

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Обзор

© 2022 З.Г. Гуватова^{1,2}, П.В. Борисов¹, А.А. Алексеев², А.А. Москалев^{1,2*}

¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991 Москва, Россия; электронная почта: amoskalev@list.ru

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр,
129226 Москва, Россия

Поступила в редакцию 29.08.2022

После доработки 14.11.2022

Принята к публикации 14.11.2022

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой внеклеточную структуру ткани, которая, помимо механической поддержки клеток, участвует в регуляции многих клеточных процессов, включая транспорт химических веществ, рост, миграцию, дифференцировку и клеточное старение. Возрастные изменения в структуре и составе матрикса и растущая с возрастом жесткость ВКМ сказываются на функционировании многих тканей и способствуют развитию различных патологических состояний. В данном обзоре рассматриваются возрастные изменения ВКМ в различных тканях и органах, в частности, обсуждается влияние на старение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: внеклеточный матрикс, старение.

DOI: 10.31857/S0320972522120107, **EDN:** NGRKYG

ВВЕДЕНИЕ

Старение – это комплексный, многофакторный биологический процесс, при котором происходит снижение адаптационных возможностей организма, способствующее развитию возрастных патологий. Процесс старения в различной степени затрагивает все ткани, органы и системы организма. Недавно было выдвинуто предположение, что накопление повреждений в долгоживущих макромолекулах (особенно в белках внеклеточного матрикса (ВКМ), белках комплекса ядерных пор и гистонах) является одним из ключевых молекулярно-клеточных признаков старения, наряду с ранее обнаруженными признаками, такими как нестабильность генома, укорочение теломер, эпигенетические альтерации, нарушение протеостаза, нарушение распозна-

вания питательных веществ, митохондриальная дисфункция, репликативное (клеточное) старение, истощение пула стволовых клеток и изменение межклеточного взаимодействия [1]. ВКМ представляет собой сложную химически и физически взаимосвязанную трехмерную сеть, в которую встроены клетки многоклеточного организма. Длительное время ВКМ рассматривался в качестве каркаса клеток, обеспечивающего механическую поддержку. Однако данные последних лет о влиянии ВКМ на транспорт химических веществ, рост, миграцию, клеточное старение, дифференцировку клеток и др. изменили представление о функциональной значимости его компонентов [2]. Показано, что мутации в генах, кодирующих компоненты ВКМ, могут приводить к развитию скелетно-мышечных, сердечно-сосудистых, почечных, печеночных, легочных

Принятые сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; БМ – базальная мембрана; ВКМ – внеклеточный матрикс; ГАГ – гликозаминогликаны; ГК – гиалуроновая кислота; КПП – конечные продукты гликирования; ММП – матриксные металлопротеиназы; ПГ – протеогликаны; ПНС – перинеуральная сеть; ТИМП – тканевые ингибиторы металлопротеиназ; ХС – хондроитинсульфат-протеогликаны; CGA – хлорогеновая кислота; ECM1 – белок внеклеточного матрикса 1; HSC – звездчатые клетки печени; LOX – лизилоксидаза; NF-κB – ядерный фактор-κB; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; RAGE – рецептор конечных продуктов гликирования; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

* Адресат для корреспонденции.

и кожных заболеваний [3]. Коллаген и эластин, превалирующие белки ВКМ, имеют длительный период полураспада, из-за чего подвержены патологическим неферментативным модификациям, таким как гликирование, карбонилирование и карбамилирование [1]. Конечные продукты гликирования (КПГ) считаются одними из факторов, вносящих вклад в старение, и были обнаружены в различных тканях и органах, таких как почки, кости, глаза, скелетные мышцы, хрящи, стенки артерий и мозг [4–7]. КПГ способны сшивать и, таким образом, укреплять коллагеновые структуры. Клетки в ответ на увеличение жесткости ВКМ реагируют, экспрессируя ферменты, ремоделирующие ВКМ, чтобы приспособиться к предпочтительной для них жесткости матрикса [8]. Однако КПГ или поперечные связи препятствуют ферментативному расщеплению ВКМ, в результате чего остаются более жесткие части матрикса, в то время как окружающий неповрежденный матрикс подвергается ферментативному ремоделированию, что приводит к различным побочным повреждениям [8]. КПГ вовлечены в патогенез нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний [9], а также играют важную роль в прогрессировании и метастазировании опухолей [10]. Кроме того, КПГ, связываясь со своим основным рецептором RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products), расположенным на поверхности клеток, запускает ряд внутриклеточных сигнальных путей, приводящих к продукции цитокинов с последующим воспалительным процессом и к окислительному стрессу с формированием замкнутых петель обратной связи [8]. Другой тип неферментативной модификации, карбонилирование, также вносит вклад в старение организма. Накопление с возрастом основного продукта карбонилирования, гомоцитруллина, было обнаружено в коже у мышей, крупного рогатого скота и людей [11, 12]. Более того, показано, что с возрастом гомоцитруллин накапливается даже более интенсивно, чем карбоксиметиллизин, являющийся наиболее встречающимся КПГ [12]. При карбамилировании белков ВКМ конкурентно ингибируется образование ферментативных поперечных связей, что влияет на механические свойства коллагена. Например, карбамилированный коллаген стимулирует продукцию активной матриксной металлопротеиназы MMP-9 моноцитами. Карбамилирование может способствовать катарактогенезу за счет изменения третичной и вторичной структуры белка α -кристаллина [8].

Таким образом, исследования последних лет позволили выявить, что ВКМ – это высокодинамичная структура, которая постоянно подвергается ферментативному и неферментативному ремоделированию. В свою очередь, количественные и качественные изменения в матриксе обнаруживаются при развитии и прогрессировании широкого спектра патологий и заболеваний человека, включая возраст-зависимые заболевания. Тем не менее в современной литературе только малая часть работ посвящена возрастным изменениям ВКМ. И его роль в процессах как нормального, так и патологического старения остается недооцененной и является актуальной темой геронтологии. В представленном обзоре рассмотрено текущее состояние исследований, направленных на изучение ВКМ. Обсуждаются имеющиеся данные о возрастных изменениях ВКМ различных тканей и органов и влияние этих изменений на старение.

СТРУКТУРА И СОСТАВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

ВКМ состоит из двух основных классов макромолекул: фибриллярные белки и протеогликаны (ПГ). К основным фибриллярным белкам относятся коллаген, фибронектин, ламинин и эластин, которые составляют 75% от общего количества белков ВКМ [8]. ПГ состоят из корового белка и ковалентно присоединенных к нему углеводных цепей гликозаминогликанов (ГАГ), причем последние во многих случаях определяют функции ПГ, такие как связывание различных факторов роста, цитокинов, других белков матрикса, а также адгезию клеток к ВКМ. ГАГ-цепи ПГ состоят из повторяющихся дисахаридов, которые можно разделить на сульфатированные и несulfатированные. К основным ПГ ВКМ относятся, преимущественно, хондроитинсульфат-протеогликаны (ХС) и дерматансульфат-протеогликаны (ДС) и в меньшей степени кератансульфат-протеогликаны [13]. При этом в свободном виде встречаются только несulfатированные ГАГ, главным представителем которых является гиалуроновая кислота (ГК). ВКМ в тканях можно разделить на два основных типа, различающихся по составу и структуре: интерстициальный матрикс и базальная мембрана (БМ). Основными компонентами интерстициального матрикса являются коллагены, эластин и фибронектин, образующие пористый 3D-гель, в который погружены клетки организма. В отличие от интерстициального

Возрастные изменения компонентов ВКМ

Орган/ткань	Компонент ВКМ	Возраст-зависимые изменения	Тип образца	Вид	Источники
Кожа	коллаген I коллаген III	↓	белок	человек	[19]
	декорин	↑	белок	человек	[20]
	версикан	↓	белок	человек	
	COL6A2/5/6 COL5A3 COL16A1 COL18A1 COL4A5 COL6A1 SLPI AMBP BGN DCN VCAN HAPLN1 PRG4 фубулин 7 ADIPOQ THBS4 MMRN1 MMRN2	↑	белок	человек	[21]
	COL12A1 COL21A1 FRAS1 ANXA5 CD109	↓	белок	человек	[21]
Легкие	CILP2 LOX AGRN FMOD SERPINB9B ECM2 SDC4 COL14A1 FREM2 COL6A4 FREM1 LTBP2 COL6A6 FRAS1 MFAP5 COL6A5	↓	мРНК	мышь	[22]
	CXCL12 MGP C1QC AMBP ITIH3 SEMA7A VTN F13B MFGE8 COL4A3 HPX LRG1 COL16A1 SERPINA1E WNT9A C1QTNF5	↑	мРНК	мышь	[22]
	нидоген-2 периостин	↑	белок	человек	[23]

Таблица (продолжение)

Орган/ткань	Компонент ВКМ	Возраст-зависимые изменения	Тип образца	Вид	Источники
Нервная ткань	рилин	↓	мРНК белок	человек	[24–26]
	хондроитинсульфат фибронектин	↓	мРНК	мышь	[27]
Мышечная ткань	коллаген IV	↑	белок	крыса	[28]
	ламинин	↓	белок	крыса	[28]
	COL3A1 TIMP1 TIMP2	↑	мРНК	мышь	[29]
Печень	MMP13	↓	мРНК	мышь	[30]
	TIMP	↔	мРНК	мышь	[31]
	CXCL9	↓	мРНК	мышь	[31]
	LOXL2	↑	мРНК	мышь	[32]
	коллаген I	↓	мРНК белок	человек	[33]
	COL3A1 COL4A1 COL4A2 COL5A1	↓	мРНК	человек	[34]
	фибронектин	↓	белок	мышь	[34]
Сердце	коллаген I коллаген III коллаген IV коллаген V ламинин фибронектин	↓	мРНК	мышь	[35, 36]
Почки	коллаген I	↑	белок	крыса	[37]
	коллаген III	↔	белок	человек	[38]
		↑	мРНК	человек крыса	[38, 39]
		↑	белок	мышь	[37, 40]
	коллаген IV	↓	мРНК	крыса	[41]
		↑	белок	мышь человек	[38, 42]
	коллаген VI	↓	мРНК	крыса	[41]
	фибронектин	↑	белок	мышь	[37]
	ламинин	↓	мРНК	крыса	[41]
↑		белок	крыса	[43]	

Примечание. ↑ – увеличение экспрессии, ↓ – уменьшение экспрессии, ↔ – без изменений.

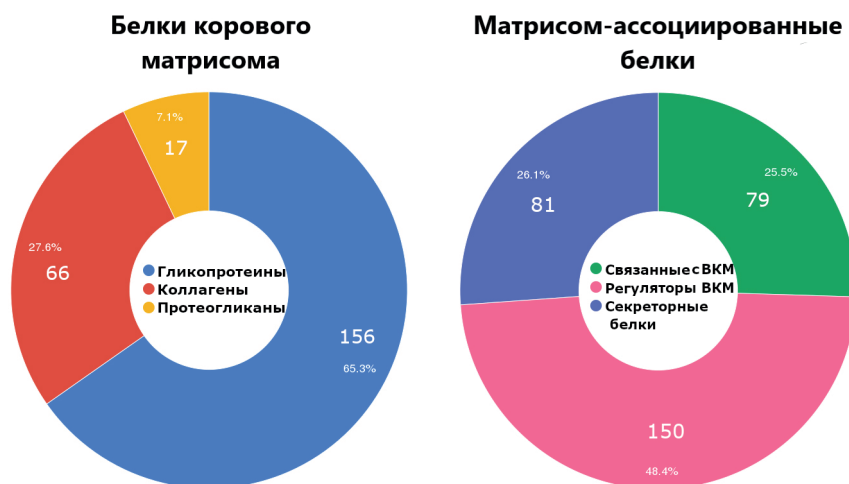


Рис. 1. Матрисом человека. Коровый матрисом состоит из гликопротеинов, коллагенов, протеогликанов. Матрисом-ассоциированные белки включают белки, связанные с ВКМ, регуляторные и секреторные белки. На круговой диаграмме отобрано количество белков в каждой категории и процентное соотношение

матрикса, БМ представляет собой более плотную и менее пористую слоистую структуру, состоящую из базальной ламины и связанной с ней сети коллагеновых волокон (ретикулярной ламины) [14]. Базальная ламина прилегает к базальной поверхности клеток эпителия, а также окружает гладкомышечные, жировые и нервные клетки. В разных тканях компоненты базальной ламины отличаются друг от друга, однако для большинства характерно наличие четырех основных компонентов ВКМ: коллагена IV, ламинина, гепарансульфат-ПГ и энтактина.

Ключевыми ферментами, участвующими в обмене ВКМ, являются матриксные ММП, тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП) и лизилоксидазы (LOX). Семейство ММП состоит из более чем 25 отдельных протеаз, разделенных на классы на основе субстратной специфичности. Активность ММП ингибируется ТИМП, в семейство которых в настоящее время включены четыре фермента. Более подробный состав и структура ВКМ описаны в ряде обзоров других авторов [14–16].

Недавно Naba et al. [17] представили базу данных MatrisomeDB с *in silico* и *in vivo* данными о матрисоме человека и мыши. Изначально термин «матрисом» был введен для определения основных компонентов ВКМ, образующих надмолекулярные комплексы. Однако сегодня понятие «матрисом» шире и включает не только основные белки ВКМ, но и белки, связанные с ВКМ и ремодулирующие его (рис. 1).

Авторы также представили первый атлас ВКМ, включающий более 1000 белков. На сегодняшний день атлас содержит данные о ВКМ 15 различных типов нормальных тка-

ней, 6 типов опухолевых тканей (разные стадии рака молочной железы, колоректального рака, меланомы и инсулиномы), а также фиброзные ткани легких и печени [17]. Действительно, состав и структура компонентов ВКМ варьируют от ткани к ткани. Например, если в соединительных тканях компоненты ВКМ синтезируются фибробластами, в ряде других тканей компоненты ВКМ могут синтезироваться специализированными клетками, такими как хондроциты, нейроны, кератиноциты и др. Эти вариации влияют как на структуру и биомеханические свойства ВКМ, так и на сигналы, передаваемые клеткам, тем самым модулируя их ответы [18]. Поэтому неудивительно, что нарушения в структуре и составе ВКМ обнаруживаются во многих патологических состояниях различных систем органов (рис. 2).

Известно, что для отдельных органов и тканей в организме характерны различия в скорости развития возрастных изменений (гетерокинетичность) и расхождения во времени наступления старения (гетерохронность). Очевидно, что тканеспецифичные изменения ВКМ с возрастом вносят существенный вклад в паттерн старения данных тканей и органов. В таблице мы собрали имеющиеся литературные данные об изменениях экспрессии компонентов ВКМ с возрастом в ряде тканей и органов.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В КОЖЕ

Кожа – самый большой орган человеческого тела, выполняющий барьерную функцию и участвующий в терморегуляции, дыхании, обменных и многих других процессах [44].

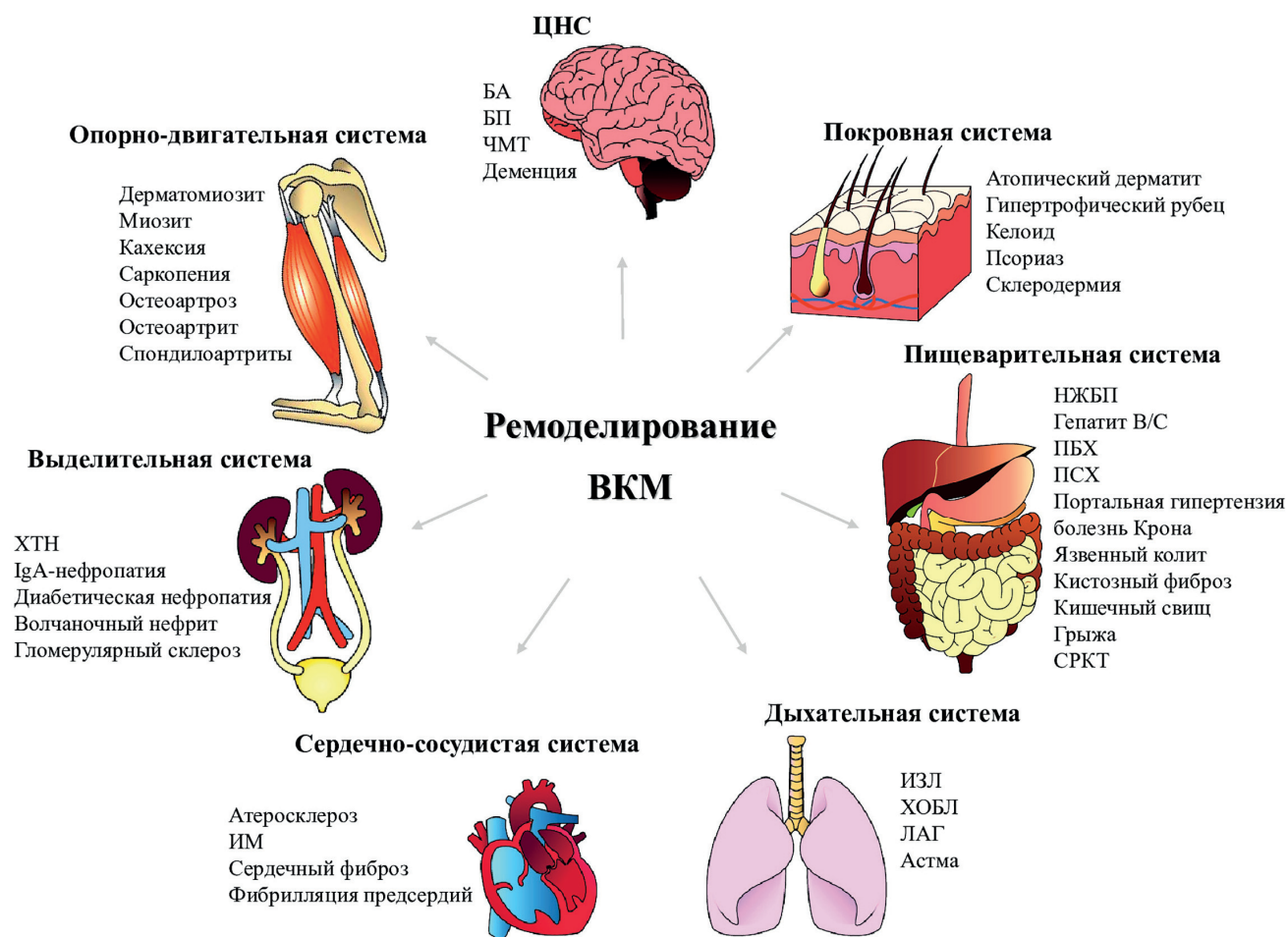


Рис. 2. Влияние нарушений ВКМ на различные системы органов. БА – болезнь Альцгеймера, БП – болезнь Паркинсона, ЧМТ – черепно-мозговая травма, НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ПБХ – первичный билиарный холангит, ПСХ – первичный склерозирующий холангит, СРКТ – синдром раздраженной толстой кишки, ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, ИМ – инфаркт миокарда, ХТН – хроническая трансплантационная нефропатия

Ключевую роль в целостности кожи играет дермальний ВКМ, компоненты которого продуцируются как фибробластами, так и кератиноцитами. В коже взрослого человека ВКМ включает коллагеновую сеть в качестве основного компонента, а также эластические волокна, ПГ, ГАГ и воду [21]. Коллагеновая сеть составляет 70–80% сухого веса кожи и в основном состоит из фибриллярных коллагенов, таких как коллаген I (80% всех коллагенов), коллаген III (15%) и коллаген V (5%). В меньшей степени в дерме представлены коллагены с прерываемыми тройными спиралями (FACIT-коллагены), которые включают коллагены XII, XIV и XVI. Они участвуют в регуляции сборки коллагеновой сети и во взаимодействии фибрилл с неколлаженовыми компонентами ВКМ [45].

Старение кожи характеризуется накоплением фрагментированных коллагеновых волокон, снижением общего уровня коллагена (в основном I и III) и нарушением регуляции

баланса ММП/ТИМП. Также модифицируется высокоорганизованная архитектура эластичных микрофибрилл, содержащих эластин и фибриллин. Считается, что фрагментация данных волокон вызывает мелкие поверхностные морщины, в то время как потеря фибриллина ответственна за постоянные морщины, а отложения плохо организованного эластина вызывают глубокие морщины. Недавний анализ возрастных изменений матрикса кожи, проведенный Li et al. [21], выявил повышенный синтез в стареющей дерме цепей коллагена VI (COL6A2/5/6), цепи альфа-3 коллагена V (COL5A3), цепи альфа-1 коллагена XVI, микрофибрилл (COL16A1), альфа-1 цепи коллагена XVIII (COL18A1) и коллагена IV (COL4A5), бигликана, декорина, версикана, ГК, ПГ-связывающего белка 1 (HAPLN1) и протеогликана 4 (PRG4), а также других компонентов ВКМ, включающих фубулин 7 и белки, связанные с ангиогенезом (ADIPOQ, THBS4, MMRN1,

MMRN2). Авторы также отмечают, что синтез цепи альфа-1 коллагена XII (COL12A1), цепей альфа-5 коллагена XXI (COL21A5), белка внеклеточного матрикса FRAS1, аннексина A5 (ANXA5) и антигена CD109 в течение жизни постепенно снижался, тогда как уровни антилейкопротеиназы (SLPI), цепей альфа-1 коллагена VI (COL6A1) и предшественника альфа-1-микроглобулина/бикунина (AMBIP) постепенно повышались.

Уровни ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-10, ММП-11, ММП-13, ММП-17, ММП-26 и ММП-27 повышены в стареющей коже человека [46–49]. ММП и ТИМП часто регулируются координированно, чтобы контролировать избыточную активность ММП, но в то же время было показано, что повышение уровня ММП в стареющей коже не сопровождается соответствующим повышением уровня ТИМП [46, 47]. В результате ускоряется прогрессирующая фрагментация коллагена в дерме и соответственно старение кожи.

Исследования последних лет выявили, что окислительный стресс и повреждение ДНК являются наиболее важными механизмами старения кожи, приводящими к большинству типичных гистологических проявлений старения кожи, и взаимосвязаны с воспалением. Показано, что в дермальных фибробластах человека TGF- β (трансформирующий фактор роста- β) контролирует гомеостаз коллагена, регулируя как выработку, так и деградацию коллагена посредством Smad-пути [50]. Активные формы кислорода (АФК) через активацию MAPK-сигнального каскада влияют на активность транскрипционного фактора AP-1 (белок-активатор 1), который играет важную роль в регуляции транскрипции ММП-1, ММП-3, ММП-9 и ММП-12 [51–53].

Другой универсальный транскрипционный фактор NF- κ B (ядерный фактор- κ B), играющий важную роль в клеточном ответе на окислительный стресс, как показано, активирует экспрессию генов, кодирующих ММП-1 и ММП-3 в дермальных фибробластах [54, 55]. Важно отметить, что NF- κ B также опосредует реакцию на УФ-облучение, являясь основным фактором окружающей среды, вызывающим фотостарение [56]. Как правило, окислительные повреждения более очевидны в фотостареющей коже, и это может объяснить более заметные связанные со старением признаки, такие как глубокие морщины. В то время как основным источником ММП при естественном старении являются дермальные фибробласты, при фотостарении ММП также продуцируются эпидермальными кератиноцитами [47, 55].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В ЛЕГКИХ

Старение легких характеризуется структурным ремоделированием дыхательных путей, снижением дыхательной функции и повышенной восприимчивостью к острым и хроническим заболеваниям легких [57]. Показано, что в случае идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) миофибробласты секретируют больше ВКМ, чем фибробласты [58], что может быть вызвано активацией сигнального пути TGF- β , способствующего дифференцировке фибробластов в миофибробласты [59]. При ИЛФ уровни коллагена, ПГ и гликопротеинов ВКМ увеличиваются, в то время как белки БМ, такие как ламинины и коллаген IV, снижаются. Также отмечается повышение уровня нидогена-2 и увеличение секреции периостина и ПГ [23]. В экспериментах на мышинной модели фиброза легких, вызванного блеомицином, авторы обнаружили увеличение экспрессии эмилина 1 и коллагена XXVI. Кроме этого, анализ растворимости белков выявил, что основные структурные компоненты БМ (цепи коллагена IV, ламинины, нидогены, перлекан) стали значительно более растворимыми в процессе восстановления легких [60]. С другой стороны, необходимо учитывать, что, в отличие от прогрессирующего и необратимого фиброза при многих хронических заболеваниях легких, фиброгенез, вызванный блеомицином, является физиологической реакцией организма, при которой происходит почти полное восстановление функциональной альвеолярной организации легких. В другой работе, также на мышинной модели, наблюдалось накопление ГК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа после заражения гриппом А, тогда как введение гиалуронидазы ускоряло восстановление после инфекции, вероятно, за счет воздействия на альвеолярные макрофаги [61]. Увеличение содержания ГК в жидкости бронхоальвеолярного лаважа отмечалось также при старении [62].

Недавно с помощью атомно-силовой микроскопии было продемонстрировано, что жесткость паренхимы легких с возрастом увеличивается [63]. Эти изменения, вероятно, обусловлены ремоделированием ВКМ и способствуют снижению эластической отдачи легких и снижению объема форсированного выдоха у пожилых людей [57]. На сегодняшний день выявлено более 150 различных компонентов ВКМ легких, включающих структурные белки, ГАГ и ферменты, которые собираются в сложные надмолекулярные структуры, характеризующиеся специфическими биофизическими и биохимическими свойствами.

мическими свойствами [64, 65]. На мышинной модели Angelidis et al. [22] идентифицировали 32 белка матрисома легких со значительными изменениями при старении. Анализ профилей растворимости белков позволил также выделить 8 белков ВКМ (EFEMP1, FREM1, SPARCL1, гемопексин, фибриллин-1, LAMA1, семафорин 3Е, плексин-А1), растворимость которых меняется с возрастом. Авторы предоставили атлас стареющего легкого (<https://theislab.github.io/LungAgingAtlas/>), который может служить полезным инструментом при изучении хронических заболеваний легких и старения [22].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В ЦНС

Компоненты ВКМ составляют до 20% объема мозга и синтезируются в основном нейронами и глиальными клетками [66]. Состав и структура ВКМ мозга особенны тем, что, в отличие от других тканей, где наиболее представлены компонентами ВКМ являются фибриллярные белки, основными компонентами ВКМ мозга являются ГК, ХСПГ из семейства лектиканов (агрекан, нейрокан, версикан и бревикан) и тенасцины R и C [67]. Причем отдельные компоненты ВКМ, а также определенные структуры ВКМ, такие как перинеурональная сеть (ПНС) и интерстициальный матрикс, по-разному распределены в мозге, что вносит вклад в уникальную структуру и функции матрикса в различных областях мозга [68]. По сравнению с молодым мозгом в старом мозге накопление ГК было выше в коре головного мозга и мозжечке, но не в других исследованных областях. Напротив, уровни ХСПГ не изменились с возрастом ни в одной из исследованных областей мозга [69]. Известно, что гиппокамп является одной из областей мозга, в которых происходит взрослый нейрогенез. Сообщалось, что снижение уровней ХСПГ в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых мышей ведет к подавлению нейрогенеза и созревания дендритного дерева, а также вызывает когнитивные нарушения [70].

ПНС окружает перикарион с проксимальными дендритами и прилежащими синапсами определенных типов нейронов в ЦНС позвоночных животных. Если при развитии мозга ПНС влияет на поддержание предшественников нейронов, рост аксонов и формирование синапсов, то в зрелом мозге эта структура ВКМ является критическим регулятором синаптической пластичности [71]. Показано, что тенасцин-R, один из основных гликопротеинов ПНС, влияет на миграцию клеток-пред-

шественников во взрослом мозге [72], а его дефицит снижает количество пролиферирующих стволовых клеток, одновременно увеличивая количество клеток, коммитированных по нейрональному фенотипу [70]. У мышей с дефицитом тенасцина-R наблюдались аномальная структура ПНС, снижение долговременной потенциации (LTP), тревожность и двигательные нарушения [73]. Другой представитель этого семейства, тенасцин-C, вовлечен в нейровоспаление при болезни Альцгеймера (БА). Показано, что дефицит тенасцина-C снижает экспрессию про-, но усиливает экспрессию противовоспалительных цитокинов в мозге мышинной модели БА [74], что указывает на потенциал использования тенасцина-C в качестве новой терапевтической мишени при БА.

Действительно, будучи критическим компонентом внеклеточного пространства мозга ВКМ играет важную роль при развитии и прогрессировании нейродегенеративных заболеваний [75–77]. Недавнее исследование уровней мРНК и белка рилина в спинномозговой жидкости у пациентов с различными нейродегенеративными расстройствами указывает на снижение экспрессии рилина у пациентов с деменцией по сравнению с контрольной группой и с пациентами с умеренным когнитивным расстройством (УКР) [21]. Снижение рилина в спинномозговой жидкости пациентов с деменцией также было недавно отмечено в данных, опубликованных Dayon et al. [78], и оно также характерно для пациентов с шизофренией [79]. Считается, что уровни рилина во взрослом мозге должны поддерживаться на определенном уровне для поддержания нейронального гомеостаза и синаптической пластичности [80]. Рилин участвует в интеграции нейронов в гиппокамп, регулируя морфологию и тип дендритных шипов, количество синаптических связей на новых нейронах, а также степень покрытия перисинаптических астроцитов во взрослом мозге [81]. Известно, что рилин повышает синаптическую пластичность гиппокампа за счет изменения состава субъединиц NMDA-рецепторов и способствует группировке AMPA-рецепторов [71]. Недавно на модели обезьян *Macaca mulatta* было показано, что количество нейронов в слое II энторинальной коры, экспрессирующих рилин, снижается у старых особей с дефицитом памяти [82]. У старых грызунов дефицит рилина вызвал нарушения пространственной памяти [83], а инъекция рилина увеличивала плотность дендритных шипов, долговременную потенциацию гиппокампа и улучшала показатели ассоциативного и пространственного обучения и память [84].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Возрастное изменение скелетной мускулатуры и потеря функции – важная гериатрическая проблема, затрагивающая миллионы пожилых людей и людей старческого возраста [85]. Зрелые волокна скелетной мышцы не имеют способности к делению, поэтому рост и регенерация мышечной ткани происходят за счет клеток-сателлитов, которые после миогенной дифференцировки сливаются с поврежденными волокнами или образуют новые миосимпласты. В случае, когда повреждение не может быть полностью компенсировано активацией миосателлитов, воспалительные процессы приводят к изменению продукции белков ВКМ и последующему развитию фиброза. Все больше работ подтверждают, что ВКМ играет важную роль в развитии, росте и восстановлении мышц, а также в передаче сократительной силы [86–88]. Недавно Stearns-Reider et al. [29] продемонстрировали прямое влияние ВКМ на поведение мышечных сателлитных клеток, которое способствует возрастному снижению регенерации мышечной ткани и замещению их фиброзной тканью. Было показано, что старение ВКМ вызывает ядерную транслокацию YAP/TAZ и повышение экспрессии фибробластами Col3a1 и ТИМП (1 и 2), способствующих накоплению белков ВКМ за счет ингибирования активности ММП [29]. Предполагается, что жесткий ВКМ регулирует активацию коактиваторов транскрипции YAP/TAZ независимо от передачи сигналов Hippo. Интегрины, чувствительные к изменениям механического напряжения, активируют Rho-ROCK и нижестоящие MRTF и YAP/TAZ, что приводит к их транслокации в ядро и транскрипции генов-мишеней, участвующих в развитии фиброза [1]. Снижение активности ММП с возрастом выявлено в икроножной, глубокой и камбаловидной мышцах крыс. В другой работе на мышечной модели было обнаружено, что с возрастом количество клеток-миосателлитов снижается, а также меняется соотношение покоящихся и пролиферирующих сателлитных клеток, что в конечном итоге приводит к снижению регенеративного потенциала. Авторы предполагают, что данное возрастное ухудшение также напрямую зависит от жесткости микроокружения [89].

ВКМ в мышечной ткани организован иерархически: эндомизий окружает мышечное волокно, перимизий окружает группу мышеч-

ных волокон, а эпимизий покрывает всю мышцу [90]. ВКМ эндомизия, преимущественно, представлен коллагенами IV, VI и ламинином, тогда как ВКМ двух других слоев состоит в основном из коллагена I и III [91]. В недавней работе Liu et al. [90] показали, что коллаген I может усиливать миграцию и миогенную дифференцировку миосателлитов посредством регуляции ядерной транслокации NF-κB p65 с последующим повышением уровня IL-6. Другой представитель ВКМ, коллаген V, как показано, может поддерживать состояние покоя клеток-сателлитов через модуляцию Notch-сигналинга [92].

Старение коллагена в скелетных мышцах изучено у многих организмов, включая человека, грызунов, кроликов и тюленей [93–96]. Коллаген является долгоживущим белком и богат лизином и аргинином, что способствует образованию КПП [97]. Обнаружено, что RAGE, который обычно не экспрессируется во взрослой мышечной ткани, активируется в дистрофических мышцах и при раковой катехексии [98, 99]. Накопление КПП с возрастом снижает восприимчивость коллагена и других компонентов ВКМ к деградации ММП, вызывая повышение жесткости ВКМ скелетных мышц, что нарушает регуляцию покоящихся мышечных миосателлитов и передачу сократительной силы [100]. Интересно, что накопление КПП характерно как для медленных, так и для быстрых мышц [101].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В ПЕЧЕНИ

Влияние старения на фиброз печени, основной побочный эффект хронических заболеваний печени, представляет большой интерес [30]. При модулировании фиброза печени тетрахлорметаном (CCl₄) у старых мышцей развивался более выраженный фиброз по сравнению с молодыми, отмечалось снижение уровня ММП-13 и увеличение доли толстых коллагеновых волокон [30, 32].

Передача сигналов посредством TGF-β1 считается одним из ключевых путей активации звездчатых клеток печени (HSC), миофибробластоподобных клеток, являющихся основными продуцентами компонентов ВКМ печени [102, 103]. *In vitro* исследования с использованием HSC, культивируемых на субстратах различной жесткости, которые имитируют здоровую и фиброзную ткань печени, показали, что увеличение жесткости матрикса снижает экспрессию ММП-9 как на уровне

мРНК, так и на уровне белка [104]. Печеночный фиброгенез также сопровождается увеличением содержания таких компонентов ВКМ, как коллаген IV, ламинин и нидоген [104]. Показано, что экспрессия белка внеклеточного матрикса 1 (ECM1) снижается при фиброзе, и, как следствие, активируется TGF- β 1. Связь белков ВКМ и цитоскелета посредством интегринов способствует высвобождению TGF- β из латентного связанного TGF- β белкового комплекса [105, 106]. Интегрины состоят из двух субъединиц, α и β , и каждая комбинация имеет свою специфичность связывания и сигнальные свойства [107]. Хотя в целом интегрины $\alpha\beta$ 3, $\alpha\beta$ 5, $\alpha\beta$ 6 и $\alpha\beta$ 8 могут распознать специфическую последовательность RGD-пептида, ассоциированного с латентностью (LAP), входящего в латентный комплекс TGF- β , при фиброзе печени в основном играют роль $\alpha\beta$ 3 и $\alpha\beta$ 6 [108].

Также в фиброзе печени задействован сигнальный путь тромбоцитарного фактора роста (PDGF) [109]. На модели крыс с фиброзом печени было показано, что сорафениб, ингибитор рецепторных тирозинкиназ, включающих PDGFR- β , вызывал снижение экспрессии коллагена в печени [110, 111].

Избыточное отложение белков ВКМ регулируется протеазами, такими как ММП, ТИМП и LOXL. Следовательно, нацеливание на эти ферменты или на «отложение» белков матрикса может оказаться оптимальной стратегией для обращения вспять фиброза печени [112]. К примеру, LOXL2 практически отсутствовал в здоровой, но сильно индуцировался в фиброзной печени с преимущественной локализацией в фиброзных перегородках. Отсроченное лечение тиацетамид-индуцированного (ТАА) фиброза печени у мышей анти-LOXL2 значительно уменьшало перекрестное сшивание коллагена и гистологические признаки мостовидного фиброза с уменьшением морфометрического отложения коллагена на 53%. Ингибирование LOXL2 способствовало усилению расщепления и истончению фиброзных перегородок, что говорит об обратимости фиброза [32]. Хлорогеновая кислота (CGA) препятствует фиброзу печени путем блокирования Smad7, регулируемого miR-21, или TGF- β 1, или интерлейкином-13 (IL-13) [113, 114]. Как в *in vitro*, так и в *in vivo* экспериментах CGA защищала от вызванного CCL4 фиброза печени посредством подавления окислительного стресса [115], активации HSC и продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и TGF- β 1 [116]. Кроме того, CGA уменьшает фиброз и воспаление посред-

ством подавления толл-подобного рецептора 4 (TLR-4) [117]. В совокупности CGA предотвращает окислительный стресс, воспаление и фиброз в печени посредством ингибирования сигнальных каскадов miR-21/Smad7/TGF- β 1/IL-13/TLR-4/HIF- α /miR-122 и Nrf2 в HSC и фибробластах [118].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В ПОЧКАХ

Старение почек характеризуется постепенным разрастанием соединительной ткани, развитием склероза почечных клубочков и атрофией клеток почечных канальцев [119, 120]. Исследование на мышах выявило, что возрастные изменения, происходящие на молекулярном уровне, проявляются уже в среднем возрасте и прогрессируют до старости [121]. Недавние протеомные и ультраструктурные исследования ВКМ почек указывают на возрастное снижение экспрессии белков БМ, таких как ламинины, коллаген IV и коллаген XVIII, наряду с увеличением экспрессии белков интерстициального матрикса (коллагены I, III, VI и XV; фибриногены и нефронектин). Интересно, что аналогичные признаки измененного матрикса также наблюдались в исследованиях, посвященных заболеваниям почек человека [122]. Известно, что при воспалении клетки почек высвобождают цитокины и факторы роста, в том числе PDGF- β , IL-1 β , TNF- α , IL-6 и TGF- β [123, 124]. TGF- β является движущей силой почечного фиброза, который может привести к хроническим заболеваниям почек. В поврежденной почке TGF- β индуцирует воспалительную и фиброзную реакции (сверхэкспрессию компонентов ВКМ и ремодулирующих белков) почечных клеток, включая эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты, перициты и макрофаги. TGF- β способствует активации и пролиферации фибробластов, а также их дифференцировке в миофибробласты. Кроме того, TGF- β оказывает профибротическое действие, взаимодействуя с другими сигнальными путями, такими как BMP-7, Wnt/ β -катенин и MAP-киназный каскад [125]. Стареющие почки также демонстрируют повышенное «сшивание» ВКМ и увеличение в 2–4 раза транслугутиназы 2, фермента, который катализирует Ca²⁺-зависимые перекрестные сшивки белков ВКМ [126]. Транслугутиназа 2 является «молекулярным партнером» эндостатина, сверхэкспрессия которого у молодых мышей приводит к интерстициальному фиброзу.

Подкапсульная инъекция трансглутаминазы 2 или эндостатина в молодую почку приводит к клеточному старению, а совместное лечение оказывает кумулятивный эффект, приводящий к увеличению доли стареющих клеток, апоптозу эпителиальных клеток канальцев, что свидетельствует о том, что эндостатин и трансглутаминаза 2 способствуют развитию фиброза [126, 127].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВКМ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают первое место среди причин смертности во всем мире. Возрастные структурно-функциональные изменения стенки сосудов и сердца приводят к тканевым и органным дисфункциям у людей в возрасте, что делает старение основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Старение артерий характеризуется ригидностью, снижением эластичности, нарушением растяжимости и дисфункцией эндотелия [128]. Основными белками ВКМ артериальной стенки являются эластин, коллагены и растворимые ПГ [129]. Эластин является ключевым компонентом эластических волокон, которые формируют эластические пластины, расположенные в меди, и придают необходимую для функционирования артерий эластичность. В регуляции сборки эластических волокон важную роль играют фибулины (фибулин-4 и фибулин-5). Показано, что дефицит фибулина-4 у мышей вызывает нарушения в организации эластических волокон с последующим уплотнением стенок аорты [130]. Эластические волокна также стабилизированы поперечными связями. Показано, что с возрастом увеличивается экспрессия LOXL2 в стареющей аорте, а нокдаун *LOXL2* предотвращает связанное с возрастом повышение жесткости сосудов у мышей по сравнению с мышами дикого типа [131]. Содержание LOXL2 во внеклеточном пространстве гладкомышечных клеток сосудов (VSMC) может регулироваться биодоступностью оксида азота (NO), снижение которого считается одним из признаков старения сосудов. Показано, что возрастная потеря биодоступности NO также влияет на активацию ММП [132], что дополнительно обуславливает потерю эластичности и повышение ригидности за счет разрушения эластических волокон и увеличение содержания невосприимчивого к ММП коллагена. Основные типы ММП, обнаруживаемые в сердце и сосудистой ткани,

включают коллагеназы (ММП-1, -8 и -13), желатиназы (ММП-2 и -9), стромелизины (ММП-3, -10 и -11) и ММП-14 [133]. У стареющих мышцей повышенная активность ММП-9 была связана с усилением воспаления и ослаблением способности к ангиогенезу [134]. Усиленная активация ММП-2 и ММП-9 отмечается при aberrантном ремоделировании миокарда, а их уровни могут быть полезными маркерами для выявления пациентов с риском развития сердечной недостаточности [133]. Содержание в плазме у пожилых людей ряда других ММП, а также их ингибиторов, в частности ММП-7, ТИМП-1, ТИМП-2 и ТИМП-4, также возрастает, а уровни ММП-7, ТИМП-1 и ТИМП-4, как показано, положительно коррелируют с развитием диастолической дисфункции [135].

Старение сердца характеризуется в первую очередь нарушением диастолической функции. В свою очередь, эта дисфункция способствует развитию хронической сердечной недостаточности и связана с увеличением риска общей смертности у пожилых людей [136, 137]. Одним из объяснений возрастных нарушений диастолы может служить воспаление, постепенное развитие фиброза и повышение жесткости миокарда вследствие нарушения гомеостаза ВКМ сердца. Сердечный ВКМ в основном состоит из коллагена I и III, другие коллагены, а также фибронектин, ламинин и эластин представлены в сердце в меньшей степени [136, 137]. С возрастом наблюдается увеличение содержания коллагена I и уменьшение коллагена III [138]. Поскольку коллаген I обеспечивает прочность на растяжение, а коллаген III – эластичность миокарда, изменение соотношения этих коллагенов, наряду с увеличением общего содержания коллагенов и поперечных связей между ними, могут способствовать возрастной жесткости миокарда [135].

Показано, что поперечные сшивки коллагеновых волокон могут также увеличивать жесткость миокарда без изменения общего содержания коллагена [139]. Повышение содержания белка SPARC (кислый секретрируемый белок, богатый цистеином), участвующего в формировании поперечных сшивок, обнаружено в левом желудочке у стареющих мышцей и ассоциировано с возрастным увеличением диастолической ригидности [140]. Недавно участие в развитии фиброза миокарда другого компонента ВКМ, ЕСМ1, было продемонстрировано Hardy et al. [141]. Авторы обнаружили увеличение экспрессии ЕСМ1 в стареющем сердце и сердце после инфаркта миокарда. Как и в других тканях, накопление КПП отмечается в стареющем сердце [142], а также в плазме

пожилых людей, имеющих диастолическую дисфункцию левого желудочка [143]. Введение растворимого RAGE (sRAGE), ингибитора активности RAGE, взрослым мышам дикого типа уменьшало возрастной фиброз миокарда, раскрывая потенциал терапевтического использования sRAGE для предотвращения повреждающих эффектов КПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Компоненты ВКМ формируют механические и биохимические свойства тканей и органов, поддерживая внеклеточный гомеостаз и влияя на внутриклеточные процессы. Анализ литературы подчеркивает роль ремоделирования ВКМ в основных механизмах нормальной и патологической физиологии различных тканей при старении. Возрастные изменения ВКМ вызывают воспаление, фиброз, старение стволовых клеток, влияют на многие другие процессы и могут быть основным фактором старения тканей. На сегодняшний день многие компоненты ВКМ рассматриваются в качестве маркеров, отражающих состояние матрикса, а также в качестве потенциальных мишеней для диагностики и лечения заболеваний. В то же время, несмотря на существенный прогресс в понимании роли ВКМ в различных патологических процессах, из-за сложности ВКМ как с точки зрения состава, так и посттрансляционной модификации и сборки компонентов ВКМ в надмолекулярные структуры определение их биохимического состава и влияние структурных изменений на старение является сложной задачей. На сегодняшний день наши знания о ВКМ различных органов и тканей все еще остаются неполными и требуются дальнейшие фундаментальные

исследования для полноценного понимания процессов и механизмов, связанных с ВКМ, а также для выявления новых биомаркеров старения и разработки релевантных антивозрастных вмешательств. Например, наиболее изученный КПП стареющего ВКМ, глюкозепан, является многообещающей мишенью для предотвращения повреждающих эффектов возрастных нарушений ВКМ. Компания Revel Pharmaceuticals начала финансировать скрининг потенциальных терапевтических ферментов, способных разрушать поперечные связи глюкозепана (<https://www.revelpharmaceuticals.com>). Кроме разрушителей уже образованных продуктов неферментативных модификаций, перспективными также могут являться вмешательства, снижающие скорость образования шивок ВКМ, а также ингибиторы RAGE, стимуляторы эластогенеза и многие другие. Таким образом, изучение ВКМ и его взаимосвязи с процессами старения открывает огромное поле для поиска подходов, направленных на замедление старения и достижения активного долголетия.

Вклад авторов. Москалев А.А. — разработка концепции; Гуватова З.Г. — подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта; Борисов П.В. — подготовка и редактирование текста; Алексеев А.А. — визуализация.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-74-30030).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fedintsev, A., and Moskalev, A. (2020) Stochastic non-enzymatic modification of long-lived macromolecules — a missing hallmark of aging, *Ageing Res. Rev.*, **62**, 101097, doi: 10.1016/j.arr.2020.101097.
2. Bonnans, C., Chou, J., and Werb, Z. (2014) Remodelling the extracellular matrix in development and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 786-801, doi: 10.1038/nrm3904.
3. Bateman, J. F., Boot-Handford, R. P., and Lamande, S. R. (2009) Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations, *Nat. Rev. Genet.*, **10**, 173-183, doi: 10.1038/nrg2520.
4. Brownlee, M., Cerami, A., and Vlassara, H. (1988) Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications, *N. Engl. J. Med.*, **318**, 1315-1321, doi: 10.1056/NEJM198805193182007.
5. Li, Z., Wang, X., Hong, T. P., Wang, H. J., Gao, Z. Y., and Wan, M. (2021) Advanced glycosylation end products inhibit the proliferation of bone-marrow stromal cells through activating MAPK pathway, *Eur. J. Med. Res.*, **26**, 94, doi: 10.1186/s40001-021-00559-x.
6. Omolayo, T. S., and du Plessis, S. S. (2020) Male infertility: A proximate look at the advanced glycation end products, *Reprod. Toxicol.*, **93**, 169-177, doi: 10.1016/j.reprotox.2020.02.002.
7. Verzijl, N., DeGroot, J., Thorpe, S. R., Bank, R. A., Shaw, J. N., Lyons, T. J., Bijlsma, J. W., Lافeber, F. P.,

- Baynes, J. W., and TeKoppele, J. M. (2000) Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products, *J. Biol. Chem.*, **275**, 39027-39031, doi: 10.1074/jbc.M006700200.
8. Humphrey, J. D., Dufresne, E. R., and Schwartz, M. A. (2014) Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 802-812, doi: 10.1038/nrm3896.
 9. Zhang, Q., Ames, J. M., Smith, R. D., Baynes, J. W., and Metz, T. O. (2009) A perspective on the Maillard reaction and the analysis of protein glycation by mass spectrometry: probing the pathogenesis of chronic disease, *J. Proteome Res.*, **8**, 754-769, doi: 10.1021/pr800858h.
 10. Muthyalaiyah, Y. S., Jonnalagadda, B., John, C. M., and Arockiasamy, S. (2021) Impact of Advanced Glycation End products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression, *Glycoconj. J.*, **38**, 717-734, doi: 10.1007/s10719-021-10031-x.
 11. Doue, M., Okwieka, A., Berquand, A., Gorisse, L., Maurice, P., Velard, F., Terryn, C., Molinari, M., Duca, L., Pietrement, C., Gillery, P., and Jaisson, S. (2021) Carbamylation of elastic fibers is a molecular substratum of aortic stiffness, *Sci. Rep.*, **11**, 17827, doi: 10.1038/s41598-021-97293-5.
 12. Gorisse, L., Pietrement, C., Vuiblet, V., Schmelzer, C. E., Kohler, M., Duca, L., Debelle, L., Fornes, P., Jaisson, S., and Gillery, P. (2016) Protein carbamylation is a hallmark of aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 1191-1196, doi: 10.1073/pnas.1517096113.
 13. Barkovskaya, A., Buffone, A., Jr., Zidek, M., and Weaver, V. M. (2020) Proteoglycans as mediators of cancer tissue mechanics, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **8**, 569377, doi: 10.3389/fcell.2020.569377.
 14. Kular, J. K., Basu, S., and Sharma, R. I. (2014) The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering, *J. Tissue Eng.*, **5**, 2041731414557112, doi: 10.1177/2041731414557112.
 15. Theocharis, A. D., Skandalis, S. S., Gialeli, C., and Karamanos, N. K. (2016) Extracellular matrix structure, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **97**, 4-27, doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
 16. Cui, N., Hu, M., and Khalil, R. A. (2017) Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, **147**, 1-73, doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
 17. Naba, A., Clauser, K. R., Ding, H., Whittaker, C. A., Carr, S. A., and Hynes, R. O. (2016) The extracellular matrix: tools and insights for the “omics” era, *Matrix Biol.*, **49**, 10-24, doi: 10.1016/j.matbio.2015.06.003.
 18. Birch, H. L. (2018) Extracellular matrix and ageing, *Subcell. Biochem.*, **90**, 169-190, doi: 10.1007/978-981-13-2835-0_7.
 19. Zhang, C., Zhen, Y. Z., Lin, Y. J., Liu, J., Wei, J., Xu, R., and Hu, G. (2014) KNDC1 knockdown protects human umbilical vein endothelial cells from senescence, *Mol. Med. Rep.*, **10**, 82-88, doi: 10.3892/mmr.2014.2201.
 20. Carrino, D. A., Sorrell, J. M., and Caplan, A. I. (2000) Age-related changes in the proteoglycans of human skin, *Arch. Biochem. Biophys.*, **373**, 91-101, doi: 10.1006/abbi.1999.1545.
 21. Li, M., Li, X., Liu, B., Lv, L., Wang, W., Gao, D., Zhang, Q., Jiang, J., Chai, M., Yun, Z., Tan, Y., Gong, F., Wu, Z., Zhu, Y., Ma, J., and Leng, L. (2021) Time-resolved extracellular matrix atlas of the developing human skin dermis, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 783456, doi: 10.3389/fcell.2021.783456.
 22. Angelidis, I., Simon, L. M., Fernandez, I. E., Strunz, M., Mayr, C. H., Greiffo, F. R., Tsitsiridis, G., Ansari, M., Graf, E., Strom, T. M., Nagendran, M., Desai, T., Eickelberg, O., Mann, M., Theis, F. J., and Schiller, H. B. (2019) An atlas of the aging lung mapped by single cell transcriptomics and deep tissue proteomics, *Nat. Commun.*, **10**, 963, doi: 10.1038/s41467-019-08831-9.
 23. Elowsson Rendin, L., Lofdahl, A., Ahrman, E., Muller, C., Notermans, T., Michalikova, B., Rosmark, O., Zhou, X. H., Dellgren, G., Silverborn, M., Bjermer, L., Malmstrom, A., Larsson-Callerfelt, A. K., Isaksson, H., Malmstrom, J., and Westergren-Thorsson, G. (2019) Matrisome properties of scaffolds direct fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 4013, doi: 10.3390/ijms20164013.
 24. DeSilva, U., D'Arcangelo, G., Braden, V. V., Chen, J., Miao, G. G., Curran, T., and Green, E. D. (1997) The human reelin gene: isolation, sequencing, and mapping on chromosome 7, *Genome Res.*, **7**, 157-164, doi: 10.1101/gr.7.2.157.
 25. Lidon, L., Urrea, L., Llorens, F., Gil, V., Alvarez, I., Diez-Fairen, M., Aguilar, M., Pastor, P., Zerr, I., Alcolea, D., Lleo, A., Vidal, E., Gavin, R., Ferrer, I., and Del Rio, J. A. (2020) Disease-specific changes in reelin protein and mRNA in neurodegenerative diseases, *Cells*, **9**, 1252, doi: 10.3390/cells9051252.
 26. Chin, J., Massaro, C. M., Palop, J. J., Thwin, M. T., Yu, G. Q., Bien-Ly, N., Bender, A., and Mucke, L. (2007) Reelin depletion in the entorhinal cortex of human amyloid precursor protein transgenic mice and humans with Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **27**, 2727-2733, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3758-06.2007.
 27. Sykova, E., Mazel, T., Hasenohrl, R. U., Harvey, A. R., Simonova, Z., Mulders, W. H., and Huston, J. P. (2002) Learning deficits in aged rats related to decrease in extracellular volume and loss of diffusion anisotropy in hippocampus, *Hippocampus*, **12**, 269-279, doi: 10.1002/hipo.1101.
 28. Lofaro, F. D., Cisterna, B., Lacavalla, M. A., Boschi, F., Malatesta, M., Quagliano, D., Zancanaro, C., and Boraldi, F. (2021) Age-related changes in the matrisome of the mouse skeletal muscle, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 10564, doi: 10.3390/ijms221910564.
 29. Stearns-Reider, K. M., D'Amore, A., Beezhold, K., Rothrauff, B., Cavalli, L., Wagner, W. R., Vorp, D. A.,

- Tsamis, A., Shinde, S., Zhang, C., Barchowsky, A., Rando, T. A., Tuan, R. S., and Ambrosio, F. (2017) Aging of the skeletal muscle extracellular matrix drives a stem cell fibrogenic conversion, *Aging Cell*, **16**, 518-528, doi: 10.1111/accel.12578.
30. Delire, B., Lebrun, V., Selvais, C., Henriot, P., Bertrand, A., Horsmans, Y., and Leclercq, I. A. (2016) Aging enhances liver fibrotic response in mice through hampering extracellular matrix remodeling, *Aging (Albany NY)*, **9**, 98-113, doi: 10.18632/aging.101124.
31. Yang, L., Kwon, J., Popov, Y., Gajdos, G. B., Ordog, T., Brekken, R. A., Mukhopadhyay, D., Schuppan, D., Bi, Y., Simonetto, D., and Shah, V. H. (2014) Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice, *Gastroenterology*, **146**, 1339-1350. e1331, doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.061.
32. Ikenaga, N., Peng, Z. W., Vaid, K. A., Liu, S. B., Yoshida, S., Sverdlov, D. Y., Mikels-Vigdal, A., Smith, V., Schuppan, D., and Popov, Y. V. (2017) Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal, *Gut*, **66**, 1697-1708, doi: 10.1136/gutjnl-2016-312473.
33. Schnabl, B., Purbeck, C. A., Choi, Y. H., Hagedorn, C. H., and Brenner, D. (2003) Replicative senescence of activated human hepatic stellate cells is accompanied by a pronounced inflammatory but less fibrogenic phenotype, *Hepatology*, **37**, 653-664, doi: 10.1053/jhep.2003.50097.
34. Krizhanovsky, V., Yon, M., Dickins, R. A., Hearn, S., Simon, J., Miething, C., Yee, H., Zender, L., and Lowe, S. W. (2008) Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis, *Cell*, **134**, 657-667, doi: 10.1016/j.cell.2008.06.049.
35. Chiao, Y. A., Ramirez, T. A., Zamilpa, R., Okoronkwo, S. M., Dai, Q., Zhang, J., Jin, Y. F., and Lindsey, M. L. (2012) Matrix metalloproteinase-9 deletion attenuates myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in ageing mice, *Cardiovasc. Res.*, **96**, 444-455, doi: 10.1093/cvr/cvs275.
36. Toba, H., de Castro Bras, L. E., Baicu, C. F., Zile, M. R., Lindsey, M. L., and Bradshaw, A. D. (2016) Increased ADAMTS1 mediates SPARC-dependent collagen deposition in the aging myocardium, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **310**, E1027-1035, doi: 10.1152/ajpendo.00040.2016.
37. Hou, C. L., Wang, M. J., Sun, C., Huang, Y., Jin, S., Mu, X. P., Chen, Y., and Zhu, Y. C. (2016) Protective effects of hydrogen sulfide in the ageing kidney, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2016**, 7570489, doi: 10.1155/2016/7570489.
38. Eikmans, M., Baelde, H. J., de Heer, E., and Bruijn, J. A. (2001) Effect of age and biopsy site on extracellular matrix mRNA and protein levels in human kidney biopsies, *Kidney Int.*, **60**, 974-981, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060003974.x.
39. Oeluszka, A., Nichols, L. A., Grunz-Borgmann, E. A., Chen, G., Akintola, A. D., Catania, J. M., Burghardt, R. C., Trzeciakowski, J. P., and Parrish, A. R. (2013) Overexpression of MMP-7 increases collagen 1A2 in the aging kidney, *Physiol. Rep.*, **1**, e00090, doi: 10.1002/phy2.90.
40. Zhang, X., Chen, X., Hong, Q., Lin, H., Zhu, H., Liu, Q., Wang, J., Xie, Y., Shang, X., Shi, S., Lu, Y., and Yin, Z. (2006) TIMP-1 promotes age-related renal fibrosis through upregulating ICAM-1 in human TIMP-1 transgenic mice, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **61**, 1130-1143, doi: 10.1093/gerona/61.11.1130.
41. Hultstrom, M., Leh, S., Paliege, A., Bachmann, S., Skogstrand, T., and Iversen, B. M. (2012) Collagen-binding proteins in age-dependent changes in renal collagen turnover: microarray analysis of mRNA expression, *Physiol. Genomics*, **44**, 576-586, doi: 10.1152/physiolgenomics.00186.2011.
42. Schneider, R. R., Eng, D. G., Kutz, J. N., Sweetwyne, M. T., Pippin, J. W., and Shankland, S. J. (2017) Compound effects of aging and experimental FSGS on glomerular epithelial cells, *Aging (Albany NY)*, **9**, 524-546, doi: 10.18632/aging.101176.
43. Maric, C., Sandberg, K., and Hinojosa-Laborde, C. (2004) Glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis are attenuated with 17beta-estradiol in the aging Dahl salt sensitive rat, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 1546-1556, doi: 10.1097/01.asn.0000128219.65330.ea.
44. Dengjel, J., Bruckner-Tuderman, L., and Nystrom, A. (2020) Skin proteomics – analysis of the extracellular matrix in health and disease, *Expert Rev. Proteomics*, **17**, 377-391, doi: 10.1080/14789450.2020.1773261.
45. Haydont, V., Bernard, B. A., and Fortunel, N. O. (2019) Age-related evolutions of the dermis: clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics, *Mech. Ageing Dev.*, **177**, 150-156, doi: 10.1016/j.mad.2018.03.006.
46. Quan, T., Little, E., Quan, H., Qin, Z., Voorhees, J. J., and Fisher, G. J. (2013) Elevated matrix metalloproteinases and collagen fragmentation in photodamaged human skin: impact of altered extracellular matrix microenvironment on dermal fibroblast function, *J. Invest. Dermatol.*, **133**, 1362-1366, doi: 10.1038/jid.2012.509.
47. Qin, Z., Balimunkwe, R. M., and Quan, T. (2017) Age-related reduction of dermal fibroblast size upregulates multiple matrix metalloproteinases as observed in aged human skin *in vivo*, *Br. J. Dermatol.*, **177**, 1337-1348, doi: 10.1111/bjd.15379.
48. Tewari, A., Gryb, K., Kollet, J., Sarkany, R., and Young, A. R. (2014) Upregulation of MMP12 and its activity by UVA1 in human skin: potential implications for photoaging, *J. Invest. Dermatol.*, **134**, 2598-2609, doi: 10.1038/jid.2014.173.
49. Parkinson, L. G., Toro, A., Zhao, H., Brown, K., Tebbutt, S. J., and Granville, D. J. (2015) Granzyme B mediates both direct and indirect cleavage of extracellular matrix in skin after chronic low-dose ultraviolet light irradiation, *Aging Cell*, **14**, 67-77, doi: 10.1111/accel.12298.

50. Quan, T., Shao, Y., He, T., Voorhees, J. J., and Fisher, G. J. (2010) Reduced expression of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) mediates collagen loss in chronologically aged human skin, *J. Invest. Dermatol.*, **130**, 415-424, doi: 10.1038/jid.2009.224.
51. Shaulian, E., and Karin, M. (2002) AP-1 as a regulator of cell life and death, *Nat. Cell. Biol.*, **4**, E131-136, doi: 10.1038/ncb0502-e131.
52. Chiang, H. M., Chen, H. C., Chiu, H. H., Chen, C. W., Wang, S. M., and Wen, K. C. (2013) *Neonauclea reticulata* (Havil.) Merr stimulates skin regeneration after UVB exposure via ROS scavenging and modulation of the MAPK/MMPs/collagen pathway, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2013**, 324864, doi: 10.1155/2013/324864.
53. Kim, J., Lee, C. W., Kim, E. K., Lee, S. J., Park, N. H., Kim, H. S., Kim, H. K., Char, K., Jang, Y. P., and Kim, J. W. (2011) Inhibition effect of *Gynura procumbens* extract on UV-B-induced matrix-metalloproteinase expression in human dermal fibroblasts, *J. Ethnopharmacol.*, **137**, 427-433, doi: 10.1016/j.jep.2011.04.072.
54. Lee, Y. R., Noh, E. M., Han, J. H., Kim, J. M., Hwang, J. K., Hwang, B. M., Chung, E. Y., Kim, B. S., Lee, S. H., Lee, S. J., and Kim, J. S. (2012) Brazilin inhibits UVB-induced MMP-1/3 expressions and secretions by suppressing the NF-kappaB pathway in human dermal fibroblasts, *Eur. J. Pharmacol.*, **674**, 80-86, doi: 10.1016/j.ejphar.2011.10.016.
55. Pittayapruek, P., Meehansan, J., Prapapan, O., Komine, M., and Ohtsuki, M. (2016) Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis, *Int. J. Mol. Sci.*, **17**, 868, doi: 10.3390/ijms17060868.
56. Vicentini, F. T., He, T., Shao, Y., Fonseca, M. J., Verri, W. A., Jr., Fisher, G. J., and Xu, Y. (2011) Quercetin inhibits UV irradiation-induced inflammatory cytokine production in primary human keratinocytes by suppressing NF-kappaB pathway, *J. Dermatol. Sci.*, **61**, 162-168, doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.01.002.
57. Brandenberger, C., and Muhlfeld, C. (2017) Mechanisms of lung aging, *Cell Tissue Res.*, **367**, 469-480, doi: 10.1007/s00441-016-2511-x.
58. Tsukui, T., Sun, K. H., Wetter, J. B., Wilson-Kanamori, J. R., Hazelwood, L. A., Henderson, N. C., Adams, T. S., Schupp, J. C., Poli, S. D., Rosas, I. O., Kaminski, N., Matthay, M. A., Wolters, P. J., and Sheppard, D. (2020) Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis, *Nat. Commun.*, **11**, 1920, doi: 10.1038/s41467-020-15647-5.
59. Huang, Y., Xie, Y., Abel, P. W., Wei, P., Plowman, J., Toews, M. L., Strah, H., Siddique, A., Bailey, K. L., and Tu, Y. (2020) TGF-beta1-induced miR-424 promotes pulmonary myofibroblast differentiation by targeting Slit2 protein expression, *Biochem. Pharmacol.*, **180**, 114172, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114172.
60. Schiller, H. B., Fernandez, I. E., Burgstaller, G., Schaab, C., Scheltema, R. A., Schwarzmayr, T., Strom, T. M., Eickelberg, O., and Mann, M. (2015) Time- and compartment-resolved proteome profiling of the extracellular niche in lung injury and repair, *Mol. Syst. Biol.*, **11**, 819, doi: 10.15252/msb.20156123.
61. Bell, T. J., Brand, O. J., Morgan, D. J., Salek-Ardakani, S., Jagger, C., Fujimori, T., Cholewa, L., Tilakaratna, V., Ostling, J., Thomas, M., Day, A. J., Snelgrove, R. J., and Hussell, T. (2019) Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis, *Matrix Biol.*, **80**, 14-28, doi: 10.1016/j.matbio.2018.06.006.
62. McQuattie-Pimentel, A. C., Ren, Z., Joshi, N., Watanabe, S., Stoeger, T., Chi, M., Lu, Z., Sichizya, L., Aillon, R. P., Chen, C. I., Soberanes, S., Chen, Z., Reyfman, P. A., Walter, J. M., Anekalla, K. R., Davis, J. M., Helmin, K. A., Runyan, C. E., Abdala-Valencia, H., Nam, K., et al. (2021) The lung microenvironment shapes a dysfunctional response of alveolar macrophages in aging, *J. Clin. Invest.*, **131**, e140299, doi: 10.1172/JCI140299.
63. Sicard, D., Haak, A. J., Choi, K. M., Craig, A. R., Fredenburgh, L. E., and Tschumperlin, D. J. (2018) Aging and anatomical variations in lung tissue stiffness, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **314**, L946-L955, doi: 10.1152/ajplung.00415.2017.
64. Decaris, M. L., Gatmaitan, M., FlorCruz, S., Luo, F., Li, K., Holmes, W. E., Hellerstein, M. K., Turner, S. M., and Emson, C. L. (2014) Proteomic analysis of altered extracellular matrix turnover in bleomycin-induced pulmonary fibrosis, *Mol. Cell Proteomics*, **13**, 1741-1752, doi: 10.1074/mcp.M113.037267.
65. Schiller, H. B., Mayr, C. H., Leuschner, G., Strunz, M., Staab-Weijnitz, C., Preisendorfer, S., Eckes, B., Moinszadeh, P., Krieg, T., Schwartz, D. A., Hatz, R. A., Behr, J., Mann, M., and Eickelberg, O. (2017) Deep proteome profiling reveals common prevalence of MZB1-positive plasma B cells in human lung and skin fibrosis, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **196**, 1298-1310, doi: 10.1164/rccm.201611-2263OC.
66. Song, I., and Dityatev, A. (2018) Crosstalk between glia, extracellular matrix and neurons, *Brain Res. Bull.*, **136**, 101-108, doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.03.003.
67. Hayani, H., Song, I., and Dityatev, A. (2018) Increased excitability and reduced excitatory synaptic input into fast-spiking CA2 interneurons after enzymatic attenuation of extracellular matrix, *Front. Cell Neurosci.*, **12**, 149, doi: 10.3389/fncel.2018.00149.
68. Dauth, S., Grevesse, T., Pantazopoulos, H., Campbell, P. H., Maoz, B. M., Berretta, S., and Parker, K. K. (2016) Extracellular matrix protein expression is brain region dependent, *J. Comp. Neurol.*, **524**, 1309-1336, doi: 10.1002/cne.23965.
69. Reed, M. J., Damodarasamy, M., Pathan, J. L., Erickson, M. A., Banks, W. A., and Vernon, R. B. (2018) The effects of normal aging on regional accumulation

- of hyaluronan and chondroitin sulfate proteoglycans in the mouse brain, *J. Histochem. Cytochem.*, **66**, 697-707, doi: 10.1369/0022155418774779.
70. Yamada, J., Nadanaka, S., Kitagawa, H., Takeuchi, K., and Jinno, S. (2018) Increased synthesis of chondroitin sulfate proteoglycan promotes adult hippocampal neurogenesis in response to enriched environment, *J. Neurosci.*, **38**, 8496-8513, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0632-18.2018.
 71. Cope, E. C., and Gould, E. (2019) Adult neurogenesis, glia, and the extracellular matrix, *Cell Stem Cell*, **24**, 690-705, doi: 10.1016/j.stem.2019.03.023.
 72. David, L. S., Schachner, M., and Saghatelian, A. (2013) The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R affects adult but not developmental neurogenesis in the olfactory bulb, *J. Neurosci.*, **33**, 10324-10339, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5728-12.2013.
 73. Xu, J. C., Xiao, M. F., Jakovcevski, I., Sivukhina, E., Hargus, G., Cui, Y. F., Irintchev, A., Schachner, M., and Bernreuther, C. (2014) The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R regulates neurogenesis during development and in the adult dentate gyrus of mice, *J. Cell Sci.*, **127**, 641-652, doi: 10.1242/jcs.137612.
 74. Xie, K., Liu, Y., Hao, W., Walter, S., Penke, B., Hartmann, T., Schachner, M., and Fassbender, K. (2013) Tenascin-C deficiency ameliorates Alzheimer's disease-related pathology in mice, *Neurobiol. Aging*, **34**, 2389-2398, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.013.
 75. Freitas, A., Aroso, M., Rocha, S., Ferreira, R., Vitorino, R., and Gomez-Lazaro, M. (2021) Bioinformatic analysis of the human brain extracellular matrix proteome in neurodegenerative disorders, *Eur. J. Neurosci.*, **53**, 4016-4033, doi: 10.1111/ejn.15316.
 76. Morawski, M., Filippov, M., Tzinia, A., Tsilibary, E., and Vargova, L. (2014) ECM in brain aging and dementia, *Prog. Brain Res.*, **214**, 207-227, doi: 10.1016/B978-0-444-63486-3.00010-4.
 77. Sun, Y., Xu, S., Jiang, M., Liu, X., Yang, L., Bai, Z., and Yang, Q. (2021) Role of the extracellular matrix in Alzheimer's disease, *Front. Aging Neurosci.*, **13**, 707466, doi: 10.3389/fnagi.2021.707466.
 78. Dayon, L., Nunez Galindo, A., Wojcik, J., Cominetti, O., Cortesy, J., Oikonomidi, A., Henry, H., Kussmann, M., Migliavacca, E., Severin, I., Bowman, G. L., and Popp, J. (2018) Alzheimer disease pathology and the cerebrospinal fluid proteome, *Alzheimers Res. Ther.*, **10**, 66, doi: 10.1186/s13195-018-0397-4.
 79. Mohammadi, A., Rashidi, E., and Amooeian, V. G. (2018) Brain, blood, cerebrospinal fluid, and serum biomarkers in schizophrenia, *Psychiatry Res.*, **265**, 25-38, doi: 10.1016/j.psychres.2018.04.036.
 80. Wang, S., Brunne, B., Zhao, S., Chai, X., Li, J., Lau, J., Failla, A. V., Zobiak, B., Sibbe, M., Westbrook, G. L., Lutz, D., and Frotscher, M. (2018) Trajectory analysis unveils Reelin's role in the directed migration of granule cells in the dentate gyrus, *J. Neurosci.*, **38**, 137-148, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0988-17.2017.
 81. Bosch, C., Masachs, N., Exposito-Alonso, D., Martinez, A., Teixeira, C. M., Fernaud, I., Pujadas, L., Ulloa, F., Comella, J. X., DeFelipe, J., Merchán-Pérez, A., and Soriano, E. (2016) Reelin regulates the maturation of dendritic spines, synaptogenesis and glial ensheathment of newborn granule cells, *Cereb. Cortex*, **26**, 4282-4298, doi: 10.1093/cercor/bhw216.
 82. Long, J. M., Perez, E. J., Roberts, J. A., Roberts, M. T., and Rapp, P. R. (2020) Reelin in the Years: decline in the number of reelin immunoreactive neurons in layer II of the entorhinal cortex in aged monkeys with memory impairment, *Neurobiol. Aging*, **87**, 132-137, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.010.
 83. Marckx, A. T., Fritschle, K. E., Calvier, L., and Herz, J. (2021) Reelin changes hippocampal learning in aging and Alzheimer's disease, *Behav. Brain Res.*, **414**, 113482, doi: 10.1016/j.bbr.2021.113482.
 84. Rogers, J. T., Rusiana, I., Trotter, J., Zhao, L., Donaldson, E., Pak, D. T., Babus, L. W., Peters, M., Banko, J. L., Chavis, P., Rebeck, G. W., Hoe, H. S., and Weeber, E. J. (2011) Reelin supplementation enhances cognitive ability, synaptic plasticity, and dendritic spine density, *Learn Mem.*, **18**, 558-564, doi: 10.1101/lm.2153511.
 85. Larsson, L., Degens, H., Li, M., Salviati, L., Lee, Y. I., Thompson, W., Kirkland, J. L., and Sandri, M. (2019) Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function, *Physiol. Rev.*, **99**, 427-511, doi: 10.1152/physrev.00061.2017.
 86. Csapo, R., Gumpfenberger, M., and Wessner, B. (2020) Skeletal muscle extracellular matrix – what do we know about its composition, regulation, and physiological roles? A narrative review, *Front. Physiol.*, **11**, 253, doi: 10.3389/fphys.2020.00253.
 87. Fry, C. S., Kirby, T. J., Kosmac, K., McCarthy, J. J., and Peterson, C. A. (2017) Myogenic progenitor cells control extracellular matrix production by fibroblasts during skeletal muscle hypertrophy, *Cell Stem Cell*, **20**, 56-69, doi: 10.1016/j.stem.2016.09.010.
 88. Zhang, W., Liu, Y., and Zhang, H. (2021) Extracellular matrix: an important regulator of cell functions and skeletal muscle development, *Cell Biosci.*, **11**, 65, doi: 10.1186/s13578-021-00579-4.
 89. Lacraz, G., Rouleau, A. J., Couture, V., Sollrard, T., Drouin, G., Veillette, N., Grandbois, M., and Grenier, G. (2015) Increased stiffness in aged skeletal muscle impairs muscle progenitor cell proliferative activity, *PLoS One*, **10**, e0136217, doi: 10.1371/journal.pone.0136217.
 90. Liu, X., Gao, Y., Long, X., Hayashi, T., Mizuno, K., Hattori, S., Fujisaki, H., Ogura, T., Wang, D. O., and Ikejima, T. (2020) Type I collagen promotes the migration and myogenic differentiation of C2C12 myoblasts via the release of interleukin-6 mediated by FAK/NF-kappaB p65 activation, *Food Funct.*, **11**, 328-338, doi: 10.1039/c9fo01346f.
 91. Mahdy, M. A. A. (2019) Skeletal muscle fibrosis: an overview, *Cell Tissue Res.*, **375**, 575-588, doi: 10.1007/s00441-018-2955-2.

92. Baghdadi, M. B., Castel, D., Machado, L., Fukada, S. I., Birk, D. E., Relaix, F., Tajbakhsh, S., and Mourikis, P. (2018) Reciprocal signalling by Notch-Collagen V-CALCR retains muscle stem cells in their niche, *Nature*, **557**, 714-718, doi: 10.1038/s41586-018-0144-9.
93. Haus, J. M., Carrithers, J. A., Trappe, S. W., and Trappe, T. A. (2007) Collagen, cross-linking, and advanced glycation end products in aging human skeletal muscle, *J. Appl. Physiol. (1985)*, **103**, 2068-2076, doi: 10.1152/jappphysiol.00670.2007.
94. Hindle, A. G., Horning, M., Mellish, J. A., and Lawler, J. M. (2009) Diving into old age: muscular senescence in a large-bodied, long-lived mammal, the Weddell seal (*Leptonychotes weddellii*), *J. Exp. Biol.*, **212**, 790-796, doi: 10.1242/jeb.025387.
95. Kanazawa, Y., Nagano, M., Koinuma, S., Sugiyo, S., and Shige-yoshi, Y. (2021) Effects of aging on basement membrane-related gene expression of the skeletal muscle in rats, *Biomed. Res.*, **42**, 115-119, doi: 10.2220/biomedres.42.115.
96. Ducomps, C., Mauriege, P., Darche, B., Combes, S., Lebas, F., and Doutreloux, J. P. (2003) Effects of jump training on passive mechanical stress and stiffness in rabbit skeletal muscle: role of collagen, *Acta Physiol. Scand.*, **178**, 215-224, doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01109.x.
97. Svensson, R. B., Smith, S. T., Moyer, P. J., and Magnusson, S. P. (2018) Effects of maturation and advanced glycation on tensile mechanics of collagen fibrils from rat tail and Achilles tendons, *Acta Biomater.*, **70**, 270-280, doi: 10.1016/j.actbio.2018.02.005.
98. Chiappalupi, S., Sorci, G., Vukasinovic, A., Salvadori, L., Sagheddu, R., Coletti, D., Renga, G., Romani, L., Donato, R., and Riuzzi, F. (2020) Targeting RAGE prevents muscle wasting and prolongs survival in cancer cachexia, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **11**, 929-946, doi: 10.1002/jcsm.12561.
99. Sagheddu, R., Chiappalupi, S., Salvadori, L., Riuzzi, F., Donato, R., and Sorci, G. (2018) Targeting RAGE as a potential therapeutic approach to Duchenne muscular dystrophy, *Hum. Mol. Genet.*, **27**, 3734-3746, doi: 10.1093/hmg/ddy288.
100. Olson, L. C., Redden, J. T., Schwartz, Z., Cohen, D. J., and McClure, M. J. (2021) Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging, *Bioengineering (Basel)*, **8**, 168, doi: 10.3390/bioengineering8110168.
101. Ramamurthy, B., and Larsson, L. (2013) Detection of an aging-related increase in advanced glycation end products in fast- and slow-twitch skeletal muscles in the rat, *Biogerontology*, **14**, 293-301, doi: 10.1007/s10522-013-9430-y.
102. Inagaki, Y., and Okazaki, I. (2007) Emerging insights into transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis, *Gut*, **56**, 284-292, doi: 10.1136/gut.2005.088690.
103. Dewidar, B., Meyer, C., Dooley, S., and Meindl-Beinker, A. N. (2019) TGF-beta in hepatic Stellate cell activation and liver fibrogenesis – updated 2019, *Cells*, **8**, 1419, doi: 10.3390/cells8111419.
104. Lachowski, D., Cortes, E., Rice, A., Pinato, D., Rombouts, K., and Del Rio Hernandez, A. (2019) Matrix stiffness modulates the activity of MMP-9 and TIMP-1 in hepatic stellate cells to perpetuate fibrosis, *Sci. Rep.*, **9**, 7299, doi: 10.1038/s41598-019-43759-6.
105. Conroy, K. P., Kitto, L. J., and Henderson, N. C. (2016) α v integrins: key regulators of tissue fibrosis, *Cell Tissue Res.*, **365**, 511-519, doi: 10.1007/s00441-016-2407-9.
106. Hinz, B. (2015) The extracellular matrix and transforming growth factor-beta1: tale of a strained relationship, *Matrix Biol.*, **47**, 54-65, doi: 10.1016/j.matbio.2015.05.006.
107. Giancotti, F. G., and Ruoslahti, E. (1999) Integrin signaling, *Science*, **285**, 1028-1032, doi: 10.1126/science.285.5430.1028.
108. Henderson, N. C., and Sheppard, D. (2013) Integrin-mediated regulation of TGFbeta in fibrosis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1832**, 891-896, doi: 10.1016/j.bbadis.2012.10.005.
109. Heldin, C. H., and Westermark, B. (1999) Mechanism of action and *in vivo* role of platelet-derived growth factor, *Physiol. Rev.*, **79**, 1283-1316, doi: 10.1152/physrev.1999.79.4.1283.
110. Ogawa, S., Ochi, T., Shimada, H., Inagaki, K., Fujita, I., Nii, A., Moffat, M. A., Katragadda, M., Violland, B. N., Arch, R. H., and Masferrer, J. L. (2010) Anti-PDGF-B monoclonal antibody reduces liver fibrosis development, *Hepatol. Res.*, **40**, 1128-1141, doi: 10.1111/j.1872-034X.2010.00718.x.
111. Wang, Y., Gao, J., Zhang, D., Zhang, J., Ma, J., and Jiang, H. (2010) New insights into the antifibrotic effects of sorafenib on hepatic stellate cells and liver fibrosis, *J. Hepatol.*, **53**, 132-144, doi: 10.1016/j.jhep.2010.02.027.
112. Khurana, A., Sayed, N., Allawadhi, P., and Weiskirchen, R. (2021) It's all about the spaces between cells: role of extracellular matrix in liver fibrosis, *Ann. Transl. Med.*, **9**, 728, doi: 10.21037/atm-20-2948.
113. Wang, Y., Yang, F., Xue, J., Zhou, X., Luo, L., Ma, Q., Chen, Y. F., Zhang, J., Zhang, S. L., and Zhao, L. (2017) Antischistosomiasis liver fibrosis effects of chlorogenic acid through IL-13/miR-21/Smad7 signaling interactions *in vivo* and *in vitro*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **61**, e01347-16, doi: 10.1128/AAC.01347-16.
114. Yang, F., Luo, L., Zhu, Z. D., Zhou, X., Wang, Y., Xue, J., Zhang, J., Cai, X., Chen, Z. L., Ma, Q., Chen, Y. F., Wang, Y. J., Luo, Y. Y., Liu, P., and Zhao, L. (2017) Chlorogenic acid inhibits liver fibrosis by blocking the miR-21-regulated TGF-beta1/Smad7 signaling pathway *in vitro* and *in vivo*, *Front. Pharmacol.*, **8**, 929, doi: 10.3389/fphar.2017.00929.
115. Shi, H., Shi, A., Dong, L., Lu, X., Wang, Y., Zhao, J., Dai, F., and Guo, X. (2016) Chlorogenic acid protects against liver fibrosis *in vivo* and *in vitro* through inhibition of oxidative stress, *Clin. Nutr.*, **35**, 1366-1373, doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.002.

116. Shi, H., Dong, L., Bai, Y., Zhao, J., Zhang, Y., and Zhang, L. (2009) Chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, **623**, 119-124, doi: 10.1016/j.ejphar.2009.09.026.
117. Shi, H., Dong, L., Jiang, J., Zhao, J., Zhao, G., Dang, X., Lu, X., and Jia, M. (2013) Chlorogenic acid reduces liver inflammation and fibrosis through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathway, *Toxicology*, **303**, 107-114, doi: 10.1016/j.tox.2012.10.025.
118. Nwafor, E. O., Lu, P., Zhang, Y., Liu, R., Peng, H., Xing, B., Liu, Y., Li, Z., Zhang, K., Zhang, Y., and Liu, Z. (2022) Chlorogenic acid: Potential source of natural drugs for the therapeutics of fibrosis and cancer, *Transl. Oncol.*, **15**, 101294, doi: 10.1016/j.tranon.2021.101294.
119. Denic, A., Glasscock, R. J., and Rule, A. D. (2016) Structural and functional changes with the aging kidney, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **23**, 19-28, doi: 10.1053/j.ackd.2015.08.004.
120. Lakatta, E. G. (2015) So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **83**, 1-13, doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.005.
121. Sataranatarajan, K., Feliars, D., Mariappan, M. M., Lee, H. J., Lee, M. J., Day, R. T., Yalamanchili, H. B., Choudhury, G. G., Barnes, J. L., Van Remmen, H., Richardson, A., and Kasinath, B. S. (2012) Molecular events in matrix protein metabolism in the aging kidney, *Aging Cell*, **11**, 1065-1073, doi: 10.1111/acer.12008.
122. Randles, M., Lausecker, F., Kong, Q., Suleiman, H., Reid, G., Kolatsi-Joannou, M., Tian, P., Falcone, S., Davenport, B., Potter, P., Van Agtmael, T., Norman, J., Long, D., Humphries, M., Miner, J., and Lennon, R. (2021) Identification of an altered matrix signature in kidney aging and disease, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **32**, 1713-1732, doi: 10.1681/ASN.2020101442.
123. Hewitson, T. D. (2012) Fibrosis in the kidney: is a problem shared a problem halved? *Fibrogenesis Tissue Repair*, **5**, S14, doi: 10.1186/1755-1536-5-S1-S14.
124. Bolignano, D., Mattace-Raso, F., Sijbrands, E. J., and Zoccali, C. (2014) The aging kidney revisited: a systematic review, *Ageing Res. Rev.*, **14**, 65-80, doi: 10.1016/j.arr.2014.02.003.
125. Meng, X. M., and Lan, H. Y. (2018) Transforming growth factor-beta and renal fibrosis [in Chinese], *Sheng Li Xue Bao*, **70**, 612-622.
126. Lin, C. H., Chen, J., Zhang, Z., Johnson, G. V., Cooper, A. J., Feola, J., Bank, A., Shein, J., Ruotsalainen, H. J., Pihlajaniemi, T. A., and Goligorsky, M. S. (2016) Endostatin and transglutaminase 2 are involved in fibrosis of the aging kidney, *Kidney Int.*, **89**, 1281-1292, doi: 10.1016/j.kint.2016.01.030.
127. Prat-Duran, J., Pinilla, E., Norregaard, R., Simonsen, U., and Buus, N. H. (2021) Transglutaminase 2 as a novel target in chronic kidney disease – methods, mechanisms and pharmacological inhibition, *Pharmacol. Ther.*, **222**, 107787, doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107787.
128. Paneni, F., Costantino, S., and Cosentino, F. (2015) Molecular pathways of arterial aging, *Clin. Sci. (Lond)*, **128**, 69-79, doi: 10.1042/CS20140302.
129. Jana, S., Hu, M., Shen, M., and Kassiri, Z. (2019) Extracellular matrix, regional heterogeneity of the aorta, and aortic aneurysm, *Exp. Mol. Med.*, **51**, 1-15, doi: 10.1038/s12276-019-0286-3.
130. Hanada, K., Vermeij, M., Garinis, G. A., de Waard, M. C., Kunen, M. G., Myers, L., Maas, A., Duncker, D. J., Meijers, C., Dietz, H. C., Kanaar, R., and Essers, J. (2007) Perturbations of vascular homeostasis and aortic valve abnormalities in fibulin-4 deficient mice, *Circ. Res.*, **100**, 738-746, doi: 10.1161/01.RES.0000260181.19449.95.
131. Steppan, J., Wang, H., Bergman, Y., Rauer, M. J., Tan, S., Jandu, S., Nandakumar, K., Barreto-Ortiz, S., Cole, R. N., Boronina, T. N., Zhu, W., Halushka, M. K., An, S. S., Berkowitz, D. E., and Santhanam, L. (2019) Lysyl oxidase-like 2 depletion is protective in age-associated vascular stiffening, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **317**, H49-H59, doi: 10.1152/ajpheart.00670.2018.
132. Nascimento, R. A., Possomato-Vieira, J. S., Bonacio, G. F., Rizzi, E., and Dias-Junior, C. A. (2019) Reductions of circulating nitric oxide are followed by hypertension during pregnancy and increased activity of matrix metalloproteinases-2 and -9 in rats, *Cells*, **8**, 1402, doi: 10.3390/cells8111402.
133. Radosinska, J., Barancik, M., and Vrbjar, N. (2017) Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9, *Panminerva Med.*, **59**, 241-253, doi: 10.23736/S0031-0808.17.03321-3.
134. Yabluchanskiy, A., Ma, Y., Chiao, Y. A., Lopez, E. F., Voorhees, A. P., Toba, H., Hall, M. E., Han, H. C., Lindsey, M. L., and Jin, Y. F. (2014) Cardiac aging is initiated by matrix metalloproteinase-9-mediated endothelial dysfunction, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **306**, H1398-1407, doi: 10.1152/ajpheart.00090.2014.
135. Meschiari, C. A., Ero, O. K., Pan, H., Finkel, T., and Lindsey, M. L. (2017) The impact of aging on cardiac extracellular matrix, *Geroscience*, **39**, 7-18, doi: 10.1007/s11357-017-9959-9.
136. Spiecker, M. (2006) Heart failure in elderly patients, *Exp. Gerontol.*, **41**, 549-551, doi: 10.1016/j.exger.2006.03.002.
137. Diez-Villanueva, P., and Alfonso, F. (2016) Heart failure in the elderly, *J. Geriatr. Cardiol.*, **13**, 115-117, doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.02.009.
138. Mendes, A. B. L., Ferro, M., Rodrigues, B., Souza, M. R., Araujo, R. C., and Souza, R. R. (2012) Quantification of left ventricular myocardial collagen system in children, young adults, and the elderly, *Medicina (B Aires)*, **72**, 216-220.
139. Horn, M. A., and Trafford, A. W. (2016) Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of

- fibrotic remodelling, *J. Mol. Cell Cardiol.*, **93**, 175-185, doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.005.
140. De Castro Bras, L. E., Toba, H., Baicu, C. F., Zile, M. R., Weintraub, S. T., Lindsey, M. L., and Bradshaw, A. D. (2014) Age and SPARC change the extracellular matrix composition of the left ventricle, *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 810562, doi: 10.1155/2014/810562.
141. Hardy, S. A., Mabotuwana, N. S., Murtha, L. A., Coulter, B., Sanchez-Bezanilla, S., Al-Omary, M. S., Senanayake, T., Loering, S., Starkey, M., Lee, R. J., Rainer, P. P., Hansbro, P. M., and Boyle, A. J. (2019) Novel role of extracellular matrix protein 1 (ECM1) in cardiac aging and myocardial infarction, *PLoS One*, **14**, e0212230, doi: 10.1371/journal.pone.0212230.
142. Li, S. Y., Du, M., Dolence, E. K., Fang, C. X., Mayer, G. E., Ceylan-Isik, A. F., LaCour, K. H., Yang, X., Wilbert, C. J., Sreejayan, N., and Ren, J. (2005) Aging induces cardiac diastolic dysfunction, oxidative stress, accumulation of advanced glycation endproducts and protein modification, *Aging Cell*, **4**, 57-64, doi: 10.1111/j.1474-9728.2005.00146.x.
143. Campbell, D. J., Somaratne, J. B., Jenkins, A. J., Prior, D. L., Yui, M., Kenny, J. F., Newcomb, A. E., Schalkwijk, C. G., Black, M. J., and Kelly, D. J. (2012) Diastolic dysfunction of aging is independent of myocardial structure but associated with plasma advanced glycation end-product levels, *PLoS One*, **7**, e49813, doi: 10.1371/journal.pone.0049813.

AGE RELATED CHANGES OF THE EXTRACELLULAR MATRIX

Review

Z. G. Guvatova^{1,2}, P. V. Borisov¹, A. A. Alekseev², and A. A. Moskalev^{1,2*}

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
119991 Moscow, Russia; E-mail: amoskalev@list.ru

² Russian Clinical Research Center for Gerontology,
Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
129226 Moscow, Russia

The extracellular matrix (ECM) is an extracellular tissue structure that, in addition to mechanical support to the cell, is involved in the regulation of many cellular processes, including chemical transport, growth, migration, differentiation, and cellular senescence. Age-related changes in the structure and composition of the matrix and the increasing ECM stiffness with age affect the functioning of many tissues and contribute to the development of various pathological conditions. This review considers the age-related changes of the ECM in various tissues and organs, in particular, the effect on aging is discussed.

Keywords: extracellular matrix, aging