

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

Чепурнова Н.С., Кныш С.В., Ющук В.Н., Лебедев С.В.,
Харченко А.А.

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

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 MMP-1 rs1799750 и MMP-3 rs 3025058 проводили на приборной базе ДНК-амплификатора Bio-Rad CFX96 (г. Новосибирск, ООО «Национальный центр генетических исследований»). Уровни MMP-1, MMP-3 в сыворотке крови исследовали методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (R&D Diagnostics Inc., США). 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 прева-

Адрес для переписки:

Чепурнова Наталья Сергеевна
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
690002, Россия, г. Владивосток, пр. Острякова, 2.
Тел.: 8 (914) 960-60-06.
E-mail: dr.cns@yandex.ru

Address for correspondence:

Natalya S. Chepurnova
Pacific State Medical University;
2 Ostryakov Ave
Vladivostok
690002 Russian Federation
Phone: +7 (914) 960-60-06.
E-mail: dr.cns@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.С. Чепурнова, С.В. Кныш, В.Н. Ющук, С.В. Лебедев,
А.А. Харченко «Уровень некоторых матриксных
металлопротеиназ в сыворотке крови во взаимосвязи
с их генетическим полиморфизмом в зависимости от
возраста» // Российский иммунологический журнал,
2024. Т. 27, № 2. С. 317-322.
doi: 10.46235/1028-7221-16623-LOS

© Чепурнова Н.С. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.S. Chepurnova, S.V. Knysh, V.N. Yushchuk, S.V. Lebedev,
A.A. Kharchenko "Level of some matrix metalloproteinases
in blood serum in relation to their genetic polymorphism
depending on age", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 317-322.
doi: 10.46235/1028-7221-16623-LOS

© Chepurnova N.S. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16623-LOS

лировал 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 женщины, гены

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

Chepurnova N.S., Knysh S.V., Yushchuk V.N., Lebedev S.V.,
Kharchenko A.A.

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

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 MMP-1 rs1799750 and MMP-3 rs 3025058 was carried out on the instrument base of the DNA amplifier Bio-Rad CFX96. Serum levels of MMP-1, MMP-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

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 долголетия

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 биомаркеров старения с каждым годом растет 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 возрастным 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 ключевых 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, включающие регуляцию этих маркеров на уровне генома, вообще отсутствуют.

Цель исследования – проанализировать генетические полиморфизмы MMP-1 и MMP-3 и их уровни в сыворотке крови у условно здоровых мужчин и женщин разного возраста.

Материалы и методы

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 MMP-1 rs1799750 (с аллелями G/G, -/G, -/-) и MMP-3 rs 3025058 (с аллелями 5A/5A, 5A/6A, 6A/6A) проведено

в г. Новосибирск (ООО «Национальный центр генетических исследований»). Уровни MMP-1, MMP-3 в сыворотке крови исследовали методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (R&D Diagnostics Inc., США). 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.

Результаты и обсуждение

В группе условно здоровых женщин среднего возраста нами зафиксирован достоверно более высокий уровень MMP-1 в сыворотке крови ($p = 0,01$, табл. 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 (табл. 2), тогда как достоверно высокие показатели зарегистрированы в стар-

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА (МЕДИАННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ДОВЕРИТЕЛЬНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}))

TABLE 1. CONTENT OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD SERUM IN CONDITIONALLY HEALTHY WOMEN OF DIFFERENT AGES (MEDIAN VALUES AND CORRESPONDING CONFIDENCE INTERVALS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}))

Показатель Indicators	Практически здоровые женщины 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
ММР-1, нг/мл MMP-1, ng/mL	0,53 (0,41-0,60) p ₁₋₂ = 0,034	0,66 (0,57-0,71) p ₂₋₃ = 0,01	0,57 (0,42-0,69)	0,54 (0,40-0,73) p ₂₋₄ = 0,028
ММР-3, нг/мл MMP-3, ng/mL	13,2 (12,6-16,1) p ₁₋₂ = 0,05	15,0 (12,5-18,9)	14,5 (13,4-16,6) p ₃₋₄ = 0,042	16,1 (12,9-18,3) p ₁₋₄ = 0,035

Примечание. Достоверность различий по возрасту определяется при p-value ≤ 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, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}))

TABLE 2. CONTENT OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD SERUM IN CONDITIONALLY HEALTHY MEN OF DIFFERENT AGES (MEDIAN VALUES AND CORRESPONDING CONFIDENCE INTERVALS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}))

Показатель Indicators	Практически здоровые мужчины 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 MMP-1, ng/mL	0,6 (0,53-0,73)	0,67 (0,59-0,78) p ₂₋₄ = 0,05	0,61 (0,54-0,70) p ₃₋₄ = 0,035	0,76 (0,65-0,79) p ₁₋₄ = 0,034
ММР-3, нг/мл MMP-3, ng/mL	11,1 (11,5-14,1)	12,1 (10,4-14,3) p ₂₋₃ = 0,42	13,3 (6,6-16,0) p ₁₋₃ = 0,041	12,0 (12,1-14,0) p ₃₋₄ = 0,05

Примечание. Достоверность различий по возрасту определяется при p-value ≤ 0,05.

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

ческом возрасте. Значения ММР-3 были ниже в группе молодого возраста (11,1 нг/мл), а в группе пожилого возраста они были равны 13,3 нг/мл (табл. 2). В структуре распределения генотипов ММР-1 rs1799750 у мужчин до 75 лет выявлен гетерозиготный аллель -/G у 80% с уровнем ММР-1 0,62 нг/мл. В группе мужчин старше

75 лет превалировал гомозиготный вариант G/G с уровнем ММР-1 0,74 нг/мл. Гомозиготный полиморфизм гена ММР-3 rs 3025058 5A/5A превалировал в группах мужчин до 60 лет с уровнем ММР-3 100,2 нг/мл и 92,5 нг/мл соответственно. У мужчин старше 60 лет зафиксирован гомози-

готный 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 все новые подтверждения перекрестной вовлеченности 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 из них расположено кластером на плече 11-й хромосомы (речь идет о MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-12, MMP-13, MMP-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 – трансретиноевая кислота и трансформирующий фактор роста β (Pietrzak J. и соавт., 2019).

Цитокины, которые повышают уровень транскрипции MMP-3, включают фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, колониестимулирующий фактор макрофагов и интерфероны β и γ [3]. Durmanova V. и соавт. (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. MMP-3 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 актуальной 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.

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 ва-

риант 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.

Список литературы / References

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, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 and their complex in patients with acute myocardial infarction who have exposed high coronary interventions. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*, 2018, no. 4 (74), pp. 45-48. (In Russ.)]
2. Barcena M.L., Aslam M., Pozdniakova S., Norman K., Ladilov Y. Cardiovascular Inflammation: Mechanisms and Translational Aspects. *Cells*, 2022, Vol.11, no. 6, 1010. doi: 10.3390/cells11061010.
3. Durmanova V., Javor J., Parnicka Z., Minarik G., Ocnasova A., Vaseckova B., Reznakova V., Kralova M., Hromadka T., Shawkatova I. Impact of MMP2 rs243865 and MMP3 rs3025058 polymorphisms on clinical findings in Alzheimer's disease patients. *Mediators Inflamm.*, 2021, Vol. 2021, 5573642. doi:10.1155/2021/5573642.
4. Lech A.M., Wiera G., Mozrzyk J.W. Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2019, Vol. 28, no. 12, pp. 1717-1722. doi: 10.17219/acem/110319.
5. Pietrzak J., Mirowski M., Jeleń A., Świechowski R., Wodziński D., Niebudek K., Balcerczak E. Decreased MMP1 gene expression in acute myeloid leukaemia. *Mol. Biol. Rep.*, 2019, Vol. 46, pp. 2293-2298.
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*, 2021, Vol. 20, no. 5, e13361. doi:10.1111/acel.13361.

Авторы:

Чепурнова Н.С. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Кныш С.В. — к.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Ющук В.Н. — ассистент кафедры общественного здравоохранения ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Лебедев С.В. — проректор по развитию ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Харченко А.А. — студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

Authors:

Chepurnova N.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Knysh S.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Yushchuk V.N., Assistant Professor, Department of Public Health, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Lebedev S.V., Vice-Rector for Development, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Kharchenko A.A., Student, Medical Faculty, Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 22.03.2024

Отправлена на доработку 24.03.2024

Принята к печати 26.03.2024

Received 22.03.2024

Revision received 24.03.2024

Accepted 26.03.2024