

**УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В
СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИМ
ПОЛИМОРФИЗМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Чепурнова Н. С.¹,

Кныш С. В.¹,

Ющук В. Н.¹,

Лебедев С. В.¹,

Харченко А. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия.

**THE LEVEL OF SOME MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD
SERUM IN RELATION TO THEIR GENETIC POLYMORPHISM
DEPENDING ON AGE**

Chepurnova N. S. ^a,

Markelova E. V. ^a,

Knysh S. V. ^a,

Lebedev S. V. ^a,

Harchenko A. A. ^a

^a Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation.

Резюме

В статье представлены данные о состоянии системы протеолиза и генов регуляции матриксных металлопротеиназ у 180 условно здоровых женщин и мужчин молодого, среднего, пожилого и старческого возрастов. У пациентов производился однократный забор материала (буккальный эпителий). ПЦР-исследование буккального эпителия для анализа полиморфизмов генов MMP1 rs1799750 и MMP3 rs 3025058 проводили на приборной базе ДНК-амплификатора «Bio-Rad CFX96» (г. Новосибирск, ООО «Национальный центр генетических исследований»). Уровни MMP-1,-3 в сыворотке крови исследовали методом сендвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа («R&D Diagnostics Inc.», USA). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 методами непараметрической статистики. Результаты исследования. Значения MMP-1 и MMP-3 в группе условно здоровых женщин в молодом возрасте были ниже значений среднего возраста, тогда как в старческом возрасте их содержание в сыворотке крови изменялось разнонаправленно: MMP-1 уменьшались, а MMP-3 — увеличивались. При анализе полиморфизмов гена MMP-1 rs1799750 у женщин молодого и среднего возраста с большим удельным весом превалировал гомозиготный генотип -/- с низкой экспрессией гена MMP-1, а у женщин старше 75 лет зафиксировано носительство гомозиготы G/G с активной экспрессией гена. При оценке экспрессии гена MMP-3 rs 3025058 установлено, что у женщин молодого возраста достоверно чаще встречался полиморфизм 5A/5A с высокой активностью гена, но с более низким уровнем MMP-3. В среднем и пожилом возрасте в 65% установлен гетерозиготный аллель 5A/6A с пониженной экспрессионной активностью гена. У условно здоровых мужчин уровень MMP-1 в сыворотке крови повышался в группах среднего и старческого возрастов, значения MMP-3 в группе до 45 лет были низкими по сравнению с группой пожилого возраста ($p=0,041$). MMP-1 rs1799750 у мужчин до 75 лет идентифицировался в варианте -/G у большинства, а в группе мужчин старше 75 лет превалировал гомозиготный вариант G/G с уровнем MMP-1 0,74 нг/мл. Гомозиготный полиморфизм гена MMP-3 rs 3025058 5A/5A с высокой активностью MMP-3 превалировал в группах мужчин до 60 лет с сывороточным уровнем MMP-3 100,2 нг/мл и 92,5 нг/мл соответственно.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, возраст, условно здоровые мужчины и женщин, гены.

Abstract

The article presents data on the state of the proteolysis system and genes for the regulation of matrix metalloproteinases in 180 conditionally healthy women and men of young, middle, elderly and senile ages. A single sampling of the material (buccal epithelium) was performed in patients. PCR examination of the buccal epithelium for the analysis of polymorphisms of the genes MMP1 rs1799750 and MMP3 rs 3025058 was carried out on the instrument base of the DNA amplifier Bio-Rad CFX96. Serum levels of MMP-1,-3 were studied by the sandwich variant of solid-phase enzyme immunoassay. Statistical processing of the obtained results was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 program using nonparametric statistics methods. The results of the study. The values of MMP-1 and MMP-3 in the group of conditionally healthy women at a young age were lower than the values of middle age, whereas in old age their serum levels varied in different directions: MMP-1 decreased, and MMP-3 increased. When analyzing polymorphisms of the MMP-1 rs1799750 gene, the homozygous genotype -/- with low expression of the MMP-1 gene prevailed in young and middle-aged women, and in women over 75 years of age, the carriage of the G/G homozygote with active gene expression was recorded. When evaluating the expression of the MMP-3 rs 3025058 gene, it was found that young women significantly more often had 5A/5A polymorphism with high gene activity, but with a lower level of MMP-3. In middle and old age, 65% have a heterozygous 5A/6A allele with reduced gene expression activity. In conditionally healthy men, the level of MMP-1 in blood serum increased in the middle-aged and senile groups, the values of MMP-3 in the group under 45 years of age were low compared with the elderly group ($p=0.041$). MMP-1 rs1799750 in men under 75 years of age was identified in the -/G variant in the majority. Homozygous polymorphism of the MMP-3 rs 3025058 5A/5A gene with high activity of MMP-3 prevailed in groups of men under 60 years of age with serum levels of MMP-3 100.2 ng/ml and 92.5 ng/ml, respectively.

Keywords: matrix metalloproteinases, age, conditionally healthy men and women, genes.

1 Введение

Долголетие представляет собой социально-биологическое явление, выражающееся в достижении человеком значительного возрастного рубежа, и определяющееся сложной системой взаимосвязанных внутренних (генетических) и внешних (среда) факторов [1,2]. Оно может быть связано как с отдельными людьми (индивидуальное долголетие), так и с популяциями в целом (популяционное долголетие). Среди макрорегионов России по абсолютной численности долгожителей, их доле в общей численности населения и по величине индекса долгожительства лидирует Центральный федеральный округ [2]. Аутсайдером же по всем данным параметрам является Дальневосточный федеральный округ. Старение можно описать как многофакторный процесс, включающий сложные взаимодействия между биологическими и молекулярными механизмами [3]. Способность различать нормальное биологическое старение и нарушение здоровья – важная область, в которой существует мало экспериментальных данных. Важной целью остается обеспечение точных показателей или предикторов возникновения ухудшения здоровья, а также способность охарактеризовать состояние оптимального здоровья, соответствующего возрасту. В связи с востребованностью изучения информативных биомаркёров старения с каждым годом растёт количество потенциальных генов, определяющих фенотип старения. Согласно данным мировой науки существует два пути постарения: первый путь не отягощен возраст-ассоциированными заболеваниями, в то время как второй - характеризуется прогрессирующей тенденцией к воспалению, инвалидизации и возрастным заболеваниями [2]. Поэтому, ключевым моментом для установления роли полиморфного локуса в старении можно считать проведение работ по исследованию маркеров старения и их генетической регуляции соответственно возрастных категориям. В роли возможных предикторов патологического старения могут выступать внеклеточные протеиназы, представляющие собой группу белков, которые активируют субстраты путем ферментативного расщепления. Эта группа белков контролирует большое разнообразие ключевые физиологических и патологических процессов, включая ремоделирование тканей, репликацию ДНК, прогрессирование клеточного цикла, нейродегенерацию и др. Исследований, направленных на выявление маркеров физиологического и патологического старения человека — единичны, а исследования, включающих регуляцию этих маркеров на уровне генома, вообще отсутствуют.

Цель исследования – проанализировать генетические полиморфизмы MMP-1 и MMP3 и их уровни в сыворотке крови у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста.

2 Материалы и методы исследования

В исследование было включено 180 человек (мужчины составили 80 человек, женщины составили 100 человек, распределенных по возрасту (ВОЗ). Обследуемые проходили первый этап диспансеризации на клинических базах ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. У пациентов производился однократный забор материала (буккальный эпителий) для ПЦР-анализа полиморфизмов, исследование проводили на приборной базе ДНК-амплификатора «Bio-Rad CFX96». Для генотипирования выбранных нами полиморфных локусов ДНК была использована технология ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием конкурирующих флуоресцентных TaqMan-зондов. Каждая тест-система включала в себя два олигонуклеотидных праймера (прямой и обратный) и два флуоресцентных зонда, несущих «гаситель» (BHQ или BHQ2) на 3'-конце и разные флуоресцентные красители (FAM либо HEX) на 5'-конце зондов. Исследование полиморфизмов генов MMP1 rs1799750 (с аллелями G/G,-/G,-/) и MMP3 rs 3025058 (с аллелями 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A) проведено в г. Новосибирск (ООО «Национальный центр генетических исследований»). Уровни MMP-1,-3 в сыворотке крови исследовали методом сендвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа («R&D Diagnostics Inc.», USA). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 методами непараметрической статистики; для анализа полученных данных использовали критерий Шапиро-Уилка. U-критерий Манна-Уитни и Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговую корреляцию по Спирмену, метод отношения шансов.

3 Результаты исследования и обсуждение

В группе условно здоровых женщин среднего возраста нами зафиксирован достоверно более высокий уровень MMP-1 в сыворотке крови ($p=0,01$, *таблица 1*), при этом значения MMP-1 в возрасте 18-44 лет и 60 и более были сопоставимы. Уровни MMP-3 в группе молодого и пожилого возраста были сопоставимы и ниже значений групп среднего и старческого возрастов, при этом самые низкие значения установлены в группе молодого возраста ($p=0,05$), а высокие — в группе женщин старше 75 лет ($p=0,035$). При анализе полиморфизмов гена MMP-1 rs1799750 у женщин молодого возраста с большим удельным весом превалировал гомозиготный генотип -/- (нормальная активность гена) при низком сывороточном уровне MMP-1 (0,54 нг/мл и 0,59 нг/мл, соответственно). У женщин среднего возраста выявлено преобладание генотипа G/G с высокой степенью активности гена и высокими сывороточными уровнями MMP-1. В группе пожилого выявлена статистически более высокая встречаемость генотипа -/G в 79% с уровнем MMP-1 0,52 нг/мл. У женщин старше 75 лет зафиксировано носительство гомозиготы -/G в 87% с уровнем MMP-1 0,56 нг/мл. Оценка распределения аллелей MMP-3 rs 3025058 у условно здоровых женщин позволила установить, что у женщин молодого возраста достоверно чаще встречался полиморфизм

5A/5A с высокой экспрессионной активностью гена и с уровнем MMP-3 12,9 нг/мл. В среднем и пожилом возрасте в 65% установлен гетерозиготный аллель 5A/6A с нормальной экспрессионной активностью гена, а в старческом возрасте - генотип 6A/6A с низкой активностью гена, но с высоким уровнем MMP-3 в сыворотке крови, в среднем достигающим 15,9 нг/мл.

При анализе данных условно здоровых мужчин уровень MMP-1 в сыворотке крови был сопоставим с уровнем в молодом, среднем и пожилом возрасте (таблица 2), тогда как достоверно высокие показатели зарегистрированы в старческом возрасте. Значения MMP-3 были ниже в группе молодого возраста (11,1 нг/мл), а в группе пожилого возраста они были равны 13,3 нг/мл (таблица 2). В структуре распределения генотипов MMP-1 rs1799750 у мужчин до 75 лет выявлен гетерозиготный аллель -/G у 80% с уровнем MMP-1 0,62 нг/мл. В группе мужчин старше 75 лет превалировал гомозиготный вариант G/G с уровнем MMP-1 0,74 нг/мл. Гомозиготный полиморфизм гена MMP-3 rs 3025058 5A/5A превалировал в группах мужчин до 60 лет с уровнем MMP-3 100,2 нг/мл и 92,5 нг/мл соответственно. У мужчин старше 60 лет зафиксирован гомозиготный аллель 6A/6A с более низким уровнем MMP-3 56,8 нг/мл.

Важно, что MMP являются медиаторами стерильного воспаления при старении и возрастных заболеваниях. Несмотря на то, что средняя продолжительность жизни населения в мире увеличивается, сохраняются значительные последствия процесса старения. Возраст считается независимым и решающим фактором риска патологического старения. Старение клеток сосудов индуцирует сложные изменения структуры и функций эндотелия. Выявление, так называемых, признаков или биомаркеров старения стало преимуществом для исследований в этой области, поскольку оно позволило изучить патофизиологические механизмы и отсрочить появление множества связанных с возрастом синдромов и симптомов. Важно отметить, что относительно небольшое количество стареющих клеток (10%) достаточно для распространения клеточного старения на окружающие клетки в ткани [3].

Появляются всё новые подтверждения перекрестной вовлечённости в процессы старения генов-кандидатов, ассоциированных с продолжительностью жизни. Для генов MMP, как и для многих других генов, характерен полиморфизм – наличие в популяции аллелей с той или иной нуклеотидной последовательностью. Полиморфные генетические локусы могут не вызывать никаких изменений в фенотипе, а могут иметь функциональный эффект, оказывая влияние на уровень экспрессии гена и количество белкового продукта, либо на стабильность и функциональные характеристики белка как фермента [3,4,]. К настоящему времени в генах MMP описан ряд функциональных однонуклеотидных полиморфных замен (single nucleotide polymorphism – SNP), расположенных в регуляторных

регионах генов (промоторах) и изменяющих уровень экспрессии MMP. Гены MMP картированы на хромосомах 1,8,11,14,16,20,22. Большинство их низ расположено кластером на плече 11-й хромосомы (речь идет о MMP-1,3,7,8,10,12,13,20) [4,5,6].

Ген MMP-1 является наиболее экспрессирующимся. Экспрессия гена MMP-1 в основном контролируется уровнем транскрипции и стабильности мРНК. С другой стороны, подавляют транскрипцию MMP-1 – трансретиневая кислота и трансформирующий фактор роста β [Pietrzak J. et al., 2019].

Цитокины, которые повышают уровень транскрипции MMP-3, включают фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, колониестимулирующий фактор макрофагов и интерфероны β и γ [3]. V. Durmanova et al. (2021) сосредоточились на MMP-2 и MMP-3 из-за их участия в процессах, связанных с нейродегенерацией. MMP-3, также известный как стромелизин-1, представляет собой белок массой 54 кДа, продуцируемый различными клетками, включая макрофаги, стромальные фибробласты, эндотелиальные клетки, иммунные клетки и синовиальные клетки [3]. Он участвует в протеолизе различных молекул адгезии, факторов роста, цитокинов, (TNF и IL-1 β), и проформ других MMP, таких как proMMP-1, proMMP-3 и proMMP-9. MMP3 представляет собой «скрытую» металлопротеиназу, главным образом вырабатываемую клетками соединительной ткани, активируется через проколлагеназу-1 и деградирует компоненты экстрацеллюлярной матрицы протеогликан, фибронектин, желатин и различные типы коллагенов. MMP-3 имеет широкий диапазон субстратной специфичности и обладает способностью активировать другие MMP, что суммарно вызывает деградацию большинства компонентов экстрацеллюлярного матрикса. В головном мозге MMP-3 необходим для роста нейритов, пластичности нейронов и ремиелинизации [4].

Учитывая вышеизложенное, и в связи с увеличением доли лиц, страдающих синдромами, связанными со старением организма, является актуальным идентификация молекулярно-генетических факторов, обеспечивающих продление активного возрастного периода с сохранением физической, психической, умственной активности и в целом способствующих успешному долголетию. Таким образом, долголетие часто характеризуется не уникальным и однозначным фенотипом - их может быть несколько.

4 Выводы

1. Значения MMP-1 и MMP-3 в группе условно здоровых женщин в молодом возрасте были ниже значений среднего возраста, кроме того, в старческом возрасте они изменялись разнонаправленно: MMP-1 уменьшались, а MMP-3 — увеличивались. При анализе полиморфизмов гена MMP-1 rs1799750 у женщин молодого и среднего возраста с большим удельным весом

превалировал гомозиготный генотип -/- с низкой экспрессией гена MMP-1, а у женщин старше 75 лет зафиксировано носительство гомозиготы G/G с высокой экспрессией гена. MMP-3 rs 3025058 у женщин молодого возраста достоверно чаще встречался полиморфизм 5A/5A с высокой экспрессией, но с более низким уровнем MMP-3. В среднем и пожилом возрасте в 65% установлен гетерозиготный аллель 5A/6A с пониженной экспрессионной активностью гена, а в старческом возрасте генотип 6A/6A с малой активностью гена, но с высоким уровнем сывороточной MMP-3.

2. У условно здоровых мужчин MMP-1 повышалась в группах среднего и старческого возрастов, значения MMP-3 были высокими в группе пожилого возраста. MMP-1 rs1799750 у большинства мужчин до 75 лет идентифицировался в варианте -/G, а в группе мужчин старше 75 лет превалировал гомозиготный вариант G/G с уровнем MMP-1 0,74 нг/мл. Гомозиготный полиморфизм гена MMP-3 rs 3025058 5A/5A с высокой экспрессией превалировал в группах мужчин до 60 лет с уровнем MMP-3 100,2 нг/мл и 92,5 нг/мл соответственно, что было достоверно выше уровней групп старше 60 лет.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Содержание матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у условно здоровых женщин разного возраста (медианные значения и соответствующие доверительные интервалы [Q1, Q3]).

Table 1. The content of matrix metalloproteinases in blood serum in conditionally healthy women of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3]).

Показатель Indicators	Практически здоровые женщины, n=100 Practically healthy women, n=100			
	Молодой возраст, Young age n= 30	Средний возраст, Middle age n= 25	Пожилой возраст, Old age n=25	Старческий возраст, Senile age n= 20
	1	2	3	4
MMP-1, нг/мл (ng/ml)	0,53 (0,41;0,6) p1-2=0,034	0,66 (0,57;0,71) p2-3=0,01	0,57 (0,42;0,69)	0,54 (0,4;0,73) p2-4=0,028
MMP-3, нг/мл (ng/ml)	13,2 (12,6;16,1) p1-2=0,05	15,0 (12,5;18,9)	14,5 (13,4;16,6) p3-4=0,042	16,1 (12,9;18,3) p1-4=0,035

Примечание: Достоверность различий по возрасту определяется при p-value $\leq 0,05$.

Note: The reliability of age differences is determined at p-value ≤ 0.05 .

Таблица 2. Содержание матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови у условно здоровых мужчин разного возраста (медианные значения и соответствующие доверительные интервалы [Q1, Q3]).

Table 2. The content of matrix metalloproteinases in blood serum in conditionally healthy men of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3]).

Показатель Indicators	Практически здоровые мужчины, n=80 Practically healthy men, n=80			
	Молодой возраст, Young age n=20	Средний возраст, Middle age n=20	Пожилой возраст, Old age n=20	Старческий возраст, Senile age n=20
	1	2	3	4
ММР-1, нг/мл (ng/ml)	0,6 (0,53;0,73)	0,67 (0,59;0,78) p2-4=0,05	0,61 (0,54;0,7) p3-4=0,035	0,76 (0,65;0,79) p1-4=0,034
ММР-3, нг/мл (ng/ml)	11,1 (11,5;14,1)	12,1 (10,4;14,3) p2-3=0,42	13,3 (6,6;16,0) p1-3=0,041	12,0 (12,1;14,0) p3-4=0,05

Примечание: Достоверность различий по возрасту определяется при p-value $\leq 0,05$.

Note: The reliability of age differences is determined at p-value ≤ 0.05 .

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Чепурнова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Владивосток, Россия;

адрес: 690002, Приморский край, г. Владивосток, пр-т Острякова 2;

телефон: 8(914)960-60-06;

e-mail: dr.cns@yandex.ru

Chepurnova Natalya Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology of the Pacific State Medical University;

address: Ostryakova Ave. Vladivostok 690002, Russia;

telephone: 8(914)960-60-06;

e-mail: dr.cns@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Кныш Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Knysh Sergey Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology of the Pacific State Medical University;

Ющук Владимир Николаевич – ассистент кафедры общественного здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Jushhuk Vladimir Nikolaevich – Assistant of the Department of Public Health of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;

Лебедев Сергей Васильевич – проректор по развитию ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Lebedev Sergej Vasil'evich – Vice-Rector for Development of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;

Харченко Анастасия Андреевна – студент 326 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Harchenko Anastasija Andreevna – Student of the 318th group of the Medical Faculty of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of Russia.

Блок 3. Металанные статьи

УРОВЕНЬ НЕКОТОРЫХ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПОЛИМОРФИЗМОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

THE LEVEL OF SOME MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD SERUM IN RELATION TO THEIR GENETIC POLYMORPHISM DEPENDING ON AGE

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

УРОВНИ MMP-1,-3, ИХ ГЕНЫ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

LEVELS OF MMP-1,-3, AND THEIR GENES IN HEALTHY PEOPLE

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, возраст, условно здоровые мужчины и женщин, гены.

Keywords: matrix metalloproteinases, age, conditionally healthy men and women, genes.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 0.

22.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Грачев Н.И., Красников В.Е., Турмова Е.П., Маркелова Е.В., Рублев В.Ю., Назаренко С.А. Анализ показателей матричной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 1-го типа и их комплекса у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам // Тихоокеанский медицинский журнал - 2018. - № 4 (74). - С. 45-48.	Grachev N.I., Krasnikov V.E., Turmova E.P., Markelova E.V., Rublev V.Yu, Nazarenko S.A. Analysis of matrix metalloproteinase-9, tape inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 and their complex in patients with acute miocard infarction who have exposed high coronary interventions // Pacific Medical Journal - 2018. - № 4 (74). - Pp. 45-48.	https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36403069
2	Barcena M.L., Aslam M., Pozdniakova S., Norman K., Ladilov Y. Cardiovascular Inflammaging: Mechanisms and Translational Aspects. Cells. 2022;11(6):1010. doi:10.3390/cells11061010		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8946971/
3	Durmanova V., Javor J., Parnicka Z. et al. Impact of <i>MMP2</i> rs243865 and <i>MMP3</i> rs3025058 Polymorphisms on Clinical Findings in Alzheimer's Disease		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8079184/

	Patients. Mediators Inflamm. 2021;5573642. doi:10.1155/2021/5573642		
4	Lech A.M., Wie ra G., Mozrzyma sJ.W. Matrix metallo-proteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration. Adv. Clin. Exp. Med. 2019; 28. doi:10.17219/acem/110319		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31851789/
5	Pietrzak J., Mirowski M., Jeleń A. et al. Decreased MMP1 gene expression in acute myeloid leukaemia. Mol Biol Rep 46, 2293–2298 (2019). https://doi.org/10.1007/s11033-019-04685-y		https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-019-04685-y
6	Rodriguez-Garcia M., Patel M.V., Shen Z., Wira C.R. The impact of aging on innate and adaptive immunity in the human female genital tract. Aging Cell. 021;20(5):e13361. doi:10.1111/accel.13361		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33951269/