухудшения течения диабета и развития стадии декомпенсации. Снижение протеолитической активности ММП способствует избыточному отложению белков внеклеточного матрикса, утолщению базальных мембран, облитерации капилляров, что ведет к диабетическим сосудистым нарушениям [13]. Практическая значимость этого блока исследования заключается в том, что концентрация проинсулина и С-пептида, их соотношение с активностью ММП-2, -7 может являться важным диагностическим критерием, который позволяет судить о степени декомпенсации диабета и развитии его осложнений.

Поскольку активность ММП зависит от их ингибиторов, было проведено определение концентрации ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови 72 больных (см. таблицу). Статистически значимое повышение содержания ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови пациентов на всех стадиях компенсации СД-2, в отличие от ММП, активность которых снижалась только в стадии декомпенсации. По концентрации ТИМП-2 группы значимо не различались (см. таблицу).

Несмотря на то что в сыворотке крови больных в стадии декомпенсации СД-2 концентрация ингибитора ТИМП-1 была существенно меньше, а активность ММП-2, -7 больше, чем у лиц контрольной группы, значимая корреляционная связь между показателями не выявлена ($r = -0,078$, $p > 0,05$). В то же время при анализе зависимостей между содержанием ТИМП-1 и ТИМП-2 и показателями углеводного обмена у пациентов

III группы обнаружена корреляция между концентрациями ТИМП-1 и инсулина ($r = -0,328$, $p < 0,05$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что у больных СД-2 происходит снижение активности ММП-2 и -7, наиболее выраженное на стадии декомпенсации. Повышение концентрации ТИМП-1 наблюдалось в сыворотке крови всех пациентов, при этом значимых изменений содержания ТИМП-2 не обнаружено. На стадии декомпенсации снижение активности ММП сопровождалось снижением содержания инсулина, С-пептида и соответствующим повышением уровня проинсулина. Между концентрациями ТИМП-1 и инсулина у пациентов в стадии декомпенсации СД-2 найдена обратная корреляционная связь.

Из этого следует, что какие-то другие активные соединения в большей степени также могут влиять на снижение активности ММП-2, -7. Возможно, в условиях гипергликемии происходит неферментативное гликозилирование ТИМП-1 и ТИМП-2, как это характерно для белковых структур [14]. Процесс гликирования модифицирует белки и изменяет их биомеханические и биохимические свойства [15–17]. Учитывая обнаруженные корреляционные связи, их силу, можно сделать вывод, что активность ММП-2 и -7 по сравнению с концентрацией их ингибиторов образует более сильные корреляционные связи с параметрами углеводного обмена. Поэтому можно предположить, что одним из механизмов изменения активности ММП и их тканевых ингибиторов является процесс гликирования [18]. Так, хорошо известно, что гликирование белков, наблюдаемое у больных сахарным диабетом, приводит к изменению их свойств [14], это касается и ММП [19, 20]. Однако проблема взаимоотношений между ММП и их ингибиторами до сих пор остается малоизученной и требует дальнейшего изучения [18, 21].

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ» и «Современные оптические исследования» ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины, поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-691).

Список литературы / References

1. Kadoglou N.P., Liapis C.D. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis, surveillance and treatment of abdominal aortic aneu-

rysms. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004;20(4):419–432. doi: 10.1185/030079904125003143

2. Fernandez-Patron C, Kassiri Z, Leung D. Modulation of systemic metabolism by MMP-2: from MMP-2 deficiency in mice to MMP-2 deficiency in patients. *Compr. Physiol.* 2016;6(4):1935–1949. doi: 10.1002/cphy.c160010

3. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* 2006;69(3):562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.12.002

4. Manello F, Medda V. Nuclear localization of matrix metalloproteinases. *Prog. Histochem. Cytochem.* 2012;47:27–58. doi: 10.1016/j.proghi.2011.12.002

5. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003;92:827–839. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D

6. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Анализ активности матричных металлопротеиназ и α -1 протеиназного ингибитора в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2011;152(11):509–510.

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Analysis of serum activities of matrix metalloproteinases and α 1-proteinase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2011;152(11):578–579. [In Russian]. doi: 10.1007/s10517-012-1579-x

7. Hrabí A., Socha J.K., Sechman A. Involvement of matrix metalloproteinases (MMP-2, -7, -9) and their tissue inhibitors (TIMP-2, -3) in the regression of chicken postovulatory follicles. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2018;260:32–40. doi: 10.1016/j.ygcen.2018.02.008

8. Nagase H, Karamanos N. Metalloproteinases in health and disease: challenges and the future prospects. *FEBS J.* 2011;278(1):1. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07917.x

9. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Zubova A.V., Gevorgyan M.M. Проинсулин – диагностический биохимический маркер декомпенсированного сахарного диабета 2-го типа. *Клин. лаб. диагност.* 2017;62(5):278–282. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Zubova A.V., Gevorgyan M.M. Proinsulin is a diagnostic biochemical marker of type 2 decompensated diabetes mellitus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2017;62(5):278–282. [In Russian]. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-5-278-282

10. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1487–1495. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

Glantz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. [In Russian].

12. Потеряева О.Н., Русских Г.С., Панин Л.Е. Влияние липопротеинов высокой плотности на продукцию инсулина островками Лангерганса поджелудочной железы крыс и активность в них матричных металлопротеаз. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2011;5:78.

Poteryaeva O.N., Russkikh G.S., Panin L.E. Influence of high density lipoproteins on insulin production by islets of Langerhans of the rat pancreas and the activity of matrix metalloproteinases in them. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research.* 2011;5:78. [In Russian].

13. Jazet I.M., Pijl H., Meinders A.E. Adipose tissue as an endocrine organ: impact on insulin resistance. *Neth. J. Med.* 2003;61(6):194–212.

14. Вельков В.В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и в оценке рисков его осложнений. *Клин.-лаб. консилиум.* 2008;4(23):32–45.

Velkov V.V. Glycosylated hemoglobin in the diagnosis of diabetes mellitus and in the assessment of the risks of its complications. *Kliniko-laboratornyy konsilium = Clinical and Laboratory Consultation.* 2008;4(23):32–45. [In Russian].

15. Żurawska-Płaksej E., Rorbach-Dolata A., Wiglusz K., Piwowar A. The effect of glycation on bovine serum albumin conformation and ligand binding properties with regard to gliclazide. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* 2018;189:625–633. doi: 10.1016/j.saa.2017.08.071

16. Kuzan A., Michel O., Gamian A. Glycation of matrix proteins in the artery inhibits migration of smooth muscle cells from the media to the intima. *Folia Biol. (Praha).* 2017;63(3):105–114.

17. Peeters S.A., Engelen L., Buijs J., Theilade S., Rossing P., Schalkwijk C.G., Stehouwer C.D.A. Associations between advanced glycation endproducts and matrix metalloproteinases and its inhibitor in individuals with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications.* 2018;32(3):325–329. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2017.12.011

18. Zhou P., Yang C., Zhang S., Ke Z.-X., Chen D.-X., Li Y.-Q., Li Q. The imbalance of MMP-2/TIMP-2 and MMP-9/TIMP-1 contributes to collagen deposition disorder in diabetic non-injured skin. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021;12:734485. doi: 10.3389/fendo.2021.734485

19. Derosa G., Cicero A.F.G., Scalise F., Avanzini M.A., Tinelli C., Piccinni M.N., Peros E., Geroldi D., Fogari E., D'Angelo A. Metalloproteinase-2 and -9 in diabetic and nondiabetic subjects during acute coronary syndromes. *Endothelium.* 2007;14(1):45–51. doi: 10.1080/10623320601177064

20. Kostov K., Blazhev A. Use of glycated hemoglobin (A1c) as a biomarker for vascular risk in type 2

diabetes: its relationship with matrix metalloproteinases-2, -9 and the metabolism of collagen IV and elastin. *Medicina*. 2020;56(5):231. doi: 10.3390/medicina56050231

21. Kadoglou N.P., Daskalopoulou S.S., Perrea D., Liapis C.D. Matrix metalloproteinases and diabetic vascular complications. *Angiology*. 2005;56(2):173–189. doi: 10.1177/000331970505600208

Сведения об авторах:

Анна Владимировна Зубова, к.б.н., ORCID: 0000-0001-5762-957X, e-mail: annaf07@list.ru

Аркадий Ростиславович Колпаков, д.м.н., проф, e-mail: kolpakov2@yandex.ru

Галина Сергеевна Русских, к.б.н., ORCID: 0000-0003-0777-0924, e-mail: russkikh_g@ soram.n.ru

Ольга Николаевна Потеряева, д.м.н., ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_poteryaeva@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Zubova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5762-957X, e-mail: annaf07@list.ru

Arkady R. Kolpakov, doctor of medical sciences, professor, e-mail: kolpakov2@yandex.ru

Galina S. Russkikh, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-0777-0924, e-mail: russkikh_g@ soram.n.ru

Olga N. Poteryaeva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0003-1068-2431, e-mail: olga_poteryaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 12.11.2021

После доработки 18.11.2021

Принята к публикации 23.11.2021

Received 12.11.2021

Revision received 18.11.2021

Accepted 23.11.2021