

УДК 616.379.008.64

Полиморфный локус A8202G гена матричной металлопротеиназы 9 при развитии диабетической стопы

Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

Цель исследования: оценить частоту распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера A8202G гена матричной металлопротеиназы 9 у больных с наличием диабетической стопы в популяции Забайкальского края.

Материалы и методы. В исследование было включено 199 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и смешанной формой синдрома диабетической стопы, 198 больных сахарным диабетом 2-го типа, и 100 здоровых лиц, у которых изучали частоту распределения генотипов полиморфного маркера A8202G гена матричной металлопротеиназы 9 методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Частота распределения генотипов полиморфного маркера A8202G гена матричной металлопротеиназы 9 и аллельных вариантов в группе с диабетической стопой, сахарным диабетом и контрольной группе значимо не отличалась. Генотип A/A у больных с синдромом диабетической стопы выявлялся всего на 20% чаще, чем в контрольной группе, и на 20% реже, чем у больных сахарным диабетом (различия статистически незначимы). Генотип A/G полиморфного маркера A8202G гена MMP9 регистрировался в группе больных диабетической стопой на 20% и на 10% реже, чем в группах контроля и при сахарном диабете, соответственно (различия статистически незначимы). Частоты генотипа G/G полиморфного маркера A8202G гена MMP9 в группах с синдромом диабетической стопы и контроля также не отличалась и составила 37,0% и 37,2% соответственно. Указанный генотип полиморфизма A8202G исследуемого гена при развитии СДС встречался чаще, чем при СД, на 30%. Аллель A полиморфного маркера A8202G гена MMP9 при развитии СДС выявлялся частотой 0,549, у здоровых лиц – с частотой 0,435, при СД – с частотой 0,492. Частота аллеля G в группе больных составила 0,451, в контрольной группе – 0,565, в группе с СД – 0,508.

Заключение: в популяции Забайкальского края у больных сахарным диабетом 2-го типа отсутствует взаимосвязь между вариантами генотипа и аллелей полиморфного маркера A8202G гена MMP9 с риском развития синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа; полиморфизм генов; матричная металлопротеиназа 9.

Для цитирования: Троицкая Н.И., Шаповалов К.Г. Полиморфный локус A8202G гена матричной металлопротеиназы 9 при развитии диабетической стопы. Патогенез. 2023; 21(3): 28-32

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.28-32

Для корреспонденции: Троицкая Наталья Игоревна, email: troicachita@mail.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.04.2023

Polymorphic locus A8202G of the matrix metalloproteinase 9 gene in the development of diabetic foot

Troitskaya N.I., Shapovalov K.G.

Chita State Medical Academy,
Gorkogo Str. 39a, Chita 672090, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the frequency of distribution of alleles and genotypes of the A8202G polymorphic marker of the matrix metalloproteinase 9 gene in patients with diabetic foot in the population of the Trans-Baikal Territory.

Materials and methods. The study included 199 patients with type 2 diabetes mellitus and a mixed form of diabetic foot syndrome, 198 patients with type 2 diabetes mellitus and 100 healthy individuals, in whom the frequency of distribution of the genotypes of the A8202G polymorphic marker of the matrix metalloproteinase 9 gene was studied by polymerase chain reaction.

Results. The distribution frequency of the genotypes of the A8202G polymorphic marker of the matrix metalloproteinase 9 gene and allelic variants in the group with diabetic foot, diabetes mellitus and the control group did not differ significantly. The A/A genotype in patients with diabetic foot syndrome was detected only 20% more often than in the control group, and 20% less often than in patients with diabetes mellitus (differences are not statistically significant). The A/G genotype of the A8202G polymorphic marker of the MMP9 gene was registered in the group of diabetic foot patients by 20% and 10% less frequently than in the control and diabetic groups, respectively (differences were not statistically significant). The frequencies of the G/G genotype of the A8202G polymorphic marker of the MMP9 gene in the groups with diabetic foot syndrome and control also did not differ and amounted to 37.0% and 37.2%, respectively. The specified genotype of the A8202G polymorphism of the studied gene in the development of DFS was more common than in DM, by 30%. Allele A of the polymorphic marker A8202G of the MMP9 gene in the development of DFS was detected with a frequency of 0.549, in healthy individuals – with a frequency of 0.435, with DM – with a frequency of 0.492. The G allele frequency in the group of patients was 0.451, in the control group – 0.565, in the group with DM – 0.508.

Conclusion: in the population of the Trans-Baikal Territory in patients with type 2 diabetes mellitus, there is no relationship between genotype variants and alleles of the A8202G polymorphic marker of the MMP9 gene with the risk of developing diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot; gene polymorphism; matrix metalloproteinase 9.

For citation: Troitskaya N.I., Shapovalov K.G. [Polymorphic locus A8202G of the matrix metalloproteinase 9 gene in the development of diabetic foot]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(3): 28-32 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.28-32

For correspondence: Troitskaya Natalya Igorevna, email: troicachita@mail.ru

Funding: The study has no sponsorship.

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 27.04.2023

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из грозных осложнений сахарного диабета (СД), распространённость которого в мире в среднем составляет 6,3%, а в некоторых странах Северной Америки и Африки доходит до 13% [1]. Указанное осложнение сахарного диабета ежегодно развивается у 2-10% больных сахарным диабетом. Около 10% нижних конечностей при СДС ампутируются в связи с развитием инфекции и гангрены [2]. После выполнения высокой ампутации по поводу СДС 56,6% пациентов погибают в течение пяти лет [3].

Одним из клинических проявлений СДС является наличие язвенного дефекта стоп, которые очень долго заживают. В норме в процессе заживления раневого дефекта выделяют фазы экссудации, пролиферации/регенерации и эпителизации, существенную роль в реализации которых играют макрофаги [4]. При возникновении дефектов в одной из фаз раневого процесса нарушается процесс заживления, что приводит к возникновению хронических ран, которые развиваются в 25% случаев у пациентов СД, что существенно выше, чем в общей популяции. По данным световой микроскопии у таких больных регистрируется межклеточный отек, плохая организации экстрацеллюлярного матрикса, что подтверждает снижение процессов репарации тканей при развитии данного осложнения [5].

Одним из значимых механизмов патогенеза длительной репарации ран при сахарном диабете является действие длительной гипергликемии на иммунную систему, приводящее к развитию лейкопении и лимфопении, нарушение функций нейтрофилов и макрофагов, что приводит к повышенному риску инфицирования ран. При присоединении инфекции нейтрофилы и макрофаги выделяют большое количество матриксных металлопротеиназ (ММП) и оксидантов [6]. В свою очередь, повышенный уровень матриксных ММП приводит к деградации внеклеточного матрикса, что значительно снижает скорость репаративных процессов и способствует развитию хронических ран.

ММП – это семейство цинксодержащих эндопептидаз, ускоряющих реакции деградации компонентов внеклеточного матрикса и участвующих в процессах ремоделирования тканей. В настоящее время известно около 23 ферментов, относящихся к данной группе, которые подразделяют на 6 подгрупп: коллагеназы, желатиназы, стромелизины, матрилизины, ММП мембранного типа и остальные ММП [7].

Известно, что с плохим заживлением ран и высокой активностью воспаления при СД ассоциировано содержание ММП9, уровень которой значительно повышен в раневом отделяемом [8].

ММП9 относится к классу коллагеназ, регулирующих патологические процессы ремоделирования тканей за счет деградации внеклеточного матрикса при различных физиологических и патофизиологических процессах [9]. Данные вещества расщепляют декорин, эластин, фибриллин, ламинин, желатин, коллагены IV, V, XI и XVI типов, а также активируют различные факторы роста. Физиологически ММП9 совместно с другими ММП принимают участие в процессах ремоделирования ткани, например, в росте аксонов, эмбриональном развитии, ангиогенезе, овуляции, инволюции молочной железы и заживлении ран.

Повышение уровня активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов при СДС также приводит к повышению содержания концентрации ММП в раневой жидкости, что приводит к постоянному обороту ткани, расщеплению и распаду компонентов внеклеточного матрикса и, как следствие, замедлению процессов заживления раны. Кроме того, ММП могут разрушать факторы роста и цитокины, необходимые для процессов заживления. Повышенный уровень ММП при хронических ранах приводит к разрушению факторов роста, что, в свою очередь, приводит к нарушению миграции фибробластов и образования грануляционной ткани [6].

Существует предположение, что для низкого уровня репаративных процессов при СД существует генетическая предрасположенность, однако до настоящего времени не установлены гены-кандидаты, ассоциированные с замедлением заживления ран [6]. На наш взгляд, в качестве такой точки может выступать генетический полиморфный маркер A8202G гена ММП9. Выбор генетического полиморфизма в нашем исследовании осуществлялся на основании сведений о функции гена в патогенезе заболевания. Так, известно, что при наличии мутантного аллеля G указанного полиморфного маркера гена ММП9 увеличивается транскрипционная активность и концентрация ММП9, что, в свою очередь, запускает каскад патологических процессов, связанных с хроническим воспалением, лежащим в основе развития СДС [10]. Также, на наш взгляд, существенный интерес представляет и исследование популяционных особенностей пациентов с данным осложнением СД

в связи с доказанными разными эффектами носительства полиморфных маркеров в различных популяциях.

Цель работы: оценить частоту распределения аллелей и генотипов полиморфного маркера A8202G гена матриксной металлопротеиназы 9 у больных с наличием диабетической стопы в популяции Забайкальского края.

Материалы и методы исследования

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии 6 ноября 2015 г, протокол №74. Научная работа была выполнена в многопрофильном стационаре ГУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы и НИИ Молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии. Исследование проводилось с 2016 по 2018 гг.

Группу сравнения (опыт) составили 199 больных в возрасте от 50 до 75 лет, страдающих СД типа 2 и смешанной формой СДС. Группа внутреннего контроля – 198 пациентов в возрасте от 50 до 75 лет, страдающих СД типа 2. Группу внешнего контроля составили индивиды без выраженных патологических состояний той же возрастной группы. Все пациенты с СДС получали лечение на базе отделения гнойной хирургии и были осмотрены терапевтом или эндокринологом.

Средний стаж заболевания в группе больных СДС составил около 10,0 лет, в группе пациентов с СД – около 5,0 лет. Средний показатель гликированного гемоглобина при СДС составил 8,7%, при СД – 8,0%. Индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина в сравниваемых группах больных достигнут не был.

Включенные в исследование лица родились и проживали в Забайкальском крае. Все исследования резидентам выполнялись только после подписания ими информированного согласия.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической венозной крови. Выделение ДНК осуществлялось из цельной крови при помощи реагента «Проба Рапид» производства ООО «ДНК-Технология» (г. Москва) согласно инструкции производителя.

Для анализа полиморфизма генов использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реаль-

ного времени с применением Амплификатора «ДТ-96», произведенного ЗАО «НПФ ДНК-Технология», Москва. Использовались наборы реагентов (ООО Научно-производственная фирма «Литех», Москва). Полученные результаты трактовали согласно инструкции производителя.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics 25.0 [11]. Данные без количественного значения были представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Оценка значимости различий проводилась с применением критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Значение $p < 0,05$ расценивалось как статистически значимое.

Результаты исследования

В результате исследования получены данные распределения частот генотипов полиморфного маркера A8202G гена MMP9 в исследуемых группах (табл. 1). Распределение вариантов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга, что позволило нам сравнивать частоту их носительства в группах.

При анализе полученных данных установлено, что частота распределения вариантов генотипов полиморфного маркера A8202G гена MMP9 и его аллелей в сравниваемых группах значимо не отличалась ($\chi^2 = 4,074$, $p = 0,397$; $\chi^2 = 0,026$, $p = 0,988$).

Генотип A/A изучаемого полиморфного маркера гена MMP9 у больных с СДС выявлялся чаще в 1,2 раза, чем в группе контроля, и в 1,2 раза ниже, чем у больных СД и составил 30,1%. Гетерозиготный вариант генотипа A/G полиморфного маркера A8202G гена MMP9 регистрировался в группе больных в 1,2 и 1,1 раза реже относительно контрольной группы и группы больных СД без осложнений. Частоты гомозиготного генотипа G/G полиморфного маркера A8202G гена MMP9 в группах с СДС и контроля не отличались и составили 37,0% и 37,2% соответственно. Указанный генотип полиморфного маркера A8202G исследуемого гена при развитии СДС встречался чаще, чем при СД, в 1,3 раза.

Аллель А полиморфного маркера A8202G гена MMP9 при развитии СДС с выявлялся частотой 0,549, у здоровых лиц – с частотой 0,435, при СД – с частотой

Таблица 1.

Распределение генотипов полиморфного маркера A8202G гена MMP9 в исследуемых группах

| Генотипы | Контроль $n = 100$ | Пациенты с СД $n = 198$ | Пациенты с СДС $n = 199$ | χ^2 | p |
|-------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------------|----------|-------|
| Генотип A/A | 24% (24/100) | 35,4% (70/198) | 30,1% (60/199) | 4,074 | 0,397 |
| Генотип A/G | 39% (39/100) | 35,8% (71/198) | 32,7% (65/199) | | |
| Генотип G/G | 37% (37/100) | 28,8% (57/198) | 37,2% (74/199) | | |

Примечание: n – количество обследованных, χ^2 – хи-квадрат, p – уровень значимости различий между группами.

той 0,492. Частота аллели G в группе больных составила 0,451, в контрольной группе – 0,565, в группе с СД – 0,508.

Обсуждение

В доступной литературе нами найдены единичные сведения об ассоциации полиморфных маркеров гена MMP9 с развитием СДС.

Z. Chen и соавторы (2019) исследовали ассоциацию полиморфного локуса rs3918242 (A8202G) гена MMP9 с риском развития СДС. По данным авторов, взаимосвязи между частотой встречаемости вариантов генотипа указанного полиморфного локуса гена MMP9 с развитием изучаемого осложнения сахарного диабета в китайской популяции обнаружено не было [12]. Указанные данные совпадают с результатами исследования носительства полиморфизма генов в популяции Забайкальского края.

Длительное, вялотекущее течение воспаления является одним из важнейших факторов, вносящих свой вклад в развитие СДС, механизмы развития которого до настоящего времени требуют уточнения. Известно, что существенный вклад в нарушение процессов заживления ран и поддержания воспаления вносят MMP. Нарушение равновесия между уровнем MMP и их ингибиторов приводит к отрицательному воздействию на состав внеклеточного матрикса и влияет на функции клеток, нарушая их способность к адгезии, миграции и дифференцировке [13]. Регуляция содержания MMP находится под многоуровневым контролем, существенную роль в которой играют гены, ответственные за выработку соответствующих веществ. Наличие генетических полиморфизмов может значимо влиять на активность кодируемых веществ и таким образом являться важным компонентом патогенеза патологического состояния. В частности, носительство полиморфизма A8202G гена MMP9 значимо влияет на активность и концентрацию уровня MMP9, что, в конечном итоге, играет ведущую роль в развитии хронического воспаления и нарушении репаративных процессов в ране.

Полученные нами в ходе исследования данные позволили нам предположить, что однонуклеотидный полиморфизм A8202G исследуемого гена не вносит существенный вклад в патологический механизм формирования СДС в популяции Забайкальского края. По всей видимости, имеется комплекс полиморфизмов генов иных факторов, а также особенностей их транскрипции, которые принимают участие в формировании осложнений сахарного диабета, что требует дальнейшего изучения.

Заключение

Таким образом, у пациентов в популяции Забайкальского края с сахарным диабетом 2-го типа отсутствует взаимосвязь между вариантами генотипа и аллелей полиморфного маркера A8202G гена MMP9

и риском развития СДС. Ни один из исследованных генотипов и аллелей не был ассоциирован с риском развития данного осложнения.

Список литературы.

1. Zhang P., Lu J., Jing Y., Tang S., Zhu D. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017; 49(2): 106–116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932
2. Blanchette V., Brousseau-Foley M. [Multidisciplinary management of diabetic foot ulcer infection]. *Rev. Med. Interne.* 2021; 42(3): 193–201. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.09.004 (in French)
3. Armstrong D.G., Swerdlow M.A., Armstrong A.A., Conte M.S., Padula W.V., Bus S.A. Five-year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J. Foot Ankle Res.* 2020; 13(1): 16. DOI: 10.1186/s13047-020-00383-2
4. Силина Е.В., Ступин В.А., Габитов Р.Б. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы. *Клиническая медицина.* 2018; 96(2): 106–115. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115
5. Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Воронкова И.А., Петров В.М., Тюльпаков А.Н., Шестакова М.В. Генетические характеристики формирования грануляционной ткани у пациентов с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2017; 20(5): 344–349. DOI: 10.14341/DM9291
6. Максимова Н.В., Ляндуп А.В., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69(11–12): 110–117. DOI: 10.15690/vramn.v69i11-12.1192
7. Шадрин А.С., Плиева Я.З., Кушлинский Д.Н., Морозов А.А., Филипенко М.Л., Чанг В.Л., Кушлинский Н.Е. Классификация, регуляция активности, генетический полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии. *Альманах клинической медицины.* 2017; 45(4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279
8. Токмакова А.Ю., Зайцева Е.Л., Воронкова И.А., Шестакова М.В. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2018; 21(6): 490–496. DOI: 10.14341/DM9823
9. Шумаков Д. В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. *РМЖ.* 2020; 28(10): 17–19.
10. Денисюкова А.С., Иванова Л.А., Павлюченко И.И., Попов В.И. Влияние полиморфизма генов системы биотрансформации ксенобиотиков, матричных металлопротеиназ и интерлейкинов на развитие и течение дистальной нейропатии и синдрома диабетической стопы у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2023; 23(1): 57–64. DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64
11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник.* 2020; 1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_151.
12. Chen Z., Sun Q., Chen S. Association of the MMP-9 and TIMP-1 gene polymorphism with diabetic foot. *J. Mod Med Health.* 2019; 35: 1627–1629.
13. Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2018; 7(4): 42–47. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14005

References

1. Zhang P., Lu J., Jing Y., Tang S., Zhu D. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017; 49(2): 106–116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932
2. Blanchette V., Brousseau-Foley M. [Multidisciplinary management of diabetic foot ulcer infection]. *Rev. Med. Interne.* 2021; 42(3): 193–201. DOI: 10.1016/j.revmed.2020.09.004 (in French)
3. Armstrong D.G., Swerdlow M.A., Armstrong A.A., Conte M.S., Padula W.V., Bus S.A. Five-year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer. *J. Foot Ankle Res.* 2020; 13(1): 16. DOI: 10.1186/s13047-020-00383-2

4. Silina E.V., Stupin V.A., Gabitov R.B. [The role of collagen in the mechanisms of chronic wound healing in diabetic foot syndrome]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine]*. 2018; 96(2): 106–115. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-2-106-115 (in Russian)
5. Zaytseva E. L., Tokmakova A.Yu., Voronkova I.A., Petrov V.M., Tyul'pakov A.N., Shestakova M.V. [Genetic characteristics of granulation tissue formation in patients with neuropathic form of diabetic foot syndrome]. *Sakharnyi diabet [Diabetes Mellitus]*. 2017; 20(5): 344–349. DOI: 10.14341/DM9291 (in Russian)
6. Maksimova N.V., Lundup A.V., Lyubimov R.O., Melnichenko G.A., Nikolenko V.N. [Pathophysiological aspects of the wound healing process in normal and diabetic foot syndrome]. *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2014; 69(11–12): 110–117. DOI: 10.15690/vramn.v69i11-12.1192 (in Russian)
7. Shadrina A.S., Plieva Ya.Z., Kushlinskii D.N., Morozov A.A., Filipenko M.L., Chang V.L., Kushlinskii N.E. [Classification, regulation of activity, genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in normal and pathological conditions]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2017; 45(4): 266–279. DOI: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-266-279 (in Russian)
8. Tokmakova A.Yu., Zaitseva E.L., Voronkova I.A., Shestakova M.V. [Clinical and morphological study of tissue repair in diabetic foot syndrome]. *Sakharnyi diabet [Diabetes Mellitus]*. 2018; 21(6): 490–496. DOI: 10.14341/DM9823 (in Russian)
9. Shumakov D.V., Zybin D.I., Popov M.A. [Role of matrix metalloproteinase 9 in left ventricular myocardial remodeling]. *RMZh [RMJ]*. 2020; 28(10): 17–19. (in Russian)
10. Denisyukova A.S., Ivanova L.A., Pavlyuchenko I.I., Popov V.I. [Influence of gene polymorphism of the system of biotransformation of xenobiotics, matrix metalloproteinases and interleukins on the development and course of distal neuropathy and diabetic foot syndrome in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus]. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya [Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya]*. 2023; 23(1): 57–64. DOI: 10.55531/2072-2354.2023.23.1.57-64 (in Russian)
11. Mudrov V.A. [Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2020; 1: 151–163. DOI: 10.52485/19986173_2020_1_151 (in Russian)
12. Chen Z., Sun Q., Chen S. Association of the MMP-9 and TIMP-1 gene polymorphism with diabetic foot. *J. Mod Med Health*. 2019; 35: 1627–1629.
13. Komelagina E.Yu., Antsiferov M.B. [Features of wound healing in patients with diabetic foot syndrome]. *Endokrinologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye [Endocrinology. News, Opinions, Training]*. 2018; 7(4): 42–47. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14005 (in Russian)

Сведения об авторах:

Троицкая Наталья Игоревна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-8973-753X>

Шаповалов Константин Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>.