

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Шинкевич В.І.

УДК: 616-002.2+616.314.18-002.2

### РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ПРИ СИСТЕМНИХ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ХРОНІЧНОМУ ПАРОДОНТИТІ\*

Шинкевич В.І.

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

*Современные научные исследования подтверждают закономерное сочетание и взаимосвязь хронических воспалительных заболеваний пародонта и сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ревматоидного артрита (РА). Основной патогенетической ролью матриксных металлопротеиназ (ММП) при воспалении считается миграция лейкоцитов, связанная с преодолением тканевых барьеров и тканевой деструкцией. Полиморфизмы ММП могут участвовать в едином патогенезе некоторых системных воспалительных заболеваний и прогрессирующих стоматологических. В обзоре определены общие полиморфизмы генов ММП при СД, ССЗ, РА и хроническом пародонтите. Установлено, что наиболее клинически значимыми являются полиморфизмы: 5A(-1612)6A гена ММП-3, C(-799)T гена ММП-8 и C(-1562)T ММП-9. Распространенность и значение полиморфизмов ММП среди украинской популяции необходимо исследовать для определения перечня генов для типирования с целью прогноза и выбора средств лечения хронического пародонтита.*

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм, хронический пародонтит, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ревматоидный артрит, патогенез.

Родина ферментів матриксних металлопротеїназ (ММП) фізіологічно призначена для перебудови й реорганізації позаклітинного матриксу, репарації, ангіогенезу, міграції імунних клітин, регуляції функції цитокінів, хемокінів, вивільнення апоптотичних лігандів, тощо. Відома патогенетична роль ММП в порушеннях регенерації, онкогенезі, при артритах, пародонтиті, фіброзі, виразкуванні [10, 49].

ММП розщеплюють не лише позаклітинний матрикс, але і інші субстрати, наприклад, протеїни на клітинних поверхнях, що являє собою важливий механізм регулювання клітинних функцій. Протеоліз може стимулювати, або пригнічувати внутріклітинні сигнальні шляхи, наприклад, апоптозу і аутофагії. Отже, головний ефект ММП залежить від субстрату: на моделі мишей, у яких виключені гени ММП, показано, що у відсутності субстрату для ММП розвивається такий самий фенотип, як і у відсутності самої ММП [44].

Основним патогенетичним напрямком участі ММП у процесах запалення вважається міграція лейкоцитів, яка пов'язана з подоланням тканинних бар'єрів. У процесі запалення міграція пов'язана з утворенням мікропор у біологічних мембранах, позаклітинному матриксу, а отже, мікроруйнуванням тканин, при цьому поліморфізми ММП, які впливають на функціонування цих ензимів, здатні посилювати, або порушувати регуляцію такого руйнування.

Сучасні наукові відомості підтверджують найчастіше поєднання і взаємозв'язок хронічних запальних хвороб пародонту і таких захворювань як цукровий діабет (ЦД), серцево-судинні захворювання (ССЗ), ревматоїдний артрит (РА) [39]. Феномен поєднання певних хвороб у особи та його родичів визначено як синтропії – поєднання в однієї особи клінічно різних хвороб із спільним патогенезом. Сучасний клінічний досвід підтверджує часте поєднання у одного пацієнта таких захворювань як ішемічна хвороба серця, гіпертензія, атеросклероз судин, на фоні ожиріння та саркопенії [2].

Запальні захворювання пародонту (хронічний гінгівіт, пародонтит) посідають друге місце після карієсу за поширеністю. Підвищені рівні ММП-2, ММП-9 [41] та ММП-8 [31] виявлені у ротовій рідині осіб, хворих на хронічний пародонтит (ХП). Відомо, що при пародонтиті посилюється експресія гену ММП-2, що може мати відношення до трансендотеліальної міграції лейкоцитів [5]. У тканині уражених ясен підвищується рівень генних транскриптів ММП-1, -3, -9 [6]. При рефрактерному пародонтиті виявлено посилення експресії генів ММП-1 та ММП-3 [43].

Очевидно, поліморфізми ММП можуть брати участь у спільному патогенезі деяких системних запальних захворювань і прогресуючих стоматологічних. Метою огляду було визначення спільних поліморфізмів ММП при ЦД, ССЗ, РА та хронічному пародонтиті.

\* Цитування при атестації кадрів: Шинкевич В.І. Роль поліморфізмів матриксних металлопротеїназ при системних хронічних запальних захворюваннях і хронічному пародонтиті // Проблеми екології і медицини. – 2013. – Т. 17, № 1-2. – С. 26–31.

У людини відомо 28 членів родини ММП. Більшість з ММП – мультидоменні протеїни, мають специфічну амінокислотну послідовність, регулюються ендогенними тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП-1-4). Але і про-ММП, і активовані ММП, і, навіть, зв'язані ТІМП, ММП здатні проявляти активність чи біологічний ефект [44].

Для ММП не характерна клітинна специфічність, тобто, окрім лейкоцитів, багато інших клітин продуку-

ють різні ММП. Так, ММП-1,-3 експресують і фібробласти ясен людини, одонтобласти пульпи зуба [37, 45]. ММП-2 конституційно експресують гладеньком'язові клітини судин [24]. ММП-8, -9 продукують нейтрофіли, макрофаги, ендотеліоцити та інші типи клітин [44]. У таблиці наведено приклади відомої клітинної експресії ММП.

*Таблиця  
ММП- та ТІМП-експресуючі типи клітин*

ММП/ТІМП	Назва-синонім	Клітинна експресія
-1	Колагеназа-1; колагеназа фібробластів	Ендотелій, фібробласти, макрофаги
-2	Желатиназа А; 72-kDa тип IV колагеназа	Ендотелій, фібробласти, тромбоцити, Т лімфоцити
-3	Стромелізін-1	Ендотелій, фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
-7	Матрилізін	Макрофаги
-8	Колагеназа-2; нейтрофільна колагеназа	Нейтрофіли, ендотелій, фібробласти
-9	Желатиназа В; 92-kDa тип IV колагеназа	Нейтрофіли, ендотелій, еозинофіли, макрофаги, Т лімфоцити
-10	Стромелізін-2	Фібробласти, Т лімфоцити
-11	Стромелізін-3	Фібробласти
-12	Макрофагальна еластаза	Макрофаги, клітини строми
-13	Колагеназа-3	Фібробласти
-14	MT1-ММП	Фібробласти, макрофаги
-15	MT2-ММП	Фібробласти, макрофаги
-16	MT3-ММП	Фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
-17	MT4-ММП	Еозинофіли, лімфоцити, моноцити
-19	RASI-1	Судинні гладенькі м'язи, ендотелій, моноцити
-19	RASI-1	Судинні гладенькі м'язи, ендотелій, моноцити
-20	Енамелізін	Ендотелій
-23	СА-ММП	Невідомо
-24	MT5-ММ	Невідомо
-25	MT6-ММП	Нейтрофіли, моноцити
-26	Матрилізін-2	В лімфоцити
-27	СММР/ММП-22	Фібробласти
-28	Епілізін	ардіоміоцити, макрофаги, Т лімфоцити
ТІМП-1	Інгібітор колагенази	Лейкоцити, фібробласти, мезенхімальні стовбурні клітини, судинні гладенькі м'язи
ТІМП-2		Фібробласти, макрофаги, судинні гладенькі м'язи
ТІМП-3		Фібробласти, періцити
ТІМП-4		Кардіоміоцити, лімфоцити, макрофаги, тучні клітини, судинні гладенькі м'язи

**Спільні поліморфізми ММП при діабеті і хронічному пародонтиті**

Серед популяції американців, які страждають на ЦД 1 типу, встановлено, що генетичні варіації у локусі ММП-3/ММП-12 впливають на схильність до діабетичної нефропатії [19]. Автори виявили асоціації між кількома однонуклеотидними поліморфізмами (ОНП) в межах інтервалу 29,2 kb 11q-хромосоми у локусі ММП-3/ММП-12. Найсильнішими асоціативними статистичними зв'язками характеризувалися два корелюючих ОНП: rs610950 та rs1277718. Подальші дослідження цього локусу виявили 17 ОНП, пов'язаних з порушеннями при діабетичній нефропатії. У тому числі виявлені ОНП, які достовірно знижують ризик діабетичної нефропатії: rs652438 і Asn357Ser, і були локалізовані в екзоні 8 ММП-12.

У пацієнтів-поляків з ЦД2 і захворюванням коронарних артерій відзначена більша частота генотипів поліморфізму ММП-1 2G/2G (відношення шансів (ВШ) 5,76, 95%; довірчий інтервал (ДІ) (1,24; 26,87)), 1G/2G (ВШ 1,74, ДІ 95% (1,01; 2,99)) і А/Г (ВШ 2,15, 95% ДІ (1,22; 3,80)) [14].

Серед популяції чехів з'ясовано, що генетичні поліморфізми в ділянці промотора ММП-1 (1G(-1607)2G, А(-519)G, А(-422)Т) виявляють *незначний ефект на патогенез ХП*: так, у пацієнтів з ХП відзначена тенденція до підвищення частоти -1607 1G алелі (p=0,054); і 1G алель частіше зустрічалася у пацієнтів з ХП, які не палять (p=0,033). А от частота гетерозигот за поліморфізмом ММП-1 А(-422)Т переважала серед пацієнтів, що палять (73,91% порівняно з 50,91%; p=0,017) [21]. Серед бразильців, ті ж самі поліморфізми гену ММП-1 (1G(-1607)2G та А(-519)G) не відрізнялися за частотою серед осіб з ХП та із здоровим пародонтом [17]. Серед популяції Гонконгу, генотип 2G/2G поліморфного гену ММП-1 серед хворих на ХП склав частоту 28%, порівняно з контрольною групою – 3% [9]. Серед популяції бразильців, [7] встановили, що поліморфізм гену ММП-1 1G(-1607)2G не був пов'язаний з ХП. А за посилення експресії ММП-1 в уражених пародонтитом тканинах відповідає персистуюче антигенне навантаження [40]. Серед китайців, алель 2G генетичного поліморфізму 1G(-1067)2G

ММП-1 пов'язана, навпаки, із зниженням чутливості до хронічного пародонтиту [8].

Серед китайської популяції поліморфізм С(-1562)Т гену ММП-9, як з'ясовано, асоційований із схильністю до підвищення рівнів ММП-9 у плазмі і вважається прогностичним маркером діабетичної макроангіопатії при ЦД 2 типу [16], тобто пов'язує патогенетично ЦД і ССЗ.

Систематичний огляд [30] встановив, що поліморфізм гену ММП-9 – С(-1562)Т зменшує ризик хронічного пародонтиту, що досліджено у популяції китайців. Серед білої північноамериканської популяції, даний поліморфізм також був пов'язаний із зміною чутливості до хронічного пародонтиту, хоча для встановлення популяційної поширеності поліморфізму необхідні подальші дослідження. Так само і серед турецької популяції, алель Т поліморфізму ММП-9 у положенні -1562, як встановлено, була пов'язана із зниженням чутливості до тяжких форм пародонтиту [15].

Спільною ланкою патогенезу ЦД і ХП можуть бути і інші поліморфізми, зокрема генотип ІЛ-6 -174 [22] та інших цитокінів.

#### **Спільні поліморфізми ММП при серцево-судинних захворюваннях і хронічному пародонтиті**

ССЗ пов'язані з розвитком «пародонтального синдрому» у вигляді хронічного генералізованого пародонтиту [2]. З'ясування причинно-наслідкових зв'язків між ХП і ССЗ тривають. На сьогоднішній день отримано докази, що тяжкий хронічний генералізований пародонтит є причиною системного запалення і ендотеліальної дисфункції, і його лікування й профілактика є також профілактикою атеросклерозу [1, 36, 46].

Алель Т поліморфізму С(-735)Т ММП-2 виявився незалежним фактором ризику для торакальної аневризми аорти, серед населення Італії. Ефект генотипів, поряд із гіпертензією та курінням, полягав у підвищенні рівня апоптозу гладеньком'язових клітин прилеглої до мітрального клапану частини аорти з аневризмою ( $p = 0,0001$ ), і підвищенні рівня ММП-9 ( $p = 0,001$ ) [12].

Не виявлено зв'язку між поліморфізмом гену ММП-2 С(-735)Т і схильністю до тяжких форм пародонтиту серед популяції Туреччини [15].

На прикладі генетичного поліморфізму ММП-3 5А/6А, який порушує експресію білку ММП-3, показано зв'язок з коронарним стенозом, інфарктом міокарду, кальцифікацією коронарних артерій, вторинним стенозом після ангіопластики, атеросклерозом сонних артерій, шоком, втратою еластичності артерій та кров'яним тиском [50].

Мета-аналіз досліджень внеску поліморфізмів генів ММП-3 у схильність до розвитку захворювання коронарної артерії показав, що ефект 6А(-1612)5А у відношенні захворювання був етнічно-специфічний ( $p=0,048$ ), і більш визначним для інфаркту міокарду серед пацієнтів Східної Азії [32].

Поліморфізми ММП-3 достовірно статистично пов'язаний з хронічним пародонтитом ( $rs679620$ ,  $p = 0,0003$ ; та  $rs650108$ ,  $p = 0,002$ ) серед популяції США, та популяції бразильців ( $rs639752$ ,  $p = 0,005$ ) [28]. Дослідження, виконані у Бразилії ще раніше, продемонстрували, що частота генотипу 5А/5А з поліморфізмом гену ММП-3 5А(-1612)6А була достовірно більшою у групі хворих на пародонтит [17].

Результати досліджень серед популяції китайців показали, що алель 6А іншого поліморфізму гену ММП-3 у позиції -1171, пов'язана із зниженням чутливості до хронічного пародонтиту [8].

ММП патогенетично залучені до периапікальної деструкції при періодонтиті, відіграючи роль у резорбції кісткової тканини. Припускають, що до розвитку хронічних апікальних періодонтитів також існує генетична схильність. Так, дослідження [18] з'ясувало, що генетичні варіації ММП-2 (порушення передачі маркерних ММП-2 гаплотипів ( $p = 0,000004$ )) і ММП-3 (генотипи  $rs639752$  ( $p = 0,03$ ) та  $rs679620$  ( $p = 0,004$ )) асоційовані із розвитком периапікальних вогнищ ураження у осіб з нелікованим карієсом серед популяції США.

Серед тайванців поліморфна алель -799Т гену ММП-8 асоційована з ризиком хронічного та агресивного пародонтиту [29]. Серед чехів частоти генотипів з поліморфізмами ММП-8 С(-799)Т і С(-17)G не відрізнялися між хворими на ХП та контролем [25].

Той самий генетичний поліморфізм ММП-8, у вигляді генотипу -799ТТ, достовірно асоційований з підвищенням сироваткової концентрації ММП-8 ( $p=0,047$ ,  $0,025$ ), тож С алель виявляє протективну роль при захворюванні артерій у популяції фінів [38].

Відомо, що ММП-9 залучена в патогенез атеросклерозу, кардіоміопатії, аневризми аорти, РА. Дослідження поліморфізмів ММП-9 (С(-1562)Т, А(R279Q)G) серед норвежської популяції показало, що вони порізно впливають на експресію гену і протеїну, а варіантна алель R279Q достовірно пов'язана з гіпертензією ( $p = 0,015$ ), але жоден поліморфізм не був пов'язаний з ішемічною хворобою серця, інфарктом міокарду чи 2 типом діабету [20].

Серед популяції китайців поліморфізм ММП-9, генотип  $rs1056628$  СС, достовірно підвищує ризик атеросклеротичного інфаркту мозку, порівняно з носіями алелі А ( $\chi^2 = 12,041$ ,  $p = 0,002$ ) [4]. З'ясовано, що генетичні поліморфізми ММП-9: С(-1562)Т ( $rs3918242$ ), 90(CA)((14-24)) ( $rs2234681$ ), Q(-279)R ( $rs17576$ )), та їх гаплотипи, серед популяції бразильців, впливають на концентрацію ММП-9 у дітей та підлітків з ожирінням, підтверджуючи, що генетичні фактори модифікують відповідні патогенетичні механізми розвитку серцево-судинних ускладнень [27]. Так, у дітей з ожирінням, які мали СС або QQ генотип поліморфізмів С(-1562)Т та Q(-279)R, концентрація у плазмі крові ММП-9 була знижена. Також, знижена концентрація ММП-9 і зниження співвідношення ММП-9/ТІМР-1 виявлені і у дітей з ожирінням при гаплотипах, які комбінували С, Н і Q алелі цих трьох поліморфізмів, порівняно із дітьми з ожирінням, які мали інші гаплотипи, та порівняно з дітьми без ожиріння з такими самими гаплотипами ( $p<0,05$ ).

Серед популяції бразильців, у дорослих жінок з ожирінням, встановлено підвищений рівень ММП-9, а функціональний поліморфізм її гену С(-1562)Т, локалізований у ділянці промотора, може робити внесок у патогенетичні механізми розвитку ожиріння у жінок [13].

Той самий поліморфізм гену ММП-9, алель Т, серед популяції Індії, обтяжує коронарний атеросклероз [23].

Поліморфна алель гену ММП-9 -1562Т виявилася незалежним фактором ризику для торакальної аневризми аорти, серед населення Італії [12].

Як згадано вище, наявність алелі -1562T гена ММП-9 зменшує ризик хронічного пародонтиту серед китайської [30] та турецької популяцій [15]. Навпаки, СС генотип цього поліморфізму у пацієнтів з ХП зустрічається частіше (51% випадків) серед китайців [9].

Серед популяції США відмічено, що поліморфізм ММП-12 N(-122)S (rs652438) впливає на ефективність лікування гіпертензії [33].

Поліморфізм ММП-12 357Asn/Ser не пов'язаний із схильністю до тяжких форм пародонтиту серед популяції Туреччини [15]. Також, цей поліморфізм не впливає і на розвиток агресивних форм пародонтиту серед турецької популяції [26].

Таким чином, поліморфізми ММП-3, -8, -9 змінюють чутливість до СС3 і ХП одночасно. Спільні досліджені поліморфізми ММП при СС3 та ХП – це: для ММП-3 – 5A(-1612)6A; ММП-8 С(-799)Т; ММП-9 – С(-1562)Т.

#### **Спільні поліморфізми ММП при ревматоїдному артриті і хронічному пародонтиті**

Ревматоїдний артрит та пародонтит, як відомо, мають спільні імунопатогенетичні ланки і часто поєднуються у одного пацієнта [35]. Дослідження [42] підтверджують, що ХП може бути фактором ризику для РА: імунна відповідь, опосередкована антитілами, при ХП, переважно направлена на нецитрулінові пептиди (антигенів РА). Припускається, що втрата толерантності може призводити до розширення спектру цитрулінованих епітопів, як аутоімунної відповіді при ХП, і сприяти доклінічному РА.

Поліморфізми міжгенного локусу ММП-1-3 впливають на вік виникнення РА серед білих європейців: так, поліморфна алель Т гена ММП-3 (rs3025039) була пов'язана з підвищеним ризиком раннього РА; АА генотип за поліморфізмом міжгенного локусу ММП-1-3 (rs495366) був достовірно асоційований з підвищеним ризиком розвитку РА із віком [11].

Генотип поліморфізму ММП-1 -1607 1G2G був асоційований з остеоартритом серед населення Єгипту, але не з РА [48]. Цей поліморфізм підвищує чутливість і до захворювання коронарних артерій, і до ХП серед деяких популяцій, як згадано вище [14, 21].

Гаплотип GCGC поліморфізмів ММП-2 G(-1575)A, С(-1306)Т, Т(-790)G, С(-735)Т зустрічалися достовірно частіше у пацієнтів з РА у популяції чехів (р кореляції = 0,016; ВШ = 0,09; ДІ 0,00-0,65), гаплотип GCTC – у контрольній групі (р = 0,017; ВШ = 1,8; ДІ 1,17-2,70) [34].

Гаплотип 2G6A поліморфізмів генів ММП-1 1G(-1607)2G та ММП-3 5A(-1171)6A, серед популяції Єгипту, достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з РА та з остеоартритом, порівняно з контрольною групою (28%, 30%, 8%, відповідно) (Medical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt) [48].

В популяції англійців встановлено достовірні взаємозв'язки між поліморфізмом ММП-13 A(-77)G і клінічним індексом функціональних порушень (Steinbrocker index) у пацієнтів з РА: при генотипі АА, вони мали вищі показники індексу, ніж при АG або GG генотипах (р = 0,005); результати показали достовірність після поправки на вік, стать, швидкість осідання еритроцитів, наявності ерозивної хвороби, терапію преднізолоном і кількість років після постановки діагнозу (р = 0,003). Також, виявлені взаємозв'язки між індексом Steinbrocker та генетичними поліморфізмами ММП-3 5A(-1612)6A, ММП-7 A(-181)G та ММП-12 A(-

82)G (р = 0,082; р = 0,037 і р = 0,045). Асоціативних статистичних зв'язків не було виявлено між індексом Steinbrocker і поліморфізмами генів ММП-1 1G(-1607)2G та ММП-7 С(-153)Т [47].

Як згадано вище, поліморфізми ММП-3 (rs679620, rs650108, rs639752, 5A(-1612)6A) пов'язані з ХП у американців та бразильців [17, 28].

Отже, не виключено, що поліморфізми генів ММП-2 та ММП-3 (5A(-1612)6A) можуть бути спільним фактором ризику РА та ХП.

#### **Висновки**

Проведений огляд літературних даних дозволив установити, що найбільш значущими клінічно є поліморфізм 5A(-1612)6A гену ММП-3, поліморфізм С(-799)Т гену ММП-8 та поліморфізм С(-1562)Т гену ММП-9, які зустрічаються достовірно частіше серед хворих на серцево-судинні захворювання, ревматоїдний артрит та хронічний пародонтит. Дослідження поширеності зазначених генетичних поліморфізмів на Україні важливі для прогнозу виникнення такої патології, особливостей перебігу і можливих особливостей фармакогенетики.

Поширеність та значення поліморфізмів ММП серед української популяції належить вивчити для визначення переліку генів для тилування з метою прогнозу та вибору засобів лікування хронічного пародонтиту.

#### **Література**

1. Грудянов А.И. Терапия воспалительных заболеваний пародонта снижает риск развития ишемической болезни сердца и осложненной при сахарном диабете [Электронный ресурс] / А.И. Грудянов // Лечащий врач.-2012.-№7.-Режим дотупа: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435484>.
2. Кайдашев И.П. Роль NFκB в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма / Игорь Петрович Кайдашев // Журнал НАМН України.-2012.-Т.18, № 2145.-С.186-198.
3. Терапевтична стоматологія. Том 3. Захворювання пародонта: [підруч. для студ. вищ.мед. навч. закл.] / Данилевський М.Ф., Борисенко А.В., Політун А.М. та ін.; під ред. А.В. Борисенка.-К.: Медицина, 2008.-С.143-146
4. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population / M. Yuan, Q. Zhan, X. Duan et al. // Atherosclerosis.-2013.-Vol.226, N 2.-P.447-452.
5. Altered gene expression in leukocyte transendothelial migration and cell communication pathways in periodontitis-affected gingival tissues / D. Abe, T. Kubota, T. Morozumi et al. // J Periodontal Res.-2011.-Vol.46, N 3.-P.345-353.
6. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue / T. Kubota, M. Itagaki, C. Hoshino et al. // J Periodontol.-2008.-Vol.79, N 1.-P.166-173.
7. Analysis of the association of an MMP1 promoter polymorphism and transcript levels with chronic periodontitis and end-stage renal disease in a Brazilian population / S. M. Luczynszyn, C.M. de Souza, A.P. Braosi et al. // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 7.-P.954-963.
8. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population / G. Li, Y. Yue, Y. Tian et al. // Cytokine.-2012.-Vol.60, N 2.-P.552-560.
9. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3 and MMP-9 and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis / W.T. Loo, M. Wang, L.J. Jin et al. // Arch Oral Biol.-2011.-Vol.56, N 1.-P.1081-1090.
10. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince /

- C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // *Nat Rev Mol Cell Biol.*-2002.-Vol. 3.-P.207-214.
11. Chen Y., Matthey D.L. Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A(VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes / Y. Chen, D.L. Matthey // *Clin Exp Rheumatol.*-2012.-Vol.30, N 6.-P.894-898.
  12. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve vs tricuspid aortic valve patients: clinical implications of a pilot study [Электронный ресурс] / C.R. Balistreri, C. Pisano, G. Candore et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.*-2012.-Dec 17.-Doi: 10.1093/ejcts/ezs630.
  13. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity / V.L. Andrade, K.S. Fernandes, A.A. Bosco et al. // *DNA Cell Biol.*-2012.-Vol.31, N 6.-P.1054-1057.
  14. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease / J. Drzewoski, A. Sliwińska, K. Przybyłowska et al. // *Kardiol Pol.*-2008.-Vol.66, N 10.-P.1042-1049.
  15. Gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2, -9 and -12 in periodontal health and severe chronic periodontitis / A. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // *Arch Oral Biol.*-2008.-Vol.53, N 4.-P.337-345.
  16. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus / Y. Wang, Y. Su, Y. Xu et al. // *Biochem Biophys Res Commun.*-2010.-Vol.391, N 1.-P.113-117.
  17. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population / C.M. Astolfi, A.L. Shinohara, R.A. da Silva et al. // *J Clin Periodontol.*-2006.-Vol.33, N 10.-P.699-703.
  18. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response // R. Menezes-Silva, S. Khaliq, K. Deeley et al. // *J Endod.*-2012.-Vol.38, N 5.-P.604-607.
  19. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes / M. Kure, M.G. Pezsolesi, G.D. Poznik et al. // *Mol Genet Metab.*-2011.-Vol.103, N 1.-P.60-65.
  20. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease / T.B. Opstad, A.A. Pettersen, T.W. Weiss et al. // *Clin Chim Acta.*-2012.-Vol.413, N 1-2.-P.113-120.
  21. Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population / L.I. Hollá, M. Jurajda, A. Fassmann et al. // *J Clin Periodontol.*-2004.-Vol.31, N 8.-P.685-690.
  22. IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects / T. Raunio, M. Knuutila, L. Hiltunen et al. // *J Clin Periodontol.*-2009.-Vol.36, N 1.-P.11-17.
  23. Influence of gelatinase B polymorphic variants and its serum levels in atherosclerosis / K.M. Spurthi, R.K. Galimudi, G. Srilatha et al. // *Genet Test Mol Biomarkers.*-2012.-Vol.16, N 8.-P.850-854.
  24. Involvement of calcium-sensing receptor in oxLDL-induced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via PI3K/Akt pathway / H.X. Li, F.J. Kong, S.Z. Bai, et al. // *Mol Cell Biochem.*-2012.-Vol.362, N 1-2.-P.115-22.
  25. Matrix metalloproteinase 8 (MMP8) gene polymorphisms in chronic periodontitis / L. Izakovicova Holla, B. Hrdlickova, J. Vokurka, A. Fassmann // *Arch Oral Biol.*-2012.-Vol.57, N 2.-P.188-196.
  26. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis / F. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // *J Periodontol.*-2007.-Vol.78, N 12.-P.2338-2347.
  27. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children / V.A. Belo, D.C. Souza-Costa, M.R. Luizoz et al. // *Int J Obes (Lond).*-2012.-Vol.36, N 1.-P.69-75.
  28. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression / A. Letra, R.M. Silva, R.J. Rylands et al. // *J Clin Periodontol.*-2012.-Vol.39, N 8.-P.707-716.
  29. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin et al. // *J Clin Periodontol.*-2011.-Vol.38, N 12.-P.1078-1084.
  30. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility / Y. Pan, D. Li, Q. Cai et al. // *J Clin Periodontol.*-2013.-Vol.40, N 2.-P.125-130.
  31. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients / T. Ingman, T. Sorsa, O. Lindy et al. // *J Clin Periodontol.*-1994.-Vol.21.-P.26-31
  32. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis / W. Niu, Y. Qi // *Heart.*-2012.-Vol.98, N 20.-P.1483-1491.
  33. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension [Электронный ресурс] / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy et al. // *PLoS One.*-2011;6(8):e23609.-Doi: 10.1371/journal.pone.0023609. Epub 2011 Aug 24.
  34. Polymorphism of gene promoter region for MMP-2 in rheumatoid arthritis / P. Nemeč, M. Goldbergová, T. Swobodnik et al. // *Vnitr Lek.*-2006.-Vol.52, N 4.-P.348-354.
  35. Predominant immunoreactivity of *Porphyromonas gingivalis* heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J.Y. Lee, S.J. Kim, J. Choi // *J Periodontol Res.*-2012.-Vol.47, N 6.-P.811-816.
  36. Reeves J. Системные последствия состояния полости рта: сердечно-сосудистые заболевания [Электронный ресурс] / J. Reeves // *Dental Tribune Russia.*-2007.-№2.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16156>.
  37. Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts / N. Takizawa, S. Sawada, N. Chosa et al. // *Biomed Res.*-2013.-Vol.34, N 1.-P.1-11.
  38. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease / P. Pradhan-Palikhe, P.J. Pussinen, P. Vikatmaa et al. // *Innate Immun.*-2012.-Vol.18, N 3.-P.511-517.
  39. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman, M.A. Reynolds // *J Evid Based Dent Pract.*-2012.-Vol.12(3 Suppl).-P.20-28.
  40. Strong and persistent microbial and inflammatory stimuli overcome the genetic predisposition to higher matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression: a mechanistic explanation for the lack of association of MMP1-1607 single-nucleotide polymorphism genotypes with MMP-1 expression in chronic periodontitis lesions / C.E. Repeke, A.P. Trombone, S.B.Jr. Ferreira et al. // *J Clin Periodontol.*-2009.-Vol.36, N 9.-P.726-738.
  41. Teng Y.T., Sodek J., McCulloch C.A. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects / Y.T.Teng, J. Sodek, C.A. McCulloch // *J Periodontol Res.*-1992.-Vol.27.-P.544-552.
  42. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? [Электронный ресурс] / P. de Pablo, T. Dietrich, I.L. Chapple et al. // *Ann Rheum Dis.*-2013.-Feb 23.-Doi:10.1136/annrheumdis-2012-202701.
  43. The gene expression profile in refractory periodontitis patients / D.M. Kim, M.F. Ramoni, M. Nevins, J.P. Fiorellini // *J Periodontol.*-2006.-Vol. 77, N 6.-P.1043-1050.
  44. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions / R.P. Iyer, N.L. Patterson, G.B. Fields, M.L. Lindsey // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*-2012.-Vol.303, N 8.-P.H919-H930.
  45. TNF-alpha promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells / F.W. Paula-Silva, A. Ghosh, L.A. Silva, Y.L. Kapila // *J Dent Res.*-2009.-Vol.88, N 4.-P.339-344.
  46. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // *J Clin Periodontol.*-2009.-Vol.36, Suppl 10.-P.15-19.
  47. Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis / S. Ye, N. Patodi, K. Walker-Bone et al. // *Int J Immunogenet.*-2007.-Vol.34, N 2.P.81-85.
  48. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.H. Abd-Allah, S.M. Shalaby, H.F.



Pasha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 1.-P.15-20.  
 49. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ Res.-2003.-Vol. 92.-P.827-839.

50. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // Cardiovasc Res.-2006.-Vol.69, N 3.-P.636-645.

**English version: ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES POLYMORPHISMS IN SYSTEMIC CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES AND CHRONIC PERIODONTITIS\***

**Shynkevich V.I.**

Higher State educational if Ukraine "Ukrainian Medical Dental Academy", Poltava

*The current evidence links periodontal diseases to diabetes mellitus, cardiovascular disease (CVD), rheumatoid arthritis (RA). The main pathogenetic role of matrix metalloproteinases (MMPs) in inflammation is mediation of leukocyte migration, which is associated with overcoming tissue barriers and relate destruction. MMPs polymorphisms may participate in the pathogenesis of some common systemic inflammatory diseases and chronic periodontitis. The review identified common MMPs polymorphisms in diabetes, CVD, RA and chronic periodontitis and allowed to detect that the most clinically significant polymorphisms such as MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-8 C(-799)T and MMP-9 C(-1562)T. The prevalence and significance of MMP polymorphisms in the Ukrainian population have to be explore to determine list of genotyping for prognosis and choice of chronic periodontitis treatment.*

Key words: matrix metalloproteinases, genetic polymorphism, chronic periodontitis, diabetes, cardiovascular diseases, rheumatoid arthritis, pathogenesis

Matrix metalloproteinases (MMPs) hydrolyze components of the extracellular matrix (ECM), remodel normal tissue, guide wound healing, angiogenesis, immune cells migration and regulate the function of cytokines, chemokines, apoptotic ligands releasing etc. These proteinases play a central role in diseases such as regeneration disturbance, cancer, arthritis, periodontitis, fibrosis, tissue ulceration [10, 49].

MMPs degrade not only ECM but non-ECM substrates as well. The ability to cleave non-ECM proteins, such as cell surface membrane proteins, is an important mechanism to regulate cellular functions. Proteolysis can stimulate or deactivate intracellular signaling pathways, such as apoptosis and autophagy pathways. The main effect of MMPs depends on the substrate: MMP null models and transgenic MMP available the same phenotypes as in substrate absence [44].

The main pathogenetic MMPs participation in inflammation is mediation of leukocyte migration, which is associated with overcoming tissue barriers. The cells migration associates with micropores formation in biological membranes, extracellular matrix, and hence results in tissues microdestruction, so MMPs polymorphisms affecting the enzymes function, can enhance or disregulate such destruction.

The current evidence links periodontal diseases to diabetes mellitus, cardiovascular disease (CVD), rheumatoid arthritis (RA) [39]. The phenomenon of the combination of certain diseases in one individual and his relatives defined as syntropia – the combining in one person clinically different diseases with a common pathogenesis. Current clinical experience confirms the frequent combination in one patient diseases such as coronary heart disease, hypertension, atherosclerosis, on the background of obesity and sarkopenia [2].

Inflammatory periodontal disease (chronic gingivitis, periodontitis) rank second after caries by prevalence. Elevated levels of MMP-2, MMP-9 [41] and MMP-8 [31] detected in oral fluid of people with chronic periodontitis (CP). It was identified up-regulated gene MMP-2 in periodontitis-affected gingival tissues; that may be related to the stimulation of leukocyte transendothelial migration [5]. The ratios of MMP-1, MMP-3, MMP-9 from periodontitis lesions were significantly higher [6]. The increased expression of genes MMP-1 and MMP-3 was revealed at refractory periodontitis [43].

Obviously, MMPs polymorphism may participate in the pathogenesis of some common systemic inflammatory diseases and progressive dental. The purpose of the review was to identify common MMPs polymorphisms in diabetes, CVD, RA and chronic periodontitis (CP).

Currently 28 members of MMP family have been identified in humans. The most of them are multidomain proteins with a specific amino acid sequence, have been regulated by endogenous tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1-4). Not only activated MMPs, but pro-MMP and TIMP-bound once can realize biological effect [44].

MMPs have not cell specificity. MMPs were often named based on the cell type from which they were first identified. Further research has shown that not only leukocytes, but many others cells expresse different MMPs. Thus, MMP-1, -3 are expressed by gingival fibroblasts and dental pulp odontoblasts [37, 45]. The constitutional MMP-2 production was revealed in vascular smooth muscle cells [24]. MMPs -8, -9 are produced by neutrophils, macrophages, endothelial cells and other cell types [44]. The table shows the variety of cell types that express particular MMPs.

*Table  
MMP and TIMP cell expression*

MMPs/TIMPs	Additional Names	Cell Expression
-1	Collagenase-1; fibroblast collagenase	Endothelial, fibroblasts, macrophages
-2	Gelatinase A; 72-kDa type IV collagenase	Endothelial, fibroblasts, platelets, T lymphocytes

\* To cite this English version: Shynkevich V. Role of matrix metalloproteinases polymorphisms in systemic chronic inflammatory diseases and chronic periodontitis // Problemy ekologii ta medycyny. - 2013. - Vol 17, № 1-2. - P. 31 -36.

-3	Stromelysin-1	Endothelial, fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
-7	Matrilysin	Macrophages
-8	Collagenase-2; neutrophil collagenase	Neutrophils, endothelial, fibroblasts
-9	Gelatinase B; 92-kDa type IV collagenase	Neutrophils, endothelial, eosinophils, macrophages, T lymphocytes
-10	Stromelysin-2	Fibroblasts, T lymphocytes
-11	Stromelysin-3	Fibroblasts
-12	Macrophage elastase	Macrophages, stromal cells
-13	Collagenase-3	Fibroblasts
-14	MT1-MMP	Fibroblasts, macrophages
-15	MT2-MMP	Fibroblasts, macrophages
-16	MT3-MMP	Fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
-17	MT4-MMP	Eosinophils, lymphocytes, monocytes
-19	RASI-1	Vascular smooth muscle, endothelial, monocytes
-19	RASI-1	Vascular smooth muscle, endothelial, monocytes
-20	Enamelysin	Endothelial
-23	CA-MMP	Unknown
-24	MT5-MMP	Unknown
-25	MT6-MMP	Neutrophils, monocytes
-26	Matrilysin-2	B lymphocytes
-27	CMMP/MMP-22	Fibroblasts
-28	Epilysin	Cardiomyocytes, macrophages, T lymphocytes
TIMP-1	Collagenase inhibitor	Leukocytes, fibroblasts, mesenchymal stem cells, vascular smooth muscle
TIMP-2		Fibroblasts, macrophages, vascular smooth muscle
TIMP-3		Fibroblasts, pericytes
TIMP-4		Cardiomyocytes, lymphocytes, macrophages, mast cells, vascular smooth muscle

### Same MMPs polymorphisms in diabetes and chronic periodontitis

The study [19] suggests that genetic variations within the MMP-3/MMP-12 locus influence susceptibility of diabetic nephropathy in type 1 diabetes in the US population. Authors identified associations at several correlated SNPs across a 29.2kb interval on chromosome 11q at the MMP-3/MMP-12 locus. The strongest associations occurred at 2 highly-correlated SNPs, rs610950 and rs1277718. Further examination of this locus identified 17 SNPs (2 genotyped SNPs and 15 imputed SNPs) in complete linkage disequilibrium associated with diabetic nephropathy, including a non-synonymous SNP (rs652438, Asn357Ser) located in exon 8 of MMP-12 that significantly reduced the risk of diabetic nephropathy among carriers of the serine substitution relative to homozygous carriers of asparagine.

Higher frequency of the 2G2G polymorphism variant of the MMP-1 gene promoter in diabetic patients with coronary heart disease (OR 5.76, 95% CI (1.24; 26.87)) was found in the Polish population. And a higher frequency of the 2G allele of 1G2G (OR 1.74, CI 95% (1.01; 2.99)) and the G allele of AG polymorphism (OR 2.15, 95% CI (1.22; 3.80)) was also found [14]. It was demonstrated that the polymorphisms in the MMP-1 promoter (1G(-1607)2G, A(-519)G, A(-422)T) may have only a small effect on the etiopathogenesis of chronic periodontitis in the Czech population: thus a trend to increased frequency of the -1607 1G allele was observed in patients with chronic periodontitis ( $p=0.054$ ). When the groups were further stratified by smoking status, the 1G allele was associated with chronic periodontitis among non-smokers but not among smokers ( $p=0.033$ ). On the contrary, the distribution of genotype frequencies of the MMP-1 A(-422A)T polymorphism was different between the patient and control smokers with respect to heterozygotes (73.91% versus 50.91%;  $p=0.017$ ) [21]. Analysis of the same polymorphisms MMP-1 gene (1G(-

1607)2G and A(-519)G) showed no differences in distribution between the healthy and periodontitis group in a Brazilian [17]. The 2G2G genotype of MMP-1 in the periodontitis patients presented frequency of 28% and the control only showed 3% in the Hong Kong population [9]. It was concluded that the MMP-1 -1607 polymorphism was not associated with chronic periodontitis in the Brazilian population [7]. Where the extensive chronic antigenic challenge exposure overcomes the genetic control and plays a major role in the determination of MMP-1 expression [40]. The data [8] showed that 2G of MMP-1 -1067 polymorphism associated with decreased susceptibility to CP in Chinese population [8].

C(-1562)T polymorphism MMP-9 gene was associated with a tendency to increased levels of MMP-9 in plasma and was considered as a prognostic marker of diabetic macroangiopathy in type 2 diabetes [16], that connects the pathogenesis diabetes and CVD among the Chinese population.

A systematic review [30] revealed that the MMP-9 gene polymorphism C(-1562)T reduces the risk of CP, like it was studied in the Chinese population. The polymorphism was associated with modified risk of periodontitis among Caucasian populations, although a replication of the results in independent large analysis populations is necessary to give evidence to the observation. Similarly, it was suggested that T allele of MMP-9 -1562 gene polymorphisms might be associated with decreased susceptibility to severe CP in Turkish population [15].

It may be other polymorphisms, including genotype IL-6 -174 [22] and others cytokines that involved in common link in diabetes and CP pathogenesis.

### The same MMPs polymorphisms in cardiovascular diseases and chronic periodontitis

CVD are associated with the development of "parodontal syndrome" as the chronic generalized

periodontitis [2]. Efforts to test causality in the relationship between periodontitis and CVD are ongoing. Evidence to date is consistent with the notion that severe generalized periodontitis causes systemic inflammation and endothelial dysfunction. Periodontitis has effects that go beyond the oral cavity and its treatment and prevention may contribute to the prevention of atherosclerosis [1, 36, 46].

The -735T MMP-2 allele represent independent risk factor for thoracic aortic aneurysm in the Italian population in bicuspid aortic valve cases. The effects of these genotypes combined with hypertension and smoking in bicuspid aortic valve cases result in an increase in both the apoptosis ( $p = 0.0001$ ) and levels of MMP-9 ( $p = 0.001$ ) [12].

The data [15] suggested that MMP-2 C(-735)T polymorphism *are not associated* with susceptibility to severe CP in Turkish population.

This is currently best exemplified by the MMP3 gene 5A/6A polymorphism which has an effect on MMP3 expression and has been shown to be associated with coronary stenosis, myocardial infarction, coronary artery calcification, post-angioplasty coronary restenosis, carotid atherosclerosis, stroke, arterial stiffness, and blood pressure [50].

In meta-regression analyses, effect of the MMP3 gene 6A(-1612)5A polymorphism on coronary artery disease was ethnicity-specific ( $p=0.048$ ), and this effect was more prominent for myocardial infarction patients of East Asians [32].

MMP3 polymorphisms showed association with chronic periodontitis in the US population (for rs679620,  $p = 0.0003$ ; and rs650108,  $p = 0.002$ ) and in the Brazilian population (for rs639752,  $p = 0.005$ ) [28]. Earlier studies demonstrated that MMP-3 gene polymorphism 5A(-1612)6A may contribute to periodontal tissue destruction during periodontitis in Brazilian subjects [17].

The studies [8] showed that MMP-3-1171 6A allele are associated with decreased susceptibility to CP in Chinese population.

MMPs are associated with levels of periapical tissue destruction because of their role in bone resorption. It was hypothesized that polymorphisms in MMPs genes may contribute to an individual's increased susceptibility to apical tissue destruction in response to deep carious lesions. The studies [18] revealed that variations in MMP-2 (altered transmission of MMP-2 marker haplotypes ( $P = 0.000004$ )) and MMP-3 (rs639752 ( $P = 0.03$ ) and rs679620 ( $P = 0.004$ ) genotypes) are associated with periapical lesion formation in individuals with untreated deep carious lesions in US population.

The results [29] suggested that non-smoking Taiwanese with the MMP-8 -799 T allele were associated with the risks of both CP and aggressive periodontitis. No significant relationships between MMP-8 C(-799)T and C(-17)G polymorphisms and CP were found in a Czech population [25].

The same -799TT genotype significantly associated with an increase in serum MMP-8 concentrations ( $p=0.047$ ,  $0.025$ ). The -799C allele appeared protective against arterial disease in a Finnish population [38].

It is known that MMP-9 is involved in the pathogenesis of atherosclerosis, cardiomyopathia, aortic aneurysm, RA. The investigated MMP-9 promoter C(-1562)T and exon 6 A(R279Q)G polymorphisms influenced gene- and protein expression differently. None of the polymorphisms associated with the presence of

coronary artery disease, myocardial infarction or type 2 diabetes, whereas the variant allele of the R279Q polymorphism associated with hypertension (adjusted  $p=0.015$ ) in a Norwegian population [20].

The MMP-9 rs1056628CC genotype had a significantly increased risk for atherosclerotic cerebral infarction as compared with carries of the rs1056628 A allele (total  $\chi^2 = 12.041$ ,  $P = 0.002$ ) in a Chinese population [4].

It was shown that MMP-9 C(-1562)T (rs3918242), 90(CA)((14-24)) (rs2234681), Q(-279)R (rs17576) genotypes and haplotypes affect MMP-9 levels in obese children and adolescents, and suggested that genetic factors may modify relevant pathogenetic mechanisms involved in the development of cardiovascular complications associated with obesity in childhood [27]. It was found lower plasma MMP-9 concentrations in obese subjects carrying the CC or the QQ genotypes for the C-1562T and the Q279R polymorphisms, respectively, in obese children compared with children with the other genotypes, or with non-obese children with the same genotypes (all  $p<0.05$ ). Moreover, lower MMP-9 levels and lower MMP-9/TIMP-1 ratios (which reflect net MMP-9 activity) were in obese children carrying the H2 haplotype (which combines the C, H and Q alleles for the three polymorphisms, respectively) when compared with obese children carrying the other haplotypes, or with non-obese children carrying the same haplotype ( $p<0.05$ ).

It was suggested that the functional C(-1562)T polymorphism (rs3918242) located in promoter region of the MMP-9 gene contribute to pathogenetic mechanisms involved in the development of obesity in women [13].

The same -1562C/T polymorphism showed higher T allele frequencies in the patient group with coronary artery disease in an Indian population [23].

In bicuspid aortic valve cases, the MMP-9 -1562T allele represent independent risk factors for thoracic aortic aneurysm [12].

As mentioned above MMP-9 -1562T allele contributed to decreased risk of chronic periodontitis in a Chinese [30] and Turkish populations [15]. And CC genotype of this polymorphism in patients with CP was more frequent (51%) in Chinese population [9].

It was observed interactions between antihypertensive drugs and MMP-12 N(-122)S (rs652438) for coronary heart disease and composite cardiovascular disease in a US population [33].

#### **Same MMPs polymorphisms in rheumatoid arthritis and chronic periodontitis**

Rheumatoid arthritis and periodontitis are known to have common immunopathogenetic managers and often combined in one patient [35]. Studies [42] suggested that CP can save as a risk factor for RA. It was shown that the antibody response in periodontitis is predominantly directed to the uncitrullinated peptides of the RA autoantigens. It was proposed that this loss of tolerance could then lead to epitope spreading to citrullinated epitopes as the autoimmune response in periodontitis evolves into that of presymptomatic RA.

Polymorphisms in the loci of matrix metalloproteinase MMP-1 and -3 genes are associated with age at onset of RA in patients of Caucasian origin. The T allele at gene MMP-3 rs3025039 was associated with an increased risk of early onset (HR=1.25 (95% CI 1.0-1.58) for the risk over time; (HR=1.84 (95% CI 1.20-2.83)) for the risk of onset <40 years old. The AA genotype at rs495366 was also associated with an increased risk (HR=1.92 (95% CI



1.27-2.89)) over time; (HR=2.54 (95% CI 1.30-4.95) for onset <40 years old [11].

The MMP1 1G(-1607)2G polymorphism had significant difference between patients with osteoarthritis disease and controls regarding allele distributions, but not between patients with RA and controls, in an Egyptian population [48]. This polymorphism increases sensibility either for coronary artery disease or for CP in different populations, as mentioned [14, 21].

Haplotype of GCGC MMP-2 polymorphisms G(-1575)A, C(-1306)T, T(-790)G, C(-735)T was more frequent in RA patients (Pcorr = 0.016; OR = 0.09; CI 0.00-0.65), whereas GCTC haplotype was noted more frequently in control group (Pcorr = 0.017; OR = 1.8; CI 1.17-2.70) [34].

The haplotype 2G6A of genetic polymorphisms MMP-1 1G(-1607)2G and MMP-3 5A(-1171)6A, which carries the abnormal alleles, showed higher frequencies in the patients with RA and osteoarthritis than in controls (28%, 30% and 8%, respectively) in an Egyptian population (Medical Biochemistry Department, Faculty of Medicine, Zagazig University, Zagazig, Egypt) [48].

It was observed a relationship of Steinbrocker index with the MMP-13 A(-77)G polymorphism ( $p = 0.082$ ) in UK population with RA: patients of the AA genotype had higher score than patients of the AG or GG genotype ( $p = 0.005$ ), and the association remained significant after adjusting for age, sex, erythrocyte sedimentation rate, presence of erosive disease, Ritchie score, prednisolone therapy and years of diagnosis ( $P = 0.003$ ). It was also observed a relationship of Steinbrocker index with the MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-7 A(-181)G and MMP-12 A(-82)G polymorphisms ( $p = 0.082$ ,  $p = 0.037$  and  $p = 0.045$ ). No association was detected between the MMP-1 1G(-1607)2G and MMP-7 C(-153)T polymorphisms and either Steinbrocker index or Health Assessment Questionnaire score [47].

MMP-3 polymorphisms (rs679620, rs650108, rs639752, 5A(-1612)6A) were found in association with CP in US and Brazilian populations [17, 28].

Thus, it is possible that genes MMP-2 and MMP-3 polymorphisms (5A (-1612) 6A) may be a common risk factor for RA and CP.

### Conclusions

The review of literature allowed to detect that the most clinically significant polymorphisms are MMP-3 5A(-1612)6A, MMP-8 C(-799)T and MMP-9 C(-1562)T, which were found significantly more often among patients with cardiovascular disease, rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. Investigation of the prevalence of these genetic polymorphisms in Ukraine are important for the prediction of such disease, pharmacogenetic and disease course features.

Prevalence and significance of MMP polymorphisms have to be explored to determine the list of genotyping for prognosis and choice of chronic periodontitis treatment in the Ukrainian population.

### References

1. Grudyanov A.I. Terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy parodontita snizhaet risk razvitiya ishemicheskoy bolezni serdca i oslozhneniy pri sacharnom diabete [Elektronnyy resurs] / A.I. Grudyanov // Lechaschiy vrach.-2012.-№7.-Rezhim dotupa: <http://www.lvrach.ru/2012/07/15435484>.
2. Kaydashev I.P. Rol' NF $\kappa$ B v funkcionirovanii otdel'nykh tkaney, razvitiy i sintropii zabolevaniy osnovnykh sistem organizma / Igor' Petrovich Kaydashev // Zhurnal NAMN Ukraini.-2012.-T.18, № 2145.-C.186-198.

3. Terapevtichna stomatologiya. Tom 3. Zachvoryuvannya parodonta: [pidruch. dlya stud. visch.med. navch. zakl.] / Danilevskiy M.F., Borisenko A.V., Politun A.M. ta in.; pid red. A.V. Borisenka.-K.:Medizina, 2008.-S.143-146
4. A functional polymorphism at miR-491-5p binding site in the 3'-UTR of MMP-9 gene confers increased risk for atherosclerotic cerebral infarction in a Chinese population / M. Yuan, Q. Zhan, X. Duan et al. // Atherosclerosis.-2013.-Vol.226, N 2.-P.447-452.
5. Altered gene expression in leukocyte transendothelial migration and cell communication pathways in periodontitis-affected gingival tissues / D. Abe, T. Kubota, T. Morozumi et al. // J Periodontal Res.-2011.-Vol.46, N 3.-P.345-353.
6. Altered gene expression levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in periodontitis-affected gingival tissue / T. Kubota, M. Itagaki, C. Hoshino et al. // J Periodontol.-2008.-Vol.79, N 1.-P.166-173.
7. Analysis of the association of an MMP1 promoter polymorphism and transcript levels with chronic periodontitis and end-stage renal disease in a Brazilian population / S. M. Luczynski, C.M. de Souza, A.P. Braosi et al. // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 7.-P.954-963.
8. Association of matrix metalloproteinase (MMP)-1, 3, 9, interleukin (IL)-2, 8 and cyclooxygenase (COX)-2 gene polymorphisms with chronic periodontitis in a Chinese population / G. Li, Y. Yue, Y. Tian et al. // Cytokine.-2012.-Vol.60, N 2.-P.552-560.
9. Association of matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-3 and MMP-9) and cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and their proteins with chronic periodontitis / W.T. Loo, M. Wang, L.J. Jin et al. // Arch Oral Biol.-2011.-Vol.56, N 1.-P.1081-1090.
10. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince / C.E. Brinckerhoff, L.M. Matrisian // Nat Rev Mol Cell Biol.-2002.-Vol. 3.-P.207-214.
11. Chen Y., Matthey D.L. Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A(VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes / Y. Chen, D.L. Matthey // Clin Exp Rheumatol.-2012.-Vol.30, N 6.-P.894-898.
12. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve vs tricuspid aortic valve patients: clinical implications of a pilot study [Elektronnyy resurs] / C.R. Balistreri, C. Pisano, G. Candore et al. // Eur J Cardiothorac Surg.-2012.-Dec 17.-Doi: 10.1093/ejcts/ezs630.
13. Functional polymorphism located in MMP-9 gene promoter is strongly associated with obesity / V.L. Andrade, K.S. Fernandes, A.A. Bosco et al. // DNA Cell Biol.-2012.-Vol.31, N 6.-P.1054-1057.
14. Gene polymorphisms and antigen levels of matrix metalloproteinase-1 in type 2 diabetes mellitus coexisting with coronary heart disease / J. Drzewoski, A. Sliwińska, K. Przybyłowska et al. // Kardiol Pol.-2008.-Vol.66, N 10.-P.1042-1049.
15. Gene polymorphisms of matrix metalloproteinase-2, -9 and -12 in periodontal health and severe chronic periodontitis / A. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // Arch Oral Biol.-2008.-Vol.53, N 4.-P.337-345.
16. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus / Y. Wang, Y. Su, Y. Xu et al. // Biochem Biophys Res Commun.-2010.-Vol.391, N 1.-P.113-117.
17. Genetic polymorphisms in the MMP-1 and MMP-3 gene may contribute to chronic periodontitis in a Brazilian population / C.M. Astolfi, A.L. Shinohara, R.A. da Silva et al. // J Clin Periodontol.-2006.-Vol.33, N 10.-P.699-703.
18. Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response // R. Menezes-Silva, S. Khaliq, K. Deeley et al. // J Endod.-2012.-Vol.38, N 5.-P.604-607.
19. Genetic variation in the matrix metalloproteinase genes and diabetic nephropathy in type 1 diabetes / M. Kure, M.G. Pezzolesi, G.D. Poznik et al. // Mol Genet Metab.-2011.-Vol.103, N 1.-P.60-65.
20. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease / T.B. Opstad, A.A. Pettersen,

- T.W. Weiss et al. // Clin Chim Acta.-2012.-Vol.413, N 1-2.-P.113-120.
21. Genetic variations in the matrix metalloproteinase-1 promoter and risk of susceptibility and/or severity of chronic periodontitis in the Czech population / L.I. Hollá, M. Jurajda, A. Fassmann et al. // J Clin Periodontol.-2004.-Vol.31, N 8.-P.685-690.
  22. IL-6(-174) genotype associated with the extent of periodontal disease in type 1 diabetic subjects / T. Raunio, M. Knuutila, L. Hiltunen et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 1.-P.11-17.
  23. Influence of gelatinase B polymorphic variants and its serum levels in atherosclerosis / K.M. Spurthi, R.K. Galimudi, G. Srilatha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 8.-P.850-854.
  24. Involvement of calcium-sensing receptor in oxLDL-induced MMP-2 production in vascular smooth muscle cells via PI3K/Akt pathway / H.X. Li, F.J. Kong, S.Z. Bai, et al. // Mol Cell Biochem.-2012.-Vol.362, N 1-2.-P.115-22.
  25. Matrix metalloproteinase 8 (MMP8) gene polymorphisms in chronic periodontitis / L. Izakovicova Holla, B. Hrdlickova, J. Vokurka, A. Fassmann // Arch Oral Biol.-2012.-Vol.57, N 2.-P.188-196.
  26. Matrix metalloproteinase-2, -9, and -12 gene polymorphisms in generalized aggressive periodontitis / F. Gürkan, G. Emingil, B.H. Saygan et al. // J Periodontol.-2007.-Vol.78, N 12.-P.2338-2347.
  27. Matrix metalloproteinase-9 genetic variations affect MMP-9 levels in obese children / V.A. Belo, D.C. Souza-Costa, M.R. Luizson et al. // Int J Obes (Lond).-2012.-Vol.36, N 1.-P.69-75.
  28. MMP3 and TIMP1 variants contribute to chronic periodontitis and may be implicated in disease progression / A. Letra, R.M. Silva, R.J. Rylands et al. // J Clin Periodontol.-2012.-Vol.39, N 8.-P.707-716.
  29. MMP-8 -799 C>T genetic polymorphism is associated with the susceptibility to chronic and aggressive periodontitis in Taiwanese / Y.H. Chou, Y.P. Ho, Y.C. Lin et al. // J Clin Periodontol.-2011.-Vol.38, N 12.-P.1078-1084.
  30. MMP-9 -1562C>T contributes to periodontitis susceptibility / Y. Pan, D. Li, Q. Cai et al. // J Clin Periodontol.-2013.-Vol.40, N 2.-P.125-130.
  31. Multiple forms of gelatinases/type IV collagenases in saliva and gingival crevicular fluid of periodontitis patients / T. Ingman, T. Sorsa, O. Lindy et al. // J Clin Periodontol.-1994.-Vol.21.-P.26-31
  32. Niu W., Qi Y. Matrix metalloproteinase family gene polymorphisms and risk for coronary artery disease: systematic review and meta-analysis / W. Niu, Y. Qi // Heart.-2012.-Vol.98, N 20.-P.1483-1491.
  33. Pharmacogenetic associations of MMP9 and MMP12 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension [Електронний ресурс] / R.M. Tanner, A.I. Lynch, V.H. Brophy et al. // PLoS One.-2011;6(8):e23609.-Doi: 10.1371/journal.pone.0023609. Epub 2011 Aug 24.
  34. Polymorphism of gene promoter region for MMP-2 in rheumatoid arthritis / P. Nemes, M. Goldbergová, T. Swobodnik et al. // Vnitr Lek.- 2006.-Vol.52, N 4.-P.348-354.
  35. Predominant immunoreactivity of Porphyromonas gingivalis heat shock protein in autoimmune diseases / E. Jeong, J.Y. Lee, S.J. Kim, J. Choi // J Periodontal Res.-2012.-Vol.47, N 6.-P.811-816.
  36. Reeves J. Системные последствия состояния полости рта: сердечно-сосудистые заболевания [Електронний ресурс] / J. Reeves // Dental Tribune Russia.-2007.-№2.-Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/16156>.
  37. Secreted caveolin-1 enhances periodontal inflammation by targeting gingival fibroblasts / N. Takizawa, S. Sawada, N. Chosa et al. // Biomed Res.-2013.-Vol.34, N 1.-P.1-11.
  38. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease / P. Pradhan-Palikhe, P.J. Pussinen, P. Vikatmaa et al. // Innate Immun.-2012.-Vol.18, N 3.-P.511-517.
  39. State of the science: chronic periodontitis and systemic health / J. Otomo-Corgel, J.J. Pucher, M.P. Rethman, M.A. Reynolds // J Evid Based Dent Pract.-2012.-Vol.12(3 Suppl).-P.20-28.
  40. Strong and persistent microbial and inflammatory stimuli overcome the genetic predisposition to higher matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) expression: a mechanistic explanation for the lack of association of MMP1-1607 single-nucleotide polymorphism genotypes with MMP-1 expression in chronic periodontitis lesions / C.E. Repeke, A.P. Trombone, S.B.Jr. Ferreira et al. // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, N 9.-P.726-738.
  41. Teng Y.T., Sodek J., McCulloch C.A. Gingival crevicular fluid gelatinase and its relationship to periodontal disease in human subjects / Y.T.Teng, J. Sodek, C.A. McCulloch // J Periodontal Res.-1992.-Vol.27.-P.544-552.
  42. The autoantibody repertoire in periodontitis: a role in the induction of autoimmunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis? [Електронний ресурс] / P. de Pablo, T. Dietrich, I.L. Chapple et al.// Ann Rheum Dis.-2013.-Feb 23.-Doi:10.1136/annrheumdis-2012-202701.
  43. The gene expression profile in refractory periodontitis patients / D.M. Kim, M.F. Ramoni, M. Nevins, J.P. Fiorellini // J Periodontol.-2006.-Vol. 77, N 6.-P.1043-1050.
  44. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions / R.P. Iyer, N.L. Patterson, G.B. Fields, M.L. Lindsey // Am J Physiol Heart Circ Physiol.-2012.-Vol.303, N 8.-P.H919-H930.
  45. TNF-alpha promotes an odontoblastic phenotype in dental pulp cells / F.W. Paula-Silva, A. Ghosh, L.A. Silva, Y.L. Kapila // J Dent Res.-2009.-Vol.88, N 4.-P.339-344.
  46. Tonetti M.S. Periodontitis and risk for atherosclerosis: an update on intervention trials / M.S. Tonetti // J Clin Periodontol.-2009.-Vol.36, Suppl 10.-P.15-19.
  47. Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis / S. Ye, N. Patodi, K. Walker-Bone et al.// Int J Immunogenet.-2007.-Vol.34, N 2.P.81-85.
  48. Variation of matrix metalloproteinase 1 and 3 haplotypes and their serum levels in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis / S.H. Abd-Allah, S.M. Shalaby, H.F. Pasha et al. // Genet Test Mol Biomarkers.-2012.-Vol.16, N 1.-P.15-20.
  49. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ Res.-2003.-Vol. 92.-P.827-839.
  50. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome // Cardiovasc Res.-2006.-Vol.69, N 3.-P.636-645.

*Матеріал надійшов до редакції 18.03.2013 р.*