

СОДЕРЖАНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 И КОРТИЗОЛА В ОРГАНАХ-МИШЕНЯХ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РОСТЕ КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА У КРЫС

Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Каплиева И. В., Сурикова Е. И., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Черярина Н. Д., Погорелова Ю. А., Качесова П. С., Горошинская И. А., Котиева И. М., Морозова М. И., Туманян С. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344037, ул. 14 линия, 63

Для корреспонденции: Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант ЛИПЗО ФГБУ «НМИЦ онкологии» МЗ РФ, e-mail: scalolas.92@yandex.ru

For correspondence: Cheryarina Natalia D., laboratory assistant at Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, e-mail: scalolas.92@yandex.ru

Information about authors:

Frantsiyants E. M., <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Bandovkina V. A., <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Kaplieva I. V., <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Surikova E. I., <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Neskubina I. V., <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Trepitaki L. K., <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Cheryarina N. D., <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Pogorelova Yu. A., <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Kachesova P. S., <https://orcid.org/0000-0001-6928-5014>

Goroshinskaya I. A., <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

Kotieva I. M., <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>

Morozova M. I., <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>

Tumanyan S. V., <https://orcid.org/0000-0002-1411-0433>

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором, повышающим риск возникновения неблагоприятного течения различных злокачественных опухолей. Роль MMP-9 в физиологических и патологических процессах, связанных с ремоделированием и деградацией клеточного матрикса широка и не однозначна. Кортизол является одним из признанных маркеров стресса, вызывающих обширные физиологические реакции. Самцы и самки белых нелинейных крыс были разделены на группы: интактные, индуцированный СД, карцинома Герена, карцинома Герена на фоне СД. При СД в самостоятельном и сочетанном вариантах у самок крыс уровень MMP-9 в сердце был ниже, чем у интактных животных в 5,0 и 1,5 раза ($p < 0,05$), а у самцов, напротив, выше в 1,4 раза и 1,7 раза ($p < 0,05$). В почках самок уровень MMP-9 при СД в самостоятельном варианте и сочетанном был ниже, чем у интактных животных в 8,5 раза и 1,8 раза ($p < 0,05$), тогда как у самцов был ниже только у животных с самостоятельным ростом карциномы Герена в 1,4 раза ($p < 0,05$). Содержание кортизола в сердце и почках у самок и у самок исследуемых групп превышало показатели интактных животных (у самок в группе с СД и СД + карцинома Герена в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 3,1 раза в сердце и в 2,6 раза и 3,1 раза в почках; у самцов в 1,5 раза и 1,4 раза ($p < 0,05$) в сердце и в 1,5 раза и 1,7 раза ($p < 0,05$) в почках). Половые различия в содержании MMP-9 при исследованных патологиях могут свидетельствовать о разных механизмах развития диабетических осложнений в ткани сердца и почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, карцинома Герена, почки, сердце, MMP-9, кортизол, крысы.

LEVELS OF METALLOPROTEINASE-9 AND CORTISOL IN TARGET ORGANS OF DIABETES COMPLICATIONS DURING THE GROWTH OF GUERIN'S CARCINOMA IN RATS

Frantsiyants E. M., Bandovkina V. A., Kaplieva I. V., Surikova E. I., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A., Kachesova P. S., Goroshinskaya I. A., Kotieva I. M., Morozova M. I., Tumanyan S. V.

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre for Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia, 14 liniya str., 63, 344037

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) is an independent factor that increases the risk of occurrence and unfavorable course of various malignant tumors. The role of MMP-9 in physiological and pathological processes associated with remodel-

ing and degradation of the cellular matrix is broad and ambiguous. Cortisol is one of the recognized stress markers that induce extensive physiological responses. Male and female outbred white rats were divided into groups: intact animals, induced DM, Guerin's carcinoma, Guerin's carcinoma in presence of DM. Female rats with DM alone and in combination showed 5.0 and 1.5 times lower levels of MMP-9 in the heart than intact animals ($p < 0.05$), while in males, on the contrary, the levels were 1.4 and 1.7 times higher ($p < 0.05$). In the kidneys of females with DM alone and in combination, MMP-9 was 8.5 and 1.8 times lower than in intact animals ($p < 0.05$), while in males it was lower only in animals with Guerin's carcinoma alone by 1.4 times ($p < 0.05$). The levels of cortisol in the heart and kidneys in males and females of the studied groups exceeded the indices in intact animals (in females with DM and DM+Guerin's carcinoma – by 1.5 times ($p < 0.05$) and 3.1 times in the heart and by 2.6 times and 3.1 times in the kidneys; in males – by 1.5 times and 1.4 times ($p < 0.05$) in the heart and by 1.5 times and 1.7 times ($p < 0.05$) in the kidneys). Gender differences in the levels of MMP-9 in rats with studied pathologies could indicate different mechanisms of the development of diabetic complications in the heart and kidney tissues.

Key words: diabetes mellitus, Guerin's carcinoma, kidneys, heart, MMP-9, cortisol, rats.

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором повышающим риск возникновения различных злокачественных опухолей и неблагоприятным прогностическим фактором течения рака [1]. Для СД характерны инсулинорезистентность, нарушение секреции инсулина, аномальный жировой обмен, чрезмерное производство глюкозы в печени и системное хроническое воспаление, в результате чего СД считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, нефропатии, ретинопатии и др. [2]. В крупном международном исследовании было показано, что сердечная недостаточность при СД связана с высоким (двукратным) риском хронической болезни почек, и наоборот, подтверждая тот факт, что многогранные перекрестные помехи образуют порочный круг между нарушениями в сердечно-сосудистой и выделительной системах [3].

Внеклеточный матрикс (ЕСМ) не только играет вспомогательную роль для органов и тканей, но также активно участвует в других функциях, таких как регуляция клеточного цикла и подвижности клеток, выживание и апоптоз, а также распределение факторов роста и интеграция сигналов в клетки. ЕСМ состоит из сотен молекул, включая протеогликаны, гликозаминогликаны, структурные белки, такие как коллаген и эластин, белки адгезии, такие как фибронектин и ламинин, и протеазы, называемые матриксными металлопротеиназами – ММП [4]. ММП участвуют в различных физиологических и патофизиологических процессах, которые регулируются гормонами, факторами роста и цитокинами [5]. Основываясь на субклеточном распределении и специфичности для компонентов ЕСМ, ММП делятся на матриксные металлопротеазы мембранного типа, коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины. Желатиназы, к которым относится ММП-9, участвуют в различных клеточных процессах, включая ангиогенез и нейрогенез. Кроме того, эти протеазы изменяют молекулы базальной пластинки, что впоследствии приводит к гибели клеток [6]. Известно,

что у пациентов с СД постоянная гипергликемия вызывает оксидативный стресс и синтез ММП-9. Это было продемонстрировано на уровне белка, поскольку экспрессия и активность ММП-9 увеличивались как следствие окислительного стресса, возникающего в эндотелиальных клетках сосудов [7]. Появляется все больше доказательств роли ММП-9 в генезе метаболических нарушений, связанных с СД. Исследования *in vivo* показали, что увеличение концентрации и активности ММП-9 в моче пациентов с СД, особенно у пациентов с альбуминурией и установленным повреждением почек [8]. Экспериментальные исследования на грызунах показали ценную информацию о потенциальной роли ММП при поражении почек, продемонстрировав измененную экспрессию и ферментативную активность. При этом ММП могут оказывать как патогенное, так и ренопротекторное действие, более того, одна и та же изоформа ММП может играть обе роли, что подчеркивает сложность патофизиологии данной системы [8].

Кортизол, стероидный гормон, часто используемый в качестве биомаркера стресса, связан как с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом 2 типа (СД-2), так и со злокачественной патологией. Повышенный уровень кортизола вызывает обширные физиологические реакции, включая мобилизацию энергии (за счет повышения уровня глюкозы в крови с последующим расщеплением белков и жиров) и поддержание гомеостаза (за счет индукции сужения сосудов и удержания натрия [9]). Клинические наблюдения показали повышенную смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, страдающих синдромом Кушинга, а тот факт, что глюкокортикоидные рецепторы экспрессируются в сердце указывает на то, что избыток кортизола может оказывать прямое воздействие на ткань миокарда [10].

Для изучения патогенеза заболеваний целесообразно проведение экспериментальных исследований с использованием моделей патоло-

гии, а также обязателен анализ с учетом половых особенностей течения заболевания [11, 12]. Целью настоящего исследования явилось изучение уровня ММР-9 и кортизола в сердце и почках крыс с сахарным диабетом, карциномой Герена и при их сочетании.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены белые нелинейные крысы обоего пола весом 180-220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования был одобрен Комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета №21/99.

Животные каждого пола были разделены на группы по 8 особей: интактные, контрольные группы - аллоксановый СД и рост перевивной карциномы Герена, основная группа - рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового СД. Для воспроизведения экспериментального СД животным однократно внутривентриально вводили аллоксан в дозе 150 мг/кг веса. Высокое содержание глюкозы в капиллярной крови, в пределах 15-30 ммоль/л свидетель-

ствовало о развитии СД. Карциному Герена перевивали подкожно по 0,5 мл взвеси клеток в физиологическом растворе в разведении 1:5, в основной группе – спустя 1 неделю стойкой гипергликемии. Через 3 дня после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы (n=8) средний показатель глюкозы в крови составил $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как у интактных животных (n=8) $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Забой животных проводили через 14 дней с помощью гильотины. В 10% гомогенатах сердца и почек методом ИФА определяли содержание ММР-9 (eBioscience, США) и радиоиммунным методом уровень кортизола (Immunotech, Чехия). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 (USA). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, для нормального распределения данных. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании было установлено, что у самок в ткани сердца уровень ММР-9 был ниже по сравнению с показателями интактных животных при СД в самостоятельном варианте в 5,0 раз и в 1,5 раза ($p < 0,05$), при росте злокачественной опухоли на фоне СД. Показатели ММР-9 в сердце при росте карциномы Герена не имел достоверных отличий от показателей у интактных животных (таблица 1).

Таблица 1

Уровень ММР9 и кортизола в тканях сердца и почек у самок крыс при росте карциномы Герена, СД и сочетании двух патологий

Показатели	Интактные	Карцинома Герена	Сахарный диабет	СД + карцинома Герена
	Сердце			
ММР-9 (нг/г ткани)	$20,5 \pm 1,9$	$17,7 \pm 0,70^2$	$4,1 \pm 0,39^1$	$13,8 \pm 1,1^{1,2}$
Кортизол (нмоль/г ткани)	$6,8 \pm 0,67$	$13,5 \pm 1,2^{1,2}$	$10,1 \pm 0,9^1$	$20,9 \pm 1,9^{1,2}$
Почки				
ММР-9 (нг/г ткани)	$33,9 \pm 3,1$	$8,4 \pm 0,81^{1,2}$	$4,0 \pm 0,04^1$	$19,0 \pm 1,7^{1,2}$
Кортизол (нмоль/г ткани)	$6,9 \pm 0,6^1$	$13,3 \pm 1,1^{1,2}$	$17,9 \pm 1,5^1$	$21,6 \pm 1,9^1$

Примечание. Статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с показателями интактной группы; ² - с показателями при самостоятельном СД; ³ – с показателями при самостоятельном росте карциномы Герена ($p < 0,05$)

Следует отметить, что на фоне самостоятельно развивающегося СД уровень ММР-9 в ткани сердца был максимально низким: в 4,3 раза ниже, чем при самостоятельном росте карциномы Герена и в 3,4 раза, по сравнению с ростом злокачественной опухоли на фоне СД. В ткани почек самок при самостоятельном СД уровень ММР-9 был в 8,5 раза ниже показателя у интактных животных, при самостоятельном росте опухоли в 4 раза ниже, и при росте опухоли на фоне СД ниже в 1,8 раза ($p < 0,05$). На фоне низких показателей ММР-9 в тканях сердца и почек уровень кортизола у самок в исследованных образцах оказался выше, чем у интактных животных: при самостоятельном СД в 1,5 раза ($p < 0,05$) и 2,6 раза соответственно, при самостоятельном росте карциномы Герена в 2,0 и 1,9 раза ($p < 0,05$); при росте карциномы на фоне СД в среднем в 3,1 раза. При этом уровень кортизола только в сердце при самостоятельном

СД оказался ниже, в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ростом карциномы Герена и в 2,1 раза, по сравнению с ростом опухоли на фоне СД. В образцах почки уровень кортизола при СД был в 1,3 раза выше ($p < 0,05$), чем при самостоятельном росте карциномы Герена, но не имел значимых отличий, по сравнению с показателями при росте карциномы Герена на фоне СД.

Учитывая литературные данные о половых различиях при СД и росте различных злокачественных опухолей, далее мы провели аналогичные исследования в гомогенатах сердца и почек у самцов крыс. Было установлено (таблица 2), что у самцов в образцах ткани сердца уровень ММР-9 был выше, по сравнению с интактными животными: при самостоятельном росте карциномы Герена в 3,2 раза, при СД в 1,4 раза ($p < 0,05$) и при сочетанном с СД росте злокачественной опухоли в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2

Уровень ММР9 и кортизола в тканях сердца и почек у самцов крыс при росте карциномы Герена, СД и сочетании двух патологий

Показатели	Интактные	Карцинома Герена	Сахарный диабет	СД + карцинома Герена
	Сердце			
ММР-9 (нг/г ткани)	10,2±0,9	33,0±3,2 ^{1,2}	14,0±1,3 ^{1,3}	17,1±1,5 ^{1,3}
Кортизол (нмоль/г ткани)	7,6±0,74	16,9±1,5 ^{1,2}	11,6±1,0 ^{1,3}	10,7±0,9 ^{1,3}
Почки				
ММР-9 (нг/г ткани)	26,8±2,1	18,9±1,6 ^{1,2}	25,5±2,4 ³	27,4±2,6 ³
Кортизол (нмоль/г ткани)	12,5±1,1	25,3±2,4 ^{1,2}	19,1±1,1 ³	20,9±1,7 ^{1,2}

Примечание. Статистически значимые отличия по сравнению: ¹ – с показателями интактной группы; ² – с показателями при самостоятельном СД; ³ – с показателями при самостоятельном росте карциномы Герена ($p < 0,05$)

При этом максимальные показатели ММР-9 были отмечены в сердце у животных с самостоятельным ростом карциномы Герена: в 2,4 раза выше чем при СД и в 1,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ростом злокачественной опухоли на фоне СД. В почках у самцов крыс уровень ММР-9 был ниже нормы в 1,4 раза ($p < 0,05$) только в группе с самостоятельным ростом карциномы Герена, при самостоятельном СД и в группе с ростом злокачественной опухоли на фоне СД содержание ММР-9 в почках не имело значимых отличий от показателей у интактных животных. У самцов в образцах сердца был выше уровень кортизола при росте карциномы Герена в 2,2 раза, при СД в 1,5 раза ($p < 0,05$) и при росте злокачественной опухоли на фоне СД в 1,4 раза ($p < 0,05$), по сравнению с интактными самцами. При этом максимальные показатели кортизола

выявлены при самостоятельном росте карциномы Герена: в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем при СД и в 1,6 раза выше ($p < 0,05$), по сравнению с животными с карциномой Герена, растущей на фоне СД. В почках уровень кортизола был выше нормы при росте карциномы Герена в самостоятельном варианте в 2,0 раза, при СД в 1,5 раза ($p < 0,05$) и при росте опухоли на фоне СД в 1,7 раза ($p < 0,05$). Проведенные исследования в сердце и почках интактных крыс показали наличие половой специфичности содержания ММР-9 и кортизола (таблицы 1,2). В сердце у интактных самок уровень ММР-9 был выше в 2,0 раза, без значимых отличий в содержании кортизола, по сравнению с интактными самцами. В почках интактных самок уровень ММР-9 был выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), но кортизола ниже в 1,8 раза ($p < 0,05$), по сравнению с интактными самцами.

ОБСУЖДЕНИЕ

По прогнозам, число людей с СД во всем мире увеличится с нынешних 463 миллионов до 700 миллионов к 2045 году, а вместе с ним и количество людей, у которых развиваются осложнения, связанные с СД [13]. Появляется все больше свидетельств того, что пол является важным фактором, определяющим эпидемиологию, патофизиологию, лечение и течение при многих заболеваниях, и, по-видимому, особенно актуален для неинфекционных заболеваний, в том числе, СД и рака. Многие организации в настоящее время призывают к включению гендерных аспектов в биомедицинские исследования, чтобы повысить научное качество и социальную значимость производимых знаний, технологий и инноваций [14]. В области эндокринологии наибольшее количество доказательств важных клинических последствий полового диморфизма получено из исследований СД [15].

В настоящем исследовании показано, что изменение содержания ММР-9 у самцов и самок оказалось разнонаправленным: у самок при исследуемых патологических процессах, связанных с СД, уровень ММР-9 был ниже в той или иной степени, по сравнению с показателями у интактных самок, а у самцов, напротив, содержание ММР-9 было выше в аналогичных ситуациях. При самостоятельном росте карциномы Герена в сердце самок содержание ММР-9 не имело достоверных отличий от значений у интактных животных, а у самцов установлено значительное увеличение ее уровня.

Экспериментальные исследования Euler G. с соавторами показали, что у крыс с гипертонией (SHR), у которых развилась гипертрофия сердца, наблюдали подавление мРНК ММР-9, в то время как мРНК ММР-2 сохранялась. Это хорошо согласуется с наблюдением, что ММР-9 подавляется при стимуляции адренорецепторов в кардиомиоцитах. Снижение уровня ММР-9 при стимуляции гипертрофического роста кардиомиоцитов указывает на то, что подавление ММР может быть функционально вовлечено в процесс гипертрофического роста кардиомиоцитов. Действительно, показано, что ингибиторы ММР вызывают гипертрофический рост изолированных кардиомиоцитов, независимо от других дополнительных гипертрофических стимулов [16].

Из результатов нашего исследования очевидно, что механизмы поражения сердечной мышцы у животных имеют половые различия. Вероятно, у самок диабетическая кардиомиопатия может быть связана с гипертрофическим ростом кардиомиоцитов, тогда как у самцов – с дегра-

диейй внеклеточного матрикса. Исследования показывают, что существуют половые различия во взаимосвязи между СД и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Несколько исследований продемонстрировали повышенный относительный риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СД по сравнению с мужчинами при СД как 1-го, так и 2-го типа [17]. Точные патофизиологические механизмы остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших исследований, но более высокий риск, по-видимому, обусловлен биологическими, экологическими и поведенческими факторами [18]. Обсуждаемые биологические причины включают потерю защитного гормонального эффекта женскими половыми гормонами и дисбаланс половых гормонов в условиях гипергликемии, приводящий к более высокому окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции, провоспалительной среде, влияющей на действие рецепторов эстрогенов, модуляции сосудистой реакции на оксид азота и нарушению релаксационных свойств сосудов [18].

Различия в изменении уровня ММР-9 в ткани почек найдены нами при развитии карциномы Герена на фоне сахарного диабета и при СД в самостоятельном варианте у самок и самцов крыс. Результаты показывают, что у самок контрольных и основной групп, с разной степенью выраженности изменений в почках уровень ММР-9 был ниже, чем у интактных животных, в то же время, у самцов низкое содержание ММР-9 установлено только в группе животных с карциномой Герена в самостоятельном варианте.

Традиционно считается, что гипергликемия подавляет экспрессию и активность ММР у пациентов с диабетической нефропатией (ДН), в результате снижается деградация и накопление внутриклеточного матрикса, что ведет к мезангиальному расширению с развитием поражений Киммелштиля-Вильсона. Хорошо известно, что окружающая среда с высоким содержанием глюкозы отрицательно влияет на деградацию или обмен и ферментативную активность металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у пациентов с ДН [19]. Авторы показали, что развитие СД было связано со снижением мРНК и ферментативной активности ММР-9 (21% и 51% соответственно, $p < 0,05$ по сравнению с контролем). Эти результаты показывают, что нарушение деградации матрикса способствует его накоплению при ДН.

Кортизол, стероидный гормон, являющийся биомаркером стресса, связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и СД [9]. Было обнаружено, что более высокое соотношение кортизола к тестостерону в плазме коррелировало с

заболеваемостью и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС), но эта связь может быть опосредована факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кортизол также был положительно связан с использованием сердечно-сосудистых препаратов и сахарным диабетом [20]. В настоящем исследовании показано, что уровень кортизола в ткани сердца и почек самок и самцов был повышен во всех исследуемых образцах.

Установлено, что гиперкортизолизм связан с различными заболеваниями, включая СД, ожирение, гипертензию, дислипидемию, остеопороз, артериосклероз и сердечно-сосудистые заболевания. Распространенность гиперкортизолизма выше у пациентов с СД, чем в общей популяции [21]. Было обнаружено, что уровень кортизола положительно коррелировал с гликированным гемоглобулином (HbA1c), независимо от противодиабетических препаратов [21]. Однако результаты относительно взаимосвязи кортизола и кардиометаболических компонентов противоречивы [22].

В нескольких исследованиях установлено, что секреция кортизола коррелирует как с традиционными кардиометаболическими факторами, так и с функцией почек [23]. Понятно, что уровень кортизола обоснованно связан с наличием СД в двух группах животных – СД и СД+карцинома Герена, вместе с тем увеличение его уровня в группе самок и самцов с карциномой Герена требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышение уровня кортизола в мишенях диабетических осложнений – в сердце и почках у самок и самцов крыс указывает на стрессорный характер воздействия опухолевого роста карциномы Герена, СД и их комбинации на эти органы. При этом, половые различия в содержании ММР-9 при исследованных патологиях могут свидетельствовать о разных механизмах развития диабетических осложнений в ткани сердца и почек, их сопровождающих.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Harding J.L., Andes L.J., Gregg E.W., Cheng Y.J., Weir H.K., Bullard K.M., Burrows N.R., Imperatore G. Trends in cancer mortality among people with vs. without diabetes in the USA, 1988–2015. *Diabetologia*. 2020;63:75–84. doi: 10.1007/s00125-019-04991-x.
2. Peeters S.A., Engelen L., Buijs J., Chaturvedi N., Fuller J.H., Jorsal A., Parving H.H., Tarnow L., Theilade S., Rossing P., et al. Circulating matrix metalloproteinases are associated with arterial stiffness in patients with type 1 diabetes: Pooled analysis of three cohort studies. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017;16:139. doi: 10.1186/s12933-017-0620-9.
3. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., Norhammar A., Haller H., Linssen G.C.M., Banerjee A., Thuresson M., Okami S., Garal-Pantaler E., Overbeek J., Mamza J.B., Zhang R., Yajima T., Komuro I., Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.
4. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017;147:1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
5. Kapoor C., Vaidya S., Wadhwan V., Kaur G., Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) J. *Cancer Res. Ther.* 2016;12:28–35. doi: 10.4103/0973-1482.157337.
6. Watson C., Spiers J.P., Waterstone M., Russell-Hallinan A., Gallagher J., McDonald K., Ryan C., Gilmer J., Ledwidge, M. (2021). Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC cardiovascular disorders.* 2021;21(1):87. doi: 10.1186/s12872-021-01860-7.
7. Uemura S., Matsushita H., Li W., Glassford A.J., Asagami T., Lee K.H., Harrison D.G., Tsao P.S. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. *Circ. Res.* 2001;88:1291–1298. doi: 10.1161/hh1201.092042.
8. Garcia-Fernandez N., Jacobs-Cacha C., Mora-Gutierrez J.M., Vergara A., Orbe J., Soler M.J. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2020;9:472. doi: 10.3390/jcm9020472.
9. Kwok M.K., Kawachi I., Rehkopf D., Schooling C.M. The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi-directional Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2020;18(1):363. doi: 10.1186/s12916-020-01831-3.
10. Wolf P., Winhofer Y., Krššák M., Krebs M. Heart, lipids and hormones. *Endocr Connect* 2017;6:R59-69. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0031>.
11. Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Евстратова О.Ф. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014;157(6):745-747.
12. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Сагакянц А.Б., Протасова Т.П. О расширении вариантов использования мышей BALB/cnude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека in vivo. *Юж-*

но-российский онкологический журнал. 2020;1(2):28-35. doi: org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4.

13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019 Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>. Accessed 30 Jan 2020.

14. Schiebinger L., Klinge I., Sánchez de Madariaga I., Paik H.Y., Schraudner M., Stefanick M. Gendered innovations in science, health, medicine, engineering and environment. Available at genderedinnovations.stanford.edu/what-is-gendered-innovations.html. Accessed January 2011;21:2015.

15. Harreiter J., Fadl H., Kautzky-Willer A., Simmons D. Do Women with Diabetes Need More Intensive Action for Cardiovascular Reduction than Men with Diabetes? *Current diabetes reports*. 2020;20(11):61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>.

16. Euler G., Locquet F., Kociszewska J., Osyug Y., Heger J., Schreckenber R., Schlüter K. D., Kenyeres É., Szabados T., Bencsik P., Ferdinandy P., Schulz R. Matrix Metalloproteinases Repress Hypertrophic Growth in Cardiac Myocytes. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2021;35(2):353–365. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07138-y>.

17. Clemens K.K., Woodward M., Neal B., Zinman B. Sex Disparities in cardiovascular outcome trials of populations with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1157–1163.

18. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*. 2016;37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.

19. McLennan S.V., Kelly D.J., Cox A.J., Cao Z., Lyons J.G., Yue D.K., Gilbert R.E. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia*. 2002;45(2):268-275. doi: 10.1007/s00125-001-0730-4.

20. Abell J.G., Stalder T., Ferrie J.E., Shipley M.J., Kirschbaum C., Kivimaki M., Kumari M. Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort: the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:148–156. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.07.214.

21. Steffensen C., Dekkers O.M., Lyhne J., Pedersen B.G., Rasmussen F., Rungby J., Poulsen P.L., Jørgensen J.O.L. Hypercortisolism in newly diagnosed type 2 diabetes: A prospective study of 384 newly diagnosed patients. *Horm Metab Res*. 2019;51:62–68. doi: 10.1055/a-0809-3647.

22. Zhang X., Deng X., Zhou J., Qiu K., Deng M., Lin Z., Moshia S. S., Li W. The Association Of Serum Cortisol Level With Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes And Prediabetes. *International journal of medical sciences*. 2020;17(18):2998–3004. <https://doi.org/10.7150/ijms.48742>.

23. Li X., Xiang X., Hu J., Goswami R., Yang S., Zhang A., Wang Y., Li Q., Bi X. Association Between

Serum Cortisol and Chronic Kidney Disease in Patients with Essential Hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):384–391. doi.org/10.1159/000443435.

REFERENCES

1. Harding J.L., Andes L.J., Gregg E.W., Cheng Y.J., Weir H.K., Bullard K.M., Burrows N.R., Imperatore G. Trends in cancer mortality among people with vs. without diabetes in the USA, 1988–2015. *Diabetologia*. 2020;63:75–84. doi: 10.1007/s00125-019-04991-x.

2. Peeters S.A., Engelen L., Buijs J., Chaturvedi N., Fuller J.H., Jorsal A., Parving H.H., Tarnow L., Theilade S., Rossing P., et al. Circulating matrix metalloproteinases are associated with arterial stiffness in patients with type 1 diabetes: Pooled analysis of three cohort studies. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017;16:139. doi: 10.1186/s12933-017-0620-9.

3. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., Norhammar A., Haller H., Linssen G.C.M., Banerjee A., Thuresson M., Okami S., Garal-Pantaler E., Overbeek J., Mamza J.B., Zhang R., Yajima T., Komuro I., Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.

4. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2017;147:1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.

5. Kapoor C., Vaidya S., Wadhwan V., Kaur G., Pathak A. Seesaw of matrix metalloproteinases (MMPs) J. *Cancer Res. Ther*. 2016;12:28–35. doi: 10.4103/0973-1482.157337.

6. Watson C., Spiers J.P., Waterstone M., Russell-Hallinan A., Gallagher J., McDonald K., Ryan C., Gilmer J., Ledwidge, M. (2021). Investigation of association of genetic variant rs3918242 of matrix metalloproteinase-9 with hypertension, myocardial infarction and progression of ventricular dysfunction in Irish Caucasian patients with diabetes: a report from the STOP-HF follow-up programme. *BMC cardiovascular disorders*. 2021;21(1):87. doi: 10.1186/s12872-021-01860-7.

7. Uemura S., Matsushita H., Li W., Glassford A.J., Asagami T., Lee K.H., Harrison D.G., Tsao P.S. Diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: Role of oxidative stress. *Circ. Res*. 2001;88:1291–1298. doi: 10.1161/hh1201.092042.

8. Garcia-Fernandez N., Jacobs-Cacha C., Mora-Gutierrez J.M., Vergara A., Orbe J., Soler M.J. Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med*. 2020;9:472. doi: 10.3390/jcm9020472.

9. Kwok M.K., Kawachi I., Rehkopf D., Schooling C.M. The role of cortisol in ischemic heart disease, ischemic stroke, type 2 diabetes, and cardiovascular disease risk factors: a bi-directional Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2020;18(1):363. doi: 10.1186/s12916-020-01831-3.

1. Wolf P., Winhofer Y., Krššák M., Krebs M. Heart, lipids and hormones. *Endocr Connect* 2017;6:R59-69. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-17-0031>.
2. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Evstratova O.F. A method for obtaining liver metastases in an experiment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(6):745-747 (in Russian).
3. Zhukova G.V., Shikhlyarova A.I., Sagakyants A.B., Protasova T.P. Expanding the use of BALB / nude mice for experimental study of human malignant tumors in vivo. *Yuzhno-rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2020;1(2):28-35 (in Russian). doi: [org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4](https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-4).
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9th Edition 2019 Available from: <https://www.diabetesatlas.org/en/>. Accessed 30 Jan 2020.
5. Schiebinger L., Klinge I., Sánchez de Madariaga I., Paik H.Y., Schraudner M., Stefanick M. Gendered innovations in science, health, medicine, engineering and environment. Available at genderedinnovations.stanford.edu/what-is-gendered-innovations.html. Accessed January 2011;21:2015.
6. Harreiter J., Fadl H., Kautzky-Willer A., Simmons D. Do Women with Diabetes Need More Intensive Action for Cardiovascular Reduction than Men with Diabetes? *Current diabetes reports*. 2020;20(11):61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>.
7. Euler G., Locquet F., Kociszewska J., Osygus Y., Heger J., Schreckenberger R., Schlüter K. D., Kenyeres É., Szabados T., Bencsik P., Ferdinandy P., Schulz R. Matrix Metalloproteinases Repress Hypertrophic Growth in Cardiac Myocytes. *Cardiovascular drugs and therapy*.2021;35(2):353–365. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07138-y>.
8. Clemens K.K., Woodward M., Neal B., Zinman B. Sex Disparities in cardiovascular outcome trials of populations with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1157–1163.
9. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine reviews*.2016;37(3):278–316. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1137>.
10. McLennan S.V., Kelly D.J., Cox A.J., Cao Z., Lyons J.G., Yue D.K., Gilbert R.E. Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases. *Diabetologia*. 2002;45(2):268-275. doi: [10.1007/s00125-001-0730-4](https://doi.org/10.1007/s00125-001-0730-4).
11. Abell J.G., Stalder T., Ferrie J.E., Shipley M.J., Kirschbaum C., Kivimaki M., Kumari M. Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort: the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;73:148–156. doi: [10.1016/j.psyneuen.2016.07.214](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.214).
12. Steffensen C., Dekkers O.M., Lyhne J., Pedersen B.G., Rasmussen F., Rungby J., Poulsen P.L., Jørgensen J.O.L. Hypercortisolism in newly diagnosed type 2 diabetes: A prospective study of 384 newly diagnosed patients. *Horm Metab Res*. 2019;51:62–68. doi: [10.1055/a-0809-3647](https://doi.org/10.1055/a-0809-3647).
13. Zhang X., Deng X., Zhou J., Qiu K., Deng M., Lin Z., Mosha S. S., Li W. The Association Of Serum Cortisol Level With Microalbuminuria In Patients With Type 2 Diabetes And Prediabetes. *International journal of medical sciences*.2020;17(18):2998–3004. <https://doi.org/10.7150/ijms.48742>.
14. Li X., Xiang X., Hu J., Goswami R., Yang S., Zhang A., Wang Y., Li Q., Bi X. Association Between Serum Cortisol and Chronic Kidney Disease in Patients with Essential Hypertension. *Kidney Blood Press Res*. 2016;41(4):384–391. doi:[org/10.1159/000443435](https://doi.org/10.1159/000443435).

