

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И СИСТЕМА ПРОТЕОЛИЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Д.А. Дьяков*, О.Е. Акбашева

Сибирский государственный медицинский университет, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. В установлении диагноза сахарный диабет 2 типа наблюдается тенденция к многократному увеличению с каждым годом, что является проблемой здравоохранения. Распространенность сахарного диабета с каждым годом неуклонно растет. Сегодня сахарный диабет является лидером по распространенности неинфекционных заболеваний после онкологических заболеваний, сердечно-сосудистых патологий, нередко приводя к инвалидизации и летальным исходам. Универсальными реакциями организма на патологический процесс являются оксидативный стресс с окислительной модификацией белков-ферментов и активация перекисного окисления липидов, что приводит к неконтролируемой активации протеиназ поджелудочной железы в условиях развития сахарного диабета и его осложнений. Предрасполагающим фактором активации протеиназ может быть нарушение функционирования α_1 -протеиназного ингибитора (серпина) из-за окисления метионина в активном центре и снижения его способности ограничивать активность протеиназ.

ЦЕЛЬ. Изучить взаимосвязь оксидативного стресса и системы «протеиназы-ингибиторы» при сахарном диабете 2 типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и контрольной группы (практически здоровые лица). У всех обследуемых в плазме крови спектрофотометрическим методом определялись активность эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, α_1 -протеиназного ингибитора, содержание битирозина как показателя окислительной модификации белков и состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ): концентрация ТБК-активных продуктов и активность антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, каталазы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Показано, что при сахарном диабете 2 типа в 2,34 раза повышается содержание ТБК-активных продуктов (показатель ПОЛ) и в 7 раз возрастает концентрация битирозина — показателя окислительной модификации белков, которая находилась в отрицательной зависимости от активности α_1 -протеиназного ингибитора (-0,79; $p=0,03$). Снижение активности α_1 -протеиназного ингибитора сопровождалось возрастанием активности эластазо- и трипсиноподобных протеиназ в 1,2 и 2,3 раза соответственно по сравнению с практически здоровыми лицами. Активность антиоксидантных ферментов, супероксиддисмутазы и каталазы, возрастала соответственно в 8,2 и 6,4 раза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Увеличение оксидативного стресса и окислительной модификации белков сопровождается снижением активности α_1 -протеиназного ингибитора и возрастанием активности эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, а также антиоксидантных ферментов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; α_1 -протеиназный ингибитор, оксидативный стресс, окислительная модификация белков

OXIDATIVE STRESS AND PROTEOLYSIS SYSTEM IN TYPE 2 DIABETES

© Denis A. Dyakov*, Olga E. Akbasheva

Siberian state medical University, Tomsk, Russia

BACKGROUND: In establishing the diagnosis — type 2 diabetes, there is a trend of multiple increases every year, which is a health issue. According to the state register, the statistics of patients with diabetes in Russia is about 17% of the total population of the country. The prevalence of diabetes is steadily increasing every year. Today, diabetes mellitus is the leader among the prevalence of non-communicable diseases after cancer, cardiovascular diseases, often leading to disability and death.

AIM: To study the relationship between oxidative stress and the «proteinase-inhibitor» system in diabetes mellitus 2.

MATERIALS AND METHODS: An observational single-center single-stage sample study was conducted with the participation of patients with type 2 diabetes mellitus and a control group (practically healthy individuals). The activity of elastase-, trypsin-like proteinases, α_1 -proteinase inhibitor, the content of bityrosine as an indicator of oxidative modification of proteins and the state of lipid peroxidation were determined by spectrophotometric method in all subjects in blood plasma: the concentrations of TBK-active products and antioxidants—the activity of superoxide dismutase, catalase.

RESULTS: It was shown that in type 2 diabetes mellitus, the content of TBA of active products (an indicator of lipid peroxidation) increases by 2.34 times and the concentration of bityrosine — an indicator of oxidative modification of proteins, which was negatively dependent on the activity of a proteinase inhibitor (-0.79 , $p=0.03$) increases by 7 times. A decrease in the activity of the proteinase inhibitor (by 23%) was accompanied by an increase in the activity of elastase — and trypsin-like proteinases, respectively, by 1.2 and 2.3 times, compared with practically healthy individuals. The activity of antioxidant enzymes, superoxide dismutase and catalase increased by 8.2 and 6.4 times, respectively.

CONCLUSION: An increase in oxidative stress and oxidative modification of proteins is accompanied by a decrease in the activity of the proteinase inhibitor and an increase in the activity of elastase-, trypsin-like proteinases, as well as antioxidant enzymes.

KEYWORDS: diabetes; proteinase inhibitor; oxidativstress; oxidative modification of proteins

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — хроническое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии, спровоцированное инсулинорезистентностью, а также секреторной дисфункцией β -клеток поджелудочной железы. По данным Регистра пациентов с сахарным диабетом, за 2017 г. в России зарегистрировано 4,5 млн человек, из них 94% имеют СД2 [1].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе сосудистых дисфункций при диабете, включают дисбаланс ингибиторного звена, повышенную выработку активных форм кислорода и протромботических факторов, что создает провоспалительный/тромботический потенциал для атеросклеротического поражения сосудов и развития сердечно-сосудистых осложнений [2, 3].

Окислительный стресс — это стремительное усиление окислительных процессов в организме при ограниченном функционировании антиоксидантной системы. Избыточная продукция гидроперекисей угнетает транспорт электронов по дыхательной цепи митохондрий и β -окисление жирных кислот.

Супероксиддисмутаза (СОД, КФ 1.15.1.1) является главным антиоксидантным ферментом «первой линии защиты» клеток и тканей, который нейтрализует супероксидный анион — радикал кислорода с помощью реакции дисмутации. Известно, что СОД способствует эпителиально-мезенхимному переходу раковых клеток поджелудочной железы посредством активации пути $H_2O_2/ERK/NF-\kappa B$, повышению инвазивной и миграционной активности рака поджелудочной железы [4].

Еще одним ферментом первого звена внутриклеточной защиты от активных форм кислорода является каталаза (КФ 1.11.1.6). Каталаза осуществляет гетеролитическое расщепление O—O-связи в перекиси водорода. Увеличение уровня маркеров окислительного стресса было обнаружено при раке поджелудочной железы и хронических панкреатитах. Образование активных форм кислорода, повреждающих липиды и белки, является общепризнанным фактом при развитии многих заболеваний [5, 6].

В условиях окислительного стресса возрастает концентрация битиросина — одного из маркеров окислительной модификации белков. Под действием активных форм кислорода образовавшиеся фенокси-радикалы димеризуются с образованием битиросинов, что приводит к образованию белковых сшивков.

Активность эластазо- и трипсиноподобных протеиназ регулируется $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором ($\alpha 1$ -ПИ). $\alpha 1$ -ПИ относят к белкам «острой фазы», данная функция подтверждается резким увеличением активности ингибитора при неспецифической реакции воспали-

ния, что направлено на торможение избыточного протеолиза. Данный ингибитор обладает широким спектром действия и обеспечивает 90–92% общей антипротеазной активности плазмы крови. $\alpha 1$ -ПИ угнетает активность трипсина, эластазы, химотрипсина и других сериновых ферментов, инактивирует окислительные свойства нейтрофилов, тем самым проявляя свою противовоспалительную и иммуномодулирующую функции [7–10]. В активном центре $\alpha 1$ -ПИ находится метионин, окисление которого под действием активных форм кислорода приводит к инактивации ингибитора. Однако окисленный $\alpha 1$ -ПИ способен напрямую взаимодействовать с клетками, высвобождая хемокины IL-8 и MCP-1, которые, в свою очередь, привлекают макрофаги и нейтрофилы, потенцируя реакции воспаления [11]. Таким образом, повреждение активного центра в молекуле $\alpha 1$ -ПИ в процессе оксидативного стресса приводит к неконтролируемому росту активности протеолитических ферментов.

Сериновые протеиназы синтезируются в ацинарных клетках поджелудочной железы — трипсин (КФ 3.4.21.4), химотрипсина А и В (КФ 3.4.21.1), химотрипсин С (КФ 3.4.21.2). Сравнительно недавно для трипсина открыты и внутриклеточные эффекты: стимулирование пролиферации и дифференцировки клеток, ангиогенеза, неопластической трансформации клеток [12]. Эти эффекты опосредуются специфическими протеиназо-активируемыми рецепторами (PARs). Увеличение активности трипсиноподобных протеиназ выявлено при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: панкреатите, панкреонекрозе, гастритах, колитах, гепатитах [13].

Панкреатическая экзокринная недостаточность — частое явление при диабете 1 и 2 типа, проявляется межацинарным фиброзом от слабого до выраженного, скудным воспалительным инфильтратом, изменением протоков поджелудочной железы и гиалинизацией артерий [14].

Маркером воспаления является нейтрофильная эластаза (КФ 3.4.21.37), активность которой возрастает в очаге повреждения ткани. Значение эластазы в воспалении связано с гидролизом поврежденных структур: эластина, протеогликанов, адгезивных белков соединительной ткани. В поджелудочной железе присутствует панкреатическая эластаза (КФ 3.4.21.36), гликопротеин с молекулярной массой, равной 28 000 Да, активируемый трипсином [15].

Активация трипсином рецепторов, активируемых протеиназами-2 (PAR2), при СД2 приводит к микрососудистым осложнениям, таким как диабетическая нефропатия, гломерулосклероз и др. Активация рецепторов, активируемых протеиназами-1 (PAR1), стимулирует ангиогенез при пролиферативной диабетической ретинопатии [16].



Рисунок 1. Дизайн исследования.

Дефицит ингибиторов протеиназ в плазме крови больных СД2 может сопровождаться более тяжелым течением заболевания с поражением большего количества β -клеток поджелудочной железы [7].

Таким образом, роль и механизм повреждения α_1 -протеиназного ингибитора, а в дальнейшем рост активности протеолитических ферментов в комплексе с показателями оксидативного стресса недостаточно изучены при СД2.

ЦЕЛЬ

Изучить процессы оксидативного стресса и активность системы «протеиназы-ингибиторы» при СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование плазмы крови пациентов с СД2 и контрольной группы (практически здоровые лица). У всех обследуемых в плазме крови спектрофотометрическим методом определялась активность эластазо-, трипсиноподобных протеиназ, содержание α_1 -протеиназного ингибитора, активность СОД, каталазы, содержание ТБК-активных продуктов и битиروزина.

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование с участием пациентов с СД2 и контрольной группы (практически здоровые лица) (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения в группу больных СД2: диагноз СД2, который был впервые поставлен в возрасте 30 лет или старше.

Условия проведения

Набор пациентов проводился в условиях стационара на базе факультетских и госпитальных клиник ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск. Определение изучаемых показателей производилось на кафедре биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск.

Продолжительность исследования

Взятие материала для исследования производилось при поступлении в клиники одномоментно. Контрольную группу (практически здоровые лица) составили лица, проходившие диспансеризацию без диагноза СД2.

Описание медицинского вмешательства

Производилось взятие крови из локтевой вены с дальнейшим получением плазмы крови при помощи центрифугирования. Пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Основной исход исследования

Данный вид инвазивного медицинского вмешательства является безопасным и является экономически приемлемым, т.к. взятие крови производится по показаниям госпитализации пациента, а также входит в обязательную процедуру прохождения плановой диспансеризации с дальнейшим определением биохимических показателей согласно половозрастной категории пациента.

Анализ в подгруппах

Группа пациентов с диагнозом СД2: средний возраст: мужчины — 48±5 лет (n=12), женщины — 52±6 лет (n=20).

Контрольная группа (практически здоровые лица): средний возраст: мужчины — 35±2 года (n=15), женщины — 34±1 год (n=15).

Методы регистрации исходов

В работе были использованы спектрофотометрические методы определения активности протеиназ по гидролизу синтетических субстратов.

Активность трипсиноподобных протеиназ определяли по гидролизу N-бензоил-L-аргинин-этилового эфира (БАЭЭ) по увеличению оптической плотности при 253 нм. Активность трипсиноподобных протеиназ выражали в нмоль гидролизованного БАЭЭ в 1 мин на 1 мл биологической жидкости. Активность эластазоподобных протеиназ измеряли по скорости гидролиза p-нитрофенилового эфира N-бутилоксикарбонил-L-аланина (БАНЭ) при 347,5 нм и рассчитывали в нмоль гидролизованного БАНЭ в 1 мин на 1 мл биологического материала. Активность α₁-протеиназного ингибитора определяли по торможению БАЭЭ-эстеразной активности трипсина и выражали в условных ингибиторных единицах на 1 мл плазмы крови (ИЕ/мл). 1 ИЕ соответствует торможению гидролиза 1 мкмоль БАЭЭ [8].

Измерение содержания ТБК-активных продуктов проводили по реакции с тиобарбитуровой кислотой при длине волны 540 нм в мкмоль/мл [5]. Активность СОД оценивали по торможению реакции окисления раствора адреналина с рН=10,2 при 480 нм. За единицу активности СОД принимали количество фермента, вызывающего 50% торможение окисления адреналина. Активность каталазы (КФ 1.11.1.6) определяли по торможению распада перекиси водорода, по образованию окрашенного комплекса с молибдатом аммония при 410 нм и рассчитыва-

ли мкмоль/минхг белка [5]. Концентрацию битиروزина измеряли по интенсивности флюоресценции (в условных единицах — усл. ед.) при длине волны 415 нм, длина волны возбуждения — 325 нм. Измерялась флюоресценция на спектрофлуориметре «Флюорат 02-АБЛФ-Т», Россия. Регистрация оптической плотности исследуемых показателей производилась на спектрофотометре «СФ-2000», Россия.

Статистический анализ

Для оценки полученных данных, их сравнения и выявления статистически значимых различий между группами были использованы электронные таблицы Excel 2016 и пакет прикладных программ STATISTICA 23.0. Проверка на нормальность распределения производилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Далее проводилось сравнение с контрольной группой при помощи непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с применением ранговой корреляции Спирмена.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено ЛЭК Сибирского государственного медицинского университета (протокол №6 от 19.04.2020). Все испытуемые, включенные в исследование, подписывали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Объекты (участники) исследования**

Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. Более 30% обследованных пациентов с СД2 имели гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, ретинопатию (табл. 1).

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика исследуемых групп

| | Практически здоровые лица n=30 | СД2 n=30 | p |
|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------|------|
| Демографические признаки | | | |
| Пол, чел. | М | 15 | 10 |
| | Ж | 15 | 20 |
| Возраст, лет | М | 35±2 | 48±5 |
| | Ж | 34±1 | 52±6 |
| Сопутствующие заболевания | | | |
| Гипертоническая болезнь | } ,n | 4 | 11 |
| Атеросклероз | | 2 | 3 |
| Нефропатия | | 0 | 10 |
| Ишемическая болезнь сердца | | 2 | 2 |
| Хроническая сердечная недостаточность | | 1 | 10 |
| Дислипидемия | | 3 | 10 |
| Хроническая болезнь почек | | 0 | 8 |
| Хронический пиелонефрит | | 0 | 4 |
| Ретинопатия | 0 | 12 | |

Основные результаты исследования

Активность трипсиноподобных протеиназ при СД2 возросла в 2,3 раза ($p < 0,05$). Активность эластазоподобных протеиназ увеличилась в 1,2 раза. Активность α_1 -протеиназного ингибитора снизилась на 23% по отношению к контрольной группе (табл. 2).

Активность СОД у пациентов с СД2 увеличилась в 8,2 раза, каталазы — в 6,4 раза. Содержание ТБК-активных продуктов в плазме крови возросло в 2,34 раза, а битирозина — в 7 раз по отношению к контрольной группе

(табл. 3). Следует отметить, что среди двух универсальных реакций организма, к которым относятся активация ПОЛ и окислительная модификация белков, преимуществом с более выраженным изменением характеризуется окислительная модификация белков по сравнению с содержанием ТБК-активных продуктов.

Между активностью эластазо- и трипсиноподобных протеиназ выявлена прямая корреляционная зависимость (табл. 4). Отслеживается положительная корреляция между активностью эластазоподобных протеиназ и показателем

Таблица 2. Активность α_1 -протеиназного ингибитора и протеиназ в плазме крови больных сахарным диабетом 2 типа и практически здоровых лиц, Me (Q_1 – Q_3)

| Показатель | Контроль | СД | p |
|--|----------------------|-----------------------|------------------|
| | n=30 | n=30 | |
| | 1 | 2 | |
| α_1 -Протеиназный ингибитор, ИЕ/мл | 30,0 (24,6–37,2) | 23,1 (20,8–42,4) | $P_{1-2}=0,025$ |
| Трипсиноподобные протеиназы, нмоль БАЭЭ*/мин×мл | 63,2 (44,9–68,8) | 142,3 (79,3–167,1) | $P_{1-2}=0,0012$ |
| Эластазоподобные протеиназы, нмоль БАНЭ**/мин×мл | 68,4 (50,3–90,25) | 79,8 (69,5–100,1) | $P_{1-2}=0,025$ |

*N-бензоил-L-аргинин-этиловый эфир

** N-бутилоксикарбонил L-аланина-нитрофениловый эфир

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов и содержание битирозина в плазме крови больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, Me (Q_1 – Q_3)

| Показатель | Контроль | СД | p |
|----------------------------------|---|--|------------------|
| | n=30 | n=30 | |
| | 1 | 2 | |
| ТБК-активные продукты, мкмоль/мл | 3,1 (2,25–3,5) | 7,25 (0,9–9,1) | $P_{1-2}=0,0019$ |
| Супероксиддисмутаза, Ед/л | 0,09 (0,04–0,22) | 0,74 (0,32–0,82) | $P_{1-2}=0,002$ |
| Каталаза, мкмоль/мин×г белка | 23,1 (15,7–25,9) | 147,6 (80,4–279,1) | $P_{1-2}=0,012$ |
| Битирозин, усл. ед. | 1×10^{-3} (1×10^{-3} – 2×10^{-3}) | 7×10^{-3} (4×10^{-3} – 13×10^{-3}) | $P_{1-2}=0,0018$ |

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между изучаемыми показателями при сахарном диабете 2 типа

| Показатели | Эл | Тр | α_1 -ПИ | Кат | СОД | ТБК-ак. пр. |
|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Эл | | 0,96** p=0,001 | -0,93** p=0,003 | 0,57 p=0,18 | 0,64 p=0,12 | 0,46 p=0,29 |
| Тр | 0,96** p=0,001 | | -0,89** p=0,007 | 0,50 p=0,25 | 0,61 p=0,15 | 0,36 p=0,43 |
| α_1 -ПИ | -0,93** p=0,003 | -0,89** p=0,007 | | -0,64 p=0,12 | -0,68 p=0,09 | -0,54 p=0,22 |
| Кат | 0,57 p=0,18 | 0,50 p=0,25 | -0,64 p=0,12 | | 0,9** p=0,003 | 0,96** p=0,001 |
| СОД | 0,64 p=0,12 | 0,61 p=0,15 | -0,68 p=0,09 | 0,96** p=0,001 | | 0,86* p=0,01 |
| ТБК-ак. пр. | 0,46 p=0,29 | 0,36 p=0,43 | -0,54 p=0,22 | 0,93** p=0,003 | 0,86** p=0,01 | |
| Битир | 0,78* p=0,04 | 0,69 p=0,09 | -0,79* p=0,03 | 0,85* p=0,02 | 0,79* p=0,03 | 0,88** p=0,008 |

Примечания: α_1 -протеиназный ингибитор (α_1 -ПИ), эластазо- (Эл), трипсиноподобные протеиназы (Тр), каталаза (Кат), супероксиддисмутаза (СОД), ТБК-активные продукты (ТБК-ак. пр.), битирозин (Битир); * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

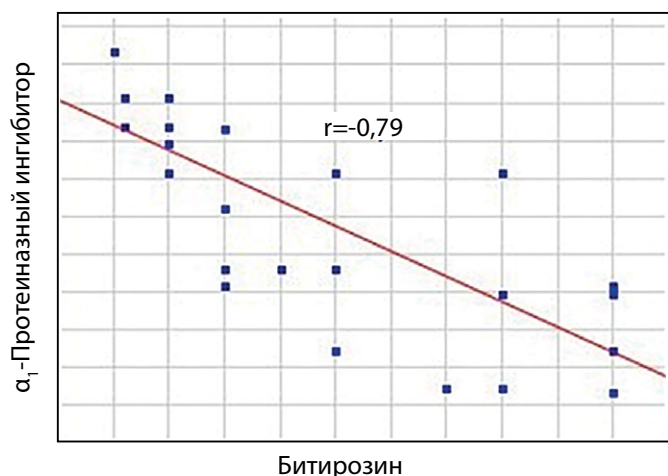


Рисунок 2. График корреляционной связи между битирозином и α_1 -протеиназным ингибитором у больных сахарным диабетом 2 типа.

окислительной модификации белков (содержание битирозина). Наблюдается обратная зависимость α_1 -ПИ от активности эластазоподобных протеиназ, а также прямая зависимость от активности трипсиноподобных протеиназ. Следует отметить, что между активностью ингибитора и содержанием битирозина выявлена отрицательная корреляция (рис. 2), что подтверждает инактивацию активного центра α_1 -протеиназного ингибитора в условиях окислительного стресса. При этом у практически здоровых лиц подобная корреляция отсутствовала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Таким образом, со стороны системы протеолиза наблюдается увеличение активности протеолитических ферментов (эластазо- и трипсиноподобные протеиназы), чего нельзя сказать об α_1 -протеиназном ингибиторе, активность которого снижается. Активность окислительного стресса при СД2 многократно возрастает, что подтверждается увеличением содержания ТБК-активных продуктов на фоне возрастания активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) и битирозина. Обнаружена положительная корреляция между показателями окислительного стресса. Максимальная сила связи наблюдается между активностью каталазы и концентрацией ТБК-активных продуктов.

Обсуждение основного результата исследования

В результате активации окислительного стресса происходят накопление его продуктов (ТБК-активные продукты) и продуктов окислительной модификации белков

(битирозин), активация антиоксидантных ферментов (каталаза, СОД) по механизму автономной регуляции, а именно регуляция активности фермента уровнем субстрата или продуктом реакции [15]. Под действием активных форм кислорода происходит повреждение активного центра α_1 -ПИ, данный механизм подтверждается увеличением уровня окисленных модифицированных белков (битирозина). Обоснованием этого является наличие обратной зависимости активности α_1 -ПИ от содержания битирозина — продукта окислительной модификации белков. Дефицит α_1 -ПИ приводит к более выраженной активации протеолиза при СД. Коэффициент корреляции между эластазо- и трипсиноподобными протеиназами и α_1 -ПИ показывает значительно высокую отрицательную связь, это свидетельствует о нарушении контроля протеолиза. Дефицит α_1 -ПИ в плазме крови больных СД2 может сопровождаться более тяжелым течением заболевания с поражением большего количества β -клеток поджелудочной железы чрезмерной активацией протеолитических ферментов [7–9, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, активация протеолиза и окислительный стресс являются универсальными реакциями при СД2. Запускающим звеном активации протеолиза являются свободные радикалы, которые образуются в процессе окислительного стресса и оказывают цитотоксическое действие на клетки, окисление активного центра ингибитора протеиназ. Снижение активности α_1 -ПИ сопровождается дисбалансом в системе «протеиназы-ингибиторы» и неконтролируемым ростом активности ферментов протеолиза, что может иметь существенное значение для развития осложнений СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Работа выполнена за счет бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Дьяков Д.А. — выполнение и определение исследуемых показателей в биологическом материале, проведение статистической обработки результатов; Акбашева О.Е. — анализ полученных результатов, формирование плана исследования; Зайцева А.А. — формирование групп больных, сбор клинико-anamnestической информации. Авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Поликарпов А.В. *Заболеваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть 1* / Под ред. А.В. Поликарпова, Г.А. Александровой, Н.А. Голубева. — М.: ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; 2018. — 140 с. [Polikarpov AV. *Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2017 godu. Statisticheskie materialy. Part' 1*. Ed. by Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubev NA. Moscow: FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossii; 2018. 140 p. (In Russ.)].
2. Lepedda AJ, Lobina O, Rocchiccioli S, et al. Identification of differentially expressed plasma proteins in atherosclerotic patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2016;30(5):880-886. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.007>
3. Hardt PD, Ewald N. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Diabetes Mellitus: A Complication of Diabetic Neuropathy or a Different Type of Diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/761950>

4. Li W, Cao L, Han L, et al. Superoxide dismutase promotes the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer cells via activation of the H2O2/ERK/NF- κ B axis. *Int J Oncol*. 2015;46(6):2613-2620. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2938>
5. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Под ред. Е.Б. Меньшиковой, И.К. Зенкова, В.З. Ланкина, и др. — Новосибирск: АРТА; 2008. — 284 с. [Men'shchikova EB. *Okislitel'nyi stress. Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya*. Ed. by Men'shchikova EB, Zenkov IK, Lankin VZ, et al. Novosibirsk: ARTA; 2008. 284 p. (In Russ.).]
6. Kodydkova J, Vavrova L, Stankova B, et al. Antioxidant Status and Oxidative Stress Markers in Pancreatic Cancer and Chronic Pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(4):614-621. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e318288360a>
7. Poteryaeva ON, Russkikh GS, Panin LE. Analysis of Serum Activities of Matrix Metalloproteinases and α 1-Proteinase Inhibitor in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Bull Exp Biol Med*. 2012;152(5):578-579. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-012-1579-x>
8. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы. Новые области применения в клинике // Врачебное дело. — 1994. — №1. — С. 8-13. [Veremeenko KN. Proteoliticheskie fermenty i ikh ingibitory. Novye oblasti primeneniya v klinike. *Vrachebnoe delo*. 1994;1:8-13. (In Russ.).]
9. Sandström CS, Ohlsson B, Melander O, et al. An association between type 2 diabetes and α 1-antitrypsin deficiency. *Diabet Med*. 2008;42(4):614-621. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02584.x>
10. Дьяков Д.А., Акбашева О.Е. Состояние системы протеолиза у больных внебольничной пневмонией, протекающей на фоне сахарного диабета типа 2 // Молекулярная медицина. — 2020. — Т. 18. — №2. — С. 60–63. [Dyakov DA, Akbasheva OE, Zaitseva AA, Zavaruev IS, Shuvalov IY. The state of the proteolysis system in patients with community-acquired pneumonia on the background of diabetes mellitus type 2. *Mol Meditsina (Molecular Med)*. 2020;19(2):868. (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-02-11>
11. Li Z, Alam S, Wang J, Sandstrom CS, et al. Oxidized α 1-antitrypsin stimulates the release of monocyte chemotactic protein-1 from lung epithelial cells: potential role in emphysema. *Am J Physiol Cell Mol Physiol*. 2009;297(2):L388-L400. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplung.90373.2008>
12. Маслов А.А., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Малинин С.А. Трипсиноподобные протеиназы, кининовая система и ингибиторы в плазме крови больных при раке желудка и лимфоме селезенки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — Т. 10. — №1. — С. 124-129. [Maslov AA, Frantsiyants EM, Kozlova LS, Malinin SA. Tripsinopodobnye proteinazy, kininovaya sistema i ingibitory v plazme krovi bol'nykh pri rake zheludka i limfome selezenki. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;10(1):124-129. (In Russ.).]
13. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С. Трипсиновые протеиназы в дифференциальной диагностике доброкачественных, первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — №6. — С. 4. [Kit OI, Frantsiyants EM, Kozlova LS. Tripsinovy proteinazy v differentsial'noi diagnostike dobrokachestvennykh, pervichnykh i vtorichnykh zlokachestvennykh opukholei golovnoy mozga. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016;6:4. (In Russ.).]
14. Prasanna Kumar H, Gowdappa HB, Hosmani T, Urs T. Exocrine dysfunction correlates with endocrinal impairment of pancreas in Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(1):121. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_139_17
15. Macfarlane SR, Seatter MJ, Kanke T. Proteinase-activated receptors. *Pharmacol. Rev*. 2001;53(2):245-282.
16. Kumar VR, Darisipudi MN, Steiger S, et al. Cathepsin S Cleavage of Protease-Activated Receptor-2 on Endothelial Cells Promotes Microvascular Diabetes Complications. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1635-1649. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2015020208>
17. Азизова Г.И., Дадашова А.Р., Амирова М.Ф. Биомаркеры оксидативного стресса и состояние антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // *Universum: Медицина и фармакология*. — 2016. — Т. 6. — №7. [Azizova GI, Dadashova AR, Amirova MF. Biomarkery oksidativnogo stressa i sostoyanie antioksidantnoi sistemy pri sakharnom diabete tipa 2. *Universum: Meditsina i farmakologiya*. 2016;6(7). (In Russ.).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дьяков Денис Александрович**, ассистент [**Denis A. Dyakov**, assistant]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscovski Trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>; eLibrary SPIN: 3029-3824; e-mail: den66431511@yandex.ru

Акбашева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор [Olga E. Akbasheva, MD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>; eLibrary SPIN: 8042-6940; e-mail: akbashoe@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Дьяков Д.А., Акбашева О.Е., Зайцева А.А. Оксидативный стресс и система протеолиза при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №1. — С. 14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dyakov DA, Akbasheva OE, Zaitseva AA. Oxidative stress and proteolysis system in type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(1):14-20. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12402>