

- Hereditary and Sporadic Prostate Cancer Susceptibility. *Cancer Res.* 2002; 62 (6): 1784–9.
5. *Cai C., Balk S.* Intratumoral Androgen Biosynthesis in Prostate Cancer Pathogenesis and Response to Therapy. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18 (5): 175–82.
  6. *Chumsri S., Howes T., Bao T., Sabnis G., Brodie A.* Aromatase, Aromatase Inhibitors, and Breast Cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2011; 125: 13–22.
  7. *Hu D., Mackenzie P.* Forkhead box protein A1 regulates UDP-glucuronosyltransferase 2B15 gene transcription in LNCaP prostate cancer cells. *Drug. Metab. Dispos.* 2010; 38 (12): 2105–9.
  8. *Ho S.M., Lee M.T., Lam H.M., Leung Y.K.* Estrogens and prostate cancer: etiology, mediators, prevention, and management. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2011; 40 (3): 591–614.
  9. *Ji Q., Chang L., Stanczyk F.Z., Ookhtens M., Sherrod A., Stolz A.* Impaired dihydrotestosterone catabolism in human prostate cancer: critical role of AKR1C2 as a pre-receptor regulator of androgen receptor signalling. *Cancer Res.* 2007; 67 (3): 1361–9.
  10. *Li J., Ding Z., Wang Z., Lu J., Maity S., Navone N., Logothetis C., Mills G.* Androgen regulation of 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes in prostate cancer: implications for prostate cancer prevention. *PLoS. One.* 2011; 6 (12): 28840.
  11. *Montgomery R., Mostaghel E., Vessella R., Hess D., Kalthorn T., Higgins C. et al.* Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008; 68 (11): 4447–54.
  12. *Penning T.M.* New frontiers in androgen biosynthesis and metabolism. *Cur. Opin. Endocrinol. Diabetes Obesit.* 2010; 17: 233–9.
  13. *Pfeiffer M.J., Smit F.P., Sedelaar J.P., Schalken J.A.* Steroidogenic enzymes and stem cell markers are upregulated during androgen deprivation in prostate cancer. *Mol. Med.* 2011; 17 (7-8): 657–64.
  14. *Parsons K.J.* Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors. *Curr. Bladder Dysfunct. Rep.* 2010; 5: 212–8.
  15. *Rotinen M., Celay J., Alonso M., Arrazola A., Encio I., Villar J.* Estradiol induces type 8 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase expression: crosstalk between estrogen receptor alpha and C/EBPbeta. *J. Endocrinol.* 2009; 200 (1): 85–92.
  16. *Senggunprai L., Yoshinari K., Yamazoe Y.* Selective role of sulfotransferase 2A1 (SULT2A1) in the N-sulfoconjugation of quinolone drugs in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 2009; 37 (8): 1711–7.
  17. *Shiota M., Yokomizo A., Naito S.* Increased androgen receptor transcription: a cause of castration-resistant prostate cancer and a possible therapeutic target. *Mol. Endocrinol.* 2011; 47 (1): 25–41.
  18. *Vaucher L., Paduch D.A., Jichlinski P.* Testosterone and prostate. *Med. Suisse.* 2011; 7 (320): 2399–400.

Поступила 01.07.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.314.17-002.2:615.46]-07:616.31-008.831

Е.А. Соловых, Т.Б. Караогланова, Н.Е. Кушлинский, О.О. Янушевич

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ С РАЗЛИЧНЫМИ КОНСТРУКЦИОННЫМИ МАТЕРИАЛАМИ РЕСТАВРАЦИЙ ЗУБОВ И ЗУБНЫХ РЯДОВ

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ

*Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания матриксных металлопротеиназ (ММП) 2, 8, 9, интерлейкинов (ИЛ) 1 $\beta$  и 6, тканевых ингибиторов ММП (ТИМП-1, ТИМП-2) и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в ротовой жидкости практически здоровых людей с интактным пародонтом и больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов. Выявлено, что ММП-9 в ротовой жидкости может служить маркером хронического генерализованного пародонтита независимо от наличия или отсутствия металлических реставраций зубов и зубных рядов. Уровень ММП-8 повышен относительно нормы только в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с металлическими реставрациями. Характер корреляционных взаимосвязей между исследованными показателями в различных группах пациентов свидетельствует об относительной схожести регуляции процессов секреции ММП, ИЛ и ТИМП в ротовой жидкости у людей с интактным пародонтом. У пациентов с воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта, как с металлическими реставрациями зубов и зубных рядов, так и без таковых выявленные корреляционные коэффициенты свидетельствуют о возникновении целого каскада биохимических реакций, сопровождающихся активацией продукции цитокинов в ответ на воздействие этиологических факторов. Более выраженную реакцию наблюдали в группе пациентов с пародонтитом и металлическими ортопедическими конструкциями. Наличие в полости рта этих пациентов ортопедических конструкций из хромокобальтового или хромоникелевого сплавов ведет к увеличению содержания ММП-2, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 в ротовой жидкости.*

**Ключевые слова:** пародонтит; матриксные металлопротеиназы 2, 8, 9; ИЛ-1 $\beta$ ; ИЛ-6; ФНО $\alpha$ ; ротовая жидкость; конструкционные материалы

В клинической оценке степени тяжести заболевания и формировании групп пациентов с повышенным риском возникновения и прогрессирования пародонтита, а также появления необратимых деструктивных изменений могли бы оказать современные неинвазивные молекулярно-биохимические методы исследования состояния пародонта [1, 2].

Для корреспонденции:

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, зав. лаб. клин. биохимии  
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24  
E-mail: biochemia@mtu-net.ru

Протеолитическая деградация коллагена I типа считается одним из ключевых факторов неконтролируемого разрушения внеклеточного матрикса (ВКМ) пародонта [3, 4]. Коллагенолитическая активность присуща в первую очередь матриксным металлопротеиназам (ММП) – представителям мультигенного семейства, состоящего из более 20 цинкзависимых эндопептидаз, субстратами которых, помимо большинства компонентов ВКМ, могут быть также другие протеазы, хемотаксические молекулы, латентные формы факторов роста, растворимые и мембранно-ассоциированные белки, связывающие факторы роста, цитокины [5, 6]. Активность ММП в межклеточном пространстве специфически подавляется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП) – структурно родственными

Таблица 1

ми белками, три из которых (ТИМП-1, 2 и 4) секретируются в растворимой форме, а один (ТИМП-3) связан с ВКМ.

Из всех известных ММП наибольшей протеолитической активностью по отношению к коллагену I типа обладает коллагеназа нейтрофилов или ММП-8, активность которой по данным экспериментальных и клинических исследований тесно связана с патологическими изменениями в пародонте [7]. Существенный вклад в коллагенолиз вносят также желатиназы (ММП-2 и ММП-9), главным субстратом которых является коллаген IV типа [8]. Широкая субстратная специфичность ММП, включающая в том числе и воспалительные цитокины, определяет их участие не только в процессах деструкции пародонта, но и в модуляции воспалительной реакции.

По мнению исследователей, достаточно информативным и неинвазивным способом оценки состояния и активности протеолитических процессов в пародонте является исследование ротовой жидкости [1, 9]. Нужно отметить, что на биохимические изменения в ротовой полости могут оказывать влияние не только собственно патологические процессы в пародонте, но и различные сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые [10], сахарный диабет [11], а также внешние факторы, такие, как курение [12] или наличие конструкционных материалов, используемых для реставрации зубов и зубных рядов [13].

Цель данного исследования – сравнительный иммуноферментный анализ содержания ММП-2, 8, 9, интерлейкинов (ИЛ) 1β и 6, тканевых ингибиторов ММП (ТИМП-1, ТИМП-2) и ФНОα в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов.

**Материалы и методы.** Обследовали 105 пациентов в возрасте от 18 до 52 лет, из них 58 (24 мужчины, 34 женщины) – с несъемными металлическими реставрациями зубов и зубных рядов, 47 (16 мужчин, 31 женщина) – без металлических реставраций зубов и зубных рядов в полости рта. В обследование включены пациенты с металлическими и металлокерамическими реставрациями, основным конструкционным материалом которых были кобальтохромовый и хромоникелевый сплавы (табл. 1).

Клиническое обследование пациентов включало индексную оценку состояния пародонта, ранее описанное нами в

Распределение пациентов по полу

Пол	Число наблюдений		Пациенты с металлическими реставрациями		Пациенты без металлических реставраций	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	40	38,10	24	22,86	16	15,24
Женщины	65	61,90	34	32,38	31	29,52
Всего...	105	100,00	58	55,24	47	44,76

Таблица 2

Распределение пациентов по нозологическим формам и наличию реставраций в полости рта

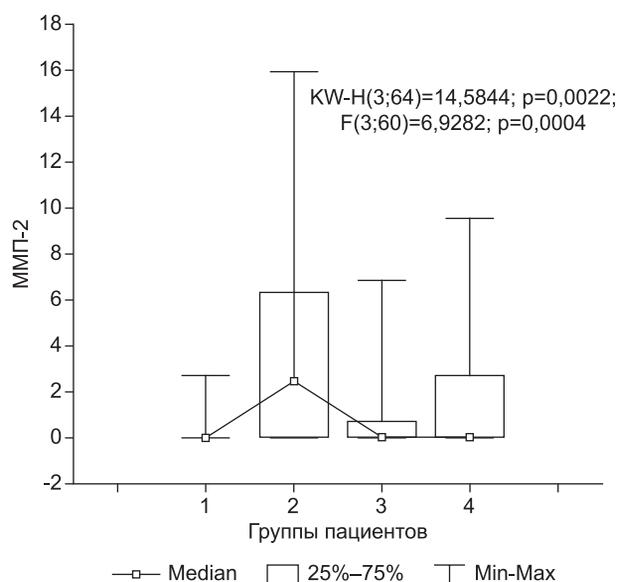
Обследованные группы	Число наблюдений		Пациенты с металлическими реставрациями		Пациенты без металлических реставраций	
	n	%	n	%	n	%
Интактный пародонт	50	47,62	19	18,10	31	29,52
Пародонтит:						
легкой степени тяжести	31	29,52	23	21,90	8	7,62
средней степени тяжести	12	11,43	7	6,67	5	4,76
тяжелой степени тяжести	12	11,43	9	8,57	3	2,86
Всего...	105	100,0	58	55,24	47	44,76

работе Н.Е. Кушлинского и соавт. [14]. Оценивали следующие показатели: индекс зубного налета (API) по D.E. Lange и соавт. (упрощенный); папиллярно-маргинально альвеолярный индекс (PMA) по M. Massler и соавт. и H.C. Sandler; пародонтальный индекс (PI) по A.L. Russell и соавт.; индекс кариес-пломба-удаленный зуб (КПУ) по G. Nikiforuk и соавт. Всем больным выполнена ортопантомография, по показаниям – прицельная рентгенография. Распределение обследованных пациентов по группам с учетом степени тяжести пародонтита представлено в табл. 2.

Концентрации ММП-2, 8, 9 определяли в ротовой жидкости с помощью реактивов для прямого иммуноферментного анализа “Human/Mouse/Rat MMP-2 (total)”, “Human MMP-8 (total)”, “Human MMP-9 (total)”; ТИМП-1, 2 реактивами “Human TIMP-1” и “Human TIMP-2” (“Quantikine®, R&D Systems”, США); ИЛ-1β, ФНОα реактивами “Human IL-1β Platinum”, “Human TNFα Platinum” (“Bender MedSystems”); ИЛ-6 реактивами (Human IL-6) (Biosource International) в соответствии с инструкциями производителей. Перед началом определения образцы ротовой жидкости, хранившиеся в течение 2 нед при -80°C, размораживали при комнатной температуре и центрифугировали при 10 000 об/мин в течение 2 мин. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет ELx800 (“Bio-Tek Instruments Inc.”, США).

Нулевую гипотезу о нормальности распределения полученных результатов обследования отвергли на уровне значимости  $p=0,05$  согласно критериям Колмогорова–Смирнова, Лилифорса, Шапиро–Вилке. Поэтому при статистическом анализе использовали непараметрические критерии.

**Результаты и обсуждение.** Выявлены статистически значимые различия концентраций ММП-9 и ММП-8 в ротовой жидкости между обследованными с интактным пародонтом и большими хроническим генерализованным пародонтитом с металлическими реставрациями в полости рта ( $p=0,0168$  и  $0,0363$  соответственно) (табл. 3). При этом концентрация ММП-9 в ротовой жидкости пациентов с интактным пародонтом составила  $537,6 \pm 144,8$  нг/мл, а уровень ММП-8 достигал



Сравнение концентрации ММП-2 в ротовой жидкости в обследованных группах. 1 – пациенты с интактным пародонтом и безметаллических реставраций; 2 – пациенты с пародонтитом и без металлических реставраций; 3 – пациенты с интактным пародонтом и металлическими реставрациями; 4 – пациенты с пародонтитом и металлическими реставрациями.

**Значения биохимических параметров ротовой жидкости у обследованных пациентов**

Группы	Параметр	Пациенты с интактным пародонтом				Пациенты с пародонтитом				p
		$\bar{X}$	медиана	$\sigma$	m	$\bar{X}$	медиана	$\sigma$	m	
Пациенты с металлическими реставрациями в полости рта	ММП-9	<b>537,65</b>	<b>299,80</b>	<b>631,57</b>	<b>144,89</b>	<b>863,24</b>	<b>579,30</b>	<b>691,02</b>	<b>116,80</b>	<b>0,0168</b>
	ММП-8	<b>223,23</b>	<b>102,43</b>	<b>295,05</b>	<b>93,30</b>	<b>329,51</b>	<b>221,70</b>	<b>251,12</b>	<b>53,54</b>	<b>0,0363</b>
	ИЛ-6	10,54	0,00	28,81	9,11	8,56	7,56	18,49	3,86	0,4107
	ИЛ-1 $\beta$	278,25	180,34	269,81	74,83	401,91	203,56	425,30	78,98	0,6243
	ФНО $\alpha$	175,23	65,30	191,86	53,21	199,98	152,32	201,91	37,49	0,7236
	ТИМП-1	157,10	146,65	44,37	22,18	189,13	172,50	61,85	35,71	0,2888
	ТИМП-2	19,67	16,30	9,20	4,60	35,90	36,28	23,42	13,52	0,4795
	ИЛ-2	0,29	0,04	0,85	0,27	1,02	0,54	3,32	0,68	0,9397
Пациенты без металлических реставраций в полости рта	ММП-2	0,95	0,04	2,24	0,75	1,86	0,04	3,10	0,93	0,7612
	ММП-9	<b>574,58</b>	<b>489,40</b>	<b>500,67</b>	<b>96,35</b>	<b>1478,38</b>	<b>955,20</b>	<b>1057,44</b>	<b>293,28</b>	<b>0,006935</b>
	ММП-8	283,58	247,10	201,91	46,32	235,24	241,75	80,39	40,19	0,81
	ИЛ-6	1,41	0,00	3,43	0,79	4,54	4,44	11,10	2,34	0,52
	ИЛ-1 $\beta$	286,63	240,50	190,55	38,11	312,04	226,04	208,49	93,24	0,89
	ФНО $\alpha$	232,75	134,46	231,91	46,38	170,27	156,16	79,53	35,57	0,72
	ТИМП-1	200,98	178,80	126,87	56,74	268,73	304,05	174,72	71,33	0,58
	ТИМП-2	<b>21,31</b>	<b>14,65</b>	<b>15,77</b>	<b>7,05</b>	<b>44,22</b>	<b>46,96</b>	<b>17,56</b>	<b>7,17</b>	<b>0,044611</b>
ИЛ-2	0,22	0,04	0,48	0,17	1,19	0,74	3,56	0,61	0,90	
ММП-2	<b>0,25</b>	<b>0,01</b>	<b>0,72</b>	<b>0,13</b>	<b>4,43</b>	<b>2,49</b>	<b>5,12</b>	<b>1,37</b>	<b>0,003069</b>	

Примечание. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия изучаемых параметров по критерию Манна-Уитни.

значений 223,2±93,3 нг/мл. У пациентов с металлическими реставрациями и воспалительными заболеваниями пародонта уровень ММП-9 достигал значений 863,2±116,8 нг/мл, концентрация ММП-8 равнялась 329,5±53,5 нг/мл (см. табл. 3).

В группе пациентов без металлических реставраций статистически значимые различия получены между показателями ММП-9, ТИМП-2 и ММП-2. Концентрация ММП-9 у пациентов данной группы с интактным пародонтом достигала значений 574,5±96,3 нг/мл, у пациентов с пародонтитом данный показатель составил 1478,3±293,2 нг/мл ( $p=0,0069$ ). Уровень ТИМП-2 в ротовой жидкости пациентов с интактным пародонтом составил 21,3±7 нг/мл, у пациентов с пародонтитом – 44,2±7,1 нг/мл ( $p=0,045$ ). Концентрация ММП-2 у пациентов с интактным пародонтом достигала значений – 0,25±0,13 нг/мл, а у пациентов с пародонтитом 4,4±1,3 нг/мл ( $p=0,003$ ). По остальным параметрам не выявлено статистически значимых различий в группах пациентов. Статистически значимая разница между концентрацией ММП-9 и ММП-8 у обследованных с интактным пародонтом и больных хроническим генерализованным пародонтитом подтверждает важную роль ММП-9 в развитии воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.

При непараметрическом дисперсионном анализе получены статистически значимые различия между четырьмя группами пациентов по параметру концентрации ММП-2 в ротовой жидкости ( $X^2=9,98$ ;  $p=0,0188$ ; см. рисунок). Максимальные концентрации ММП-2 зафиксированы у пациентов с пародонтитом без металлических реставраций (4,4±1,3 нг/мл), минимальные значения ММП-2 (0,25±0,13 нг/мл) выявлены у обследованных с интактным пародонтом и без металлических реставраций. В группе больных пародонтитом с металлическими реставрациями выявлена та же закономерность, наибольшие значения ММП-2 (1,8±0,93 нг/мл) зафиксированы у пациентов с пародонтитом, в группе обследованных с интактным пародонтом данный параметр достигал значений (0,95±0,75 нг/мл). В обеих группах наибольшие значения зафиксированы у пациентов с пародонтитом, однако в группе пациентов с наличием металлических реставраций в полости рта выявлена меньшая разница в концентрации ММП-2 у пациентов с интактным пародонтом и пародонтитом, что, по-видимому, связано с супрессивным действием

компонентов металлического сплава на продукцию ММП-2.

При корреляционном анализе полученных данных у обследованных с интактным пародонтом и без металлических реставраций в полости рта (табл. 4) выявлена положительная корреляционная зависимость между концентрацией ММП-9 и ММП-8 в ротовой жидкости. Также положительная корреляционная зависимость выявлена между показателями ММП-9 и ТИМП-1, ММП-2 и ТИМП-2. Отрицательные корреляции обнаружены между показателями ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , а также между ИЛ-1 $\beta$  и ПИ.

Таблица 4

**Результаты корреляционного анализа полученных данных в группе пациентов без металлических реставраций в полости рта**

Группы	Параметр	Коэффициент корреляции рангов Спирмена (R)	p
Пациенты с интактным пародонтом	ММП-9 & ММП-8	0,84	<b>0,0001</b>
	ММП-9 & ТИМП-1	0,90	<b>0,0374</b>
	ММП-8 & ИЛ-1 $\beta$	0,48	<b>0,0364</b>
	ИЛ-6 & ФНО $\alpha$	-0,47	<b>0,0437</b>
	ИЛ-1 $\beta$ & ПИ	-0,39	0,0542
	ФНО $\alpha$ & ММП-2	-0,39	0,0569
	ТИМП-2 & ММП-2	0,97	<b>0,0048</b>
Пациенты с пародонтитом	ММП-9 & ММП-8	0,57	<b>0,0415</b>
	ММП-8 & ПИ	-0,65	<b>0,0389</b>
	ММП-8 & PMA	-0,68	<b>0,0217</b>
	ММП-2 & возраст	0,60	<b>0,0236</b>
	ММП-2 & ПИ	0,61	<b>0,0216</b>
ММП-2 & PMA	0,74	<b>0,0024</b>	

Примечание. Здесь и в табл. 5 жирным шрифтом выделены статистически значимые коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5

**Результаты корреляционного анализа полученных данных в группе пациентов с металлическими реставрациями в полости рта**

Группы	Параметр	Коэффициент корреляции рангов Спирмена (R)	p
Пациенты с интактным пародонтом	ММП-9 & ММП-8	0,87	<b>0,0012</b>
	ММП-9 & ИЛ-6	0,62	0,0544
	ММП-8 & ИЛ-6	0,70	<b>0,0240</b>
	ММП-8 & ИЛ-1β	0,81	<b>0,0049</b>
Пациенты с пародонтитом	ММП-9 & ММП-8	0,74	<b>0,0001</b>
	ММП-9 & ИЛ-6	0,47	<b>0,0225</b>
	ММП-9 & ИЛ-1β	0,6	<b>0,0009</b>
	ММП-9 & ФНОα	0,43	<b>0,025</b>
	ММП-8 & API	0,46	<b>0,0455</b>
	ММП-8 & глубина пародонтальных карманов	-0,52	<b>0,0139</b>
	ММП-8 & ИЛ-1β	0,69	<b>0,0004</b>
	ИЛ-6 & глубина пародонтальных карманов	-0,61	<b>0,0021</b>
	ИЛ-6 & ИЛ-1β	0,57	<b>0,0061</b>
	ИЛ-1β & PMA	0,86	<b>0,0137</b>
	ИЛ-1β & ФНОα	0,5	<b>0,0057</b>
ММП-2 & ПИ	0,78	<b>0,0218</b>	

У пациентов с пародонтитом и без металлических реставраций (см. табл. 4) также выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между концентрацией ММП-9 и ММП-8. Уровень ММП-2 положительно коррелировал с возрастом пациентов, а также с индексом состоянием тканей пародонта (ПИ, индекс РМА). Отрицательные корреляционные взаимосвязи выявлены между концентрацией ММП-8 в ротовой жидкости и индексными показателями состояния тканей пародонта (ПИ, РМА). По сравнению с группами обследованных с интактным пародонтом наблюдали снижение корреляционных взаимосвязей между ММП-9 и ММП-8. Наличие корреляций между ММП-2 и возрастом, ПИ, индекса РМА свидетельствует о тесной взаимосвязи концентрации ММП-2 в ротовой жидкости больных пародонтитом и индексной оценкой состояния тканей пародонта и подтверждает ранее опубликованные данные о влиянии возрастных изменений на частоту выявления воспалительно-деструктивных заболеваний пародонта.

В табл. 5 представлены результаты корреляционного анализа полученных данных в группе пациентов с металлическими реставрациями в полости рта. Так, в группе обследованных с интактным пародонтом и наличием металлических реставраций в полости рта выявлены положительные корреляционные зависимости между показателями ММП-9 и ММП-8 в ротовой жидкости. Уровень ММП-9 коррелировал также с концентрацией ИЛ-6. Концентрация ММП-8 в ротовой жидкости пациентов данной группы имела положительные корреляционные связи с показателями ИЛ-6 и ИЛ-1β.

У пациентов с пародонтитом и наличием металлических реставраций в полости рта положительные корреляционные взаимосвязи выявлены между значениями ММП-9 в ротовой жидкости и ММП-8, ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНОα. Показатель ММП-8 в ротовой жидкости имел положительные взаимосвязи с концентрацией ИЛ-1β и индексом API. Отрицательная корреляция выявлена между значениям ММП-8 в ротовой жидкости и глубиной пародонтальных карманов. Обнару-

жена положительная корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и ИЛ-1β в ротовой жидкости и отрицательная между ИЛ-6 и показателем глубины пародонтальных карманов. Положительные корреляции обнаружены также между концентрациями ИЛ-1β и ФНОα, ИЛ-1β и индексом РМА. Концентрация ММП-2 в ротовой жидкости пациентов данной группы положительно коррелировала с показателем ПИ.

Полученные данные свидетельствуют об относительной схожести регуляции процессов продукции ММП, ИЛ и ТИМП в ротовой жидкости у пациентов с интактным пародонтом. У больных хроническим генерализованным пародонтитом, как с металлическими реставрациями зубов и зубных рядов, так и без таковых, выявленные корреляционные коэффициенты свидетельствуют о возникновении целого каскада биохимических реакций, сопровождающихся активацией продукции цитокинов в ответ на воздействие этиологических факторов. Более выраженную реакцию наблюдали в группе пациентов с пародонтитом и металлическими конструкциями. В данной группе пациентов в ответ на увеличение уровня ММП-2, 8, 9 возрастала концентрация ИЛ-1β и ИЛ-6, что подтверждается выявленными корреляционными зависимостями.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать, что ММП-9 в ротовой жидкости может служить маркером хронического генерализованного пародонтита. При этом наличие в полости рта этих пациентов ортопедических конструкций из хромокобальтового или хромоникелевого сплавов ведет к увеличению содержания ММП-2, ИЛ-1β и ИЛ-6 в ротовой жидкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Christodoulides N., Floriano P.N., Miller C.S. et al. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007; 1098: 411–28.
2. deQueiroz A.C., Taba M., Jr., O'Connell P.A. et al. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients: a preliminary data screening. *Braz. Dent. J.* 2008; 19 (1): 3–8.
3. Andonovska B., Dimova C., Panov S. Matrix metalloproteinases (MMP-1, -8, -13) in chronic periapical lesions. *Vojnosanit. Pregl.* 2008; 65 (12): 882–6.
4. Isaza-Guzman D.M., Arias-Osorio C., Martinez-Pabon M.C., Tobon-Arroyave S.I. Salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1: a pilot study about the relationship with periodontal status and MMP-9 (-1562C/T) gene promoter polymorphism. *Arch. Oral Biol.* 2011; 56 (4): 401–11.
5. Bildt M.M., Bloemen M., Kuijpers-Jagtman A.M., Von den Hoff J.W. Collagenolytic fragments and active gelatinase complexes in periodontitis. *J. Periodontol.* 2008; 79 (9): 1704–11.
6. Gursoy U.K., Kononen E., Pradhan-Palikhe P. et al. Salivary MMP-8, TIMP-1, and ICTP as markers of advanced periodontitis. *J. Clin. Periodontol.* 2010; 37 (6): 487–93.
7. Costa P.P., Trevisan G.L., Macedo G.O. et al. Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes. *J. Periodontol.* 2010; 81 (3): 384–91.
8. Carneiro E., Menezes R., Garlet G.P. et al. Expression analysis of matrix metalloproteinase-9 in epithelialized and nonepithelialized apical periodontitis lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009; 107 (1): 127–32.
9. Rai B., Kharb S., Jain R., Anand S.C. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. *J. Oral Sci.* 2008; 50 (1): 53–6.
10. Sorsa T., Tervahartiala T., Leppilahti J. et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines. *Pharmacol. Res.* 2011; 63 (2): 108–13.
11. Kumar M.S., Vamsi G., Sripriya R., Sehgal P.K. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2006; 77 (11): 1803–8.
12. Heikkinen A.M., Sorsa T., Pitkanieni J. et al. Smoking affects diagnostic salivary periodontal disease biomarker levels in adolescents. *J. Periodontol.* 2010; 81 (9): 1299–1307.
13. de Souza A.P., Gerlach R.F., Line S.R. Inhibition of human gingival gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts. *Dent. Mater.* 2000; 16 (2): 103–8.
14. Kushlinskii N.E., Solovykh E.A., Karaoglanova T.B., Bayar U., Gershtein E.S., Troshin A.A., Kostyleva O.I., Grinin V.M., Maksimovskaya L.N., Yanushevitch O.O. Content of Matrix Metalloproteinase-8 and Matrix Metalloproteinase-9 in Oral Fluid of Patients with Chronic Generalized Periodontitis. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2011; 152: 240–4.

Поступила 01.07.13