

Исследование профиля экспрессии секретируемых матриксных металлопротеиназ в коже, пораженной склеродермией

А.В. Мезенцев¹, З.А. Невозинская², В.В. Соболев¹, А.Г. Соболева^{1,3}, Н.Н. Потеев^{2,4}, И.М. Корсунская^{1✉}, marykor@bk.ru

¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Локализованная склеродермия – редкое аутоиммунное заболевание, при котором происходит уплотнение отдельных участков кожи вследствие локального накопления белков дермального межклеточного матрикса, главным образом коллагена. Матриксные металлопротеиназы (протеолитические ферменты) – основные участники катаболизма коллагена, отвечающие за поддержание постоянства белкового состава дермиса. Изменения в активности и нарушения в экспрессии матриксных металлопротеиназ могут стать причиной развития болезни.

Цель. Оценить изменения в экспрессии секретируемых матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9) в пораженной склеродермией коже с перспективой разработки таргетных препаратов, используя метод количественной полимеразной цепной реакции.

Материалы и методы. В работе исследовали биоптаты больных склеродермией, которые были получены из пораженной и непораженной болезнью кожи. Для оценки изменений генной экспрессии использовали метод полимеразной цепной реакции.

Результаты. При анализе экспериментальных данных установлено увеличение экспрессии ММП-2 ($3,379 \pm 1,177$) и ММП-9 ($4,471 \pm 1,836$), а также снижение экспрессии ММП-1 ($0,169 \pm 0,036$) и ММП-3 ($0,240 \pm 0,086$). Показана строгая отрицательная корреляция ($r = -0,93$) между уровнем экспрессии ММП-1 и площадью поражения кожи. При проведении компьютерного анализа установлена взаимосвязь между изменениями в экспрессии ММП и особенностями поражения кожи.

Выводы. Результаты работы подтверждают возможность использования ММП в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести склеродермии и перспективного объекта (молекулярной мишени) для терапевтического вмешательства.

Ключевые слова: бляшечная склеродермия, матриксные металлопротеиназы, коллаген, протеолиз, ПЦР, воспаление

Для цитирования: Мезенцев АВ, Невозинская ЗА, Соболев ВВ, Соболева АГ, Потеев НН, Корсунская ИМ.

Исследование профиля экспрессии секретируемых матриксных металлопротеиназ в коже, пораженной склеродермией. *Медицинский совет.* 2025;19(2):8–15. <https://doi.org/10.21518/ms2025-007>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Secreted matrix metalloproteinases: Study of the expression profiles in the skin affected by scleroderma

Alexandre V. Mezentsev¹, Zofia A. Nevozhinskaya², Vladimir V. Sobolev¹, Anna G. Soboleva^{1,3}, Nikolay N. Potekaev^{2,4}, Irina M. Korsunskaya^{1✉}, marykor@bk.ru

¹ Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Localized scleroderma is a rare autoimmune disorder characterized by a thickening of the skin due to the over-deposition of collagens and other proteins in the dermal extracellular matrix. Matrix metalloproteinases (MMPs) is a family of proteolytic enzymes, playing a crucial role in the catabolism of collagens, maintaining the protein composition of the dermis. Alterations in MMPs activity and expression contribute to the development of the disease.

Aim. To investigate changes in the expression of secreted matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-3, and MMP-9) in scleroderma lesional skin using quantitative polymerase chain reaction to identify potential therapeutic targets.

Materials and methods. Biopsies of lesional and unaffected skin were obtained from patients with scleroderma. PCR was used to assess changes in the expression of MMPs.

Results. The analysis of experimental data revealed significant changes in the expression of MMPs: the increased levels of MMP-2 (3.379 ± 1.177) and MMP-9 (4.471 ± 1.836), and the decreased levels of MMP-1 (0.169 ± 0.036) and MMP-3 (0.240 ± 0.086). The correlation analysis revealed a strong negative correlation ($r = -0.93$) between the expression of MMP-1 and the area of scleroderma lesional skin. The computer analysis suggested that changes in the expression of MMPs may contribute to the development of skin lesions as a factor.

Conclusions. The results of this study suggest that some MMPs may serve as biomarkers for assessing the severity of localized scleroderma and as potential molecular targets for therapeutic intervention.

Keywords: localized scleroderma, matrix metalloproteinases, collagen, proteolysis, PCR, inflammation

For citation: Mezentsev AV, Nevozinskaya ZA, Sobolev VV, Soboleva AG, Potekaev NN, Korsunskaya IM. Secreted matrix metalloproteinases: Study of the expression profiles in the skin affected by scleroderma. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(2):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-007>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Локализованную склеродермию относят к аутоиммунным заболеваниям [1, 2]. К числу видимых проявлений болезни относится появление бляшек, участков более плотной кожи с изменениями в пигментации (от темно-красной и пурпурной по краям до бесцветной в центре очага поражения). В затронутой болезнью области дермы происходит накопление коллагеновых волокон [3], нарушается нормальная работа капилляров [4], а также уменьшается количество клеток соединительной ткани [5]. У ~90% больных в крови появляются аутоантитела, специфичные к белкам-резидентам клеточного ядра – иммуноглобулины G – прежде всего к топоизомеразе I, а также к гистонам, нуклеосомам и др. [6, 7].

Баланс между накоплением и расщеплением белков межклеточного матрикса (МКМ) играет важную роль в развитии склеродермии [8]. У больных склеродермией этот баланс нарушен – в дермисе пораженной болезнью кожи происходит накопление белков МКМ: коллагена I, III, V и VII, фибронектина, декорина и др. В расщеплении этих белков участвуют протеолитические ферменты, в первую очередь матриксные металлопротеиназы (ММП, группа из 23 эндопептидаз с широкой и перекрывающейся субстратной специфичностью) [9]. Согласно опубликованным данным [9, 10], спектр расщепляемых ММП белков практически включает все белковые компоненты МКМ [11]. Иными словами, для каждого такого белка можно подобрать соответствующий протеолитический фермент.

Данные, полученные в исследованиях на экспериментальных моделях склеродермии [12, 13], позволяют рассматривать увеличение экспрессии ММП в качестве возможного инструмента для восстановления обмена веществ в пораженной болезнью коже, а также здорового облика кожных покровов. При этом необходимо принимать во внимание, что физиологическая роль ММП затрагивает другие жизненно важные процессы организма [14, 15], включая развитие воспалительного ответа,

участие в нем активированных иммунных клеток, контроль над экспрессией и активацией других протеолитических ферментов, а также провоспалительных цитокинов и хемокинов [16, 17]. По этой причине возможные манипуляции экспрессией или активностью ММП, если они будут иметь длительный или системный характер, способны привести к серьезным побочным эффектам [18]. **Целью** данного исследования было оценить изменения в экспрессии секретируемых ММП в пораженной склеродермией коже, используя метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР), с перспективой разработки таргетных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Забор биопсийного материала проводили у пациентов Клиники имени В.Г. Короленко, филиала Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы, с диагнозом «ограниченная склеродермия». Для постановки и подтверждения диагноза проводили патоморфологическое изучение биоптатов кожи. В исследовании участвовали 12 больных. Участники исследования представляли разные возрастные группы населения (25–71 год). Размер высыпных элементов варьировал от 2,0 см до 22,5 см, занимая обширные участки тела (табл. 1).

Забор биопсийного материала осуществлялся непосредственно из очагов поражения с использованием дерматологического пробойника (4 мм) под местной анестезией. В качестве контрольного образца использовали участок непораженной кожи того же самого пациента. Материал из непораженных участков кожи брали на удалении 3 см от ближайшего высыпания [19]. Исследование было одобрено комитетом по этике при Центре теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН. Проведенное исследование соответствует принципам, изложенным в Хельсинкской декларации (принята на 18-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации в июне 1964 г.).

● **Таблица 1.** Клинические показатели больных склеродермией
● **Table 1.** Clinical data of patients with scleroderma

№	Пол	Возраст	Количество очагов	Локализация повреждений	Состояние бляшки (бляшек)	Диаметр, см
1	М	47	1	спина	склероз	2
2	Ж	52	4	живот	эритематозный очаг, локальный отек	18,8
3	М	51	1	живот, поясница, половой член	эритематозные очаги, локальный отек	15; 5; 1
4	Ж	63	3	живот	эритематозные очаги, локальный отек	3
5	М	28	1	спина	склероз	2
6	Ж	26	3	живот	эритематозные очаги, локальный отек	3
7	Ж	61	1	живот	эритематозные очаги, локальный отек	22,5
8	Ж	59	2	живот	эритематозные очаги, локальный отек	5,5
9	Ж	67	>4	живот, верхние конечности	эритематозные очаги, локальный отек, склероз, индукция	20
10	М	68	4	паховая область, ягодицы, бедра	индукция	5
11	Ж	65	>4	живот	эритематозные очаги, локальный отек	17,5
12	Ж	57	>4	живот	эритематозные очаги, локальный отек	20

Анализ полученных образцов кожи проводили методом количественной ПЦР. Для этого образцы кожи промывали забуференным раствором хлористого натрия (ФБС, рН = 7,4) и замораживали в жидком азоте. Замороженную ткань растирали в фарфоровой ступке и лизировали в реагенте ExtractRNA (Евроген, Россия). РНКовую фракцию выделяли при помощи экстракции с хлороформом, после чего отобранную водную фазу осаждали равным объемом изопропанола и промывали 70%-ным этиловым спиртом. Для проведения ПЦР выделенную РНК конвертировали в комплементарную ДНК (кДНК) при помощи коммерческого набора реагентов для обратной транскрипции MMLV RT (Евроген). И использованные в работе праймеры подбирали при помощи приложения Primer blast (NCBI, США) [20]. Полученные результаты обрабатывали статистически при помощи методов параметрического и непараметрического анализа (t-критерий и критерий Манна – Уитни соответственно) [21]. Проверку полученных данных на соответствие нормальному распределению проводили при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для установления взаимосвязей между анализируемыми параметрами использовали метод главных компонент, кластерный и корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение экспрессии ММП в пораженной и неповрежденной болезнью коже (табл. 2) показало статистически значимые изменения в экспрессии ММП-1, ММП-2, ММП-3 и ММП-9 (t-тест, $p < 0,01$). При этом экспрессия ММП-1 и ММП-3 была понижена, а экспрессия ММП-2 и ММП-9 увеличена. Средние значения в выборке больных составили: $0,169 \pm 0,036$ – для ММП-1; $3,379 \pm 1,177$ – для ММП-2; $0,240 \pm 0,086$ – для ММП-3 и $4,471 \pm 1,836$ – для ММП-9.

Для выявления неявных взаимосвязей между анализируемыми параметрами, к числу которых мы отнесли полученные данные о генной экспрессии ММП (табл. 2), а также данные о возрасте больных (табл. 1) и площади пораженной кожи (посчитана на основании известных данных о размере и количестве высыпаний – 7-я колонка табл. 1), нами был проведен анализ главных компонент (рис. 1). Результаты анализа свидетельствуют о гетерогенности рассматриваемых образцов и возможности их разделения на две группы: 1-я группа – 7 пациентов (больные 1, 3–6, 8, 10 – незакрашенные точки слева от оси ординат) и 2-я группа – 5 пациентов (больные 2, 7, 9, 11 и 12 – закрашенные черным точки справа от оси ординат).

Для того чтобы оценить роль отдельных параметров в разделении образцов на группы, мы построили тепловую карту и провели кластерный анализ упомянутых выше данных (рис. 2). Результаты проведенного анализа подтверждают правомерность разделения образцов на две группы, которые обозначены на рисунке в виде двух отдельных кластеров.

С использованием статистического критерия Манна – Уитни мы оценили достоверность различий между 1-й и 2-й группами больных. Полученные результаты (рис. 3) показывают, что уровни экспрессии ММП-1 и ММП-3 различаются достоверно ($p = 0,023$ и $0,015$ соответственно), тогда как для ММП-2 и ММП-9 достоверных отличий нами установлено не было ($p = 0,750$ в обоих случаях). Анализ данных, представленных в табл. 1 и 2, также показал достоверность различий между группами по площади поражения ($p = 0,006$), но не выявил таковых в возрасте представителей обеих групп ($p = 0,254$).

Для проверки взаимосвязи между анализируемыми параметрами мы получили корреляционный матрикс (рис. 4А). Согласно полученным данным, наибольшее значение коэффициента корреляции ($r = -0,93$; $p < 0,01$)

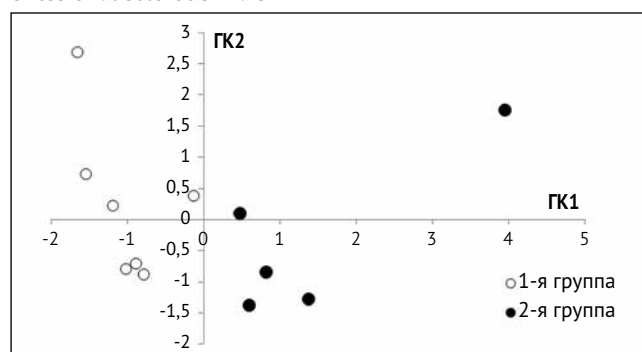
● **Таблица 2.** Экспрессия матричных металлопротеиназ в пораженной склеродермией коже относительно визуально нормальной кожи

● **Table 2.** The expression of matrix metalloproteinases in scleroderma lesional skin

№ участника	ММП-1	ММП-2	ММП-3	ММП-9
1	0,182 ± 0,057	3,617 ± 0,113	0,471 ± 0,004	3,32 ± 0,095
2	0,098 ± 0,012	1,226 ± 0,034	0,064 ± 0,003	3,983 ± 0,08
3	0,177 ± 0,028	1,377 ± 0,247	0,486 ± 0,039	2,142 ± 0,082
4	0,208 ± 0,029	3,78 ± 0,136	0,264 ± 0,018	8,525 ± 0,291
5	0,225 ± 0,015	3,462 ± 0,114	0,111 ± 0,004	3,314 ± 0,121
6	0,24 ± 0,039	7,972 ± 0,275	0,195 ± 0,013	4,836 ± 0,096
7	0,005 ± 0,006	5,561 ± 0,2	0,283 ± 0,016	12,886 ± 0,346
8	0,23 ± 0,047	1,715 ± 0,058	0,38 ± 0,013	4,294 ± 0,169
9	0,145 ± 0,02	1,941 ± 0,034	0,069 ± 0,001	2,083 ± 0,079
10	0,233 ± 0,037	3,453 ± 0,098	0,273 ± 0,024	2,857 ± 0,085
11	0,127 ± 0,019	1,467 ± 0,1	0,082 ± 0,005	3,399 ± 0,123
12	0,112 ± 0,013	4,95 ± 0,115	0,199 ± 0,013	2,007 ± 0,075

● **Рисунок 1.** Анализ главных компонент экспериментальных данных об экспрессии матричных металлопротеиназ, возрасте участников исследования и общей площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 1.** Principle component of analysis of the experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin



По оси абсцисс: ГК1 – главная компонента 1. По оси ординат: ГК2 – главная компонента 2.

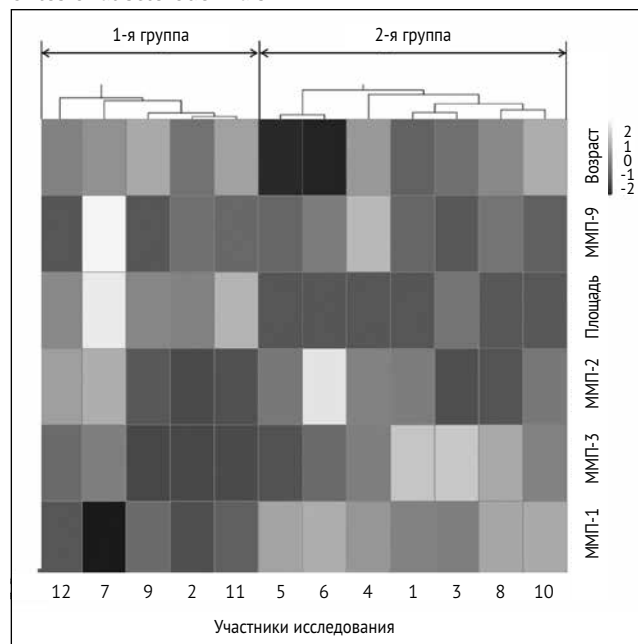
наблюдалось между уровнем экспрессии ММП-1 и площадью пораженной болезнью кожи (рис. 4В). В других случаях полученные значения r не были статистически достоверными ($p > 0,05$, рис. 4А).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании мы, используя метод количественной ПЦР, проанализировали изменения экспрессии ММП в пораженной склеродермией коже и сравнили полученные результаты с визуально непораженной кожей больных (табл. 2). С использованием t-критерия нами было показано, что экспрессия ММП-2 и ММП-9 достоверно увеличена, а экспрессия ММП-1 и ММП-3 достоверно снижена в местах высыпаний. Полученный результат соответствует ранее сделанным наблюдениям

● **Рисунок 2.** Тепловая карта и кластерный анализ экспериментальных данных об экспрессии матричных металлопротеиназ, возрасте пациентов и площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 2.** Heat map and cluster analysis of experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin

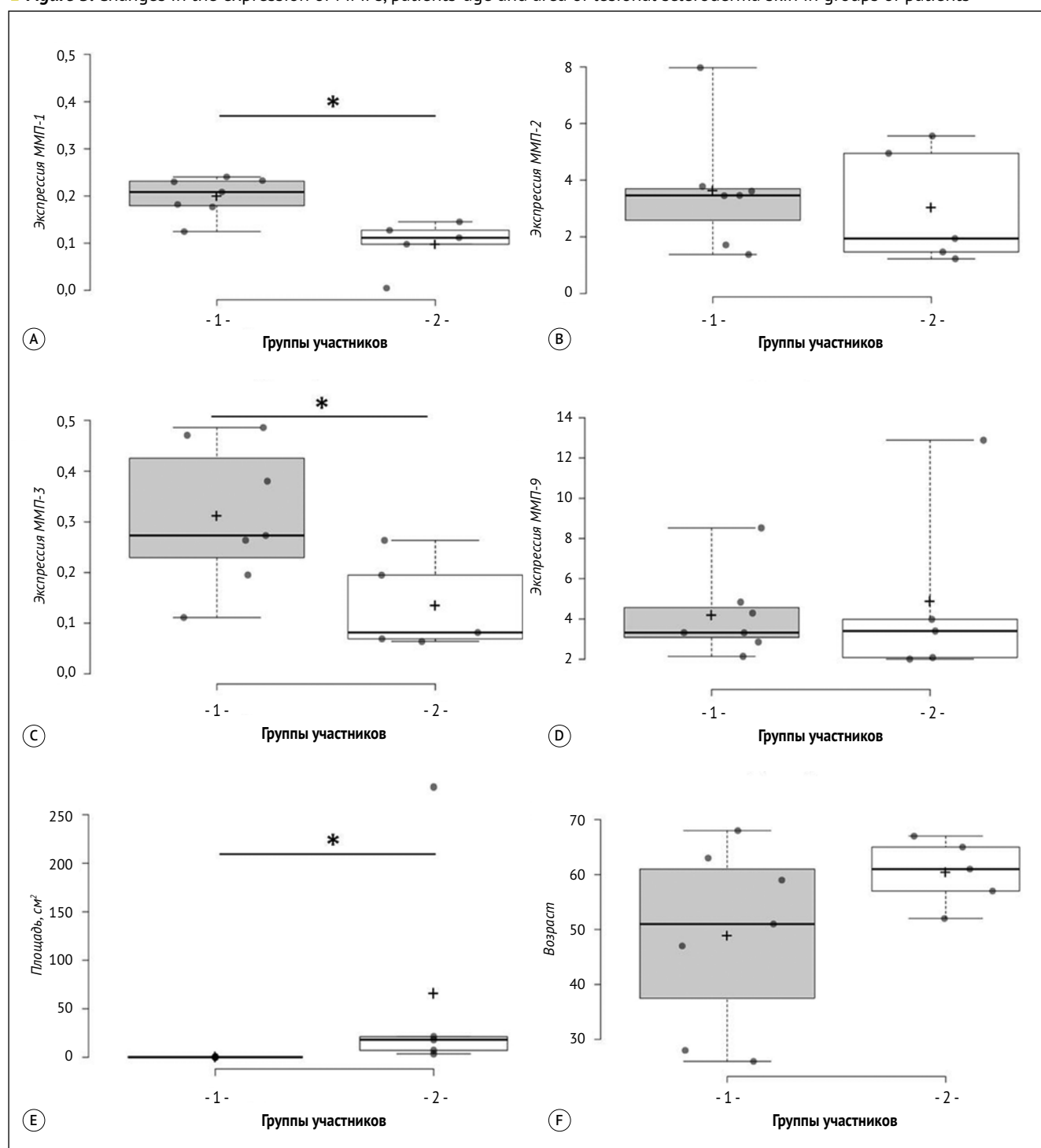


По вертикали: исследуемые параметры. По горизонтали: номера участников исследования. Черно-белая шкала (сверху справа) характеризует изменения параметра в выборке образцов. 1-я и 2-я группы (сверху) – группы больных, идентифицированные анализом главных компонент (рис. 1).

о накоплении коллагеновых волокон в очагах поражения [22, 23]. Согласно данным многочисленных источников, упомянутые изменения вызваны нарушениями в экспрессии протеолитических ферментов, в первую очередь ММП [12]. Анализируя данные об экспрессии ММП

● **Рисунок 3.** Групповые различия в экспрессии матричных металлопротеиназ, по площади поражения и возрасту участников исследования

● **Figure 3.** Changes in the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin in groups of patients



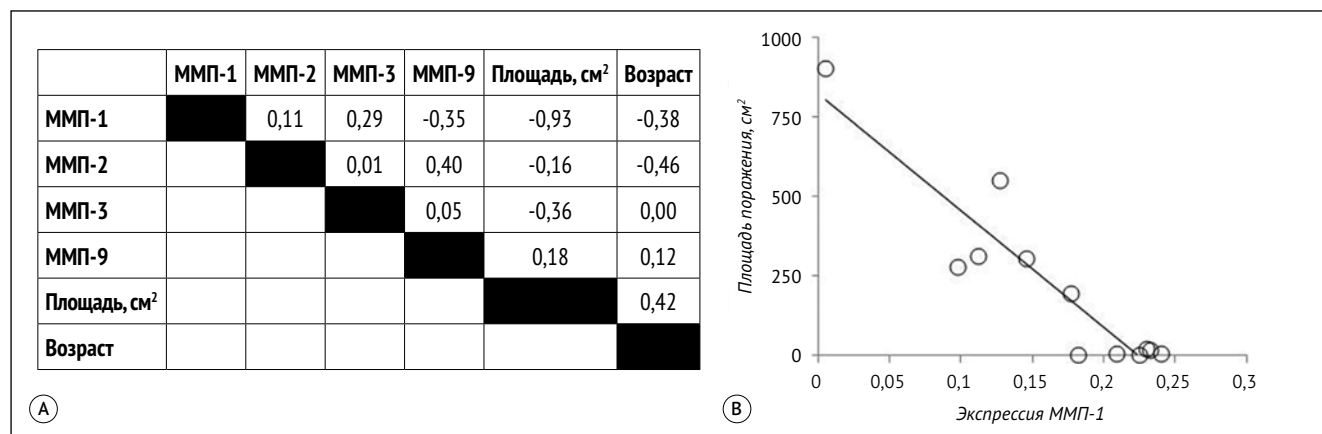
1-я и 2-я группы – группы больных, идентифицированные анализом главных компонент (рис. 2). Знаком креста обозначены средние значения соответствующих параметров в группах. Знак звездочки указывает на достоверность статистических различий ($p < 0,05$).

(табл. 2) и данные осмотра участников исследования (площадь поражения и возраст – табл. 1), мы установили, что выборка больных склеродермией гетерогенна. Проведя анализ основных компонент (рис. 1), мы разделили образцы на две группы: 1-я группа – 7 пациентов (больные 1, 3–6, 8, 10) и 2-я группа – 5 пациентов (больные 2, 7, 9, 11 и 12). Ввиду четкого разделения образцов на две

группы мы провели кластерный анализ образцов (рис. 2), который подтвердил гетерогенность выборки и правильность подразделения образцов на группы. Последующий сравнительный анализ групп пациентов показал статистически достоверные отличия по следующим параметрам: экспрессия MMP-1 и MMP-3 и площадь пораженной болезнью кожи (рис. 3A, C и D соответственно). Полученный

● **Рисунок 4.** Корреляционный анализ экспериментальных данных об экспрессии матриксных металлопротеиназ, возрасте пациентов и площади пораженной склеродермией кожи

● **Figure 4.** Correlation analysis of the experimental data on the expression of MMPs, patients' age and area of lesional scleroderma skin



А – корреляционный матрикс исследуемых параметров; В – корреляция экспрессии ММП-1 с площадью пораженной болезнью кожи.

нами результат подтверждает активное участие секретируемых ММП в патогенезе склеродермии, поскольку изменения в экспрессии ММП-1 и ММП-3 и площадь пораженной болезнью кожи, согласно нашим экспериментальным данным, позволяют четко идентифицировать представителей обеих групп. Выбор статистического критерия для анализа данных (критерий Манна – Уитни) мы объясняем небольшими размерами анализируемых групп (7 и 5 образцов соответственно). В таких условиях становится трудно отличить нормально распределенные первичные данные от несимметричного распределения. Дальнейший анализ данных, уже безотносительно к делению больных на группы (рис. 4), показал строгую отрицательную корреляцию экспрессии ММП-1 и площади поражения кожи, что свидетельствует о существенном вкладе ММП-1 в патогенез склеродермии. Иными словами, чем больше размер пораженного участка, тем меньше на нем экспрессия ММП-1. На основании этого будет логичным предположить, что восстановление экспрессии ММП-1 должно быть частью эффективной стратегии по лечению склеродермии.

Между тем нам не удалось установить строгой корреляции уровня экспрессии других ММП с тяжестью поражения кожи (рис. 4А). Вероятно, изменения в их экспрессии являются частью компенсаторного механизма и вызваны дефицитом ММП-1. В свою очередь, отсутствие достоверных корреляций может также быть следствием сравнительно небольшого количества исходных образцов.

Помимо этого, есть по меньшей мере два других момента, которые необходимо затронуть при обсуждении полученных нами результатов. Во-первых, это субстратная специфичность анализируемых ферментов. Как известно, МКМ дермы почти на 80% состоит из коллагеновых волокон [24]. При этом на коллаген I типа приходится 80% от общего состава коллагеновых волокон, а на коллагены III и V – 10–20% и 5–10% соответственно [25]. Согласно данным литературы, ММП-1 является основным ферментом, который расщепляет коллаген I и III [26]. В свою очередь, ММП-3, экспрессия которой

также снижена в пораженной склеродермией коже (табл. 2), хотя и не принимает непосредственного участия в расщеплении коллагенов I и III, входящих в состав дермы [27], протеолитически активирует ряд других ММП, включая ММП-1 [28]. Субстратная специфичность ММП-2 и ММП-9 в основном ограничена денатурированными молекулами коллагена и эластина, а также неколлагеновыми белками МКМ [29, 30].

Во-вторых, согласно данным табл. 1, во 2-й группе – поражения кожи у больных (количество – две и более, наличие более трех бляшек диаметром не менее 3 см) качественно отличаются от таковых у представителей 1-й группы (единственная пораженная анатомическая область при небольшом количестве и размере высыпаний), что позволяет говорить нам о том, что в выборке представлены более тяжелая (распространенная) и более легкая (ограниченная) формы бляшечной склеродермии, а уровень экспрессии ММП-1 может оказаться, в свою очередь, подходящим маркером, который позволяет различить эти две формы болезни (рис. 4В). Чтобы подтвердить это, необходимы дополнительные исследования.

ВЫВОДЫ

Установление характерных особенностей в профиле экспрессии ММП пораженной склеродермией кожи показывает принципиальную возможность их использования в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести локализованной склеродермии и прогноза ее развития. Помимо этого, также возможно использование ММП, в первую очередь ММП-1, в качестве перспективных объектов терапевтического вмешательства – молекулярных мишеней – при разработке новых терапевтических подходов для лечения склеродермии. При этом для оценки терапевтического потенциала ММП требуются дополнительные исследования.



Поступила / Received 09.11.2024
Поступила после рецензирования / Revised 16.12.2024
Принята в печать / Accepted 16.12.2024

Список литературы / References

- Wenzel D, Haddadi NS, Afshari K, Richmond JM, Rashighi M. Upcoming treatments for morphea. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1101–1145. <https://doi.org/10.1002/iid3.475>.
- Pradhan V, Rajadhyaksha A, Nadkar M, Pandit P, Surve P, Lecerf M et al. Clinical and autoimmune profile of scleroderma patients from Western India. *Int J Rheumatol*. 2014;2014:983781. <https://doi.org/10.1155/2014/983781>.
- Jinnin M. Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2010;37(1):11–25. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00738.x>.
- Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6A):1241–1254. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01027.x>.
- Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical treatment options in scleroderma: recommendations and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;62(2):273–291. <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08831-4>.
- Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(3):306–336. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8625-4>.
- Mecoli CA, Casciola-Rosen L. An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(6):548–553. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000550>.
- Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:31–47. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3.
- Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1–73. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005>.
- Pittayapruek P, Meehansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M. Role of Matrix Metalloproteinases in Photoaging and Photocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):868. <https://doi.org/10.3390/ijms17060868>.
- Cieplak P, Strongin AY. Matrix metalloproteinases – From the cleavage data to the prediction tools and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017;1864(11 Pt A):1952–1963. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.03.010>.
- Leong E, Bezuhly M, Marshall JS. Distinct Metalloproteinase Expression and Functions In Systemic Sclerosis and Fibrosis: What We Know and the Potential for Intervention. *Front Physiol*. 2021;12:727451. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.727451>.
- Vliagoftis H, Madala SK. Searching for an Animal Model with Clinical Features of Scleroderma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023;69(4):373–375. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2023-0158ED>.
- Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis Model Mech*. 2014;7(2):193–203. <https://doi.org/10.1242/dmm.012062>.
- Rodríguez D, Morrison CJ, Overall CM. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1803(1):39–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.09.015>.
- Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):562–573. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.12.002>.
- Gaffney J, Solomonov I, Zehorai E, Sagi I. Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biol*. 2015;44–46:191–199. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.012>.
- Fingleton B. MMPs as therapeutic targets – still a viable option? *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19(1):61–68. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2007.06.006>.
- Penmetsa GK, Sapra A. Morphea. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559010/>.
- Sayers EW, Beck J, Bolton EE, Bourexis D, Brister JR, Canese K et al. Database resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D10–D17. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa892>.
- Forthofer RN, Lee ES, Hernandez M. *Biostatistics: A Guide to Design, Analysis and Discovery*. 2nd Edition. Academic Press; 2007. 502 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-03861-6>.
- Juhl P, Bay-Jensen AC, Hesselstrand R, Siebuhr AS, Wuttge DM. Type III, IV, and VI Collagens Turnover in Systemic Sclerosis – a Longitudinal Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64233-8>.
- Dobrota R, Jordan S, Juhl P, Del Papa N, Maurer B, Becker M et al. Dysregulation of circulating collagen turnover markers in very early systemic sclerosis. *RMD Open*. 2024;10(2):e003306. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003306>.
- Oikarinen A. Aging of the skin connective tissue: how to measure the biochemical and mechanical properties of aging dermis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1994;10(2):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8043384/>.
- Reilly DM, Lozano J. Skin collagen through the lifestages: importance for skin health and beauty. *Plast Aesthet Res*. 2021;8:2. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>.
- Chung L, Dinakarandian D, Yoshida N, Lauer-Fields JL, Fields GB, Visse R, Nagase H. Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis. *EMBO J*. 2004;23(15):3020–3030. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600318>.
- Manka SW, Bihan D, Farndale RW. Structural studies of the MMP-3 interaction with triple-helical collagen introduce new roles for the enzyme in tissue remodelling. *Sci Rep*. 2019;9(1):18785. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55266-9>.
- Аль-Нуайми ВА, Саллум ДФ. Уровень матричной металлопротеиназы-3 (MMP-3) в сыворотке и генетический полиморфизм, связанный с ревматоидным артритом. *Инфекция и иммунитет*. 2024;14(2):365–370. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMM-17572>.
- Al-Nuaimy W, Salloom D. Matrix metalloproteinases-3 (MMP-3) serum level and genetic polymorphisms associated with rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2024;14(2):365–370. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-MMM-17572>.
- Skjøl-Årklil H, Clausen RE, Nguyen QH, Wang Y, Zheng Q, Martinez FJ et al. Measurement of MMP-9 and -12 degraded elastin (ELM) provides unique information on lung tissue degradation. *BMC Pulm Med*. 2012;12:34. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-34>.
- Heinz A. Elastases and elastokines: elastin degradation and its significance in health and disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2020;55(3):252–273. <https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1768208>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Корсунская, Н.Н. Потеекаев

Написание текста – А.В. Мезенцев

Сбор и обработка материала – З.А. Невозинская, В.В. Соболев, А.Г. Соболева

Обзор литературы – А.В. Мезенцев, З.А. Невозинская

Анализ материала – А.В. Мезенцев, З.А. Невозинская

Редактирование – И.М. Корсунская, В.В. Соболев

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Мезенцев, И.М. Корсунская, Н.Н. Потеекаев

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Korsunskaya, Nikolay N. Potekaev

Text development – Alexandre V. Mezentsev

Collection and processing of material – Zofia A. Nevozinakaya, Vladimir V. Sobolev, Anna G. Soboleva

Literature review – Alexandre V. Mezentsev, Zofia A. Nevozinakaya

Material analysis – Alexandre V. Mezentsev, Zofia A. Nevozinakaya

Editing – Irina M. Korsunskaya, Vladimir V. Sobolev

Approval of the final version of the article – Alexandre V. Mezentsev, Irina M. Korsunskaya, Nikolay N. Potekaev

Информация об авторах:

Мезентцев Александр Викторович, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentsev@yahoo.com

Невозинская Зофия Анатольевна, к.м.н., врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>; nezasia@mail.ru

Соболев Владимир Васильевич, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vlsobolew@gmail.com

Соболева Анна Геннадьевна, к.б.н., старший научный сотрудник, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; научный сотрудник, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского; 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Потекаев Николай Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; директор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Корсунская Ирина Марковна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией физико-химических и генетических проблем дерматологии, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук; 109029, Россия, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru

Information about the authors:

Alexandre V. Mezentshev, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4972-9922>; mesentsev@yahoo.com

Zofia A. Nevozhinskaya, Cand. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 20, Seleznevskaya St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5913-9635>; nezasia@mail.ru

Vladimir V. Sobolev, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4779-156X>; vlsobolew@gmail.com

Anna G. Soboleva, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; Researcher, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery; 3, Tsyurupa St., Moscow, 117418, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9158-1933>; annasobo@mail.ru

Nikolay N. Potekaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Skin Diseases and Cosmetology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Director, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9578-5490>; klinderma@mail.ru

Irina M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Physicochemical and Genetic Problems in Dermatology, Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences; 30, Srednyaya Kalitnikovskaya St., Moscow, 109029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6583-0318>; marykor@bk.ru