












DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-340-352

EDN: CRURBE

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ  
ORIGINAL RESEARCH

## Система протеолиз/антипротеолиз у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста

В.Н. Ющук<sup>1</sup>, Н.С. Чепурнова<sup>1</sup>  , Е.В. Маркелова<sup>1</sup> , М.З. Ермолицкая<sup>2</sup> ,  
А.Ю. Савченко<sup>3</sup> , И.Н. Захаров<sup>3</sup>, К.А. Андрющенко<sup>1</sup>, П.В. Барабаш<sup>1</sup> ,  
Син Ян Цзя<sup>1</sup> , Д.А. Мещерякова<sup>1</sup> , Н.Г. Плехова<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>2</sup>Институт автоматизации и процессов управления, г. Владивосток, Российская Федерация

<sup>3</sup>Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток, Российская Федерация

 [dr.cns@yandex.ru](mailto:dr.cns@yandex.ru)

**Аннотация.** *Актуальность.* Старение — это естественный биологический процесс ретроградного характера, в ходе которого происходит разбалансирование всех систем, в том числе системы матричных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ (ТИМП). А сосудистое старение связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети с возрастом. Старение может являться пусковым фактором патологических изменений эндотелия. Молекулярные механизмы, лежащие в основе процесса дисфункции эндотелия сосудов, включают в том числе повышенную экспрессию и активацию матричных металлопротеиназ, концентрация которых изменяется при старении. Многочисленные исследования сообщают о роли ММП-1,-2,-9,-12 в патогенезе преждевременного старения эндотелия, ими инициируется апоптоз клеток, что способствует повышенной проницаемости, но отсутствуют работы, в которых были проанализированы все возрастные категории как мужчин, так и женщин, неотягощенных соматической патологией. В настоящем исследовании изучаются особенности работы системы протеолиз/антипротеолиз у условно здоровых людей разного возраста и пола. *Материалы и методы.* В рамках пилотного исследования приняло участие 347 условно здоровых людей (226 женщин и 121 мужчин, разделенных по возрасту, согласно классификации ВОЗ), проходивших первый этап диспансеризации в ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр гор. Южно-Сахалинск», у которых проводилось определение уровня ММП и ТИМП в сыворотке крови методом твердофазного ИФА, нг/мл. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0». *Результаты и обсуждение.* Определены изменения системы протеолиз/антипротеолиз как в группе мужчин, так и женщин разного возраста, которые можно охарактеризовать не патологическими, но близкими к таковым. Установлено, что у мужчин в возрасте 60—74 лет зафиксирована дискоординированная работа матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в сторону усиления профиброзирующего эффекта, а у женщин в аналогичной возрастной категории выявлен прямо противоположный компонент — антифиброзирующий. *Выводы.* В настоящем исследовании

© Ющук В.Н., Чепурнова Н.С., Маркелова Е.В., Ермолицкая М.З., Савченко А.Ю., Захаров И.Н., Андрющенко К.А., Барабаш П.В., Цзя Син Ян, Мещерякова Д.А., Плехова Н.Г., 2024



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

было продемонстрировано влияние возраста и гендерной принадлежности на систему матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, кроме того, выделена особая возрастная группа — группа пожилого возраста, которая требует профилактики сосудистой патологии в виду нарушенной системы протеолиз/антипротеолиз.

**Ключевые слова:** старение, матриксные металлопротеиназы, ингибиторы матриксных металлопротеиназ, эндотелий

**Информация о финансировании.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Вклад авторов.** Концепция, дизайн исследования, интерпретация результатов — Маркелова Е.В.; сбор и анализ материалов исследования, введение — Ющук В.Н., Плехова Н.Г.; анализ результатов, подготовка текста рукописи — Чепурнова Н.С.; статистическая обработка данных — Ермолицкая М.З.; формирование базы данных для статистической обработки данных — Савченко А.Ю.; Андрущенко К.А.; обзор литературы — Захаров И.Н., Барабаш П.В., Цзя Син Ян, Мещерякова Д.А. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.










**Этическое утверждение.** Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 4 от 19.12.2022 г.).

**Благодарности** — неприменимо.

**Информированное согласие на публикацию.** У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных. Поступила 05.06.2024. Принята 09.07.2024.

**Для цитирования:** Ющук В.Н., Чепурнова Н.С., Маркелова Е.В., Ермолицкая М.З., Савченко А.Ю., Захаров И.Н., Андрущенко К.А., Барабаш П.В., Цзя Син Ян, Мещерякова Д.А., Плехова Н.Г. Система протеолиз/антипротеолиз у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 3. С. 340–352. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-340-352. EDN: CRURBE.


## Proteolysis/antiproteolysis system in apparently healthy men and women of different ages

Vladimir N. Yushchuk<sup>1</sup>, Natalia S. Chepurnova<sup>1</sup>  , Elena V. Markelova<sup>1</sup> ,  
Marina Z. Ermolitskaya<sup>2</sup> , Anastacia Yu. Savchenko<sup>3</sup> , Ivan N. Zakharov<sup>3</sup>,  
Ksenia A. Andrushchenko<sup>1</sup>, Polina V. Barabash<sup>1</sup> , Xing Yang Jia<sup>1</sup> ,  
Daria A. Meshcheryakova<sup>1</sup> , Natalia G. Plekhova<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Automation and Control Processes Vladivostok, Russian Federation

<sup>3</sup>Far Eastern Federal University Vladivostok, Russian Federation

 dr.cns@yandex.ru

**Abstract. Relevance.** Aging is a natural biological process of a retrograde nature, during which there is an imbalance of all systems, including the matrix metalloproteinase (MMP) system and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMP).

And vascular aging is associated with functional and structural changes primarily in the arterial vasculature with age. Aging may be a trigger factor for pathological changes in the endothelium. The molecular mechanisms underlying the process of vascular endothelial dysfunction include increased expression and activation of matrix metalloproteinases, the concentration of which changes with aging. Numerous studies report the role of MMP-1, -2, -9, -12 in the pathogenesis of premature aging of the endothelium; they initiate cell apoptosis, which contributes to increased permeability, but there are no studies in which all age categories of both men and women were analyzed, not burdened by somatic pathology. This study examines the features of the proteolysis/antiproteolysis system in apparently healthy people of different ages and genders. *Materials and Methods.* As part of the pilot study, 347 apparently healthy people took part (226 women and 121 men, divided by age, according to the WHO classification), who underwent the first stage of clinical examination at the State Budgetary Institution “Consultative and Diagnostic Center of the Mountains. Yuzhno-Sakhalinsk”, in which the level of MMP and TIMP in the blood serum was determined by solid-phase ELISA, ng/ml. Statistical processing of the research results was carried out using the IBM SPSS Statistics Version 25.0 software package. *Results and Discussion.* Changes in the proteolysis/antiproteolysis system were determined in both a group of men and women of different ages, which can be characterized as not pathological, but close to such. It was found that in men aged 60-74 years, disorganized work of matrix metalloproteinases and their inhibitors was recorded in the direction of enhancing the profibrosing effect, and in women in the same age category, the exact opposite component was identified — anti-fibrosing. *Conclusion.* The current development has demonstrated the influence of age and genetic resources on the system of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, in addition, a special age group has been identified — the elderly group, which requires protection of the vascular system in order to monitor the impaired proteolysis/antiproteolysis system.

**Keywords:** aging, matrix metalloproteinases, matrix metalloproteinase inhibitors, endothelium

**Funding.** The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

**Author contributions.** Elena V. Markelova — idea, study design, interpretation of results; Vladimir N. Yushchuk, Natalia G. Plekhova — collection and analysis of research materials, implementation; Natalia S. Chepurnova — analysis of the results, preparation of the manuscript text; Marina Z. Ermolitskaya — statistical data processing; Anastacia Yu. Savchenko — manages databases for statistical data processing; Ksenia A. Andryushchenko, Ivan N. Zakharov, Polina V. Barabash, Jia Xing Yang, Daria A. Meshcheryakova — literature review. All authors made a significant contribution to the development of the concept and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

**Conflicts of interest statement.** The authors declare no conflict of interest.

**Ethics approval.** The study protocol was approved by the ethics committee of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No. 4 of December 19, 2022).

**Acknowledgements** — not applicable.

**Consent for publication.** All patients provided informed voluntary consent to participate in the study according to the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and personal data processing.

Received 05.06. 2024. Accepted 09.07.2024.

**For citation.** Yushchuk VN, Chepurnova NS, Markelova EV, Ermolitskaya MZ, Savchenko AYU, Zakharov IN, Andryushchenko KA, Barabash PV, Jia Xing Yan, Meshcheryakova DA, Plekhova NG. Proteolysis/antiproteolysis system in apparently healthy men and women of different ages. *RUDN Journal of Medicine.* 2024;28(3):340–352. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-3-340-352. EDN: CRURBE.

## Введение

Здоровое старение описывает процесс старения, при котором организм сохраняет относительно хорошую функциональность и способность к самостоятельной жизни. В этом случае, старение сопровождается минимальными физиологическими и патологическими изменениями. Здоровое старение

предполагает сохранение физической активности, когнитивных функций, социальной активности и общего благополучия. С другой стороны, патологическое старение характеризуется развитием хронических заболеваний, ухудшением функций органов и систем, а также ограничением способности к самостоятельной жизни. Это может быть

связано с развитием серьезных состояний, таких как деменция, сердечно-сосудистые заболевания, рак, остеопороз и другие возраст-ассоциированные нарушения. Патологическое старение часто сопровождается ухудшением качества жизни и требует медицинского вмешательства и ухода.

Различия между здоровым и патологическим старением не всегда ясны и четко определены. Некоторые люди могут сохранять хорошую функциональность и качество жизни даже в пожилом возрасте, несмотря на физиологические изменения. В то же время, у ряда молодых людей могут возникать ранние признаки патологического старения. Исследования в этой области направлены на более глубокое понимание механизмов старения и разработку стратегий для поддержания здорового старения и предотвращения развития возраст-зависимых патологий.

Понятие сосудистого старения неразрывно связано с функциональными и структурными изменениями преимущественно артериальной сосудистой сети с возрастом. Так, зависящее от возраста ремоделирование эндотелия сосудов и миокарда, помимо прочего, связано с изменениями количества и организации компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ). Молекулярные механизмы, лежащие в основе процесса дисфункции эндотелия сосудов, включают повышенную экспрессию и активацию матриксных металлопротеиназ, концентрация которых увеличивается при старении [1]. Ремоделирование артерий, опосредованное активацией ММП, является гистопатологическим признаком старения артерий, гипертонии и атеросклероза [1]. Матриксные металлопротеиназы регулируют апоптоз путем расщепления лиганда Fas, что делает клетки нечувствительными к сигналам апоптоза. В то же время, ММП обладают не только антиапоптотическими, но и апоптотическими свойствами. Фактически, процесс старения сосудов связан с изменением в составе ВКМ, структурные белки которого (виментин и винкулин) играют первостепенную роль в архитектуре тканей, обеспечивая структурную поддержку и организацию тканей. Баланс синтеза и деградации ВКМ необходим для нормальной структуры и функционирования эндотелиальной системы. В целом система ММП играет

важную роль в поддержании адекватного состояния сосудистой стенки, что обуславливает актуальность изучения ее характеристик на разных этапах старения с выявлением особенностей у условно-здоровых людей пожилого возраста. Ангиогенез нарушается при старении. Задержка неоваскуляризации частично обусловлена замедлением миграции эндотелиальных клеток. Миграция требует оптимального уровня адгезии к белкам матрикса, и этот процесс опосредуется ММП-1. Авторы предполагают, что недостаточная активность ММП-1 способствует нарушению клеточного движения в старых эндотелиальных клетках микрососудов, однако, нарушения, повышающие активность коллагеназы, повышают их миграционную способность и ангиогенный потенциал [2]. Ключевой ММП является ММП-1, повышенные уровни которой по данным последнего исследования, связаны с риском развития кальцификации артерий (иммуногистохимия и одноклеточные транскриптомы показали, что уровни экспрессии ММП-1 на тканевом и клеточном уровнях были значительно выше в кальцинированных клапанах, чем в некальцинированных регулируемых клапанах) [2].

В аортах человека были обнаружены признаки повышения активности ММП-2 с возрастом [3]. Было показано, что ММП-2 ухудшает функцию эндотелия, снижая выработку NO. В целом, ее повышенный уровень ассоциирован с ростом жесткости сосудов у лиц молодого возраста, особенно в присутствии гипертонии [4]. ММП-9 представляет собой желатиназу с очень низкой каталитической способностью для структурных белков, которая участвует в протеолитической активации других важных биологически активных молекул, таких как TGF- $\beta$ , и других «профибротических» белков [5]. Было показано, что ММП-9 могут служить возраст-зависимым регулятором старения сердца посредством изменения отложения коллагена в ВКМ [6]. До сих пор отсутствуют доказательства связи уровней ММП-9 со здоровым старением.

Вклад ММП в старение сосудов был дополнительно подтвержден наблюдениями за влиянием на ингибирование ММП. Было показано, что ТИМП, включающие четыре молекулы (ТИМП-1, -2, -3, -4),

которые обратимо ингибируют протеолитическую активность функциональных ММР. Аналогичные эффекты были продемонстрированы для ТИМП-2, главным образом через механизмы миграции ГМК и апоптоза [7]. Кроме того, ТИМП-1, обладает протективными свойствами в отношении разрыва аневризмы арты в связи с предотвращением разрушения эластина.

Целью настоящего исследования было охарактеризовать влияние старения на основные белки ВМК у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста.

### Материалы и методы

В исследование включены 347 условно здоровых добровольцев, проходивших первый этап диспансеризации в ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр гор. Южно-Сахалинск», из них 226 женщин и 121 мужчин, разделенных по возрасту, согласно классификации ВОЗ. Исследование проведено в рамках темы НИР, запланированной и утвержденной на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 27.06.2022 г., протокол № 12/21-22. Номер государственной регистрации 122071500006-6 от 15.07.2022 г. Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г., правилами надлежащей клинической практики в РФ (приказ Министерства здравоохранения РФ № 200н от 01.04.2016) и статей 20,22,23 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ (в ред. От 26.05.2021). Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 4 от 19.12.2022 г.). Всех добровольцев, включенных в исследование, информировали о дизайне исследования и об

этапах его проведения, что отражено в протоколе добровольного информированного согласия. От каждого человека было получено добровольное информированное согласие на обследование, данные анамнеза и результаты обследования вносились в разработанную индивидуальную карту.

Определение содержания металлопротеиназ 1, 2, 9 типов (ММП-1, ММП-2, ММП-9) и их тканевых ингибиторов 1 и 2 типов (ТИМП-1 и ТИМП-2), в сыворотке крови проводили из локтевой вены утром натощак, методом твердофазного ИФА с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемых инструкций. Расчеты количества металлопротеиназ и их ингибиторов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в нг/мл. Исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий лабораторией доктор биологических наук, доцент Плехова Н.Г.).

При проведении статистической обработки материалов исследования руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов и рекомендациями [8]. Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Учитывая распределение данных отличное от нормального, результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей Me (Q1; Q3). Ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H) выполняли для сравнения трех и более независимых групп по одному количественному признаку. Затем, при наличии статистически значимых различий проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни (U) с поправкой Бонферрони [9]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось

при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса, позволяющего оценить значимость между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым [8]. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

### Результаты и обсуждение

При оценке значений ММП-1 у условно здоровых мужчин не было выявлено значимых различий в зависимости от возраста (табл.). Самые высокие значения ММП-2 зафиксированы в группе пожилого возраста, в то время как в группе молодого возраста определены самые низкие ее показатели ( $p_{1,3} = 0,01095$ ). Достоверной разницы значений ММП-2 в группах среднего и старческого возраста не выявлено, при этом они были выше показателей

мужчин в возрасте 18–45 лет и ниже — 60–74 лет. Анализ уровня ММП-9 определил тенденцию к снижению ее уровня согласно повышению возраста, однако в группе пожилого возраста зафиксировано резкое ее снижение, а затем в группе старческого возраста — повышение в 1,3 раза (табл.). Уровень ТИМП-1 в группах мужчин молодого и пожилого возраста не отличался, но в группе среднего возраста он был самым низким, а в группе старческого возраста — самым высоким. Значения ТИМП-2 были выше в группе мужчин в возрасте 60–74 лет.

Распределение протеолитической активности у условно здоровых женщин в зависимости от возраста имело другую картину: ММП-1 и ММП-2 не отличались в группах, распределенных по возрастным категориям. Достоверно более низкие значения ММП-9 зафиксированы в группе женщин среднего и пожилого возраста (табл.). Уровень ТИМП-1 был выше в группе старческого возраста, в категории от 18 до 74 лет различий по уровню изучаемого показателя не выявлено. Содержание ТИМП-2 в сыворотке крови были ниже в группе женщин пожилого возраста, при этом между остальными группами различий по возрасту не выявлено.

**Уровни матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ в сыворотке венозной крови у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста (медианные значения и соответствующие доверительные интервалы [Q1, Q3]) / Levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in venous blood serum in apparently healthy men and women of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3])**

Показатель, нг/мл/ Index, ng/ml	Условно здоровые мужчины/ Conditionally healthy men, n = 121			
	1	2	3	4
	18-44 лет/ 18-44 years old n = 29	45-59 лет/ 45-59 years old n = 25	60-74 лет/ 60-74 years old n = 47	75 лет и более / years old or more n = 20
ММП-1/ MMP-1	0,66 (0,583-0,73) $p_{II} = 0,0023$	0,645 (0,605-0,675) $p_{I,2} = 0,7015$ $p_{II} = 0,5432$	0,625 (0,568-0,693) $p_{I,3} = 0,4826$ $p_{I,2,3} = 0,7861$ $p_{II} = 0,3468$	0,685 (0,665-0,818) $p_{I,4} = 0,2565$ $p_{I,2,4} = 0,2571$ $p_{I,3,4} = 0,1704$ $p_{II} = 0,01489$
ММП-2/ MMP-2	113,9 (102,3-147,3) $p_{II} = 0,0032$	126,1 (116,7-133,7) $p_{I,2} = 0,9118$ $p_{II} = 0,0543$	139,6 (78,31-169,2) $p_{I,2,3} = 0,659$ $p_{I,1,3} = 0,01095$ $p_{II} = 0,6473$	127,3 (108,6-135,5) $p_{I,4} = 0,8907$ $p_{I,2,4} = 1$ $p_{I,3,4} = 0,4783$ $p_{II} = 0,04567$

Окончание таблицы/End of the table

Показатель, нг/мл/ Index, ng/ml	Условно здоровые мужчины/ Conditionally healthy men, n = 121			
	1	2	3	4
	18-44 лет/ 18-44 years old n = 29	45-59 лет/ 45-59 years old n = 25	60-74 лет/ 60-74 years old n = 47	75 лет и более / years old or more n = 20
ММП-9/ ММП-9	105,3 (55,68-137,6) $p_{II} = 0,0165$	91,48 (59,88-125,4) $p_{I,2} = 0,3836$ $p_{II} = 0,01546$	58,58 (47,5-137,8) $p_{I,3} = 0,01304$ $p_{I,2,3} = 0,02857$ $p_{II} = 0,2376$	88,68 (57,11-103,7) $p_{I,4} = 0,5761$ $p_{I,2,4} = 0,6485$ $p_{I,3,4} = 0,01796$ $p_{II} = 0,01569$
ТИМП-1/ ТИМП-1	102,1 (45,35-188,4) $p_{II} = 0,0123$	52 (25,5-150,3) $p_{I,2} = 0,01143$ $p_{II} = 0,0501$	112,9 (90,1-183,9) $p_{I,3} = 0,6742$ $p_{I,2,3} = 0,04615$ $p_{II} = 0,03657$	164,6 (80,95-201,8) $p_{I,4} = 0,0501$ $p_{I,2,4} = 0,0173$ $p_{I,3,4} = 0,0574$ $p_{II} = 0,00032$
ТИМП-2/ ТИМП-2	46,86 (45,99-54,63) $p_{II} = 0,05002$	48,32 (47,32-49,60) $p_{I,2} = 0,9554$ $p_{II} = 0,0436$	54,51 (51,05-59,17) $p_{I,3} = 0,0411$ $p_{I,2,3} = 0,04184$ $p_{II} = 0,0543$	46,37 (43,74-48,65) $p_{I,4} = 0,2701$ $p_{I,2,4} = 0,6667$ $p_{I,3,4} = 0,01875$ $p_{II} = 0,04491$
Показатель, тнг/мл/ Index, ng/ml	Условно здоровые женщины/ Conditionally healthy women, n = 226			
	1	2	3	4
	18-44 лет/ 18-44 years old n = 29	45-59 лет/ 45-59 years old n = 25	60-74 лет/ 60-74 years old n = 47	75 лет и более / years old or more n = 20
ММП-1/ ММП-1	0,47 (0,41-0,57)	0,56 (0,44-0,59) $p_{I,2} = 0,2874$	0,51 (0,4-0,6) $p_{I,3} = 0,9259$ $p_{I,2,3} = 0,3581$	0,47 (0,44-0,67) $p_{I,4} = 0,6233$ $p_{I,2,4} = 0,9454$ $p_{I,3,4} = 0,4333$
ММП-2/ ММП-2	144,8 (123,3-165)	150,3 (130,3-166,2) $p_{I,2} = 0,4815$	150,2 (132,1-164,2) $p_{I,3} = 0,8533$ $p_{I,2,3} = 0,7137$	154,6 (120,6-164,2) $p_{I,4} = 0,9188$ $p_{I,2,4} = 0,7737$ $p_{I,3,4} = 0,8548$
ММП-9/ ММП-9	60,13 (40,16-100,70)	51,64 (30,68-118,1) $p_{I,2} = 0,4773$	45,94 (35,9-71,36) $p_{I,3} = 0,01592$ $p_{I,2,3} = 0,5074$	50,68 (47,26-84,36) $p_{I,4} = 0,7662$ $p_{I,2,4} = 0,9175$ $p_{I,3,4} = 0,4097$
ТИМП-1/ ТИМП-1	81,05 (45,92-144,8)	74,3 (40,9-150,1) $p_{I,2} = 0,9373$	71,25 (37,67-126,9) $p_{I,3} = 0,5141$ $p_{I,2,3} = 0,4174$	98,75 (42,65-164,8) $p_{I,4} = 0,06494$ $p_{I,2,4} = 0,03704$ $p_{I,3,4} = 0,01732$
ТИМП-2/ ТИМП-2	89,34 (69,88-92,06)	82,18 (62,45-89,07) $p_{I,2} = 0,07946$	74,24 (63,67-89,74) $p_{I,3} = 0,0001743$ $p_{I,2,3} = 0,847$	76,32 (66,02-87,24) $p_{I,4} = 0,07284$ $p_{I,2,4} = 0,1649$ $p_{I,3,4} = 0,8721$

Примечание:  $p_{I, 2, 3, 4}$  – уровень значимости, полученный при проверке различий между значениями показателя внутри групп в зависимости от возраста (критерий Манна – Уитни);  $p_{II}$  – уровень значимости, полученный при проверке различий между значениями показателя внутри групп в зависимости от пола. ММП – матричные металлопротеиназы, ТИМП – тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ.

Note:  $p_{I, 2, 3, 4}$  – level of significance obtained by testing differences between indicator values within groups depending on age (Mann – Whitney test);  $p_{II}$  – level of significance obtained by testing differences between indicator values within groups depending on gender. MMP – matrix metalloproteinases, TIMP – tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Кроме того, различия были зафиксированы при гендерном распределении. Так, уровень ММП-1 у мужчин возраста 18–44 года был в 1,5 раза выше уровня ММП-1 в женской группе 18–44 года (таблица,  $p = 0,0023$ ). В возрасте 45–74 года ММП-1 в зависимости от пола не различались. В старческом возрасте у условно здоровых мужчин ММП-1 превышали значения женщин, сопоставимых по возрасту, ( $p = 0,01489$ ). По уровню ММП-2 зафиксированы различия только в возрасте 18–44 года, где ее значения были выше в женской группе исследуемых ( $p = 0,0032$ ).

Значения ММП-9 в возрасте 18–44 года у мужчин превышали одноименные значения женщин в практически в 2 раза, в группе 45–59 лет — в 1,7 раз, а в группе 75 лет и старше — в 1,6 раз. Необходимо отметить, что уровень ТИМП-1 во всех возрастных группах мужчин превышал одноименные значения у женщин, но в группе среднего возраста ТИМП-1 был выше именно в женской группе. А значения ТИМП-2 в целом в группе мужчин были достоверно ниже значений женской группы.

Если рассмотреть исследования изменений активности металлопротеиназ при старении, можно констатировать неоднозначность результатов влияния возраста и пола, полученных разными авторами, на систему ММП.

Так, продукция ММП-1 значительно увеличивается у женщин пожилого возраста (60–74 года): значения ММП-1 у женщин в возрасте от 30 до 59 лет существенно не менялись, однако в возрасте 60–74 лет её уровень был в 3 раза выше ( $p < 0,01$ ) [10]. Уровни ММП-2, ММП-8 и ММП-9 не изменялись в зависимости от возраста по результатам исследований Кныш С.В. с соавт. (2019), однако согласно исследованию D. Dirk Bonnema с соавт. (2007) значения ММП-2 увеличивались (с  $1188 \pm 99$  нг/мл до  $1507 \pm 76$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ), а уровень ММП-9, напротив, уменьшался (с  $29 \pm 7$  нг/мл до  $8 \pm 2$  нг/мл) ( $p < 0,05$ ) [11].

Результаты изменений значений ТИМП-1 и ТИМП-2 с возрастом значительно разнятся. Согласно одним исследованиям показатели ТИМП-1 значительно уменьшаются: в группе 30–44 — самые

высокие результаты (в 2 раза выше группы 45–59 лет и в 4 раза выше группы 60–74 года); ТИМП-2 также уменьшаются с возрастом (в группе 30–44 лет в 2 раза выше, чем в группе 44–59 лет, однако значения группы 60–74 года переменны, и четкие различия есть только с группой 30–44 года) [10]. Тогда как D. Dirk Bonnema с соавт. (2007), напротив, показали, что ТИМП-1 и ТИМП-2 увеличиваются с возрастом: с  $728 \pm 46$  нг/мл до  $1093 \pm 73$  нг/мл у ТИМП-1 и с  $34 \pm 5$  нг/мл до  $53 \pm 6$  нг/мл у ТИМП-2 ( $p < 0,05$ ) [11].

Подробное исследование состояния ММП-2 в зависимости от возраста было проведено P. Sansoni с соавт. (2020) у проживающих на Сицилии [12]. В ходе работы был проведен статистический анализ показателей уровня металлопротеиназ у людей, разделенных на группы (менее 40, 40–64, 65–89, 90–94, 95 и более лет: 1–5 группы соответственно). Было выявлено, что активность ММП-2 в сыворотке крови может положительно влиять на продление жизни. Было обнаружено, что уровень ММП-2 увеличивается у долгоживущих пациентов по сравнению с более молодыми, при этом, при распределении когорт в зависимости от пола — явное увеличение активности ММП-2 с возрастом наблюдалось у мужчин, но не у женщин. Причины данного различия не выявлены, но выдвинуты гипотезы, по которым такая зависимость вызвана либо изменением гормонального статуса женщин при старении, либо тем, что у мужчин, определенных в группу исследования, были лучшие показатели здоровья.

В целом, при анализе системы ММП/ТИМП в настоящем исследовании нами определены изменения системы протеолиз/антипротеолиз как в группе мужчин, так и женщин. У мужчин именно в возрасте 60–74 года зафиксирована дискоординированная работа матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сторону усиления профиброзирующего эффекта. Тогда как в группе женщин в этой возрастной категории выявлен прямо противоположный компонент — антифиброзирующий, с преобладанием работы матриксных металлопротеиназ. Исходя из этого, именно группа пожилого возраста является группой риска развития сосудистых изменений



и рассматривается нами как начальная стадия сердечно-сосудистых патологий, что предопределяется еще в более молодом возрасте.

Как известно, внеклеточный матрикс обеспечивает структурную основу, необходимую для функциональных свойств стенок сосудов. Внеклеточный матрикс — это динамическая структура, состоящая из набора белков, которые выполняют различные функции в процессе развития и гомеостаза тканей благодаря своим уникальным биохимическим и биомеханическим свойствам. Многочисленные физиологические и патологические состояния вовлечены в модификацию ВКМ, изменяя «нормальный» ансамбль белков, которые соответствуют этому матриксу, также известному как «матрисома» [13]. В физиологическом контексте ядро матрисомы в основном состоит из волокнистых белков (коллагеновых и эластиновых волокон), гликопротеинов (фибронектинов и ламининов) и протеогликанов. Коллагены образуют одно из основных семейств белков ВКМ, тем самым играя критическую роль в поддержании структуры большинства тканей. В отличие от коллагена, зрелый эластин — нерастворимый белок, который обеспечивает упругость и эластичность тканей, таких как артерии, легкие, связки и кожа, — обладает превосходной метаболической стабильностью с течением времени, в отличие от других белков [13]. Однако эластин также подвергается различным изменениям во время старения, и эластоз — накопление частично разрушенных эластиновых волокон в ВКМ — является отличительным признаком старения сосудов [14]. Таким образом, низкий оборот белков ВКМ приводит к накоплению повреждений во время старения, являясь ключевым фактором запуска и прогрессирования патологического старения, тем самым влияя на биологические функции в стареющих тканях [14]. Трехмерная организация молекул внеклеточного матрикса — эластина, коллагенов, протеогликанов и структурных гликопротеинов, синтезируемых во время внутриутробного развития, — оптимальна для выполнения этих функций. В неповрежденных артериях и венах конститутивно экспрессируются некоторые протеазы, но благодаря контролю их

активации и/или ингибированию ингибиторами эти протеазы обладают очень низкой активностью, а оборачиваемость эластичных и коллагеновых волокон низка [15]. Во время старения и при возникновении сосудистых патологий баланс между протеазами и их ингибиторами временно нарушается из-за индукции экспрессии генов матриксных металлопротеиназ, активации зимогенов или секреции ферментов воспалительными клетками. Гладкомышечные клетки, наиболее многочисленные клетки в стенках сосудов, обладают высокой способностью реагировать на повреждение благодаря своей способности синтезировать молекулы внеклеточного матрикса и ингибиторы протеаз [16]. Однако трехмерная организация вновь синтезированного внеклеточного матрикса никогда не бывает функционально оптимальной. При некоторых других патологиях — аневризме — повреждение снижает способность гладкомышечных клеток реагировать, и количество внеклеточного матрикса уменьшается.

Известно, что полностью здоровых людей не бывает, в человеческом организме процессы старения всегда будут сопровождаться отклонениями от нормы в работе каких-либо систем. Так, нами были представлены доказательства наличия таких отклонений у условно здоровых людей, результаты которых схожи с показателями артериальной гипертензии.

Многие исследования связывают возрастное уплотнение крупных эластичных артерий с повышенным уровнем ММП-2. В данных исследованиях было доказано, что повышение активности ММП-2 приводит к ремоделированию сосудов и артериальной ригидности. Чтобы способствовать хроническому ремоделированию сосудов при гипертензии, ММП-2 может разрушать коллаген типа IV, компонент базальной мембраны гладкомышечных клеток, который облегчает миграцию и пролиферацию клеток, что приводит к сохранению повышенного АД, создавая тем самым порочный круг.

На данный момент существует обширная база исследований, которые освещают важную роль активности ММП не только в физиологических процессах, таких как ангиогенез, эмбриональное

развитие, регенерация тканей, но также предоставляют данные об изменении их активности при старении органов и тканей, а также гипертонической болезни. Изучение активности ММП, их влияние на процессы старения в органах и тканях является перспективным направлением, поскольку использование этих данных в превентивной медицине. Увеличение активности ММП в организме человека на данный момент может использоваться в профилактической медицине как диагностический маркер для предупреждения развития различного рода сердечно-сосудистых катастроф, в том числе гипертонии и гипертонического криза.

Однако, стоит упомянуть, что с ростом количества публикаций по данным темам, начинают появляться исследования, согласно которым увеличение активности ММП могут, наоборот, влиять на увеличение продолжительности жизни людей, а также некоторые из ММП могут называться антиатеросклеротическими факторами. Тем не менее, для того, чтобы получить развернутый ответ на причинность полученных данных, нужно провести больше исследований для установления закономерностей их возникновения: стоит выяснить, являются ли они толчком к изучению активности ММП с другой позиции и пересмотру прошлых данных, или они все же обусловлены генетическими особенностями группы людей, участвующих в исследовании.

Старение подразумевает под собой платформу физиологических изменений, на которой параллельно могут размещаться возраст-ассоциированные повреждения. Однако влияние старения на компоненты внеклеточного матрикса сердца у лиц, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, изучено не до конца. Мы стремились охарактеризовать влияние старения на систему протеолиз/антипротеолиз мужчин и женщин. Предпринимались попытки оценки влияния старения на основные белки ВКМ сердечной мышцы у мужчин и женщин. Так, E. Dworatzek et al. (2016) продемонстрировали зависимость от возраста и пола регуляцию коллагена I и III типов (взаимодействие  $p < 0,05$ ), VI типа (взаимодействие  $p = 0,01$ ), тканевого ингибитора металлопротеиназы 3 (взаимодействие

$p < 0,05$ ) [17]. Авторы описали, что уровни этих белков у молодых людей были ниже у женщин, чем у мужчин, в то время как у пожилых людей они были выше у женщин, чем у мужчин. Это опосредованное возрастом ремоделирование ВКМ миокарда может играть ключевую роль в ограниченной способности стареющего сердца адекватно адаптироваться к измененной рабочей нагрузке и реагировать на повреждение тканей. Нарушение регуляции синтеза и деградации коллагена способствует отложению интерстициального и периваскулярного коллагена, что доказывает участие в процессе развития. Повышенная активность ММП способствует воспалению эндотелия (апоптоз/некроз, тромбоз и дисфункция). ММП-1 усиливает старение эндотелия посредством активации p53. ММП-2 расщепляет межклеточные соединения и клеточный матрикс, включая VE-кадгерин и  $\beta$ - и  $\gamma$ -катенин, которые инициируют апоптоз или некроз ВМК, опосредованный активированной каспазой 3, способствуя повышению проницаемости [18]. Активированная локальная ММП-2 также способствует агрегации тромбоцитов и образованию тромбов, в то время как потеря ММП-2 в тромбоцитах уменьшает связанный с повреждением артерий тромбоз, что позволяет предположить, что ММП-2 является звеном патогенеза тромбообразования. Кроме того, воздействие ММП-2 на клетки эндотелия снижает выработку оксида азота из-за деградации белка теплового шока и кофактора эндотелиальной азотсинтазы, и нарушает процесс вазодилатации. Ассоциированная с ММП инвазия и пролиферация недифференцированных компонентов ВМК является молекулярной основой патологического старения. Активированная внутриклеточно ММП-2 расщепляет кальпонин-1, маркер дифференцировки, переводя фенотип этих клеток в де-дифференцированное состояние [17]. Активированные внеклеточно ММП расщепляют коллаген и базальные мембраны, выводя эндотелиальные клетки из состояния покоя в состояние разрешающей пролиферации. Активация ММП-1/-2/-9 способствует экспрессии растворимого фактора роста тромбоцитов — мощного митогена для эндотелиальных клеток. Примечательно, что ММП-8 непосредственно

способствует пролиферации эндотелия. ММП-2 расщепляет базальную мембрану, а эластиновые волокна эффективно усваивают активные ММП-2/-9, что приводит высвобождению фибриллина-1 через TGF-1-зависимый путь, усиливая повышенную выработку эндотелием сосудов коллагена I, II и III, и фибронектин. Повышенная инфильтрация моноцитов/макрофагов и тучных клеток в адвентицию, сопровождающаяся активацией ММП-2/-9, способствует разрушению артериальной стенки. ММП-2 способна разрушать ряд белков миофиламентов, связанных с сократительной способностью, что вызывает снижение чувствительности миофиламентов к  $Ca^{2+}$  с последующей сократительной дисфункцией, как это наблюдается в сценарии ишемии–реперфузии [18]. ММП-2, в частности, находится в изобилии и активно удерживается в цитоплазме [19], участвует в повреждении и восстановлении миокарда, также может непосредственно нарушать функцию желудочков при отсутствии повреждения и участвует в нехарактерных физиологических функциях поперечнополосатой мышцы, возможно, в поддержании протеостаза саркомеров [19].

Значимость протеолиза эластина, опосредуемого эластазами, при старении сосудов хорошо известна. Эластазы, которые включают несколько представителей серин-, цистеин- и металлопротеиназ, таких как эластаза нейтрофилов, катепсины G, L, S и K или ММП-2, -7 и -9, расщепляют нерастворимый и растворимый эластин и приводят к изменению толщины, эластичности и жесткости стенки сосудов кровообращения с возрастом [20]. Более того, деградация эластина также приводит к образованию производных пептидов эластина, также известных как эластокины, которые участвуют в регуляции ряда физиологических процессов, таких как миграция клеток, выработка протеаз и апоптоз [13]. В совокупности эти изменения могут способствовать развитию и прогрессированию различных патогенных состояний, которые еще больше нарушают функцию сосудистой сети.

Уровни ТИМП-1 и, следовательно, ингибирование активности ММП могут по-разному влиять на рост атеросклеротических бляшек в зависимости от

сосудистого русла и стадии атеросклероза, причем влияние на состав бляшки более значимо, чем размер бляшки при прогрессирующих бляшках [17]. Можно предположить, что ТИМП-1 защищает от развития коронарного атеросклероза, одновременно усугубляя фиброз сердца и влияя на процесс ремоделирования. G. Kremastiotis et al. (2021) не установили связи между сверхэкспрессией ТИМП-2 и плотностью сердечного коллагена [17]. Ими ранее было показано, что потеря ТИМП-2 ускоряет неблагоприятное ремоделирование после инфаркта миокарда, о чем свидетельствует снижение содержания коллагена наряду с увеличением размера инфаркта, что объясняется усилением воспаления и связанной с ним экспрессией и активностью ММП. ТИМП-2, также, как и ММП-2, ММП-9 экспрессируется в постмитотических нейронах и способствует росту нейритов и дифференцировке клеток в результате остановки клеточного цикла за счет увеличения выработка ингибитора циклинзависимой киназы p21CIP и снижение экспрессии циклинов B и D. Исследования показывают, что отсутствие ТИМП-1 приводит к значительному ухудшению формирования ассоциативных связей и запоминания [21]. Этот эффект, вероятно, опосредован влиянием на развитие нейронов, а не прямым действием ТИМП-1 на память.

## Выводы

В настоящее время имеется множество свидетельств, подтверждающих идею о том, что стареющие ткани способны приводить к физиологическому и функциональному истощению здоровых тканей, что могло бы объяснить координацию между различными органами и системами во время старения. Разработка моделей парабиоза подтвердила, что на старение могут влиять системные факторы. Эти секретируемые факторы, которые могут модулировать процесс старения паракринным и аутокринным образом. Хотя на сегодняшний день идентифицировано лишь несколько из этих факторов и путей, многие исследования указывают на стареющие клетки как на один из основных источников, ответственных за функциональное нарушение тканей, и, следовательно,

но, определяются как движущая сила старения и возрастных заболеваний. Система металлопротеиназ в зависимости от возраста однозначно изменяется. Однако по данным результатов различных исследований, нельзя с точностью сказать, в каком объеме и в какую сторону меняется система изучаемого объекта. Наличие противоречивых и немногочисленных данных не вызывает сомнений в актуальности дальнейших исследований системы металлопротеиназ у групп различного возраста. В настоящем исследовании было продемонстрировано влияние возраста и гендерной принадлежности на систему матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, кроме того, выделена особая возрастная группа — группа пожилого возраста, которая требует профилактики сосудистой патологии в виду нарушенной системы протеолиз/антипротеолиз.

## References/Библиографический список

1. Stakhneva EM, Kashtanova EV, Polonskaya Ya V. Mechanisms of vascular aging. *Bulleten' sibirskoj mediciny*. 2022;21(2):186-194. [Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Рагино Ю.И. Механизмы сосудистого старения / Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2022. Т. 21. № 2. С. 186-194.] (In Russian).
2. Iannarelli NJ, MacNeil AJ, Dempster KS, Wade TJ [et al.] Serum MMP-3 and its association with central arterial stiffness among young adults is moderated by smoking and BMI. *Physiology Report*. 2021;9(11): e14920.
3. Simões G, Pereira T, Caseiro A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology. *Microvascular Research*. 2022;143:104398.
4. Stabouli S, Kotsis V, Maliachova O, Printza N. Matrix metalloproteinase –2, –9 and arterial stiffness in children and adolescents: The role of chronic kidney disease, diabetes, and hypertension. *International Journal of Cardiology Hypertension*. 2020;4:100025.
5. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME. Matrix Metalloproteinase-9: Many Shades of Function in Cardiovascular Disease. *Physiology*. 2013;28:391-403.
6. Knox A. Arterial Aging, Metalloproteinase Regulation, and the Potential of Resistance Exercise. *Current Cardiology Reviews*. 2018;14(4):227-232.
7. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in Pharmacology*. 2018;8:241-330.
8. Grzhibovsky AM, Ungureanu TN. Analysis of biomedical data using the statistical software package SPSS: textbook. Arkhangelsk: Publishing House of the Northern State Medical University, 2017. — 293 p. (In Russian). [Гржибовский А.М., Унгуриану Т.Н. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS: учебное пособие / Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2017. 293 с.]
9. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *JeNI Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. 2020;1:151-163. (In Russian). [Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 151-163.]
10. Knysh SV, Chepurnova NS, Birko ON, Baibarina EV, Kudinov AA, Pirozhinskaya AA. Study of indicators of the system of metalloproteinases and their tissue inhibitors in the blood serum of patients of different age groups. *Rossiiskij allergologicheskij zhurnal*. 2019;16(1):72-74. (In Russian). [Кныш С.В. Чепурнова Н.С., Бирко О.Н., Байбарина Е.В., Кудинов А.А., Пирожинская А.А. Исследование показателей системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови пациентов разных возрастных групп // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16. № 1S. С. 72-74.]
11. Bonnema DD, Webb CS, Pennington WR, Stroud RE, Leonardi AE, Clark LL, McClure CD, Finklea L, Spinale FG, Zile MR. Effects of age on plasma matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs). *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13(7):530-540. doi: 10.1016/j.cardfail.2007.04.010
12. Cancemi P, Aiello A, Accardi G, Caldarella R, Candore G, Caruso C, Ciccio M, Cristaldi L, Di Gaudio F, Siino V, Vasto S. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in Ageing and Longevity: Focus on Sicilian Long-Living Individuals (LLIs). *Mediators Inflammation*. 2020; P:1-11. doi: 10.1155/2020/8635158
13. Freitas-Rodríguez S, Folgueras AR, López-Otín C. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Acta Molecular Cell Research*. 2017;1864:2015-2025. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007
14. Xiao P, Zhang Y, Zeng Y. Impaired angiogenesis in ageing: the central role of the extracellular matrix. *J. Transl. Med*. 2023;21:457. doi: 10.1186/s12967-023-04315-z
15. Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003; 57(5-6):195-202. doi:10.1016/s0753-3322(03)00065-9
16. Dworatzek E, Baczek I, Kararigas G. Effects of aging on cardiac extracellular matrix in men and women. *Proteomics Clin Appl*. 2016;10(1):84-91. doi: 10.1002/prca.201500031
17. Kremastiotis G, Handa I, Jackson C, George S, Johnson J. Disparate effects of MMP and TIMP modulation on coronary atherosclerosis and associated myocardial fibrosis. *Sci Rep*. 2021;30.11(1):23081. doi: 10.1038/s41598-021-02508-4
18. Cabral-Pacheco GA., Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, Martinez-Avila N, Martinez-Fierro ML. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739
19. Kolomeychuk SN, Korneva VA, Ilyukha VV, Kuznetsova AS, Kuznetsova T Yu. Study of polymorphic variants of the matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) gene as a marker of the risk of developing arterial hypertension and coronary heart disease in the population of the Republic of Karelia. *Journal of Biomedical Technologies*. 2014;2:10-16.

(In Russian). doi: 10.15393/j6.art.2014.3202 20 [Коломейчук С.Н., Корнева В.А., Илюха В.В., Кузнецова А.С., Кузнецова Т.Ю. Исследование полиморфных вариантов гена матричной металлопротеиназы 3 (ММП-3) в качестве маркера риска развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у населения Республики Карелия // Journal of Biomedical Technologies. 2014. № 2. С. 10-16].

20. Britton R, Wasley T, Harish R, Holz C, Hall J, Yee DC, Melton Witt J, Booth EA, Braithwaite S, Czirr E, Kerrisk CM. Noncanonical Activity of Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 2 (TIMP-2) Improves Cognition and Synapse Density in Aging. *eNeuro*. 2023;10(6):1-23.2023. doi: 10.1523/ENEURO.0031-23.2023

21. Litvinova MS, Khaisheva LA, Kuts EI. Relationship between matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor with parameters of 24-hour blood pressure monitoring in patients with resistant arterial hypertension. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2022;6:131-133. (In Russian). [Литвинова М.С., Хаишева Л.А., Куц Е.И. Связь матричной металлопротеиназы-9 и ее ингибитора с параметрами суточного мониторинга артериального давления у больных резистентной артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. 2022. № 6. С. 131-133].

*Ответственный за переписку:* Чепурнова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Российская Федерация, 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, 4. E-mail: dr.cns@yandex.ru

Ющук В.Н. SPIN 7096-1850

Чепурнова Н.С. SPIN 6726-8523; ORCID 0000-0001-6642-1332

Маркелова Е.В. SPIN 3661-5026; ORCID 0000-0001-5846-851X

Ермолицкая М.З. SPIN 9197-4028; ORCID 0000-0003-2588-102X

Андрющенко К.А. ORCID 009-005-0942-8075

Барабаш П.В. ORCID 0009-0006-5548-3451

Цзя Син Ян ORCID 0009-0008-5962-2118

Мещерякова Д.А. ORCID 0009-0003-6410-8248

Плехова Н.Г. SPIN 2685-9578; ORCID 0000-0002-8701-7213

*Corresponding author:* Chepurnova Nataia Sergeevna, PhD, MD, Assistant Professor at the Department of Normal and Pathological Physiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation. 690002, Ostryakova Avenue, 4, Vladivostok, Russian Federation. E-mail: dr.cns@yandex.ru

Chepurnova N.S. ORCID 0000-0001-6642-1332

Markelova E.V. ORCID 0000-0001-5846-851X

Ermolitskaya M.Z. ORCID 0000-0003-2588-102X

Andrushchenko K.A. ORCID 009-005-0942-8075

Barabash P.V. ORCID 0009-0006-5548-3451

Jia Xing Yang ORCID 0009-0008-5962-2118

Meshcheryakova D.A. ORCID 0009-0003-6410-8248

Plekhova N.G. ORCID 0000-0002-8701-7213