

## Роль матриксних металопротеїназ та поліморфізмів їх генів у розвитку ішемічної хвороби серця

О.С. Погорелова, В.Ю. Гарбузова, Л.Н. Приступа, Г.А. Фадєєва

Сумський державний університет; e-mail: o.s.pogorielova@gmail.com

*У роботі систематизовано інформацію про роль матриксних металопротеїназ (ММР), а саме ММР-3, -8, -9 у патогенезі атеросклерозу, дестабілізації атеросклеротичної бляшки, проаналізовано літературні дані (PubMed, ScienceDirect) щодо асоціації їх поліморфізмів (5A/6A, C<sup>-799</sup>→T, C<sup>-1562</sup>→T) із розвитком хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС) та гострого коронарного синдрому (ГКС) у представників різних популяцій. За результатами досліджень виявлено асоціацію T-алеля C<sup>-1562</sup>→T-поліморфізму гена ММР-9 із розвитком і прогресуванням атеросклерозу у представників китайської, іранської, французької, британської, індонезійської популяцій. Підтверджений зв'язок 5A/5A-генотипу 5A/6A-поліморфізму гена ММР-3 із тяжкістю перебігу та об'ємом атеросклеротичного ураження коронарних артерій у японців, кальцифікацією коронарних артерій у фінів-чоловіків старшого віку, 6A/5A- та 5A/5A-генотипу - із розвитком каротидного атеросклерозу і стабільних форм ІХС у представників російської й турецької популяцій. Доведена асоціація C<sup>-799</sup>→T-поліморфізму ММР-8 із розвитком ІХС у представників фінської та китайської популяцій. Показані актуальність, необхідність і перспектива їх вивчення як генетичної складової розвитку ІХС у представників української популяції.*

*Ключові слова:* ішемічна хвороба серця; гострий коронарний синдром; матриксні металопротеїнази; поліморфізм генів.

### ВСТУП

Останні статистичні дані свідчать про зниження летальності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у Західній, Північній та Південній Європі упродовж останніх 30 років. Але в країнах Центральної і Східної Європи ситуація протилежна - смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) зростає. Наприклад, якщо у Великій Британії рівень смертності від ІХС із 1994 до 2004 р. знизився на 42 % серед чоловіків і на 49 % - серед жінок молодших за 65 років, то в Україні він зріс на 19 % в обох популяціях. Порівняно з Францією в Україні смертність від ІХС серед чоловіків, молодших 65 років, вища у 14 разів, а серед жінок того ж віку - у 25 разів [1]. У структурі серцево-судинної смертності чільне місце займає гострий коронарний синдром (ГКС).

ГКС - це ускладнення ІХС, основою якого є тромбоз коронарних артерій різного ступеня, що формується над ділянкою розриву атеросклеротичної бляшки (АСБ) або пошкодження (ерозії) ендотелію [2]. В основі патогенезу цього мультифакторного захворювання лежить атеросклероз. Ініціюючу роль у розвитку останнього відіграє ушкодження ендотелію судин та його дисфункція. Внаслідок виникнення ендотеліальної дисфункції (ЕД) підвищується проникність ендотелію до ліпопротеїнів, збільшується його адгезивна здатність (посилюється синтез молекул адгезії: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1), збільшується синтез прокоагулянтних факторів, цитокінів, факторів росту, вазоактивних речовин, а знижується - антикоагулянтних факторів тощо. Надалі в інтимі артерій з'являються ліпідні плями і смужки в результаті накопичення в

ній окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Гладеньком'язові клітини (ГМК) під впливом окиснених ЛПНЩ змінюють свій фенотип (через зміни експресії відповідних генів) і мігрують із медії в інтиму, за дії факторів росту, що вивільнюються ендотеліоцитами, макрофагами, тромбоцитами, які, у свою чергу, проліферують там, поглинають ЛПНЩ і синтезують деякі позаклітинні компоненти сполучної тканини. Моноцити, що адгезуються до поверхні ендотеліоцитів, спочатку мігрують в інтиму артерій, проліферують там і диференціюються в макрофаги. Активовані макрофаги внаслідок зв'язування з певними рецепторами беруть участь у процесах запалення або перетворюються на пінисті клітини. Взаємодія окиснених ЛПНЩ із Toll-рецепторами макрофагів призводить до секреторної дегрануляції останніх і вивільнення в інтиму хемокинів, прозапальних цитокінів, протеолітичних ферментів, вільних радикалів і пероксидів. А взаємодія із Scavenger-рецепторами стимулює поглинання окиснених ЛПНЩ макрофагами і перетворення їх на пінисті клітини. Живі та загиблі пінисті клітини, кристали холестерину і солі кальцію складають некротичний центр АСБ. Фіброзну покритку останньої утворюють ГМК, пінисті клітини, макрофаги, а також позаклітинні компоненти сполучної тканини (колаген, еластин, протеоглікани) [3, 4]. Стоншення фіброзної покритки АСБ (менше ніж 65 мкм) і збільшення ліпідного ядра (більше ніж 30 % об'єму бляшки) є важливими факторами, що призводять до її розриву [5]. Стадія ускладненої АСБ характеризується стоншенням фіброзної покритки в результаті загибелі клітин, що її утворюють, механізмами апоптозу і некрозу як результату гідролізу позаклітинних компонентів сполучної тканини матриксними металопротеїназами (ММР), цистеїновими протеїназами, еластазами. У нормальній, незмінній, ділянці судинної стінки можна виявити лише ММР-2, а в макрофагах, що

входять до складу атероми, - ММР-1, -2, -7, -9, -12. ГМК під впливом інтерлейкіну  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) і фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) секретують ММР-1, -3 [3, 6].

Гідроліз структур покритки призводить до розриву АСБ. Унаслідок некрозу клітин у ній починають проростати судини (vasa vasorum), що збільшує надходження великої кількості лейкоцитів до ядра атероми. Останні вивільнюються як медіатори запалення, так і інші активні речовини, посилюючи процес атерогенезу. За дії на новоутворені судини тих самих пошкоджувальних факторів вони розриваються з утворенням геморагій, що дестабілізують АСБ. При цьому порушується цілісність ендотелію, вміст некротичного центру виходить у кров, а на місці утвореного дефекту починаються адгезія та агрегація тромбоцитів, що призводить до утворення тромбу, оклюзії коронарної судини і розвитку ГКС. У зоні інфаркту гинуть як кардіоміоцити, так і компоненти екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), утвореного колагенами I, III, IV типів, фібронектином, мірозином, глікозаміногліканами, еластинами [7]. Синтез колагену здійснюється фібробластами, що активуються за допомогою ангіотензину I і II та тканинного фактора росту  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), який, у свою чергу, секретується активованими макрофагами. Нейтрофіли, що проникають у вогнище, є джерелом плазміногену, який трансформується в плазмін. Останній активує латентні ММР та пригнічує активність ТІМР (тканинного інгібітора металопротеїназ) [8]. За дії ММР відбувається розпад компонентів ЕЦМ, що загинули. Частина макрофагів у зоні ушкодження починає виробляти ангіотензиноген та ангіотензинперетворюючий фермент. Ангіотензин II, що при цьому утворюється, стимулює експресію ТФР- $\beta$ , який активує фібробласти і знижує активність нейтрофілів. Таким чином, пригнічується ММР та активується синтез нової колагенової сітки. Синтез колагену відновлюється повністю вже через 2 дні після інфаркту міокарда

(ІМ), активність ММР - на 7-му добу. ММР регулюють кількість синтезованого колагену для попередження надмірного фіброзу. Також серед процесів еволюції АСБ слід відзначити кальцифікацію, що відбувається в її некротичному ядрі. Утворення та ріст кристалів гідроксиапатиту, що призводить до звапніння атеросклеротично змінених судин, є несприятливою прогностичною ознакою, яка підвищує ризик розвитку ІМ [4].

ММР - це сімейство ензимів, найбільш поширене в організмі людини, представлене цистеїновими, сериновими, аспартильними і металозалежними протеїназами. Вони належать до  $Zn^{2+}$ - і  $Ca^{2+}$ -залежних ендopeптидаз, що беруть участь у ремоделюванні сполучної тканини через руйнування її органічних компонентів за фізіологічних значень рН. Свою назву ММР одержали через здатність специфічно гідролізувати основні білки міжклітинного матриксу. Вони відіграють основну роль в обміні білків сполучної тканини, беруть участь у багатьох фізіологічних (ембріональному розвитку, морфогенезі, міграції, адгезії, ангиогенезі, запаленні, інволюції та ремоделюванні тканин) та патологічних (серцево-судинних, бронхолегеневих захворюваннях, артритах, злоякісному рості тощо) процесах. Також вони здатні моделювати активність факторів росту, цитокінів та їх рецепторів. Ферменти з групи ММР (ММР-2, -3, -9) впливають на проникність судинної стінки та ангиогенез, регулюючи катаболізм компонентів позаклітинного матриксу і клітинно-матриксні взаємодії [8, 9].

За типом субстрату, на який вони діють, усі ММР секреторного типу поділяють на колагенази (ММР-1, -8, -13), желатинази (ММР-2, -9, -14), стромелізини (ММР-3, -10, -15) та матрилізини (ММР-7). До ММР, пов'язаних із клітинними мембранами, належать ММР-14, -15, -16, -17. До некла-сифікованих протеїназ відносять ММР-7, -12, -19, -20. Всім металопро-теїназам властива відносна субстратна специфічність: пред-

ставники підсімейства колагеназ в основному відповідають за деградацію колагену I, II і III типів; желатинази і стромелізини розщеплюють колаген IV і V типів, еластин, фібронектин, ламінін, желатин. Субстратами для ММР можуть також бути нематричні компоненти: плазміноген, фібрин, фібронектин, казеїн, соg-протеїн, попередники цитокінів. ММР-8, -12, -13, -14 активують фактор згортання XII, ММР-1, -2, -3, -9 - IL-1 $\beta$  [10, 11].

Основна біологічна функція ММР полягає у видаленні компонентів позаклітинного матриксу. Вони регулюють дію ростових факторів [12]. ММР-2, -3, -7, -9 сприяють активації ТФР- $\beta$ , який є хемоатрактантом для моноцитів, через вивільнення його з матриксу [13]. Їх роль також полягає у полегшенні внутрішньотканинного руху різних клітин, сприянні міграції нейтрофілів у зону запалення тощо.

ММР-9 продукується ендотеліальними клітинами, макрофагами, Т-лімфоцитами, фібробластиами, хондроцитами. Неактивний профермент ММР-9 активується за участю системи активатор плазміногену/плазмін. Вона розщеплює колагени I, IV, V, VII, X, XI типів, еластин, декорин, фібрилін, желатин, субстанцію-Р, амілоїдний пептид-b, фібронектин, остеонектин, плазміноген, активує деякі фактори росту (pro-TGF- $\beta$  і pro-TGF- $\alpha$ ). Регуляція активності ММР-9 здійснюється різними цитокінами (IL-1, IL-8), факторами росту та остеопонтином [10, 11].

Відомо, що експресія ММР-9 підвищена у тканинах, де відбувається процес ремоделювання та ангиогенезу: в судинах при ГКС [14 - 16], у паренхімі легень та бронхах при емфіземі легень [17-20], артритах [21], діабетичній ангиопатії [22], а також у тканинах пухлин, що прогресують [22, 23]. Високий вміст ММР-9 є предиктором серцево-судинної летальності [24, 25] разом із С-реактивним білком (СРБ), IL-6 - маркером нестабільного перебігу ІХС [16]. Доведено прямий кореляційний зв'язок плазмової

концентрації MMP-9 і тяжкістю перебігу ІХС, а саме у хворих із ГКС він вищий, ніж у пацієнтів із стабільною стенокардією [26]. Продемонстроване його прямо пропорційне підвищення при збільшенні обсягу ураженого міокарда (вищий у групі хворих на ІМ із підйомом сегмента ST) [14].

MMP-3 синтезується різними видами клітин: фібробластами, ендотеліальними клітинами, макрофагами, остеобластами. Її експресія посилюється при активації індукторами: прозапальними цитокінами (IL-1 і ФНП- $\alpha$ ), факторами росту, факторами онкогенної трансформації [27]. MMP-3 секретується у вигляді проферменту, який стимулює активацію плазміногену. Субстратами для неї є колагени III, IV, V і X, желатин, агрекан, фібронектин, ламінін, еластин, казеїн, речовина P, IL-1 $\beta$ , сироватковий амілоїд A, IGFBP-3, MMP-1, -7, -8, -9 і -13. MMP-3 сприяє синтезу ТФР- $\beta$ , який є хемоатрактантом для моноцитів, вивільняючи його з матриксу. Показано, що нікотин може індукувати синтез MMP ГМК [17]. Вивчали участь цього ензиму в розвитку ГКС [28-30], причому Wu та співавт. [31] показали, що вміст MMP-3 більший, ніж СРП і MMP-2, MMP-9, може бути незалежним предиктором кардіоваскулярних подій у пацієнтів із ІХС. Не всі дослідження це підтверджують: Печерина та співавт. [25] не виявили змін вмісту MMP-3 у хворих на ІМ із підйомом сегмента ST на 1-шу, 12-ту доби.

MMP-8 (колагеназі-2) належить важлива роль у протеолітичній деградації і ремоделюванні компонентів ЕМЦ при фізіологічних і патологічних станах (тканинне відновлення, ангиогенез, пухлинна клітинна інвазія і метастазування). Їй властива протеолітична активність щодо колагену I типу, таких нематричних протеїнів, як: ангіотензин-I, субстанція P, фібронектин, хрящовий агрекан, серпин. Впливаючи на біоактивні нематричні молекули, вона може модифікувати імунну відповідь і брати участь у захисних протизапальних процесах [32 -

37]. У дослідженнях *in vitro* [38] було показано, що ендотеліальні клітини, макрофаги, ГМК у ділянці атеросклеротичних уражень експресують MMP-8 після стимулювання прозапальними цитокінами: IL-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , CD40, її експресія зростає в разі швидкого прогресування ушкодження. Сироватковий вміст MMP-8 асоційований із наявністю атеросклерозу [39, 40], розвитком нестабільності АСБ [41, 42], ГКС [43] та із несприятливим серцево-судинним прогнозом [44]. Виявлено, що в MMP-8-нокаутованих мишей знижені вміст ангіотензину-II, концентрація та експресія молекул адгезії судинного ендотелію I типу, кількість лейкоцитів у стінці судин, і нижчий рівень артеріального тиску [45]. Спостерігався сильний зв'язок вмісту MMP-8 і тканинного інгібітора MMP 1 типу (TIMP-1) із таким фібриногену, СРБ, лейкоцитів у пацієнтів із ГКС [46].

За фізіологічних умов активність MMP регулюється специфічними TIMP, які здатні інтегруватися в активні домени pro-MMP та утворювати комплекс у співвідношенні 1:1, пригнічуючий таким чином. Нині ідентифіковано чотири форми TIMP, що відрізняються будовою й інгібіторними властивостями [47]. TIMP-1 утворює поєднаний комплекс з усіма активними MMP, за винятком деяких MMP мембранного типу (MT-MMP). Найбільшу афінність TIMP-1 відзначено до інтерстиціальних колагеназ (MMP-1, -8, -13, -18), стромелізіну (MMP-3) і желатиназ A та B (MMP-2, -9 відповідно). TIMP-1 накопичується в ядрах фібробластів і бере участь у процесах клітинного росту. TIMP-2 має унікальну властивість специфічно активувати MMP-2, одночасно інгібуючи більшість MT-MMP. TIMP-3 переважно інгібує MMP-1, -2, -3, -9. На відміну від TIMP-1, TIMP-2, які існують у розчинній формі і можуть проявляти активність не лише в місцях секреції, а й у більш віддалених зонах, TIMP-3 властива висока афінність до компонентів матриксу і вона проявляє інгібіторну активність

переважно в місцях зв'язування. TIMP-4, як і інші TIMP, інгібує всі MMP, але більшою мірою желатиназу А (MMP-2), зв'язуючись із С-термінальною гілкою її активної та латентної форм. Видалення TIMP із цього комплексу спричиняє активацію MMP.

Опубліковано праці, присвячені вивченню комплексу MMP-9/TIMP-1 при ІХС, які свідчать, що зростання їх співвідношення відбувається у хворих на нестабільну стенокардію та при збільшенні класу стабільної стенокардії [39, 41, 48], а зменшення - у хворих на гіпертонічну хворобу, що свідчить про ремоделювання лівого шлуночка (його ексцентричну або концентричну гіпертрофію). Збільшення вмісту TIMP-1 асоціюється з несприятливими типами ремоделювання лівого шлуночка, а значення більше за 1 200 нг/мл є предиктором розвитку ХСН [49]. Для дослідження генетичної складової атеросклерозу нині проведено низку досліджень із визначення впливу деяких поліморфізмів генів різних MMP на рівень їх експресії або активності, що зумовлює схильність до прогресування атеросклерозу, розвитку ускладнень, чутливості до лікування.

### Поліморфізм MMP-9

Ген, що кодує синтез MMP-9, розміщений у 20q11.2-q13.1-хромосомі. Відомо декілька поліморфізмів MMP-9, причетних до розвитку ССЗ. С<sup>-1562</sup>→Т-поліморфізм розміщений у промоторній ділянці гена і характеризується заміною цитозину на тимідин, унаслідок цього порушується сайт зв'язування з ядерними білками [50]. Він має алельспецифічний ефект на транскрипцію гена MMP-9.

Zhang і співавт. у 1999 р. повідомили, що С<sup>-1562</sup>→Т-алель характеризується вищою промоторною активністю [50]. Серед пацієнтів із ураженням трьох судин 26 % мали Т-алель (С/Т-, Т/Т-генотип) і лише 13 % - С/С-генотип. Згодом дані стали суперечливими: Morgan і Cho [51, 52] підтвердили зв'язок цього поліморфізму з ІХС у білих європейців і східних азіатів відповідно, Haberbosch,

Alr [53, 54] спростували його у німецькій і турецькій популяціях. Була виявлена асоціація С<sup>-1562</sup>→Т-алеля з раннім проявом ІХС. Також продемонстровано, що такі пацієнти мали вищу активність MMP-9, вищий вміст ХС-ЛПНЩ і гомоцистеїну порівняно з тими, у кого симптоми ІХС з'явилися у віці, понад 55 років [55]. Дані інших досліджень серед представників різних популяцій наведено в табл. 1.

### Поліморфізм MMP-3

Ген, що кодує синтез MMP-3, розміщений у 11q23-хромосомі. У 1995 р. Ye уперше описав промоторний поліморфізм гена MMP-3, який характеризується інсерцією аденозину в позиції -1171(5А/6А), і встановив, що промотор гена MMP-3 розміщений на 5-му і 6-му алелях. У 2003 р. Veuzade та співавт. на 1 240 європейцях білої раси вивчали шість різних поліморфізмів MMP-3: (Т<sup>-1986</sup>→С, -1612 5А/6А, А<sup>-1346</sup>→С, А<sup>-709</sup>→С, G<sup>-376</sup>→С та А<sup>+802</sup>→G), але лише 5А/6А був асоційований із розвитком ІХС [61, 62]. Під час досліджень *in vitro* на фібробластах і клітинах судинного епітелію було показано, що 5А-алель гена має вищу (майже вдвічі) активність, ніж 6А-алель.

Надалі інші дослідники вивчали роль 5А/6А-поліморфізму промотору гена MMP-3 як важливого генетичного фактора ризику раннього ІМ [28], стабільної ІХС [28, 61, 63 - 65], каротидного атеросклерозу [66], рестенозу стента після перкутанних коронарних втручань (табл. 2.).

Аналіз одержаних даних [74, 75] виявив, що особи із 6А-алелем мали нижчу експресію MMP-3, ніж ті, у яких був 5А-алель [50], більші розміри атероми і навіть частіший рестеноз після ангіопластики. 6А-алель асоційований зі зниженням експресії MMP-3 і прискореним розвитком атеросклерозу через підвищення вмісту колагену в позаклітинному матриксі артерій. 6А/6А-генотип пов'язують з наявністю хронічної ІХС, більшим обсягом атеросклеротичного ураження коронарних

Таблиця 1. C<sup>-1562</sup>→T-поліморфізм MMP-9 у представників різних популяцій

Пацієнти, популяція	Дані	Автори, рік
Європейці з ІМ (n=584) та особи з ангиографічно інтактними судинами (n=645)	Лише представники французької популяції (374 особи) із Т-алелем мали вищий ризик розвитку значного ураження коронарних судин	B. Zhang, 1999 [50]
Пацієнти німецької національності (n=1 127)	Не виявлено асоціації із серцево-судинною смертністю	S. Blankenberg, 2003 [24]
Пацієнти німецької популяції (n=1 127)	Вміст MMP-9 був вищим у осіб із Т-алелем, але не виявлено зв'язку C <sup>-1562</sup> →T-поліморфізму із серцево-судинною смертністю та нефатальним ІМ	W. Haberbosch, 2005 [54]
Пацієнти-британці білої раси (n=1 520)	Частота С/Т- і Т/Т-генотипу була вищою в групі пацієнтів із стенозом коронарних артерій. В осіб, які мали Т-алель, ризик розвитку стенозу коронарних артерій був у 1,5 раза вищий, ніж за наявності С-алеля	T. M. Morgan, 2007 [56]
Пацієнти турецької популяції з ангиографічно доведеною ІХС (n=146) і здорові особи (n=122)	Не виявлено асоціації цього поліморфізму з ІХС	E. Alp, 2009 [53]
Хворі із ІХС іранської популяції (n=145), особи групи контролю (n=157)	Виявлено, що цей поліморфізм відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу, але ефект не впливає на кількість уражених артерій	S. Fallah, 2010 [57]
Пацієнти китайської популяції з ангиографічно доведеною ІХС (n=361) і пацієнти контрольної групи (n=432)	Виявлена асоціація С/Т- та Т/Т-генотипу із розвитком ГКС. Не виявлено асоціації з кількістю уражених судин	L. Wang, 2013 [58]
Дані 18 відповідних досліджень	Результати різні залежно від етнічної належності: виявлена асоціація поліморфізму в східних азіатів, але вона відсутня у представників білої раси	L. Wang, 2011 [58]
Пацієнти-жителі Індонезії (n=70)	Вміст MMP-9 у сироватці крові пацієнтів із ГКС із підйомом сегмента ST вищий, ніж без підйому сегмента ST. У цій категорії пацієнтів є асоціація Т-алеля з розвитком ГКС із підйомом сегмента ST	B. Y. Setianto, 2012 [59]
Пацієнти норвезької популяції з ангиографічно верифікованою ІХС (n=1001), і особи групи контролю (n=204)	Особі із Т-алелем мали нижчий вміст мРНК, вищий - MMP-9, але не виявлено асоціації з ІХС	T. B. Opstad, 2012 [48]
Пацієнти іранської популяції (n=123)	При наявності Т-алеля ризик раннього початку ІХС був у 3,7 раза вищий, ніж в осіб із С/С-генотипом	M. Saedi, 2012 [55]
Хворі на ІХС (n = 12776) і здорові особи (n=6 371) азіатської популяції	Не виявлено асоціації із ССЗ за результатами, але при їх стратифікації за етнічною належністю цей поліморфізм може знижувати чутливість до ІХС в азіатів	Feng-Xiang Zhang, 2014 [60]
Пацієнти іранської популяції з ангиографічно підтвердженим стенозом коронарних артерій (n =100), здорових осіб (n =100)	Виявлена асоціація Т-алеля з ураженням трьох коронарних артерій і вищим рівнем експресії MMP-9	K. Mahmoodi, 2017 [15]

Таблиця 2. 5A/6A-поліморфізм MMP-3 у представників різних популяцій

Пацієнти, популяція	Дані	Автори, рік
Чоловіки-британці, які брали участь у Lipid Coronary Angiography Trial (n=2743)	Виявлена асоціація поліморфізму гена MMP-3 та ІХС, причому особи із 6A-алелем мали вищий ризик швидкого прогресування ІХС (стенозу після АКШ). Куріння збільшує ризик розвитку ІХС у 3,8 раза при наявності 5A/5A-генотипу серед здорових чоловіків	S. E. Humphries, 2002 [64]
Чоловіки фінської популяції (n=300)	Чоловіки старші ніж 53 роки, із 5A/5A- та 5A/6A-генотипами мали більший об'єм кальцифікації коронарних артерій порівняно з особами із 6A/6A-генотипом	P. J. Pollanen, 2002 [67]
Японці, хворі на ІМ, (2 003 чоловіки і 816 жінок) і особи контрольної групи (1 306 чоловіків і 936 жінок)	6A-алель асоційований із ризиком ГКС у жінок	Y. Yamada, 2003 [68]
Хворі на ІМ, що стався у віці до 45 років, жителі Тайваню (n=150), пацієнти контрольної групи (n=150)	5A-алель у пацієнтів, які не курять, збільшує ризик розвитку раннього ІМ, а куріння в поєднанні з наявністю 5A-алеля підвищує ризик розвитку ІМ у 10 разів	P. Y. Liu, 2003 [69]
Пацієнти з ІХС (n=137) та особи групи контролю (n=106)	Виявлена асоціація лише між вмістом MMP-3 та розвитком ГКС. Але немає зв'язку цього поліморфізму з обсягом ураження КА і тяжкістю перебігу ГКС	B. Gao, 2004 [70]
Пацієнти японської популяції з ГКС (n=650), в яких він виник уперше в житті	Пацієнти із 5A/5A-генотипом в промоторній ділянці MMP-3 мали більший за об'ємом і тяжкістю ступінь ураження коронарних судин порівняно з тими, які мали 5A/6A- або 6A/6A-генотип. У пацієнтів із ГКС превалує 5A/6A- і 5A/5A-генотип	P. Y. Liu, 2006 [28]
Представники бразильської популяції (n=183)	Виявлена асоціація поліморфізму гена MMP-3 та ІХС, значна різниця щодо тяжкості перебігу ІХС у пацієнтів із 6A/6A-генотипом порівняно з тими, що мали 5A/6A- та 5A/5A-генотип	Vanessa L. N. Dalepiane, 2007 [71]
Російське населення Республіки Карелі (n=284)	Виявлена асоціація каротидного атеросклерозу з гомозиготним генотипом 5A/5A у чоловіків	E. B. Маздорова, 2010 [72]
Пацієнти-жителі Росії (n=136)	Наявність 5A-алеля і 5A/5A-генотипу є фактором ризику тяжкого перебігу ХСН	A. Т. Тепляков, 2015 [49]
Особі турецької популяції з ангіографічно інтактними судинами (n=200) і особи з ангіографічно верифікованим коронарним атеросклерозом (n=200)	У жінок з ІХС переважав генотип 6A/5A порівняно з контрольною групою. У чоловіків, хворих на ІХС, переважав 6A/5A- та 5A/5A-генотип. У курців, хворих на ІХС, - генотип 6A/5A. ІХС при поєднанні з гіпертензією асоціювалася з 6A/5A- та 5A/5A-генотипом	O. Beton, 2016 [73]

судин [63, 65]. 5А-алель був асоційований із розривом АСБ або значною кальцифікацією коронарних судин [67]. Terashima, Liu та співавт. [69, 76] у представників японської популяції виявили, що 5А-алель ММР-3 підвищує ризик розвитку ІМ. На їх думку він є ознакою високої транскрипційної активності ММР-3, що можливо й є фактором, який активує процес апоптозу та прискорює деградацію компонентів ЕЦМ. Далі ці механізми призводять до раптового розриву і тромбозу - основних патогенетичних механізмів ГКС [30]. Мультифакторний регресивний логістичний аналіз показав, що 5А-алель і висока концентрація ММР-3 ( $\geq 20$  нг/мл) є незалежним фактором ризику ІМ у представників китайської, турецької популяцій та жителів Швеції [28, 29, 73].

Була виявлена різниця у тяжкості перебігу ІХС у хворих із різним генотипом, але вона не підтвердилася після мультіваріативного аналізу [71]. Був зроблений висновок, що цей поліморфізм не може бути незалежним фактором ризику розвитку ІХС в осіб бразильської європейської популяції.

У декількох дослідженнях наведені дані, що підтверджують зв'язок куріння, поліморфізму ММР-3 з розвитком ІХС [28, 64, 69]. Так, 5А/6А-поліморфізм у поєднанні з

курінням є фактором ризику розвитку ІМ: курці-носії 5А/6А-генотипу мають у 20 разів більший ризик розвитку ІМ, ніж носії 6А/6А-генотипу, які не курять.

### Поліморфізм ММР-8

Ген ММР-8, що кодує синтез білка, локалізований у 11q21-q22-хромосомі. Доведено, що функціонально значущими, тобто такими, які впливають на транскрипцію гена, змінюючи промоторну активність і рівень експресії гена, є деякі поліморфізми промоторної ділянки ММР-8: С<sup>-799</sup>→Т, С<sup>+17</sup>→G, А<sup>-381</sup>→G. Найбільш клінічно важливим є поліморфізм С<sup>-799</sup>→Т ММР-8. Але дані про його роль в осіб різних популяцій нині суперечливі. Під час порівняння вмісту ММР-8 у загальній фінській популяції (здорові особи та пацієнти із захворюваннями ССС) виявлено, що він є більшим у здорових осіб із ТТ-генотипом. Але серед хворих на ССЗ такої асоціації немає, оскільки вони мають високий рівень запалення [77, 81].

### ВИСНОВКИ

Таким чином, ММР-3, -8, -9 відіграють важливу роль у розвитку, прогресуванні та дестабілізації АСБ через їх безпосередню

Таблиця 3. С<sup>-799</sup>→Т-поліморфізм ММР-8 у представників різних популяцій

Пацієнти, популяція	Дані	Автори, рік
Особі сербської популяції: здорові (n=277) і пацієнти із каротидним атеросклерозом (n=489)	С <sup>-799</sup> →Т-поліморфізм не впливав на розвиток атеросклерозу. Мав значення гаплотип G-381 T-799, асоційований із високою експресією ММР-8 і більшою площею атеросклеротичного ураження	Т. Djurić, 2011 [78]
Пацієнти із гострим ІМ китайської популяції (n=451)	Вміст ММР-8 у крові осіб із ТТ-генотипом вищий, ніж із СС-генотипом. Наявність Т-алеля може бути предиктором розвитку нестабільності АСБ	Z. Yi, 2012 [79]
Фінська популяція	Показана протективна роль С-алеля при розвитку захворювань артерій	P. Pradhan-Palikhe, 2012 [77]
Пацієнти з розширюючою аневризмою аорти (n=154) та здорові особи (n=148)	Особі із Т-алелем С <sup>-799</sup> →Т-поліморфізму мають ризик розвитку розширюючої аневризми аорти	Y. Li, 2014 [79]



участь у протеолітичній деградації й ремодельованні компонентів ЕМЦ. Аналіз літературних джерел засвідчив неоднозначну роль 5A/6A-, C<sup>-799</sup>→T-, C<sup>-1562</sup>→T-поліморфізмів генів цих MMP у розвитку ІХС у представників різних популяцій. Так, виявлений зв'язок T-алеля за C<sup>-1562</sup>→T-поліморфізмом гена MMP-9 із розвитком та прогресуванням атеросклерозу у представників китайської, іранської, французької, британської, індонезійської популяцій. Продемонстрована асоціація 5A/5A-генотипу за 5A/6A-поліморфізмом гена MMP-3 з тяжкістю перебігу та обсягом атеросклеротичного ураження коронарних артерій в японців, представників російської й турецької популяцій. Показано, що C<sup>-799</sup>→T-поліморфізм гена MMP-8 асоційований із розвитком ІХС у представників фінської та китайської популяцій. Вивчення ролі цих поліморфізмів у представників української популяції є перспективою подальшого дослідження.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**О. С. Погорелова, В. Ю. Гарбузова,  
Л. Н. Приступа, Г. А. Фадеева**

### **РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ПОЛИМОРФИЗМОВ ИХ ГЕНОВ В РАЗВИТИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

В работе систематизирована информация о роли матриксных металлопротеиназ (ММР), а именно MMP-3, -8, -9 в патогенезе атеросклероза, дестабилизации атеросклеротической бляшки, проанализированы литературные данные (PubMed, ScienceDirect) об ассоциации их полиморфизмов (5A/6A, C<sup>-799</sup>→T, C<sup>-1562</sup>→T) с развитием хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) и острого коронарного синдрома у представителей различных популяций. Результаты исследований выявили

ассоциацию T-алеля C<sup>-1562</sup>→T-полиморфизма гена MMP-9 с развитием и прогрессированием атеросклероза у представителей китайской, иранской, французской, британской, индонезийской популяций. Подтверждена связь 5A/5A-генотипа 5A/6A-полиморфизма гена MMP-3 с тяжестью течения и объемом атеросклеротического поражения коронарных артерий у японцев, кальцификацией коронарных артерий у финов-мужчин старшего возраста, 6A/5A- та 5A/5A-генотипов - с развитием каротидного атеросклероза и стабильных форм ИБС у представителей российской и турецькой популяций. Доказана ассоциация C<sup>-799</sup>→T-полиморфизма MMP-8 с развитием ИБС у представителей финской и китайской популяций. Показаны актуальность, необходимость и перспектива их изучения как генетической составляющей развития ИБС у представителей украинской популяции. Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; матриксные металлопротеиназы; полиморфизм генов.

**O. Pogorielova, V. Garbuzova, L. Prystupa,  
A. Fadeeva**

### **THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND POLYMORPHISMS OF THEIR GENES IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE**

The aim of our work was the systematization of information on the role of MMP-3, -8, -9 in the pathogenesis of atherosclerosis, atherosclerotic plaque destabilization and analysis of currently available sources (PubMed, ScienceDirect) on the association of polymorphisms (5A/6A, C<sup>-799</sup>→T, C<sup>-1562</sup>→T) with the development of chronic coronary artery disease (CAD) and acute coronary syndrome (ACS) in representatives of different populations. The results of our studies revealed the association of the T-allele C<sup>-1562</sup>→T-polymorphism of MMP-9 gene with development and progression of atherosclerosis in Chinese, Iranian, French, British, and Indonesian populations. The literature data confirmed the association of the 5A/5A-genotype of the 5A/6A-polymorphism of MMP-3 gene with the severity and volume of atherosclerotic lesion of the coronary arteries in Japanese population, the coronary artery calcification in older male Finns, and the association of 6A/5A and 5A/5A-genotypes with development of carotid atherosclerosis and stable forms of IHD in representatives of Russian and Turkish populations. The association of C<sup>-799</sup>→T of MMP-8 polymorphism with the development of IHD in representatives of the Finnish and Chinese populations was proved. The actuality, necessity and perspective of the study as a genetic component of IHD development in representatives of Ukrainian population are shown.

Key words: coronary artery disease; acute coronary syndrome; matrix metalloproteinases; gene polymorphism.

*Sumy State University*

## REFERENCES

- Allender S, Scarborough P, Peto V, Rayner M. British Heart Foundation Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford; Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A.; Health Economic Research Group, Department of Public Health, University of Oxford. European cardiovascular disease statistics 2008. <http://www.heartstats.org>.
- Akasaka T, Kubo T, Mizukoshi M. Pathophysiology of acute coronary syndrome assessed by optical coherence tomography. *J Cardiol*. 2010;56(1):8-14.
- Aldons J. Lysis Atherosclerosis. *Nature*. 2000; 407:233-41.
- Ataman OV. Pathological Physiology. V. 2. Pathophysiology of organs and systems. Kyiv: Naukova Dumka: 2016.167-78. [Ukrainian].
- Vacek TP, Rehman S, Neamtu D. et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:173-83.
- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis. The good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. 2002;90:251-62.
- Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res*. 2006;69(3):625-35.
- Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation Res*. 2003;2: 827-39.
- Turna AA, Toguzova RT. MMPs and cardio-vascular diseases. *Arter Hyperten*. 2009;15(5):532-38. [Russian].
- Sbardella D, Fasciglione GF, Gioia M. et al. Human matrix metalloproteinases: An ubiquitous class of enzymes involved in several pathological processes. *Mol Aspects Med*. 2012;33:119-208.
- Markelova EV, Zdor VV, Romanchuk AL, Byrko ON. 2016. MMPs and their relation with cytokine system - diagnostic and prognostic potential. *Imm Alleg Infect*. 2016;(2):11-22. [ Russian].
- Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol*. 2001;17:463-516.
- Rumiantceva AV, Zhyhulyna VV. MMPs and their role in parodontitis development. *Act Quest Human Natur Sci*. 2014;(8):321-7. [Russian].
- Hamed GM, Fattah MF. Clinical Relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(8):705-11.
- Mahmoodi K, Kamali K, Karami E. et al. Plasma concentration, genetic variation, and gene expression levels of matrix metalloproteinase 9 in Iranian patients with coronary artery disease. *J Res Med Sci*.2017;22:8.
- Shu J, Ren N, Du J-B, Zha M. Increased levels of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-9 are of cardiac origin in acute coronary syndrome. *Scand Cardiovasc J*. 2007;41:149-54.
- Atkinson JJ, Lutey BA, Suzuki Y. et al. The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke-induced emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):876-84.
- Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64:47-55.
- Basanets AV, Dolinshuk LV, Andrushchenko TA. The association of promoter gene matrix metalloproteinase-9 polymorphism C-1562->T with the risk of chronic obstructive pulmonary disease in miners. *Fiziol Zh*. 2014;60(6):16-21. [Ukrainian].
- Ilumets Ilumets H, Ryttilä PH, Sovijärvi AR. et al. Transient elevation of neutrophil proteinases in induced sputum during COPD exacerbation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(7):618-23.
- Rogowicz A, Zozulinska D, Wierusz-Wysocka B. Role of matrix metalloproteinases in the development of vascular complications of diabetes mellitus - clinical implications. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(3):43-8.
- Ziablitsev SV, Korobova AV, Petrenko OV, Serduk VN, Mogilevsky SU. Role of matrix metalloproteinase 9 and its tissue inhibitor 1 in development and prognosis of diabetic retinopathy *Fiziol Zh*. 2016;62(5):37-44. [Ukrainian].
- Wu Q-W, Yang Q-M, Huang Y-F et al. Expression and Clinical Significance of Matrix Metalloproteinase-9 in Lymphatic Invasiveness and Metastasis of Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2004;9(5):97804.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 07:1579-85.
- Pecherina TV, Gruzdeva OV, Kashtalov VV, Barbarash OL. Role of MMPs in prognostic assessment in patients with STEMI myocardial infarction in hospital period. *Cardiology*. 2013;(6):18-24. [Russian].
- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A. et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2006;97(2):175-80.
- Lesnichenko IF, Gritcaev SV, Kapustin SI. MMP: characteristics and role during the leucogenesis and prognostic meanings. *Quest Oncol*. 2011;57(3):286-94 [Russian].
- Liu P-Y. Genotype-Phenotype Association of Matrix Metalloproteinase-3 Polymorphism and Its Synergistic Effect With Smoking on the Occurrence of Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2006;98:1012-7.
- Samnegard A, Silvera A, Lundman P. et al. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3 1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction. *J Intern Med*. 2005;258:411-9.
- Xu X, Wang L, Xu C, Zhang P. Variations in matrix metalloproteinase-1, -3, and -9 genes and the risk of acute coronary syndrome and coronary artery disease in the Chinese Han population. *Coron Artery Dis*. 2013;24(4):259-65.
- Wu TC, Leu HB, Lin WT. et al. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor

- in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(9):537-45.
32. Gueders MM, Balbin M, Rocks N. et al. Matrix metalloproteinase-8 deficiency promotes granulocytic allergen-induced airway inflammation. *J Immunol.* 2005;175: 2589-97.
  33. Korpi JT, Astrom P, Lehtonen N. Healing of extraction sockets in collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8)-deficient mice. *Eur J Oral Sci.* 2009;117:248-54.
  34. Kuula H, Salo T, Pirila E. et al. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infect Immun.* 2009;77:850-59.
  35. Owen CA, Hu Z, Lopez-Otin C, Shapiro SD. Membranebound matrix metalloproteinase-8 on activated polymorphonuclear cells is a potent, tissue inhibitor of metalloproteinase-resistant collagenase and serpinase. *J Immunol.* 2004;172: 7791-803.
  36. Sorsa T, Tjaderhane L, Kontinen YT. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Ann Med.* 2006; 38:306-21.
  37. Sorsa T, Tjaderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis.* 2004;10:311-8.
  38. Herman MP, Sukhova GK, Libby P. et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001;104:1899-904.
  39. Kato R, Momiyama Y, Ohmori R. et al. Plasma matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circ J.* 2005;69:1035-40.
  40. Turu MM, Krupinski J, Montaner J. et al. Matrix metalloproteinases in plaque and plasma from patients with advanced carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006; 187:161-9.
  41. Momiyama Y, Ohmori R, Tanaka N. High plasma levels of matrix metalloproteinase-8 in patients with unstable angina. *Atherosclerosis.* 2010;209:206-10.
  42. Momiyama Y, Ohmori R, Tanaka N. et al. Intraplaque MMP-8 levels are increased in asymptomatic patients with carotid plaque progression on ultrasound. *Atherosclerosis.* 2006;187:161-9.
  43. Qiang H, Zhou ZX, Ma AQ. et al. Implications of serum matrix metalloproteinase-8 elevation in patients with acute coronary syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2007;27:831-3.
  44. Tuomainen AM, Nyssonen K, Laukkanen JA. et al. Serum matrix metalloproteinase-8 concentrations are associated with cardiovascular outcome in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2722-8.
  45. Laxton RC, Hu Y, Duchene J. A role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Circ Res.* 2009; 05 (9): 921-9.
  46. Allal-Elasmi M, Zayani Y, Zidi W. et al. The measurement of circulating matrix metalloproteinase-8 and its tissue inhibitor and their association with inflammatory mediators in patients with acute coronary syndrome. *Clin Lab.* 2014; 60(6):951-6.
  47. Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): An ancient family with structural and functional diversity. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1803 (1):55-71.
  48. Opstad TB, Pettersen AA, Weiss TW. et al. Genetic variation, gene-expression and circulating levels of matrix metalloproteinase-9 in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2012;413(1-2):113-20.
  49. Tepliakov AT, Berezikova EN, Shylov SN. Assessment of role of MMP-3 gen polymorphism in chronic heart failure development. *Therapeutic Arch.* 2015;87 (4):8-12. [Russian].
  50. Zhang B, Ye S, Herrmann SM. et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99:1788-94.
  51. Cho HJ, Chae IH, Park KW. et al. Functional polymorphism in the promoter region of the gelatinase B gene in relation to coronary artery disease and restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Hum Genet.* 2002;47:88-91.
  52. Morgan AR, Zhang B, Tapper W. et al. Haplotypic analysis of the MMP-9 gene in relation to coronary artery disease. *J Mol Med (Berl).* 2003;81:321-6.
  53. Alp E, Menevse S, Tulmac M. et al. Lack of association between matrix metalloproteinase-9 and endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in Turkish population. *DNA Cell Biol.* 2009;28:343-50.
  54. Haberbosch W, Gardemann A. Gelatinase B C(-1562) T polymorphism in relation to ischaemic heart disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65:513-22.
  55. Saedi M, Vaisi-Raygani A, Khaghani S. et al. Matrix metalloproteinase-9 functional promoter polymorphism 1562C>T increased risk of early-onset coronary artery disease. *Mol Biol Rep.* 2012;39(1):555-62.
  56. Morgan TM, Krumholz HM, Lifton RP, Spertus JA. Nonvalidation of reported genetic risk factors for acute coronary syndrome in a large-scale replication study. *JAMA.* 2007;297:1551-61.
  57. Fallah S, Seifi M, Ghasemi A, et. al. Matrix metalloproteinase-9 and paraoxonase 1 Q/R192 gene polymorphisms and the risk of coronary artery stenosis in Iranian subjects. *J Clin Lab Anal.* 2010;24:305-10.
  58. Wang L, Xu D, Wu X, et al. Polymorphisms of matrix metalloproteinases in myocardial infarction: a meta-analysis. *Heart.* 2011;97(19):1542-6.
  59. Setianto BY, Mubarika S, Irawan B, et al. Association Between High Serum Matrix Metalloproteinase-9 and MMP-9 (-1562C>T) Polymorphism in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Cardiol Res.* 2012;3(5):222-9.
  60. Zhang F-X, Sun D-P, Guan N, et al. Association Between -1562C>T Polymorphism in the Promoter Region

- of Matrix Metalloproteinase-9 and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Gen Test Molecul Biomarkers*. 2014;18(2):98-105.
61. Ye S, Watts GF, Mandalia S, et al. Preliminary report: genetic variation in the human stromelysin promoter is associated with progression of coronary atherosclerosis. *Br Heart J*. 1995;73(3):209-15.
62. Beyzade S, Zhang S, Wong Y, et al. Influences of matrix metalloproteinase-3 gene variation on extent of coronary atherosclerosis and risk of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2130-37.
63. Hirashiki A, Yamada Y, Murase Y, et al. Association of gene polymorphisms with coronary artery disease in low or high risk subjects defined by conventional risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1429-37.
64. Humphries SE, Martin S, Cooper J, Miller G. Interaction between smoking and the stromelysin-1 (MMP3) gene 5A/6A promoter polymorphism and risk of coronary heart disease in healthy men. *Ann Hum Genet*. 2002;66:343-52.
65. Schwarz A, Haberbosch W, Tillmanns H, Gardemann A. The stromelysin 1 5A/6A promoter polymorphism is a disease marker for the extent of coronary heart disease. *Dis Markers*. 2002;18:121-8.
66. Abilleira S, Bevan S, Markus HS. The role of genetic variants of matrix metalloproteinases in coronary and carotid atherosclerosis. *J Med Genet*. 2006;43:897-901.
67. Pollanen PJ, Lehtimäki T, Ilveskoski E, et al. Coronary artery calcification is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 3: the Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis*. 2002;165:329-35.
68. Yamada Y, Izawa H, Ichihara S, et al. Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes. *New Engl J Med*. 2002;347:1916-23.
69. Liu PY, Chen JH, Li YH, et al. Synergistic effect of stromelysin-1 (matrix metallo-proteinase-3) promoter 5A/6A polymorphism with smoking on the onset of young acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2003;90:132-9.
70. Gao B, Li ZC. Association between serum matrix metalloproteinase-3 concentration and the promoter 5A/6A polymorphism in patients with coronary heart disease. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004;16:536-9.
71. Vanessa LN, Daiane N, Crislaine AP, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with coronary artery disease. *Genet Mol Biol*. 2007;30(3):505-10.
72. Mazdorova EV, Riabikov AN, Maksymov VN et al. The relation between carotid atherosclerosis and 5A/6A polymorphism of MMP-3 gen. *Siber Sci Med J*. 2010;6(30):46-51. [Russian].
73. Beton O, Arslan S, Acar B, et al. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease. *Biomed Rep*. 2016;5:709-14.
74. Hoppmann P, Koch W, Schömig A, Kastrati A. The 5A/6A polymorphism of the stromelysin-1 gene and restenosis after percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2004;25:335-41.
75. Rauramaa R, Vaisanen SB, Luong LA, et al. Stromelysin-1 and interleukin-6 gene promoter polymorphisms are determinants of asymptomatic carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2657-62.
76. Terashima M, Akita H, Kanazawa K, et al. Stromelysin promoter 5A/6A polymorphism is associated with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1999;99(21):2717-19.
77. Pradhan-Palikhe P, Pussinen PJ, Vikatmaa P, et al. Single nucleotide polymorphism -799C/T in matrix metalloproteinase-8 promoter region in arterial disease. *Innate Immun*. 2012;18:511-7.
78. Djurić T, Stanković A, Končar I, et al. Association of MMP-8 promoter gene polymorphisms with carotid atherosclerosis: preliminary study. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):673-8.
79. Yi Z, Yi H, Xue C, Zhi Z. Association between matrix metalloproteinase-8 -799C/T polymorphism and instability of carotid plaque. *Ather Risk Comm*. 2012;29(1):60-63.
80. Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*. 2006;11:529-43.
81. Kaylina AN, Ogorodova LM, Chasovskiy YuP, Kremer EE, 2013. The markers of MMPs system (MMP-2, MMP-9, TIMP-1) in children with juvenile arthritis. *Acta Quest Ped*. 2013;(7):36-40. [Russian].

*Матеріал надійшов  
до редакції 26.10.2017*