

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДОГРАМЫ И УРОВНЯ
МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У
УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

Чепурнова Н. С. ¹,
Ющук В. Н. ¹,
Маркелова Е. В. ¹,
Висягина М. А. ¹

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

**RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PROFILE RESULTS AND THE
LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD SERUM IN
APPARENTLY HEALTHY WOMEN OF DIFFERENT AGES**

Chepurnova N. S. ^a,
Jushhuk V. N. ^a,
Markelova E. V. ^a,
Visjagina M. A. ^a

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

Резюме

Решение проблемы активного долголетия крайне актуально как для человечества в целом, так и для каждого человека в отдельности. Единой теории старения сегодня не существует. Ученые геронтологи сходятся в том, что старение обусловлено одновременно или последовательно действующими многими причинами. При этом большинство современных теорий базируются на изучении отдельных процессов, происходящих при старении организма. Старение изменяет метаболизм липидов, регулируя несколько важных путей, участвующих в транспорте липидов. Кроме того, удержание богатых холестерином апоВ-липопротеинов в стенке артерии вызывает несколько модификаций и важные биологические последствия, в том числе из-за влияния матриксных металлопротеиназ (ММП), экспрессия которых усиливается с возрастом. Целью исследования был анализ значений липидограммы, матриксных металлопротеиназ у женщин с возрастом и оценка их взаимосвязи. В исследование было включено 157 женщин, распределенных по возрасту (ВОЗ). Обследуемые проходили первый этап диспансеризации на клинических базах ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, где определяли уровни общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, аполипротеинов А1, В и значения ММП в сыворотке крови. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 методами непараметрической статистики. У условно здоровых женщин в зависимости от возраста уровень ОХ был высоким в возрасте 45-59 лет, в старческом — был значительно снижен. ЛПВП были достоверно снижены в группе старческого возраста, а ЛПНП — напротив, повышены. Уровень АпоВ у женщин до 45 лет был снижен, а в возрасте 60-74 лет - повышен. Индекс АпоВ/АпоА1 в молодом возрасте был ниже, в сравнении с женщинами старше 45 лет. У условно здоровых женщин значения ММП-1 были более высокими в группе среднего возраста. ММП-2 была выше в группе среднего возраста, но самые высокие ее уровни зафиксированы в группе женщин старше 75 лет. ММП-3 не изменялась в зависимости от возраста. У женщин старше 75 лет ММП-7 была ниже значений остальных групп. ММП-9 была более высокой в группе женщин 45-59 лет. Согласно проведенному корреляционному анализу у условно здоровых женщин зафиксированы прямые связи средней силы между уровнем АпоВ и ММП-2, которые коррелировали с увеличением возраста.

Ключевые слова: липидный профиль, матриксные металлопротеиназы, возраст, условно здоровые женщины, старение, эндотелий.

Abstract

Solving the problem of active longevity is extremely important both for humanity as a whole and for each individual. There is no unified theory of aging today. Gerontologists agree that aging is caused by many causes acting simultaneously or sequentially. At the same time, most modern theories are based on the study of individual processes occurring during the aging of the body. Aging alters lipid metabolism by regulating several important pathways involved in lipid transport. In addition, the retention of cholesterol-rich lipoprotein a_{ps} in the artery wall causes several modifications and important biological consequences, including due to the influence of matrix metalloproteinases (MMPs), the expression of which increases with age. The aim of the study was to analyze the values of lipidogram, matrix metalloproteinases in women with age and to assess their relationship. The study included 157 women, distributed by age (WHO). The subjects underwent the first stage of medical examination at the clinical bases of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Russian Ministry of Health, where the levels of total cholesterol, high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, triglycerides, apolipoproteins A1, B and MMP values in blood serum were determined. Statistical processing of the obtained results was carried out using the IBM SPSS Statistics 26 program using nonparametric statistics methods. In conditionally healthy women, depending on age, the level of OH was high at the age of 45-59 years, in senile age it was significantly reduced. HDL was significantly reduced in the senile age group, while LDL was, on the contrary, increased. The level of APA in women under 45 years of age was reduced, and at the age of 60-74 years it was increased. The ApoV/ApoA1 index was lower at a young age compared to women over 45 years of age. In conditionally healthy women, MMP-1 values were higher in the middle-aged group. MMP-2 was higher in the middle-aged group, but its highest levels were recorded in the group of women over 75 years old. MMP-3 did not change depending on age. In women over 75 years of age, MMP-7 was lower than the values of the other groups. MMP-9 was higher in the group of women aged 45-59 years. According to the conducted correlation analysis, conditionally healthy women had direct medium-strength connections between the level of APA and MMP-2, which correlated with an increase in age.

Keywords: matrix lipid profile, matrix metalloproteinases, age, apparently healthy women, aging, endothelium.

1 Введение

Процесс старения – одна из самых сложных проблем биологии и медицины. Он связан с постепенной инволюцией органов и тканей и нарушением функции организма [1,2]. Решение проблемы активного долголетия крайне актуально как для человечества в целом, так и для каждого человека в отдельности. Единой теории старения сегодня не существует. Ученые геронтологи сходятся в том, что старение обусловлено одновременно или последовательно действующими многими причинами. При этом большинство современных теорий базируются на изучении отдельных процессов, происходящих при старении организма. При старении изменяется общий липидный обмен, в том числе содержание липидов в органах и их транспорт между основными органами. Возрастное накопление липидов в различных органах, включая печень, мышцы, почки и легкие [6] можно объяснить несколькими механизмами. Во-первых, старение изменяет метаболизм липидов, регулируя несколько важных путей, участвующих в транспорте липидов. К ним относятся изменения липолиза жировой ткани, метаболизма липопротеинов и триглицеридов, а также изменения белков, транспортирующих липиды [6]. Во-вторых, старение связано с изменением липидного обмена внутри органов. Экспериментальные и клинические данные показали, что старение связано не только с повышенной активностью путей синтеза липидов, но и с дефектом сосудов [4]. В дополнение к этому происходят изменения в клеточных органеллах, которые также связаны со старением и метаболизмом липидов [2,4]. Митохондрии играют существенную роль в метаболизме липидов и старение связано с митохондриальными изменениями. Хотя эти изменения имеют решающее значение для поддержания клеточного гомеостаза, определение роли измененного метаболизма липидов в процессе старения затруднено. Последние данные свидетельствуют о том, что эти изменения не являются пассивным результатом старения, а, напротив, способствуют ускорению процесса старения. Кроме того, удержание богатых холестерином апоВ-липопротеинов в стенке артерии вызывает несколько модификаций и важные биологические последствия [1], в том числе из-за влияния матриксных металлопротеиназ (ММП), экспрессия которых усиливается с возрастом. Следует учитывать, что ММП обладают как апоптотическими, так и антиапоптотическими свойствами. Однако, из-за их способности разрушать некоторые компоненты внеклеточного матрикса, ММП индуцируют ангиостатин или эндостатин, снижают пролиферацию эндотелиальных клеток [9]. Отсутствие единого мнения авторов свидетельствует о необходимости анализа изменений основных показателей липидного спектра во взаимодействии с ММП у условно здоровых людей в зависимости от возраста

Цель исследования – проанализировать значения липидограммы, матриксных металлопротеиназ у женщин с возрастом и оценить их взаимосвязь.

45 **2 Материалы и методы исследования**

46 В исследование было включено 157 женщин, распределенных по
47 возрасту (ВОЗ). Обследуемые проходили первый этап диспансеризации на
48 клинических базах ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России. Определение
49 общего холестерина (CHOL2/Cholesterol Gen.2 cobas с systems),
50 липопротеидов высокой плотности (HDLC4/HDL-Cholesterol Gen.4 Cobas
51 Integra), липопротеидов низкой плотности (LDLC3/LDL-Cholesterol
52 Gen.3/cobas с systems), триглицеридов (TRIGL / Triglycerides), аполипротеинов
53 А1 (Tina-Quant АпоА1), В (Tina-Quant АпоВ) в сыворотке крови проводилось
54 на биохимическом анализаторе Mindray BS-200 с использованием методов:
55 иммунотурбодиметрия; колориметрический; фотометрический. Рассчитывали
56 индекс АпоВ/АпоА1. Показатели выражали: общий холестерин – ммоль/л;
57 АпоА1 – г/л; АпоВ – г/л; АпоВ/АпоА1; HDL-С (ЛПВП) – ммоль/л; ЛПНП –
58 ммоль/л. Уровни ММП-1,-2, -3,-7,-9 в сыворотке крови исследовали методом
59 сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа («R&D
60 Diagnostics Inc.», USA). Статистическая обработка полученных результатов
61 осуществлялась с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 методами
62 непараметрической статистики; для анализа полученных данных
63 использовали критерий Шапиро-Уилка. U-критерий Манна-Уитни и
64 Вилкоксона, дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса, ранговую корреляцию
65 по Спирмену, метод отношения шансов.

66 *Результаты исследования и обсуждение.* Анализ уровней липидов у
67 условно здоровых женщин в зависимости от возраста показал повышение
68 значений ОХ с возрастом (*таблица 1*), но у женщин старше 75 лет – он
69 снижался в 1,4 раза. Уровни ЛПВП у женщин в молодом, среднем и пожилом
70 возрасте были на одном уровне, тогда как в старческой группе – были низкие
71 (в 1,4 раза, $p < 0,001$). Значения ЛПНП находились на одном уровне у
72 представительниц молодого, среднего и пожилого возраста, но в старческой
73 группе – были повышены (4,02, $p = 0,04$), по сравнению с группой молодых
74 женщин. АпоА1 не изменялся с возрастом. АпоВ у женщин пожилого и
75 старческого возраста был выше, чем у молодых женщин, различий в возрасте
76 60-75 лет и старше в сыворотке крови не выявлено. Индекс АпоВ/АпоА1 был
77 минимальным у женщин молодого возраста. Не выявлено статистически
78 значимых различий этого индекса у женщин старше 45 лет (*таблица 1*). При
79 распределении показателей ММП и ТИМП у женщин в зависимости от
80 возраста зарегистрировано, что уровень ММП-1 в сыворотке крови был
81 наиболее высоким в группе среднего возраста по сравнению с другими
82 возрастными ($p_{1-2} = 0,05$; $p_{2-3} = 0,05$; $p_{2-4} = 0,05$, *таблица 2*). Однако различий между
83 уровнем ММП-1 в молодом, пожилом возрасте и старческом не выявлено.
84 Значения ММП-2 повышались с возрастом ($p_{1-2} = 0,042$; $p_{2-4} = 0,032$; $p_{1-3} = 0,05$; $p_{3-4} = 0,0012$),
85 при этом наиболее высокие ее значения установлены у женщин
86 старше 75 лет. Не установлено различий уровней ММП-3 у женщин разных
87 возрастных групп. Значения ММП-7 у женщин младше 75 лет были
88 достоверно выше значений женщин группы старческого возраста (*таблица*

89 2). Уровень ММП-9 в группах пожилого и старческого возраста был ниже
90 значений группы среднего возраста ($p_{2-3}=0,035$; $p_{2-4}=0,044$). Учитывая
91 значимую роль липидов в метаболических процессах, вопрос участия
92 нарушений липидного обмена в формировании патологического паттерна
93 старения не вызывает сомнений [1]. Липиды выполняют важнейшие функции
94 организма, влияя на различные процессы. Они входят в состав мембран
95 клеток, участвуют в передаче нервных импульсов, синтезе гормонов и
96 реализуют много других жизненно важных функций [1,6]. Липидный обмен
97 претерпевает наиболее типичные изменения по мере старения организма, что
98 может являться один из ранних маркёров старения. Общеизвестна большая
99 физиологическая роль холестерина в организме человека. Липопротеины
100 высокой плотности считаются антиатерогенными частицами, единственным
101 физиологическим фактором, обеспечивающим освобождение клеток от
102 избытка холестерина. В то же время липопротеины низкой плотности
103 способствуют образованию атеросклеротических бляшек [9]. Уровень
104 липидов в крови определяется многими факторами: наследственной
105 предрасположенностью, питанием, особенностями образа жизни и т.д. В
106 частности, на липидный обмен влияет двигательная активность: повышенные
107 энергетические запросы организма при выполнении физических нагрузок
108 обуславливают значительные метаболические изменения в организме
109 спортсмена, вызванные перестройкой углеводного и липидного обменов [6].
110 При этом показано, что на уровень липидов в крови оказывает влияние
111 специфика тренировочного процесса, интенсивность физических нагрузок и
112 объем последних. И.А. Михалева с соавт. (2020) показали, что самый высокий
113 уровень холестерина в сыворотке крови характерен для женщин, относящихся
114 к возрастной группе старше 40 лет. Авторы подчеркивали, что с увеличением
115 возраста в крови человека значительно возрастает содержание триглицеридов:
116 у женщин старшей возрастной группы (после 40 лет) уровень триглицеридов
117 в крови на 40% выше, чем у младшей возрастной группы (до 40 лет) [3].
118 Однако, исходя из данных, полученных при проведении долгосрочных
119 исследований, установлено ни сколько уровень холестерина и его фракций, а
120 значения аполипопротеинов, ассоциировано с повышенными
121 кардиоваскулярными рисками. Таким образом, нарушения липидного
122 обмена у условно-здоровых лиц могут иметь замаскированный характер, с
123 сохранением значений холестерина, его дериватов, аполипопротеинов в
124 рамках референсных величин. Использование индекса АпоВ/АпоА1 позволяет
125 выявить незначительные изменения липидного спектра и контролировать
126 динамику развития дислипидемии. Еще одним важным элементом,
127 участвующим в реализации сосудистого ремоделирования, а следовательно,
128 возраст-ассоциированного изменения сердечно-сосудистой системы, является
129 система матриксных металлопротеиназ. Старение приводит к постепенным
130 сосудистым нарушениям, опосредованным через структурные и
131 функциональные изменения, однако, за счет разной фенотипической
132 характеристики, данные процессы протекают не однородно в популяции. Во

133 многом это обусловлено существованием многочисленных представителей
134 семейства металлопротеиназ: ряд ММП связан, в первую очередь с регуляцией
135 роста и развития интимы, некоторые, наоборот, обладают эффектом
136 «нарушения гладкости» эндотелия [5]. Здоровая сосудистая сеть включает в
137 себя эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки (ГМК) и ВКМ, которые
138 подвержены повреждениям или нарушениям в процессе старения. ВКМ
139 состоит из структурных белков, таких как коллагены и эластин, которые
140 связывают ГМК вместе, обеспечивают структурную поддержку и регулируют
141 механическую функцию сосуда [5]. Нарушение целостности ВКМ ММП
142 значительно изменяет ее состав и существенно влияет на сосудистый
143 гомеостаз в процессе старения за счет структурных и функциональных
144 изменений сосудистой стенки. Ангиогенез нарушается при старении.
145 Задержка неоваскуляризации частично обусловлена замедлением миграции
146 эндотелиальных клеток. Миграция требует оптимального уровня адгезии к
147 белкам матрикса, и этот процесс опосредуется ММП-1. В аортах человека
148 были обнаружены признаки повышения активности ММП-2 с возрастом [9].
149 ММП-2 ухудшает функцию эндотелия, снижая выработку NO. ММП-2,
150 ухудшает функцию эндотелия, снижая выработку оксида азота и, в целом, ее
151 повышенный уровень ассоциирован с ростом жесткости сосудов у лиц
152 молодого возраста, особенно в присутствии гипертензии [9]. В настоящее
153 время установлена генетическая основа врожденных нарушений, связанных с
154 матриксными белками и связанных с артериальной жесткостью. Показано что
155 именно влияние ММП-3 (стромелизин-1) связывают с прямым действием на
156 ремоделирование артериальной стенки [10]. Это происходит благодаря
157 широкому спектру компонентов артериальной стенки, которая включает в
158 себя фибронектин, эластин, коллагены IV, V, IX и X типов, желатин,
159 ламинины и протеогликановые белки. Кроме того, ММП-3 активирует другие
160 ММП, включая коллагеназу фибробластов (ММП-1) и желатиназу В (ММП-
161 9). ММП-7 – это матрилизин, вырабатываемый в основном макрофагами,
162 который обладает низкой каталитической способностью для структурных
163 белков ВКМ. Однако, ММП-7 обладает самым широким спектром
164 биологически активных белков/пептидных субстратов из всех ММП. Эти
165 субстраты включают матриксины, такие как остеопонтин, тромбоспондин и
166 TGF- β , которые являются профибротическими молекулами. Уровни ММП-7
167 также были связаны с повышенной атеросклеротической нагрузкой из-за
168 расщепления аполипопротеина А-IV и создания окислительной среды [5].
169 Более того, было продемонстрировано, что ММП-7 опосредует расщепление
170 п-кадгерина, который является белком межклеточного взаимодействия, что,
171 способствует апоптозу ГМК. ММП-7 участвует в модуляции сосудистого
172 тонуса посредством высвобождения из артерий гепарин-связывающего
173 эпидермального фактора роста (HB-EGF) и последующей активации
174 рецептора эпидермального фактора роста (EGF), что приводит к сужению
175 сосудов [10]. ММП-9 представляет собой желатиназу с очень низкой
176 каталитической способностью для структурных белков, которая участвует в

177 протеолитической активации других важных биологически активных
178 молекул, таких как TGF- β , и других “профибротических” белков. Потеря
179 функции ММП-9 ингибировать миграцию гладко-мышечных клеток (ГМК),
180 ограничивает ремоделирование сосудов и предотвращает дилатацию аорты и,
181 следовательно, образование аневризм. До сих пор отсутствуют доказательства
182 связи уровней ММП-9 со здоровым старением. Старение сердца инициируется
183 эндотелиальной дисфункцией, опосредованной через ММП-9. В
184 физиологических условиях она ответственна за состояние ангиогенеза,
185 участвуя в деградации стромы и обеспечивая возможности роста новых
186 капилляров. Выявленные изменения в уровне ММП-9 в пожилом и старческом
187 возрасте подтверждают данную тенденцию. Подводя итог, можно сказать, что
188 многочисленные данные подтверждают, что старение сосудов
189 характеризуется повышенной активностью ММП, которая тесно связана с
190 воспалением эндотелия (таким как старение/апоптоз/некроз эндотелиальных
191 клеток, тромбоз и дисфункция), фрагментацией эластина, фиброзом,
192 кальцификацией и атерогенезом. Таким образом, хроническое повышение
193 активности ММП играет центральную роль в сосудистых изменениях,
194 связанных со старением. В настоящем исследовании при определении
195 коэффициента корреляции между уровнем АпоВ и ММП-2 обнаружена
196 прямая связь, средняя (0,556701, p-value 0,03048). Аналогичная по силе и
197 прямая связь зафиксирована при исследовании коэффициента корреляции
198 между уровнем АпоВ и возрастом (0,5249311, p-value 0,009973).

199 **3 Выводы**

200 1. У условно здоровых женщин в зависимости от возраста уровень ОХ
201 был высоким в возрасте 45-59 лет, в старческом — был значительно снижен.
202 ЛПВП были достоверно снижены в группе старческого возраста, а ЛПНП —
203 напротив, повышены. Различий по уровню АпоА1 в зависимости от возраста
204 у женщин не выявлено. Уровень АпоВ у женщин до 45 лет был снижен, а в
205 возрасте 60-74 лет — повышен, в сравнении с другими возрастными группами.
206 Индекс АпоВ/АпоА1 в молодом возрасте был ниже, в сравнении с женщинами
207 старше 45 лет.

208 2. У условно здоровых женщин в зависимости от возраста значения
209 ММП-1 были более высокими в группе среднего возраста. ММП-2 была выше
210 в группе среднего возраста, но самые высокие ее уровни зафиксированы в
211 группе женщин старше 75 лет. ММП-3 не изменялась в зависимости от
212 возраста у женщин. У женщин старше 75 лет ММП-7 была ниже значений
213 остальных групп. ММП-9 была более высокой в группе женщин 45-59 лет.

214 3. Согласно проведенному корреляционному анализу у условно
215 здоровых женщин зафиксированы прямые связи средней силы между уровнем
216 АпоВ и ММП-2, которые коррелировали с увеличением возраста.

ТАБЛИЦЫ

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

Table 1. Serum lipid levels in practically healthy women of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3]).

Показатель Indicators	Практически здоровые женщины, n=157 Practically healthy women, n=157			
	Молодой возраст, Young age n= 32	Средний возраст, Middle age n= 41	Пожилой возраст, Old age n=62	Старческий возраст, Senile age n= 22
	1	2	3	4
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	3,18 (2,74;4,18) p ₁₋₂ =0,032	4,09 (3,5;4,55) p ₂₋₄ =0,048	4,38 (4,18;5,18) p ₁₋₃ =0,008	2,82 (1,16;4,5) p ₃₋₄ =0,024
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/l	1,02 (0,77;1,50)	1,1 (0,6;1,26) p ₂₋₄ =0,049	1,13 (0,97;1,43) p ₃₋₄ =0,041	0,7 (0,6;0,84) p ₁₋₄ <0,0001
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/l	3,2 (2,4;4,16)	3,7 (3,3;4,18)	3,7 (3,08;5,94)	4,02 (3,35;5,05) p ₁₋₄ =0,04
АпоА1, г/л ApoA1, g/l	1,41 (1,07;1,75)	1,29 (1,19;1,46)	1,57 (1,19;1,6)	1,37 (1,25;1,49)
АпоВ, г/л ApoB, g/l	0,58 (0,55;0,61) p ₁₋₂ =0,039	0,8 (0,62;0,94) p ₂₋₃ =0,049	0,94 (0,74;0,99)	0,9 (0,85;0,94) p ₁₋₄ <0,0001
Индекс АпоВ/АпоА1 Index ApoA1/ApoB	0,41 (0,34;0,51)	0,62 (0,52;0,64) p ₁₋₂ =0,042	0,59 (0,58;0,62) p ₁₋₃ =0,028	0,65 (0,62;1,17) p ₁₋₄ =0,002

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

Table 2. Content of matrix metalloproteinases in blood serum in apparently healthy women of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3]).

Показатель Indicators	Практически здоровые женщины, n=157 Practically healthy women, n=80			
	Молодой возраст, Young age n=32	Средний возраст, Middle age n=41	Пожилой возраст, Old age n=62	Старческий возраст, Senile age n=22
	1	2	3	4
ММП-1, нг/мл MMP-1, ng/ml	0,53 (0,41;0,6) p ₁₋₂ =0,05	0,66 (0,57;0,71) p ₂₋₃ =0,05	0,57 (0,42;0,69)	0,54 (0,4;0,73) p ₂₋₄ =0,05
ММП-2, нг/мл MMP-2, ng/ml	135,2 (120,6;168,1) p ₁₋₂ =0,042	151,0 (126,5;184,9) p ₂₋₄ =0,032	149,5 (132,4;163,6) p ₁₋₃ =0,05 p ₃₋₄ =0,0012	164,1 (123,9;180,3) p ₁₋₄ =0,035
ММП-3, нг/мл MMP-3, ng/ml	20,6 (12,6;28,2)	21,7 (13,8;24,0)	20,7 (17,0;27,4)	23,3 (12,9;25,0)
ММП-7, нг/мл MMP-7, ng/ml	1,8 (1,3;2,2)	2,1 (1,3;3,4) p ₂₋₄ <0,0001	2,1 (1,4;2,6) p ₃₋₄ <0,0001	1,5 (0,62;2,23) p ₁₋₄ =0,042
ММП-9, нг/мл MMP-9, ng/ml	59,7 (41,3;125,3)	67,5 (29,5;124,2) p ₂₋₃ =0,035	40,7 (35,2;71,9)	47,8 (34,8;56,1) p ₂₋₄ =0,044

Примечание: Достоверность различий по возрасту определяется при p-value ≤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;

адрес: Чепурнова Наталья Сергеевна ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России 690002, Россия, Владивосток, просп. Острякова, 2;

телефон: 8(914)960-60-06;

факс: 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: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education of the Russian Ministry of Health 690002, Russia, Vladivostok, Ostryakov Ave.2;

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

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

e-mail: dr.cns@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

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;

Маркелова Елена Владимировна — д-р мед.наук, профессор, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Markelova Elena Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology of the Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Висягина Маргарита Алексеевна – ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России;

Visjagina Margarita Alekseevna – assistant of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Pathological Physiology of the Pacific State Medical University.

Блок 3. Метаданные статьи

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗНАЧЕНИЙ ЛИПИДОГРАМЫ И УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ
МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ
ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА**

**RELATIONSHIP BETWEEN LIPID PROFILE RESULTS AND THE LEVEL OF
MATRIX METALLOPROTEINASES IN BLOOD SERUM IN APPARENTLY
HEALTHY WOMEN OF DIFFERENT AGES**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

**УРОВНИ ЛИПИДОВ И ММП У ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН
LIPID AND MMP LEVELS IN HEALTHY WOMEN**

Ключевые слова: липидный профиль, матриксные металлопротеиназы, возраст, условно здоровые женщины, старение, эндотелий.

Keywords: matrix lipid profile, matrix metalloproteinases, age, apparently healthy women, aging, endothelium.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 6,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 0.

29.07.2024

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 матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксных 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	Копычева И.И. Причины старения организма // Наука. – 2020. – №2 (18). – С. 21–25.	Kopycheva I.I. Causes of aging of the body // The science. – 2020. – Vol. 2 (18). – Pp. 21–25.	https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-stareniya-organizma
3	Михалева И.А., Ноздрачева Е.В. Влияние биохимических показателей липидного обмена на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы человека // Ученые записки Брянского государственного	Mihaleva I.A., Nozdracheva E.V. The influence of biochemical indicators of lipid metabolism on the functional state of the human cardiovascular system // Scientific notes of Bryansk State University. - 2020. - Vol.4(20). - Pp 74-78	https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-biohimicheskikh-pokazateley-lipidnogo-obmena-na-funktsionalnoe

	университета. – 2020. – №4 (20). – С. 74–78.		sostoyanie-serdechno-sosudistoy-sistemy-cheloveka
4	Chung K.W., Lee E.K., Lee M.K. [et al.] Impairment of PPARalpha and the fatty acid oxidation pathway aggravates renal fibrosis during aging. Journal of the American Society of Nephrology. 2018;29:1223–1237.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29440279/
5	Garvin P., Nilsson L., Carstensen J., Jonasson L. [et al.] Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. PLoS One. 2008;3(3):e1774.		https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2258002/
6	Mancuso P., Bouchard B. The impact of aging on adipose function and adipokine synthesis. Frontiers of Endocrinology. 2019;10:137.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30915034/
7	Medley T.L., Kingwell B.A., Gatzka C.D., Pillay P., Cole T.J. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. Circulation Research. 2003;92 (11):1254–1261.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12750310/
8	Pietrzak J., Mirowski M., Jeleń A. et al.		https://link.springer.co

	Decreased MMP1 gene expression in acute myeloid leukaemia. Mol Biol Rep 46, 2293–2298 (2019). https://doi.org/10.1007/s11033-019-04685-y		m/article/10.1007/s11033-019-04685-y
9	Simões G., Pereira T., Caseiro A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology. Microvascular Research. 2022;143:104398.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35671836/
10	Wang X. Khalil R.A. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. Advances in Pharmacology. 2018; 81: 241–330.		https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310800/