

## ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-8 И -9 В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА, ВЫЗВАННОЙ НЕПЕРЕНOSИМОСТЬЮ ЗУБОПРОТЕЗНЫХ МАТЕРИАЛОВ

КАРПУК И.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Цель – установление роли системы металлопротеиназ в патогенезе аллергии на зубопротезные материалы для расширения представления о патогенетических механизмах ее формирования с целью разработки биохимических критериев оценки риска развития аллергии на зубопротезные материалы.

Материал и методы. Нами установлено содержание матриксных металлопротеиназ (ММП)-8 и -9 в ротовой жидкости у 40 пациентов с аллергией на зубопротезные материалы.

Результаты. Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания матриксных металлопротеиназ -8 и -9 в ротовой жидкости людей с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов.

Система протеолиза, включающая в себя семейство матриксных металлопротеиназ, характеризуется увеличением активности ММП-8 и -9 в слюне пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов соответственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл)

Выявлено, что ММП-8 и -9 в ротовой жидкости может служить маркером аллергии на зубопротезные материалы, на что указывает корреляционный анализ полученных данных между результатами РАПЛ и уровнями ММП-8 и ММП-9, выявивший следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ ( $ZnCl_2$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,76$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,8$ ;  $p=0,001$ ); 2) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $CrCl_3$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,49$ ;  $p=0,0019$ ) и ММП-9 ( $R=0,34$ ;  $p=0,04$ ); 3) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $NiCl_2$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,52$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,57$ ;  $p=0,001$ ); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $CoCl_2$  0,005%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,53$ ;  $p=0,005$ ) и ММП-9 ( $R=0,36$ ;  $p=0,02$ ).

Заключение. Изучение качественных и количественных характеристик ММП и их ингибиторов в ротовой жидкости представляет собой новое направление научных исследований, которое позволит разработать новые подходы к диагностике, прогнозированию и научному обоснованию выбора наиболее информативных критериев оценки индивидуальной предрасположенности к развитию аллергии на зубопротезные материалы.

*Ключевые слова: ротовая жидкость, аллергия, матриксные металлопротеиназы.*

### Abstract.

Objectives. To determine the role of metalloproteinases system in the pathogenesis of an allergy to dentoprosthetic materials for broadening the notion about pathogenetic mechanisms of its formation with the purpose of the elaboration of biochemical criteria to assess the risk of the development of an allergy to dentoprosthetic materials. Material and methods. We have established the content of matrix metalloproteinases (MMP)-8 and -9 in the oral fluid in 40 patients allergic to dentoprosthetic materials.

Results. The results of the comparative immunoferrmental research of the content of matrix metalloproteinases -8 and -9 in the oral fluid of people with various constructional materials of teeth and tooth alignments restorations are presented.

Proteolysis system including matrix metalloproteinases family is characterized by the increase in the activity of MMP-8 and -9 in the saliva of patients with intolerance to dentoprosthetic materials 33,3 mg/ml and 37,3 mg/ml respectively (in the control group – 9 mg/ml and 14 mg/ml).

It has been revealed that MMP-8 and-9 in the oral fluid may serve as a marker of an allergy to dentoprosthetic materials, this being proved by the correlation analysis of the obtained data between the results of the reaction of allergen-induced damage of leukocytes (RADL) and MMP-8 and MMP-9 levels. The following dependences have been found: 1) direct strong correlation of RADL (ZnCl<sub>2</sub> 0,01%) and MMP-8 levels (R=0,76; p=0,001) and MMP-9 (R=0,8; p=0,001); 2) direct moderate correlation of RADL (CrCl<sub>3</sub> 0,01%) and MMP-8 levels (R=0,49; p=0,0019) and MMP-9 (R=0,34; p=0,04); 3) direct moderate correlation of RADL (NiCl<sub>2</sub> 0,01%) and MMP-8 levels (R=0,52; p=0,001) and MMP-9 (R=0,57; p=0,001); 4) direct moderate correlation of RADL (CoCl<sub>2</sub> 0,005%) and MMP-8 levels (R=0,53; p=0,005) and MMP-9 (R=0,36; p=0,02).

Conclusion. Studying qualitative and quantitative characteristics of MMP and their inhibitors in the oral fluid is a new direction of scientific researches which will enable the elaboration of new approaches to the diagnosing, prognostication and scientific substantiation of the choice of the most informative criteria to assess individual predisposition to the development of an allergy to dentoprosthetic materials.

*Key words: oral fluid, allergy, matrix metalloproteinases.*

Комплексное и комбинированное воздействие вредных факторов окружающей среды и зубопротезных материалов приводит к возникновению и развитию их непереносимости различного генеза. Состав и структурное состояние металлических сплавов являются определяющими свойствами, оказывающими влияние на организм человека [1, 2].

Катионы металлов, выделяемые из сплавов, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм в целом, что проявляется в виде субъективных и объективных признаков [3, 4].

В настоящее время не теряют своей актуальности исследования по изучению механизмов развития аллергии на зубопротезные материалы (АЗМ), изысканию возможностей для ранней диагностики и представлению новых подходов к лечению данной патологии.

Современный уровень развития аллергологии и стоматологии определяет необходимость поиска диагностических критериев, позволяющих достоверно выявить пациентов с высоким риском развития непереносимости зубопротезных материалов (НЗМ), прогнозировать вероятность ее возникновения.

Диагностика аллергии на зубопротезные материалы традиционно основана на данных клинического (постановка аппликационных проб) и лабораторного (оценка состояния альвеолярной кости) обследования, которые позволяют оценить степень тяжести уже развившейся патологии. Слизистая оболочка полости рта у пациентов с АЗМ подвержена широкому спектру деструктивных воздействий, способных вызывать схожие клинические проявления и симптомы, что и определяет необходимость поиска дополнительных диагности-

ческих критериев, которые позволят получить информацию о конкретных причинных биомаркерах в возникновении АЗМ.

Особого внимания заслуживает исследование ротовой жидкости как основной биологической среды. Деструкция тканей рта происходит вследствие деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Важную роль в этом процессе играют матриксные металлопротеиназы (ММП).

ММП рассматриваются в качестве одних из основных действующих ферментов системы протеолиза, участвующих в различных патогенетических вариантах воспаления, сердечно-сосудистых заболеваниях, инфекционных, аутоиммунных и аллергических реакций, злокачественной трансформации клеток [5-9].

ММП, благодаря специфике доменных структур и особенностям функциональных возможностей, воздействуют непосредственно на экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) и его составляющие [10,11]. Наши знания относительно роли ММП в механизме действия и степени их участия в процессах развития НЗМ в значительной степени остаются малоизученными [12, 13].

Несмотря на внедрение в клиническую практику широкого спектра методов диагностики аллергии на ЗМ, соответствующих тем или иным звеньям патогенеза, важной и нерешенной проблемой остается поиск лабораторных маркеров, сопровождающих воспалительно-деструктивные изменения в тканях при АЗМ. Современный уровень развития лабораторной диагностики дает основание для формирования нового научного и перспективного диагностического направления – оценки активности системы протеолиза при АЗМ.

Хотя протеиназы являются известной группой ферментов, их биологические функции, механизм действия и клинико-диагностическое значение практически не изучены. До настоящего времени не исследована роль семейства ММП и их ингибиторов при различных патогенетических вариантах АЗМ, не определена их связь с аллергией на ЗМ. Однако показано, что наличие у пациентов в полости рта ортопедических конструкций из хромокобальтового или хромоникелевого сплавов ведет к увеличению содержания ММП-2 в ротовой жидкости [4]. Изучение новых звеньев патогенеза позволит установить особенности течения протеолитических процессов при различных патогенетических вариантах воспаления и послужит важным этапом диагностики как с научной, так и практической точки зрения.

Цель работы - установление роли системы металлопротеиназ в патогенезе АЗМ для расширения представления о патогенетических механизмах ее формирования с целью разработки биохимических критериев оценки риска развития АЗМ.

### Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами были сформированы группы пациентов с непереносимостью металлических изделий, с резкоположительными, сильноположительными и положительными реакциями по результатам АП, к солям  $NiCl_2$  (n=40),  $CrCl_3$  (n=40),  $CoCl_2$  (n=40),  $ZnCl_2$  (n=40). Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

**Определение IgE-антител к металлам методом ИФА**

Для выявления IgE-антител к ионам металлов мы использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы EUROIMMUN (Германия).

В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA, Zn-HSA.

Кровь забирали из вены в пробирку и получали сыворотку. Сыворотку хранили в течение 2-3 дней при температуре 2-8°C. Специфические IgE-антитела, присутствующие в сыворотке пациента с аллергией на металлы, при внесении сыворотки в планшету и инкубации 1 час при

37°C присоединялись к ионам металлов (аллергенам), ковалентно связанным с целлюлозными дисками. Неспецифические IgE удаляли при промывке. Фермент-меченые анти-IgE добавляли в систему и инкубировали 1 час при 37°C, после чего образовывался комплекс аллерген-IgE-анти-IgE-щелочная фосфатаза. После последующей промывки добавляли хромогенный субстрат (раствор п-нитрофенилфосфата – p-NPP), что приводило к развитию желтой окраски реакционной смеси, интенсивность которой измеряли фотометрически (405 нм).

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов и исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты ИФА выражали в условных единицах (EU, Elisa Units):

Положительной реакцию считали: при визуальной оценке результатов: окраска опытной пробы была более желтая, чем пробы отрицательного контроля, и легко различима. По окрашенной шкале – оценка от «+» до «+++». В других случаях реакцию трактовали как сомнительную; при фотометрической оценке результатов: оптическая плотность опытной пробы превышала оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем вдвое, и она не менее 0,600. При превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза, а также в других случаях результат считали сомнительным [14].

**Определение сенсибилизации лейкоцитов осуществляли с использованием реакции аллергениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ), а IgE зависимой аллергии с использованием непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (пРДТК)**

**Определение ММП-8 и -9**

В качестве материала для исследований использовалась ротовая жидкость. Содержание в слюне матричных металлопротеиназ, нейтрофильной эластазы, ингибитора металлопротеиназ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «RsD Systems» (США) с оценкой результатов на вертикальном фотометре «Multiscan» с последующей обработкой результатов компьютерной программой «Genesis».

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

### Результаты выявления сенсибилизации к $Ni^{2+}$ , $Cr^{3+}$ , $Co^{2+}$ и $Zn^{2+}$ *in vitro*

#### Результаты диагностики аллергии к $Ni^{2+}$ *in vitro*

В опытную группу (n=40) были включены 10 (25%) пациентов с резкоположительными и 30 (75%) с сильноположительными реакциями к  $NiCl_2$  по данным АП.

По спектру положительных результатов к  $Ni$ -HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 24 (60%) пациентов в ИФА, к раствору соли  $NiCl_2$  в РДТК – у 22 (55%), а РАПЛ была положительна у 32 (80%) пациентов (табл. 1).

При обследовании сывороток крови пациентов контрольной группы IgE-антитела к  $Ni$ -HSA выявлены не были; к раствору соли  $NiCl_2$  в РДТК у 2 (5%) пациентов; сенсибилизация лейкоцитов к раствору соли  $NiCl_2$  по РАПЛ установлена у 2 (5%) пациентов (табл. 2).

#### Результаты диагностики аллергии к $Cr^{3+}$ *in vitro*

В группу с непереносимостью хрома вошли 12 (30%) пациентов с резкоположительными и 28 (70%) пациентов сильноположи-

тельными реакциями к раствору соли  $CrCl_3$  по данным АП.

По спектру положительных результатов к  $Cr$ -HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 28 (70%) пациентов по ИФА и у 16 (40%) к раствору соли  $NiCl_2$  по РДТК, а РАПЛ была положительна у 34 (85%) пациентов (табл. 3).

У пациентов контрольной группы обнаружены IgE-антитела к  $Cr$ -HSA методом ИФА у 2 (5%) пациентов; сенсибилизация к раствору солей  $CrCl_3$  в РДТК и по РАПЛ обнаружена у 2 (5%) пациентов (табл. 4).

#### Результаты диагностики аллергии к $Co^{2+}$ *in vitro*

В группу пациентов с непереносимостью кобальта вошли ранее обследованные 14 (35%) пациентов с резкоположительными, 16 (40%) пациентов с сильноположительными и 10 (25%) пациентов с положительными реакциями к раствору соли  $CoCl_2$  по данным АП.

Методом ИФА IgE-антитела к  $Co$ -HSA выявлены у 22 (55%) пациентов, с помощью РДТК сенсибилизация к раствору соли  $CoCl_2$  обнаружена у 28 (70%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 36 (90%) пациентов (табл. 5).

Таблица 1 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсибилизации к  $Ni^{2+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	24 (60%)	16 (40%)
РДТК	22 (55%)	18 (45%)
РАПЛ	32 (80%)	8 (20%)

Таблица 2 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсибилизации к  $Ni^{2+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	0	40(100%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

Таблица 3 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсибилизации к  $Cr^{3+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики <i>in vitro</i>	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	28 (70%)	12 (30%)
РДТК	16 (40%)	22 (60%)
РАПЛ	34 (85%)	6 (15%)

Таблица 4 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсибилизации к  $Cr^{3+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	2 (5%)	38 (95%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

Таблица 5 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсибилизации к  $Co^{2+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	22 (55%)	18 (45%)
РДТК	28 (70%)	12 (30%)
РАПЛ	36 (90%)	4 (10%)

Таблица 6 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсибилизации к  $Co^{2+}$ , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
ИФА	0	40 (100%)
РДТК	4 (10%)	36 (90%)
РАПЛ	2 (5%)	28 (95%)

В контрольной группе пациентов (n=40) IgE-антитела к Co-HSA методом ИФА выявлены не были; к раствору соли  $CoCl_2$  по РДТК сенсибилизация отмечена у 4 (10%) пациентов; по РАПЛ сенсибилизация лейкоцитов к раствору соли  $CoCl_2$  выявлена у 2 (5%) пациентов (табл. 6).

Результаты диагностики аллергии к  $Zn^{2+}$  in vitro

С использованием РДТК сенсибилизация к раствору соли  $ZnCl_2$  обнаружена у 22

(55%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 30 (75%) пациентов (табл. 7).

По РАПЛ и РДТК положительными были реакции у 10 (25%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были реакции у 20 (50%) пациентов; по РАПЛ отрицательными и положительными по РДТК были реакции у 6 (15%) пациентов и 2 (5%) пациентов с отрицательными реакциями по РАПЛ и РДТК (табл. 8).

В контрольной группе по РДТК и по

Таблица 7 – Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсибилизации к раствору соли  $ZnCl_2$ , определяемой в РДТК и РАПЛ (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
РДТК	22 (55%)	18 (45%)
РАПЛ	30 (75%)	10 (25%)

Таблица 8 – Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсибилизации к раствору соли  $ZnCl_2$ , определяемой в РАПЛ и РДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
РДТК+	14 (35%)	10 (25%)
РДТК-	14 (35%)	2 (5%)

Таблица 9 – Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсибилизации к раствору соли  $ZnCl_2$ , определяемой в РАПЛ и РДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n (%)	Отрицательные реакции n (%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

Таблица 10 – Субстратная специфичность известных матриксных металлопротеиназ

ММП	Альтернативные названия	Субстраты
ММП-8	нейтрофильная коллагеназа • коллагеназа 1	Коллагены (I, II, III, V, VII, VIII и X); желатин; агрекан; $\alpha 1$ -АТ; $\alpha 2$ - антиплазмин; фибронектин
ММП-9	желатиназы >92 kDa • желатиназа В	Коллагены (IV, V, VII, X, XIV); желатин; эластин; галектин-3; агрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин; остеоонектин; $\alpha 1$ -АТ; MBP; GST-TNF/TNF пептид; IL-1 $\beta$ ; Ab1-40; плазминоген

Таблица 11 – Среднее значение уровней ММП-8 и ММП-9 в слюне у пациентов с АЗМ (n=40) и пациентов контрольной группы (n=40)

	Пациенты с НЗМ	Пациенты контрольной группы
ММП-8 (мг/мл)	33,3	9
ММП-9 (мг/мл)	37,3	14

РАПЛ сенсибилизация к раствору соли  $ZnCl_2$  выявлена у 2 (5%) пациентов (табл. 9).

Методом ИФА IgE-антитела к Zn-HSA были выявлены у 2(5%) пациентов, а в контрольной группе пациентов IgE-антитела выявлены не были.

**Результаты исследования слюны от пациентов с АЗМ на наличие матриксных металлопротеиназ 8 и 9 (ММП-8 и -9)**

Деструкция тканей поддерживающего аппарата зуба происходит вследствие деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и приводит к необратимой потере соединительной ткани периодонта и альвеолярной кости. По данным ряда авторов [6], важную роль в данном патологическом процессе играют матриксные металлопротеиназы (ММП). ММП – цинкзависимые эндопептидазы, выделяемые, в основном, полиморфноядерными лейкоцитами в активной фазе периодонтита и ответственные за деградацию матрикса [11].

Описано более 20 членов семейства ММП. В биопсиях пораженных тканей периодонта обнаружены ММП – 1, 2, 3, 8, 9, в то время как здоровая десна содержит только ргоММП – 2, а ткани периодонта защищены тканевым ингибитором металлопротеиназ

(TIMP) [15]. В ходе выполнения поставленной задачи нами был изучен уровень матриксных металлопротеиназ-8 и -9 (табл. 10).

Нами было обследовано 40 пациентов с аллергией на зубопротезные материалы. Анализ изученных показателей выявил наиболее выраженные изменения в группах пациентов с аллергией на зубопротезные материалы: достоверно высокие уровни металлопротеиназ-8 и 9. В группе пациентов с НЗМ уровни ММП-8 и ММП-9 составили соответственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл) (табл. 11).

Корреляционный анализ полученных данных между результатами РАПЛ и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявил следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ ( $ZnCl_2$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,76$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,8$ ;  $p=0,001$ ); 2) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $CrCl_3$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,49$ ;  $p=0,0019$ ) и ММП-9 ( $R=0,34$ ;  $p=0,04$ ); 3) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $NiCl_2$  0,01%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,52$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,57$ ;  $p=0,001$ ); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ( $CoCl_2$  0,005%) и уровнями ММП-8 ( $R=0,53$ ;  $p=0,005$ ) и ММП-9 ( $R=0,36$ ;  $p=0,02$ ) (табл. 12).

Индекс КПУ наглядно отражает уровень подверженности кариесу или резистентности к нему человека или группы людей, где К – количество кариозных, П – пломбированных, У – удаленных зубов, а КПУ – их сумма у одного человека. Корреляционный анализ полученных данных между результатами клинического обследования пациентов и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявил следующие зависимости: 1) прямую умеренную корреляцию между наличием соматической патологии и уровнем ММП-8 ( $R=0,46$ ;  $p=0,01$ ); 2) прямую сильную корреляцию между количеством зубопротезных единиц и уровнем ММП-8 ( $R=0,72$ ;  $p=0,001$ ) и прямую умеренную с ММП-9 ( $R=0,63$ ;  $p=0,002$ ); 3) прямую умеренную корреляцию между КПУ и уровнями ММП-8 ( $R=0,73$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,57$ ;  $p=0,002$ ); 4) прямую умеренную корреляцию со сроками пользования зубными протезами за всю жизнь и уровнями ММП-8 ( $R=0,52$ ;  $p=0,001$ ) и ММП-9 ( $R=0,61$ ;  $p=0,0001$ ) (табл. 13).

Таким образом, проведенные исследования по изучению состояния системы «протеолиз-антипротеолиз» на уровне матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов расширяют представления о роли ограниченного и неограниченного протеолиза и свидетельствуют о патогенетической значимости данной системы в НЗМ. Проведенные исследования выявили изменения соотношения между содержанием ММП у пациентов с НЗМ и пациентов контрольной группы, что свидетельствует об

особенностях патогенетических механизмов ее развития.

## Заключение

1. Система протеолиза, включающая в себя семейство матриксных металлопротеиназ, характеризуется увеличением активности ММП-8 и -9 в слюне пациентов с аллергией на зубопротезные материалы соответственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл).

2. Выявлена взаимосвязь между увеличением активности матриксных металлопротеиназ и результатами лабораторной диагностики аллергии на зубопротезные материалы.

3. Показатели системы протеолиза, иммуно-биохимических маркеров воспаления имеют существенное клинико-диагностическое значение при различных патогенетических вариантах непереносимости зубопротезных материалов, поэтому ММП-8 и -9 можно использовать как прогностические биохимические маркеры, которые могли бы позволить идентифицировать пациентов с высоким риском возникновения аллергии на зубопротезные материалы.

4. Изучение качественных и количественных характеристик ММП и их ингибиторов в ротовой жидкости представляет собой новое направление научных исследований, которое позволит разработать новые подходы к диа-

Таблица 12 – Значимые корреляции (Spearman) ММП-8 и ММП-9 в слюне с результатами РАПЛ у пациентов с АЗМ

Аллергены в РАПЛ	ММП-8 (мг/мл)	p-level	ММП-9 (мг/мл)	p-level
ZnCl <sub>2</sub> 0,01%	0,76	0,001	0,8	0,001
CrCl <sub>3</sub> 0,01%	0,49	0,0019	0,34	0,04
NiCl <sub>2</sub> 0,01%	0,52	0,001	0,57	0,001
CoCl <sub>2</sub> 0,005%	0,53	0,005	0,36	0,02

Таблица 13 – Значимые корреляции (Spearman) ММП-8 и ММП-9 в слюне с другими параметрами у пациентов с АЗМ

Изучаемые параметры	ММП-8 (мг/мл)	p-level	ММП-9 (мг/мл)	p-level
Наличие соматической патологии	0,46	0,01	0,2	0,3
Количество зубопротезных единиц	0,72	0,001	0,63	0,002
КПУ	0,73	0,001	0,57	0,002
Сроки пользования зубными протезами за всю жизнь	0,52	0,001	0,61	0,0001

гностике, прогнозированию и научному обоснованию выбора наиболее информативных критериев оценки индивидуальной предрасположенности к развитию аллергии на зубопротезные материалы.

*Работа выполнялась по теме НИР: «Иммуно-патогенетические механизмы непереносимости зубопротезных материалов и методы их выявления» в соответствии с договором № ВТ-13 от 01 июля 2013 г с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований и Витебским областным исполнительным комитетом.*

### Литература

1. Lygre, H. Prosthodontic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature / H. Lygre // Acta Odontol. Scand. – 2002 Jan. – Vol. 60, N 1. – P. 1-9.
2. Максимовский, Ю. М. Биосовместимость сплавов, используемых в стоматологии / Ю. М. Максимовский, В. М. Гринин, С. И. Горбов // Стоматология. – 2000. – № 4. – С. 73-75.
3. Лебедев, К. А. Непереносимость зубопротезных материалов / К. А. Лебедев, А. В. Митронин, И. Д. Понякина. – М. : Либроком, 2010. – 208 с.
4. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов / Н. Е. Кушлинский [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2012. – № 10. – С. 47-51.
5. Oxidised low density and high density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinases 1 and 9 by activated monocytes / J. Ardans [et al.] // Journal of Leukocyte Biology. – 2002 Jun. – Vol. 71, N 6. – P. 1012-1018
6. Vakos, S. R. Matrix metalloproteinase-9 and -2 expression in the olfactory bulb following methyl bromide gas exposure / S. R. Vakos, J. E. Schwob, R. M. Costanzo // Chem. Senses. – 2010 Oct. – Vol. 35, N 8. – P. 655-661.
7. Chow, A. K. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature / A. K. Chow, J. Cena, R. Schulz // British Journal of Pharmacology. – 2007 Sep. – Vol. 152, N 2. – P. 189-205.
8. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue / M. Kiili [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2002 Mar. – Vol. 29, N 3. – P. 224-232.
9. 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 gingiva / G. Maesco, M. Bravo, A. Bascones // Quintessence Int. – 2007 Mar. – Vol. 38, N 3. – P. 247-252.
10. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status / M. Makela [et al.] // J. Dent. Res. – 1994 Aug. – Vol. 73, N 8. – P. 1397-1406.
11. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients / P. Pozo [et al.] // J. Periodontol. – 2005 Jun. – Vol. 40, N 3. – P. 199-207.
12. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue? / S. Seguer [et al.] // J. Periodontol. – 2001 Oct. – Vol. 72, N 10. – P. 1398-1406.
13. Verstappen, J. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease / J. Verstappen, J. W. Von den Hoff // J. Dent. Res. – 2006 Dec. – Vol. 85, N 12. – P. 1074-1084.
14. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – Москва : Национальная академия микологии, 2001. – 363 с.
15. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Москва : Медицина, 1996. – 240 с.

*Поступила 03.02.2015 г.*

*Принята в печать 03.04.2015 г.*

### Сведения об авторах:

Карпук И.Ю. – к.м.н, доцент, докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: ikarpuk@mail.ru – Карпук Иван Юрьевич.