

Казеко Л. А., Бенеш Ю. Д.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЛОСТИ РТА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Резюме. Анализ современного состояния проблемы прогнозирования течения воспалительных и неопластических процессов полости рта показывает, что, несмотря на достаточный объем данных о патогенезе, диагностике, методах лечения и профилактики, имеется ряд нерешенных вопросов, наиболее актуальным из которых является разработка методов ранней доклинической диагностики патологии.

Ключевые слова: металлопротеиназы; периодонтит; плоскоклеточный рак; дисплазия.

Kazeko L. A., Benesh Y. D.

MATRIX METAL PROTEINASES AS A POTENTIAL DIAGNOSTIC MARKER OF INFLAMMATORY AND NEOPLASTIC PROCESSES IN THE ORAL CAVITY

Belarusian State Medical University, Minsk

Summary. Analysis of the current state of the problem of predicting the course of inflammatory and neoplastic processes in the oral cavity shows that, despite a sufficient amount of data on the pathogenesis, diagnosis, treatment characteristics and prevention, there are a number of unresolved issues, the most pressing of which is to develop methods for early preclinical diagnosis of pathology.

Keywords: metalloproteinases, periodontitis, squamous cell carcinoma, dysplasia.

В последние годы проявляется интерес к поиску биомаркеров, позволяющих как выявлять патологию на доклинических и ранних клинических стадиях, так и прогнозировать ее течение. Значительно возрос интерес к поиску «десневых», «слюнных» и т.д. биомаркеров, изучение экспрессии которых позволит мониторировать выраженность структурно-функциональных нарушений. В стоматологии особый интерес представляет разработка и внедрение высокоспецифичных и чувствительных диагностических маркеров для диагностики патологии периодонта и неопластических процессов слизистой оболочки полости рта.

Важное место в данных патологических процессах занимают матриксные металлопротеиназы (ММП) – цинк-зависимые эндопептидазы, выделяемые, в основном, полиморфноядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) в активной фазе воспаления и ответственные за деградацию матрикса. Также считается, что ММП играют важную роль в миграции (адгезии и дисперсии), дифференцировке, апоптозе клеток, ангиогенезе и метастазировании рака.

Установлена важная роль про- и противовоспалительных цитокинов в регуляции воспаления в тканях периодонта. Усиление продукции провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8 и некоторых других) сопровождается развитием ряда эффектов, приводящих, в конечном итоге, к нарушениям микроциркуляции в тканях периодонта, распаду коллагена периодонтальных связок, резорбции костной ткани альвеолярных отростков челюстей путем не прямой дифференцировки предшественников остеокластов. Прогрессирование периодонтита является результатом активации «каскада» молекул, к которым относятся провоспалительные медиаторы, кислородные радикалы, ММП, а также их ингибиторы [1, 2].

В микроокружении опухоли воспалительный ответ включает в себя рекрутирование и активацию нейтрофилов посредством высвобождения СХС-хемокинов и цитокинов, включая интерлейкин-8 / CXCL1 и интерлейкин-17 (IL-17) [3]. Нейтрофилы продуцируют вещества, которые могут изменять рост опухоли и инвазивность, такие как активные формы кислорода и ферменты, такие как ММП.

ММП секретируются макрофагами, нейтрофилами и фибробластами благодаря стимулам от трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и интерлейкина-8 (IL-8). Секретируемые ММП поддерживают биодоступность факторов роста, тем самым могут способствовать пролиферации опухоли.

ММП составляют большое семейство протеаз. Описано более 20 членов семейства ММП, которые, в зависимости от свойств и субстратной специфичности, делятся на подсемейства. Каждая ММП имеет четкую, но часто перекрывающуюся субстратную специфичность, которая вместе способна расщеплять практически все компоненты внеклеточного матрикса и базальной мембраны [4].

На активность ММП также влияют ферменты, называемые тканевыми ингибиторами матриксной металлопротеиназы (ТИМП). Любой дисбаланс в этом регулирующем механизме с участием ММП и ТИМП может оказать существенное влияние на деградацию матрикса.

Экспрессия ММП как диагностического маркера может быть оценена в биоптатах, сыворотке и слюне. Многие из представителей семейства металлопротеиназ являются индуцибельными ферментами, следовательно, их уровни изменяются во время изменений в тканях, что может, потенциально, коррелировать с различными этапами развития опухолей и воспалительно-деструктивных процессов.

При периодонтитах главным источником желатиназы в (ММП-9) являются нейтрофилы и в меньшей степени моноциты и макрофаги. ММП-9 выступает в качестве основной желатиназы при хроническом периодонтите в десневой ткани, зубном налете, слюне и десневой жидкости [6]. В десневой жидкости ММП-9 была обнаружена в большинстве проб у пациентов с периодонтитом (97,8%) и только в 11,4% проб у пациентов с гингивитом [7]. Самая высокая активность желатиназы была зарегистрирована у пациентов

с прогрессирующей утерей прикрепления или во время формирования периодонтального абсцесса. Есть предположение, что ММП-9 может быть использована в качестве маркера риска прогрессирования заболеваний периодонта [8].

Повышение уровня желатиназы А (ММП-2) и желатиназы В (ММП-9) в десневой жидкости, регистрируемое при периодонтитах, снижается после проведения адекватной периодонтальной терапии [5].

ММП-7 (матрилизин-1) синтезируется эпителиальными клетками и способен активизировать несколько проММП, включая проММП-8. ММП-7 связывают с эпителиальной миграцией и с антибактериальной защитой эпителия прикрепления [9]. Матрилизин экспрессируется супрабазальными клетками эпителия прикрепления и эпителиальными островками Малеяссе [10].

Роль ММП-7 в эпителии прикрепления пока неясна. При том, что сам матрилизин не обладает антимикробной активностью, он преобразует антибактериальные пептиды дефензина в их активные формы путем расщепления пропептида [11]. Дефензины – катионные пептиды, локализованные в нейтрофилах и эпителиальных клетках, играют важную роль в антимикробной защите. Дефензины- β 1 и 2 были обнаружены в десневом эпителии. Установлено, что их экспрессия стимулируется некоторыми микроорганизмами полости рта. Матрилизин может также управлять воспалительной реакцией в эпителии прикрепления, расщепляя поверхностные клеточные и матриксные белки или протеогликаны, таким образом организуя биоактивные вещества [12].

В исследованиях, посвященных определению количества ММП-9 в слюне и биоптатах у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, определено статистически значимое различие в уровнях ММП-9 при норме и патологии [13, 14]. ММП-9 ответственна за деградацию компонентов внеклеточного матрикса, особенно коллагена IV типа, тем самым способствуя инвазии, прогрессированию и метастазированию опухоли [14]. Секрция ММП-9 осуществляется нейтрофилами. ММП-9 индуцирует ангиогенез, ключевой фактор прогрессирования опухоли [15]. Повышенная экспрессия ММП-9 связана с метастазированием в шейные лимфатические узлы, прогрессирующей клинической стадией опухоли (Т) и низкой дифференцировкой клеток опухоли [16]. Выявлена значительная связь между ММП-9 и стадией опухоли, причем в поздних N- и T-стадиях выявляли повышенную экспрессию [17].

Желатиназа А (ММП-2) как известно, разрушает некоторые белки внеклеточного матрикса, включая коллаген IV типа, желатин и фибронектин, которые являются основными компонентами базальной мембраны. В иммуногистохимических исследованиях, посвященных экспрессии ММП-2 при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, установлено, что интенсивная экспрессия ММП-2 в инвазивном фронте опухоли была связана с худшим прогнозом выживаемости пациентов, ранним метастазированием

в регионарные лимфатические узлы. Отмечается также постепенное увеличение экспрессии ММП-2 и ТИМП-2 от нормального орального эпителия до тяжелой дисплазии. Предполагается, что активация ММП-2 зависит от ТИМП-2, действующего как кофактор, обеспечивая тем самым микросреду, что усиливает распространение опухолевых клеток.

ММП-7 активируется во время онкогенеза и наибольший уровень экспрессии определяется в инвазивном опухолевом фронте [18]. Повышенная экспрессия ММП-7 связана с инвазивным ростом опухоли и более агрессивным типом рака [19]. Установлено, что уровень экспрессии ММП-7 в инвазивном фронте выше при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта, чем при плоскоклеточном раке кожи.

Заключение. Обнаружение в биоптатах и оценка экспрессии матриксных металлопротеиназ в измененном эпителии может быть использована для определения риска малигнизации и метастазирования опухолей. Оценка экспрессии ММП у пациентов с болезнями периодонта потенциально может быть использована для прогнозирования характера течения периодонтита и на доклинической стадии патологии, что будет способствовать выбору тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation* F. Cavalla [et al.] // *Int. Journal of Mol. Sciences*. 2017. № 18. P. 440.
2. *The new collagenase, collagenase-3, is expressed and synthesized by human chondrocytes but not by synoviocytes. A role in osteoarthritis* / P. Reboul [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1996. № 97. P. 2011–2019.
3. *Houghton A. M. G. The paradox of tumor-associated neutrophils* // *Cell Cycle*. 2010. № 9. P. 1732–1737.
4. *Nagase H., Visse R., Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs* // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69. P. 562–573.
5. *Beklen, A. Gingival Tissue and Crevicular Fluid Co-operation in Adult Periodontitis* / A. Beklen, G. Tiiter, T. Sorsa // *J. Dent Res.* 2006. Vol. 85, No. 1. P. 59–63.
6. *Maesco, G. Levels of metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingival* / G. Maesco, M. Bravo, F. Bascones // *Quintessence Int.* 2007. Vol. 38. P. 247–252.
7. *Teng, Y. T. 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.
8. *Seguier, S. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue* / S. Seguier, B. Gogly, A. Bodineau // *J. Periodontol.* 2001. Vol. 72. P. 1398–1406.

9. *Van Dyke, T. E.* Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases / T. E. Van Dyke, C. N. Serhan // *J. Dent. Res.* 2003. Vol. 82, No.2. P. 82–90.

10. *Matrilysin* (matrix metalloproteinase-7) expression in human junctional epithelium / V. J. Uitto [et al.] // *J. Dent. Res.* 2002. Vol. 81. P. 241–246.

11. *Associations* between matrix metalloproteinase-8 and -14 and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid from subjects with progressive chronic periodontitis: a longitudinal study / M. Hernandez [et al.] // *J. Periodontol.* 2010. Vol. 81. P. 1644–1652.

12. *Uitto, V. J.* Proteolytic host cell enzymes in gingival crevice fluid / V. J. Uitto, C. M. Overall, C. McCulloch // *J. Periodontol.* 2000. 2003. Vol. 31. P. 77–104.

13. *Shpitzer T., Hamzany Y., Bahar G., Feinmesser R., Savulescu D., Borovoi I., et al.* Salivary analysis of oral cancer biomarkers // *Br. J. Cancer.* 2009. Vol. 101. P. 1194–1198.

14. *Fraga C. A. C., Farias L. C., Oliveira M. V. M, et al.* Increased VEGFR2 and MMP9 protein levels are associated with epithelial dysplasia grading // *Pathol. Res. Pract.* 2014. P. 959–964.

15. *Zheng W. Y., Zhang D. T., Yang S. Y., Li H.* Elevated matrix metalloproteinase-9 expression correlates with advanced stages of oral cancer and is linked to poor clinical outcomes // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015. Vol. 73. P. 2334–2342.

16. *Kosunen A., Pirinen R., Ropponen K., et al.* CD44 expression and its relationship with MMP-9, clinicopathological factors and survival in oral squamous cell carcinoma // *Oral Oncol.* 2007. Vol. 43. P. 51–59.

17. *Monteiro L. S., Delgado M. L., Ricardo S., et al.* Prognostic significance of CD44v6, p63, podoplanin and MMP-9 in oral squamous cell carcinomas // *Oral Dis.* 2016. Vol. 22. P. 303–312.

18. *Weber A., Hengge U. R., Stricker I., et al.* Protein microarrays for the detection of biomarkers in head and neck squamous cell carcinomas // *Hum. Pathol.* 2007. Vol. 38. P. 228–238.

19. *Mäkinen L. K., Häyry V., Hagström J., et al.* Matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-25 in oral tongue squamous cell carcinoma // *Head Neck.* 2014. Vol. 36. P. 1783–1788.