

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ORIGINAL ARTICLE<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.1.PHYS.1>
УДК 616-008.9:577.152.34-055.1:612.67:616.1-02

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ РИСКА

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

Тихоокеанский государственный медицинский университет, пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия

Резюме. Старение – необратимый процесс, протекающий индивидуально в каждом случае. Известно, что система матриксных металлопротеиназ (ММП) вовлечена в процессы, связанные со старением. *Цель исследования* – изучить изменения уровней ММП (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7), их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2) и комплексов ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-2, участвующих в ремоделировании сосудистой стенки, у условно здоровых мужчин разных возрастных групп с учётом модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). *Материалы и методы.* В исследование включён 151 мужчина: 30 (20%) – молодого возраста; 41 (27%) – среднего, 62 (41%) – пожилого, 18 (12%) – старческого. Определяли уровни ММП-1, -2, -3, -7, -9, ТИМП-1, -2, а также комплексов ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-2. Концентрации рассчитывали с использованием калибровочных кривых в компьютерной программе (нг/мл или пг/мл). Дополнительно вычисляли коэффициенты ММП/ТИМП (например, ММП-3/ТИМП-1, ММП-3/ТИМП-2). *Результаты.* С возрастом у мужчин преобладают ММП-1 и ММП-3, а в пожилой группе повышены уровни комплексов ММП-9/ТИМП-2. Курение и другие ФР ССЗ во всех возрастных группах значительно увеличивают уровни ММП-1, -2, -3 и ТИМП-1, при этом в пожилом возрасте снижается образование комплексов ММП-9/ТИМП-2. Уровни ММП-9 и комплексов ММП-9/ТИМП-2 снижаются с возрастом, однако наличие ФР, особенно курения, повышает эти показатели в пожилом и старческом возрасте. Уровни ТИМП-1 изменяются волнообразно с возрастом, но ФР и курение стабильно увеличивают их во всех группах. *Заключение.* Исследование выявило корреляцию между ФР ССЗ и уровнями ММП у условно здоровых мужчин разных возрастных групп. Установлены разнонаправленные изменения ММП и ТИМП. Наиболее значимые показатели свидетельствуют о снижении уровней ММП-9 и ММП-9/ТИМП-2 с возрастом, их повышении при наличии ФР (особенно курения) в пожилом и старческом возрасте, а также волнообразной динамике ТИМП-1 с неизменным повышением под влиянием ФР.

Ключевые слова: Старение [D000375]; Матриксные металлопротеиназы [D008666]; Матриксная металлопротеиназа 1 [D053504]; Матриксная металлопротеиназа 2 [D020778]; Матриксная металлопротеиназа 3 [D013314]; Матриксная металлопротеиназа 7 [D020783]; Матриксная металлопротеиназа 9 [D053505]; Тканевый ингибитор металлопротеиназ [D019717]; Тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 [D019714]; Тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 [D019715]; Сердечно-сосудистые заболевания [D002318]; Факторы риска [D012307]; Курение [D012907]; Сосудистое ремоделирование [D058070]; Возрастные группы [D000368]; Мужчины [D008297]; Биомаркеры [D015415]; Здоровые добровольцы [D006395].

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая обязательное получение информированного согласия.

Для цитирования: Маркелова Е.В., Ющук В.Н., Чепурнова Н.С., Висягина М.А., Кныш С.В., Чагина Е.А. Исследование уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови здоровых мужчин разного возраста при воздействии факторов риска. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2025;15(1):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.1.PHYS.1>

STUDY OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN BLOOD SERUM OF HEALTHY MEN OF DIFFERENT AGES EXPOSED TO RISK FACTORS

Elena V. Markelova, Vladimir N. Yushchuk, Natal'ya S. Chepurnova, Margarita A. Visyagina,
Sergey V. Knysh, Evgeniya A. Chagina

Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

Abstract. Aging is an irreversible process that proceeds individually in each case. It is known that the matrix metalloproteinase (MMP) system is involved in processes associated with aging. *The aim of the study* was to investigate changes in the levels of MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7), their tissue inhibitors (TIMP-1, TIMP-2), and complexes MMP-9/TIMP-1, MMP-9/TIMP-2 involved in vascular wall remodeling in conditionally healthy men of different age groups, taking into account modifiable risk factors (RF) for cardiovascular diseases (CVD). *Materials and methods.* The study included 151 men: 30 (20%) young adults; 41 (27%) middle-aged; 62 (41%) elderly; and 18 (12%) senile. The levels of MMP-1, -2, -3, -7, -9, TIMP-1, -2, as well as MMP-9/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-2 complexes were determined. Concentrations were calculated using calibration curves in a computer program (ng/ml or pg/ml). Additionally, MMP/TIMP ratios were calculated (e.g., MMP-3/TIMP-1, MMP-3/TIMP-2). *Results.* With age, MMP-1 and MMP-3 predominate in men, while in the elderly group, levels of MMP-9/TIMP-2 complexes are elevated. Smoking and other CVD risk factors significantly increase the levels of MMP-1, -2, -3, and TIMP-1 across all age groups, while in elderly individuals, the formation of MMP-9/TIMP-2 complexes decreases. Levels of MMP-9 and MMP-9/TIMP-2 complexes decrease with age; however, the presence of risk factors, especially smoking, increases these indicators in elderly and senile age groups. TIMP-1 levels change in a wave-like pattern with age, but risk factors and smoking consistently increase them across all groups. *Conclusion.* The study revealed a correlation between CVD risk factors and MMP levels in conditionally healthy men of different age groups. Multidirectional changes in MMPs and TIMPs were established. The most significant indicators show a decrease in MMP-9 and MMP-9/TIMP-2 levels with age, their increase in the presence of risk factors (especially smoking) in elderly and senile age groups, as well as wave-like dynamics of TIMP-1 with a consistent increase under the influence of risk factors.

Keywords: Aging [D000375]; Matrix Metalloproteinases [D008666]; Matrix Metalloproteinase 1 [D053504]; Matrix Metalloproteinase 2 [D020778]; Matrix Metalloproteinase 3 [D013314]; Matrix Metalloproteinase 7 [D020783]; Matrix Metalloproteinase 9 [D053505]; Tissue Inhibitor of Metalloproteinases [D019717]; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 [D019714]; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 [D019715]; Cardiovascular Diseases [D002318]; Risk Factors [D012307]; Smoking [D012907]; Vascular Remodeling [D058070]; Age Groups [D000368]; Men [D008297]; Biomarkers [D015415]; Healthy Volunteers [D006395].

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Markelova E.V., Yushchuk V.N., Chepurnova N.S., Visyagina M.A., Knysh S.V., Chagina E.A. Study of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Blood Serum of Healthy Men of Different Ages Exposed to Risk Factors. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2025;15(1):6-12. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2025.1.PHYS.1>

Введение

Изучение процессов, приводящих к старению, представляет собой чрезвычайный интерес сегодня. Такой сложный и многофакторный процесс может протекать совершенно по-разному. В одном случае это физиологическая этапность без инвалидизации, тогда как в другом – набор так называемых возрастных заболеваний. К ним относятся атеросклероз, болезнь Альцгеймера и артериальная гипертензия [1–3].

На сегодняшний день нет единой теории старения. Большинство из них базируются на изучении отдельных процессов, происходящих при старении организма [4–7]. Эти теории объясняют процессы, приводящие к функциональным и структурным сосудистым изменениям, таким как ремоделирование внутриклеточного матрикса, усиление жёсткости артерий. Возрастные патологические изменения сосудистой сети играют решающую роль в заболеваемости и смертности пожилых людей. В последние годы успехи в изучении биологии сосудов позволили установить вклад молекулярных механизмов в микрососудистое старение [8]. Они могут протекать физиологически или быть преждевременно спровоцированы при действии так называемых факторов риска (ФР).

Наибольший интерес в перспективе разработки профилактических мер представляют модифицируемые факторы риска, такие как величина артериального давления (АД) свыше 145 мм рт. ст., нарушения в липидном профиле, избыток отложения внутрибрюшного жира, вредные привычки, отсутствие умеренной ежедневной физической нагрузки [8].

Как показали исследования последних 20 лет, сами молекулярные механизмы, приводящие к микрососудистому старению, во многом основываются на активности матриксных металлопротеиназ (ММП) [6, 7]. ММП представляют собой группу цинковых металлопротеиназ, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса [10]. Эта группа белков способствует патогенезу различных заболеваний через регуляцию внутриклеточного матрикса [2]. Ряд авторов показали, что экспрессия MMP-9, которая увеличивается с возрастом, влияет на структурное ремоделирование стенки аорты и старение сердца [3, 11]. Также установлено участие матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза, аневризм аорты и инфаркта миокарда [3]. Однако Р. Canceмі с соавт. (2020) в своём исследовании показали, что в целом старение связано с повышением активности

ММП-2 у долгожителей, а концентрация ММП-9 сильно варьирует с возрастом [10].

Цель исследования – изучить в разных возрастных группах условно здоровых мужчин изменения уровня отвечающих за ремоделирование сосудистой стенки матричных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7), их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2, комплексов ММП-9/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-2, учитывая наличие или отсутствие модифицируемых факторов риска болезней системы кровообращения.

Объект и методы

В нашем исследовании приняли участие условно здоровые мужчины в количестве 151 человека, из которых, согласно классификации ВОЗ, мы выделили четыре возрастные группы: 30 (20%) мужчин – молодого возраста; 41 (27%) – среднего возраста; 62 (41%) – пожилого возраста; 18 (12%) – старческого возраста.

Включённые в исследование условно здоровые мужчины были распределены в две основные группы – без сопутствующих модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и с наличием таковых. Принцип формирования групп – параллельный, открытый, сравнительный, когортный.

Все обследования и забор материала проводились в утреннее время (8–12 ч.), в летне-осенний период. Определение содержания ММП, их тканевых ингибиторов и комплексов ММП-9/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-2 в сыворотке крови проводили методом сэндвич-варианта твердофазного ИФА с помощью специфических реактивов фирмы «R&D Diagnostics Inc.» (США), для определения ММП-9 использовали реактивы фирмы Cloud-clone corp. (КНР) согласно прилагаемым инструкциям. Учёт результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчёты количества металлопротеиназ, их ингибиторов и комплексов проводили путём построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в нг/мл или пг/мл. Дополнительно рассчитывали коэффициенты ММП к их ингибиторам (например, как частное от деления ММП-3:ТИМП-1; ММП-3:ТИМП-2).

Помимо целевых, у каждого были зафиксированы следующие показатели: рост, вес, окружности талии, шеи, плеча, запястья, бёдер; результаты клинического и биохимического анализа крови, включая уровень глюкозы, креатинина, холестерина, липопротеинов, триглицеридов, общего билирубина, АЛТ, АСТ, СРБ, общего белка. Инструментальная диагностика характеризовалась проведением электрокардиографии, эхокардиографии, рентгенографии органов грудной полости.

Для диагностики метаболического синдрома у пациентов использовались следующие критерии:

- окружность талии более 94 см;
- уровень артериального давления свыше 140 и 90 мм рт. ст.;
- уровень триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л;
- уровень ЛПВП менее 1,0 ммоль/л;
- уровень гликемии натощак свыше 6,1 ммоль/л.

При наличии трёх и более критериев у пациентов диагностировался метаболический синдром.

Таким образом, все исследуемые были разделены на четыре возрастные группы, которые, в свою очередь, распределили на две подгруппы:

А – условно здоровые, нормальные показатели артериального давления, отсутствие признаков метаболического синдрома, некурящие;

Б – условно здоровые, нормальные показатели артериального давления, наличие признаков метаболического синдрома и/или курение.

Статистическая обработка материала проведена методом непараметрической статистики (с использованием программного обеспечения SPSS v26). Данные выражали – Ме, нижний и верхний квартиль. Достоверность различий рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни – Вилкоксона; определён коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты исследования

При анализе системы матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов нами было обнаружено, что в общих группах, без учёта фактора риска, показатель ММП-1 в сыворотке крови мужчин старше 75 лет был наиболее высоким в сравнении с более младшими возрастными группами (рис. 1). Тогда как в молодом возрасте ММП-2 был ниже, чем в пожилом ($p_{1-3} = 0,05$). Различий уровня ММП-3 в зависимости от возраста не выявлено. Были отмечены более высокие уровни ММП-7 у мужчин до 75 лет (рис. 1). Также отмечался рост уровня ММП-9 в молодом, среднем и старческом возрасте ($p_{1-3} = 0,032$; $p_{2-3} = 0,038$, $p_{1-4} = 0,028$; $p_{2-4} = 0,034$, рис. 1). Зафиксирован более высокий уровень ТИМП-1 в группе среднего возраста по сравнению с другими возрастными группами.

Говоря о комплексе ММП-9/ТИМП-2, его значения наиболее низкими были у людей всех возрастных групп, кроме молодого возраста (табл. 1).

Изучая показатели в зависимости от наличия или отсутствия ФР в группе молодого возраста были определены более высокие показатели ММП-7 ($p_{1-2} = 0,039$) и ТИМП-1 ($p_{1-2} = 0,023$) (табл. 2). Уровень ММП9/ТИМП-2 в сыворотке крови у мужчин молодого возраста без ФР был ниже в 1,6 раза ($p_{1-2} = 0,0012$), а комплексов ММП-9/ТИМП-1 – в 1,3 раза ($p_{1-2} = 0,045$). У молодых мужчин с ФР были ниже показатели ММП-1 ($p_{1-2} = 0,044$), ТИМП-1 ($p_{1-2} = 0,023$), а значение ММП-9 ниже в 2,2 раза ($p_{1-2} = 0,0023$) (табл. 2).

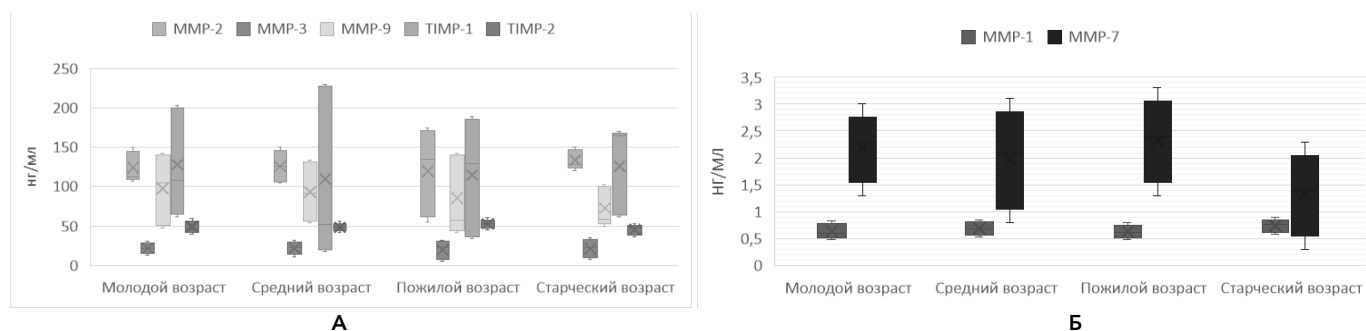


Рисунок 1. Показатели системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у условно здоровых мужчин разного возраста (медианные значения и соответствующие доверительные интервалы [Q1,Q3]): **А** – уровень матричных металлопротеиназ 2, 3, 9 типа и TIMP-1 и TIMP-2 у условно здоровых мужчин; **Б** – уровень матричных металлопротеиназ 1 и 7

Figure 1. Indicators of the metalloproteinase system and their tissue inhibitors in conditionally healthy men of different ages (median values and corresponding confidence intervals [Q1,Q3]): **A** – levels of matrix metalloproteinases type 2, 3, 9 and TIMP-1 and TIMP-2 in conditionally healthy men; **B** – levels of matrix metalloproteinases type 1 and 7

Таблица 1. Статистическая достоверность различий показателей системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у условно здоровых мужчин разных возрастных групп

Table 1. Statistical significance of differences in indicators of the metalloproteinase system and their tissue inhibitors in conditionally healthy men of different age groups

Показатель, нг/мл	Практически здоровые мужчины, n = 151 чел.			
	Молодой возраст, n = 30 чел.	Средний возраст, n = 41 чел.	Пожилыи возраст, n = 62 чел.	Старческий возраст, n = 18 чел.
	1	2	3	4
ММП-1	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} = 0,035$	$p_{1-4} = 0,03$ $p_{2-4} = 0,04$
ММП-2	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} = 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
ММП-3	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
ММП-7	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} = 0,036$	$p_{1-4} = 0,035$ $p_{2-4} = 0,038$
ММП-9	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} = 0,038$	$p_{1-3} = 0,032$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} = 0,028$ $p_{2-4} = 0,034$
ТИМП-1	$p_{1-2} < 0,0001$	$p_{2-3} = 0,038$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} = 0,05$	$p_{1-4} = 0,045$ $p_{2-4} < 0,0001$
ТИМП-2	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
ММП-9/ТИМП-1, пг/мл	$p_{1-2} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
ММП-9/ТИМП-2, пг/мл	$p_{1-2} = 0,045$	$p_{2-3} < 0,0001$	$p_{1-3} > 0,05$ $p_{3-4} = 0,001$	$p_{1-4} = 0,0001$ $p_{2-4} = 0,002$

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

Проводя анализ результатов средней возрастной группы мужчин с ФР, были отмечены более высокие значения ММП-3, уровни комплексов ММП-9/ТИМП-2, а ТИМП-1 был выше в 4,4 раза ($p_{3-4} = 0,0001$). В то время как у исследуемых без ФР в данной группе отмечались более высокие показатели ММП-1, ММП-2 ($p_{3-4} = 0,036$), ММП-9 ($p_{3-4} = 0,031$), а также ТИМП-2.

В группе пожилого возраста ФР способствовали более высоким значениям сразу нескольких показателей: ММП-2 ($p_{5-6} = 0,04$), ММП-3 ($p_{5-6} = 0,038$) и ТИМП-1 ($p_{5-6} = 0,0012$) (табл. 2).

Необходимо отметить, что наличие ФР в группе старческого возраста способствовало более высоким значениям ММП-3 ($p = 0,01$). Аналогичная закономерность наблюдалась по показателям ММП-9

($p_{7-8} = 0,04$), ТИМП-1 ($p_{7-8} = 0,034$) и комплексов ММП-9/ТИМП-2, которые также были выше в этой части группы, в то время, как уровень ММП-1 был ниже ($p_{7-8} = 0,049$) (табл. 2).

Особое внимание заслуживает проведённый анализ системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в зависимости от влияния одного из факторов риска – курения. В молодом возрасте курение приводило к повышению ММП-2 (113,1 (92,1;134,2) нг/мг против 93,4 (70,4;85,1) нг/мг, $p = 0,03$), ММП-7 (2,2 (2,12;3,2) против 1,7 (1,11;1,76), $p = 0,05$), также отмечены самые высокие показатели комплексов ММП-9/ТИМП-2 (199,7 (169,0;1836,0) пг/мл против 137,4 (111,4;144,3) пг/мл, $p = 0,023$). В группе мужчин среднего возраста курение способствовало высоким

показателям ММП-3 (27,9 (27,6;28,3) нг/мл против 25,6 (6,5;27,6) нг/мл, $p = 0,04$), ТИМП-1 (233,4 (121,3; 245,7) нг/мл против 175,8 (132,4; 176,3) нг/мл, $p = 0,04$) и ММП-9/ТИМП-2 (187,6 (120,5;254,6) пг/мл против 137,4 (111,4;144,3) пг/мл, $p = 0,03$). В группе пожилых мужчин установлено, что курение статистически достоверно способствовало повышению ММП-1 (0,63 (0,61;0,82) нг/мл против 0,52 (0,47;0,62) нг/мл, $p_{1-3} = 0,042$), ММП-2 (122,0 (115,3;169,9) нг/мл против 93,4 (70,4;85,1) нг/мл, $p_{2-3} = 0,01$), ММП-9 (61,6 (57,3;154,4) нг/мл против 53,1 (42,9;80,5) нг/мл, $p = 0,048$), ТИМП-1 (253,6 (90,1;325,5) нг/мл против 148,2 (102,1; 197,6) нг/мл, $p = 0,023$) и комплексов ММП-9/ТИМП-2 (167,1 (102,4;175,4) пг/мл против

123,6 (28,7;1046,8) пг/мл, $p = 0,04$). В старческом возрасте курение приводило к повышению уровня ММП-1 (0,62 (0,6;0,69) нг/мл против 0,52 (0,47;0,62) нг/мл, $p = 0,05$), ММП-2 (128,2 (121,3;141,2) нг/мл против 93,4 (70,4;85,1) нг/мл, $p = 0,01$), ММП-3 (31,3 (27,09;43,1) нг/мл против 22,4 (14,3;26,3) нг/мл, $p = 0,04$), ММП-9 (87,2 (86,1;90,12) нг/мл против 53,1 (42,9;80,5) нг/мл, $p = 0,049$).

Нами были зафиксированы закономерные изменения индекса активности ММП-3 по отношению к ТИМП-1 и ТИМП-2 (рис. 2). Так, факторы риска способствуют активации ММП-3, а самые высокие значения у индекса ММП-3/ТИМП-1 были отмечены у мужчин старческого возраста с ФР.

Таблица 2. Показатели системы металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у условно здоровых мужчин разных возрастных групп с учётом наличия/отсутствия факторов риска (медианные значения и соответствующие доверительные интервалы [Q1, Q3])

Table 2. Indicators of the metalloproteinase system and their tissue inhibitors in conditionally healthy men of different age groups, taking into account the presence/absence of risk factors (median values and corresponding confidence intervals [Q1, Q3])

Показатель, нг/мл	Практически здоровые мужчины молодого возраста, n = 30 чел.		Практически здоровые мужчины среднего возраста, n = 41 чел.		Практически здоровые мужчины пожилого возраста, n = 62 чел.		Практически здоровые мужчины старческого возраста, n = 18 чел.	
	без ФР n = 14 чел.	с ФР, n = 16 чел.	без ФР n = 18 чел.	с ФР, n = 23 чел.	без ФР, n = 27 чел.	с ФР, n = 35 чел.	без ФР, n = 9 чел.	с ФР, n = 9 чел.
	1	2	3	4	5	6	7	8
ММП-1	0,75 (0,64; 0,87) $p_{1-2} = 0,044$	0,52 (0,47; 0,62)	0,64 (0,6; 0,68) $p_{3-4} = 0,045$	0,45 (0,41; 0,62)	0,67 (0,63; 0,72) $p_{5-6} > 0,05$	0,69 (0,65; 0,82)	0,72 (0,71; 0,78) $p_{7-8} = 0,049$	0,65 (0,64; 0,69)
ММП-2	120,1 (110,5; 140,1) $p_{1-2} > 0,05$	113,1 (92,1; 134,2)	126,1 (107,4; 141,3) $p_{3-4} = 0,036$	78,4 (70,4; 85,1)	122,3 (63,0; 151,8) $p_{5-6} = 0,04$	167,0 (125,3; 169,9)	135,2 (122,2; 160,9) $p_{7-8} > 0,05$	128,2 (121,3; 131,2)
ММП-3	21,7 (18,8; 25,5) $p_{1-2} = 0,048$	24,4 (19,3; 36,3)	19,1 (4,7; 24,7) $p_{3-4} = 0,042$	27,9 (27,6; 38,3)	17,3 (9,5; 25,1) $p_{5-6} = 0,038$	27,4 (10,6; 34,7)	20,6 (14,4; 22,8) $p_{7-8} = 0,01$	37,3 (31,09; 43,1)
ММП-7	1,6 (1,4; 2,3) $p_{1-2} = 0,039$	2,5 (2,3; 3,2)	2,1 (0,8; 2,5) $p_{3-4} > 0,05$	2,4 (1,8; 3,1)	2,4 (1,8; 2,8) $p_{5-6} > 0,05$	2,5 (1,9; 2,9)	1,4 (0,3; 2,1) $p_{7-8} > 0,05$	1,4 (1,11; 1,76)
ММП-9	129,5 (57,5; 151,7) $p_{1-2} = 0,0023$	53,1 (42,9; 80,5)	91,5 (58,5; 129,1) $p_{3-4} = 0,031$	34,6 (26,8; 45,7)	52,4 (40,1; 137,7) $p_{5-6} = 0,049$	71,6 (57,3; 154,4)	57,1 (51,5; 84,4) $p_{7-8} = 0,04$	97,2 (86,1; 101,12)
ТИМП-1	103,7 (25,8; 192,1) $p_{1-4} = 0,023$	148,2 (102,1; 197,6)	52,0 (22,2; 225,2) $p_{3-4} < 0,0001$	233,4 (121,3; 245,7)	112,9 (28,5; 180,2) $p_{5-6} = 0,0012$	253,6 (90,1; 325,5)	115,4 (46,7; 201,1) $p_{7-8} = 0,034$	165,8 (132,4; 176,3)
ТИМП-2	46,4 (42,9; 48,6) $p_{1-2} > 0,05$	54,2 (46,7; 56,0)	48,3 (46,3; 50,9) $p_{3-4} > 0,05$	44,0 (41,2; 48,9)	53,1 (50,2; 54,5) $p_{5-6} > 0,05$	53,3 (51,3; 62,5)	48,7 (44,9; 54,9) $p_{7-8} > 0,05$	40,2 (23,6; 43,2)
ММП-9/ТИМП-1, пг/мл	3,2 (2,9; 3,8) $p_{1-2} = 0,045$	3,9 (3,8; 4,3)	3,5 (2,1; 3,9) $p_{3-4} > 0,05$	4,3 (3,7; 5,0)	3,7 (2,9; 4,4) $p_{5-6} > 0,05$	3,8 (3,3; 4,2)	3,7 (2,7; 4,0) $p_{7-8} > 0,05$	3,6 (3,21; 3,8)
ММП-9/ТИМП-2, пг/мл	146,9 (138,9; 175,1) $p_{1-2} = 0,0012$	238,7 (169,0; 1836,0)	110,0 (78,3; 148,6) $p_{3-4} = 0,045$	187,6 (120,5; 254,6)	143,8 (76,2; 240,9) $p_{5-6} > 0,05$	157,1 (102,4; 175,4)	44,3 (13,1; 97,6,3) $p_{7-8} = 0,024$	117,4 (111,4; 134,3)

Примечание. Достоверность различий без/с ФР определяется при $p\text{-value} \leq 0,05$.



Рисунок 2. Индекс ингибирования ММП-3 у мужчин разного возраста
Figure 2. MMP-3 inhibition index in men of different ages

Обсуждение

Старение тесно связано с изменениями сердечно-сосудистой системы. Изменение внеклеточного матрикса (ВКМ) является одним из основных процессов в патологическом старении [8]. Матриксные металлопротеиназы – это группа чрезвычайно активных ферментов, регулирующих связанные с возрастом структурные изменения сосудистой сети, которые считаются отличительной чертой старения артерий [12]. Так, например, ММП-1 может отвечать за ангиогенный потенциал путём регулирования миграции эндотелиальных клеток. ММП-2 увеличивает жёсткость сосудистой стенки, что подтверждено в нашем исследовании практически во всех группах с ФР. Матриксная металлопротеиназа-3 (стромелизин-1) может способствовать центральной артериальной жёсткости посредством её участия в гомеостазе и remodelировании ВКМ [13]. В нашем исследовании курение и другие факторы риска сосудистых заболеваний подтверждали более высокие значения ММП-3. ММП-9 является одной из самых сложных форм матриксных металлопротеиназ. ММП-9 обладает способностью разрушать компоненты внеклеточного матрикса и играет важную роль в патофизиологических функциях [14]. В нашем исследовании ММП-9

показал неоднозначные колебания в разных возрастных группах.

Заключение

Проведённое исследование выявило определённую корреляцию между факторами риска и уровнями матриксных металлопротеиназ у условно здоровых мужчин в разных возрастных группах. Установлены разнонаправленные изменения ММП и TIMP. Анализируя наиболее значимые показатели, задокументировано, что уровни ММП-9 и ММП-9/TIMP-2 с возрастом снижаются, однако наличие факторов риска и, в большей степени, курение повышает эти показатели в пожилом и старческом возрасте. Значения TIMP-1 имеют волнообразную изменчивость с возрастом, однако факторы риска и курение неизменно повышают его показатели во всех возрастных группах. Наиболее яркое влияние курения на ММП-9 выявлено в молодом и среднем возрасте, а на TIMP-1 – в среднем и пожилом. Выявленные изменения подчёркивают физиологические возрастные характеристики, способные приводить к выраженным гемодинамическим и метаболическим изменениям.

Литература [References]

- 1 Берштейн Л.М., Цырлина Е.В. Гипоталамо-гипофизарная система: возраст и основные неинфекционные заболевания (злокачественные новообразования гормонозависимых тканей, кардиоваскулярная патология и сахарный диабет 2 типа). *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2020;106(6):667–682. Berstein L.M., Tsyrlina E.V. Hypothalamic-Pituitary System: Age and Major Non-Infectious Diseases (Malignant Neoplasms of Hormone-Dependent Tissues, Cardiovascular Pathology and Type 2 Diabetes). *Russian Journal of Physiology*. 106(6):667–682. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S0869813920060023>
- 2 Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease. *FEBS J*. 2021 Dec;288(24):7162–7182. <https://doi.org/10.1111/febs.15701>. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33405316.
- 3 Simões G, Pereira T, Caseiro A. Matrix metalloproteinases in vascular pathology. *Microvasc Res*. 2022 Sep;143:104398. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2022.104398>. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35671836.

- 4 Авдеева И., Бурко Н., Квасова О., Арясова Т. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции. *Врач.* 2019;12:10-13. Avdeeva I., Burko N., Kvasova O. et al. Early vascular aging: pathogenesis and possibilities of drug correction. *Vrach.* 2019; 30 (12): 10-13. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-12-03>
- 5 Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Рагино Ю.И. Механизмы сосудистого старения. *Бюллетень сибирской медицины.* 2022;21(2):186-194. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V.S., Ragino Yu.I. Mechanisms of vascular aging. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(2):186-194. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-186-194>
- 6 Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Бойцов С.А. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(2):2734. Sergienko V.B., Ansheles A.A., Sergienko I.V., Boytsov S.A. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(2):2734. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2734>
- 7 Chmelova M., Androvic P., Kirdajova D. et al. A view of the genetic and proteomic profile of extracellular matrix molecules in aging and stroke. *Frontiers of Cellular Neuroscience.* 2023;17:1296455.
- 8 Ungvari Z, Tarantini S, Sorond F, Merkely B, Csiszar A. Mechanisms of Vascular Aging, A Geroscience Perspective: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 3;75(8):931-941. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.061>. PMID: 32130929; PMCID: PMC8559983.
- 9 Garvin P, Nilsson L, Carstensen J, Jonasson L, Kristenson M. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One.* 2008 Mar 12;3(3):e1774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001774>. PMID: 18335048; PMCID: PMC2258002.
- 10 Cancemi P, Aiello A, Accardi G, Caldarella R, Candore G, Caruso C, Ciaccio 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 Inflamm.* 2020 May 5;2020:8635158. <https://doi.org/10.1155/2020/8635158>. PMID: 32454796; PMCID: PMC7222606.
- 11 Longtine AG, Venkatasubramanian R, Zigler MC, Lindquist AJ, Mahoney SA, Greenberg NT, VanDongen NS, Ludwig KR, Moreau KL, Seals DR, Clayton ZS. Female C57BL/6N mice are a viable model of aortic aging in women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023 Jun 1;324(6):H893-H904. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00120.2023>. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37115626; PMCID: PMC10202480.
- 12 Knox A. Arterial Aging, Metalloproteinase Regulation, and the Potential of Resistance Exercise. *Current Cardiology Reviews.* 2018;14(4):227-232.
- 13 Iannarelli N.J., MacNeil A.J., Dempster K.S., Wade T.J. 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.
- 14 Mondal S, Adhikari N, Banerjee S, Amin SA, Jha T. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and its inhibitors in cancer: A minireview. *Eur J Med Chem.* 2020 May 15;194:112260. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112260>. Epub 2020 Mar 21. Erratum in: *Eur J Med Chem.* 2020 Nov 1;205:112642. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112642>. PMID: 32224379.

Авторская справка**Маркелова Елена Владимировна**

Д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-5846-851X

Вклад автора: концепция, редактирование текста.

Ющук Владимир Николаевич

Ассистент кафедры общественного здравоохранения, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0009-0004-6727-7140

Вклад автора: обработка материала, статистическая обработка.

Чепурнова Наталья Сергеевна

Канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0001-6642-1332

Вклад автора: редактирование текста, написание текста, концепция.

Висягина Маргарита Алексеевна

Ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0009-0001-0865-766X; margovisyagina@gmail.com

Вклад автора: написание текста, обработка материала.

Кныш Сергей Васильевич

Канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0003-4571-1749

Вклад автора: редактирование текста, формирование концепции.

Чагина Евгения Владимировна

Канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии Тихоокеанский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-9142-4532

Вклад автора: статистическая обработка, обработка материала.

Author's reference**Elena V. Markelova**

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University.

ORCID 0000-0001-5846-851X

Author's contribution: concept, text editing.

Vladimir N. Yushchuk

Assistant of the Department of Public Health, Pacific State Medical University.

ORCID 0009-0004-6727-7140

Author's contribution: material processing, statistical processing.

Natal'ya S. Chepurnova

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University.

ORCID 0000-0001-6642-1332

Author's contribution: text editing, writing, concept.

Margarita A. Visyagina

Assistant of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University.

ORCID 0009-0001-0865-766X; margovisyagina@gmail.com

Author's contribution: writing the text, processing the material.

Sergey V. Knysh

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University.

ORCID 0000-0003-4571-1749

Author's contribution: editing the text, forming the concept.

Evgeniya V. Chagina

Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University.

ORCID 0000-0002-9142-4532

Author's contribution: statistical processing, processing the material.