

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ МЕТТАЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

© 2018 г. А. А. Голицына, Ю. В. Югай, Е. А. Чагина,
Ю. Ю. Первов, А. Л. Романчук

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия

Поступила: 30.04.2018. Принята: 08.06.2018

В статье представлены результаты сравнительного исследования системных и локальных уровней матричных металлопротеиназ MMP-2, MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 у пациентов с пародонтитом и сахарным диабетом II типа (I группа) и с пародонтитом без сахарного диабета (II группа). Проведено обследование 65 больных, из них: 30 чел. – I группы и 35 чел. – II группы. Контрольную группу составили здоровые добровольцы (30 человек). У пациентов обеих групп зарегистрировано достоверное увеличение MMP-9, TIMP-1, -2 в сыворотке крови, повышение MMP-2, -8, -9, TIMP-1, -2 в слюне, а также MMP-8 и MMP-9 в крови, полученной из микроциркуляторного русла десны пациентов. Определено снижение уровней MMP-2 и MMP-8 в сыворотке крови, а также понижение уровней MMP-2 и TIMP-2 в крови, полученной из МЦР десны у пациентов 1 и 2 групп. У больных с пародонтитом на фоне сахарного диабета II установлена гиперпродукция MMP-9, а также повышение уровней TIMP-1 в крови, полученной из МЦР десны. В группе пациентов без сопутствующей патологии, напротив, определено более выраженное увеличение уровней MMP-8, а также повышение TIMP-1 в слюне и TIMP-2 – в сыворотке крови.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2

DOI: 10.31857/S102872210002390-4

Адрес: 690002, г. Владивосток, проспект Острякова, д. 4.,
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Голицына Анна Александровна.
Тел.: +79242555999, 89242555999, E-mail: camerelle@yandex.ru

Авторы:

Голицына А. А., очный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Владивосток, Россия;

Югай Ю. В., очный аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Владивосток, Россия;

Чагина Е. А., к. м. н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Владивосток, Россия;

Первов Ю. Ю., д. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия.

Романчук А. Л., аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Владивосток, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания пародонта имеют всеобщее распространение и находятся на первом месте среди стоматологических заболеваний [3]. Доказано, что пародонтит является одним осложнений сахарного диабета [22]. Пародонтит, протекающий на фоне нарушений углеводного обмена характеризуется более тяжелым и неблагоприятным течением, что в свою очередь, ухудшает состояние и качество жизни пациентов с сахарным диабетом II типа, приводя к потере зубов [7]. В связи с этим большой интерес представляет роль матричных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs) в формировании пародонтальной патологии в условиях диабетических нарушений.

Цель исследования: оценка системных и локальных уровней матричных металлопротеиназ MMP-2, MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 у пациентов с пародонтитом.

донтитом при нарушении углеводного обмена (сахарный диабет II типа) и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 65 больных, в возрасте от 30 до 60 лет. Средний возраст женщин составил — $48,5 \pm 4,3$ лет, мужчин — $53,5 \pm 3,8$ лет. Все больные были распределены по полу, из них преобладали женщины 41 чел. (63%), мужчины составляли 24 чел. (37%) Пациенты были распределены на 2 группы следующим образом:

I группа — пациенты, страдающие сахарным диабетом II типа и пародонтизом различной степени тяжести, 30 человек (из них 18 женщин (60%) и 12 мужчин (40%) молодого и среднего возраста);

II группа — пациенты, страдающие пародонтизом различной степени тяжести без выявленной сопутствующей патологии, 35 человек (из них 23 женщины (65,7%) и 12 мужчин (34,3%) молодого и среднего возраста).

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы (30 человек), сопоставимые по возрасту и полу.

В качестве материала исследования использовались сыворотка крови, кровь, полученная из микроциркуляторного русла (МЦР) десны и слюна пациентов. Уровни ММР-2, ММР-8, ММР-9, ТИМР-1, ТИМР-2 определяли иммуноферментным методом с применением специфических реактивов «R&D Diagnostics Inc» (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа.

Учет результатов производили с помощью иммуноферментного анализатора «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества ММР-2, ММР-8, ММР-9, ТИМР-1, ТИМР-2 проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в нг/мл. Чувствительность (Se) и специфичность (Spe) выявленных показателей-предикторов оценивалась с помощью ROC-кривых, также определялись пороги отсечения этих показателей, при которых чувствительность и специфичность будут оптимальными. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы SPSS v16.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты представлены в виде средней арифметической и ее ошибки. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. В таблице 1 представле-

ны уровни исследованных показателей ММР-2, ММР-8, ММР-9, ТИМР-1, ТИМР-2 у пациентов с пародонтизом и сопутствующим сахарным диабетом II типа (1 группа) и больных пародонтизом без соматической патологии (2 группа).

При анализе данных, полученных в результате исследования, определено снижение уровней ММР-2 в сыворотке крови и в крови, полученной из МЦР десны пациентов обеих групп в отличие от контрольных значений ($p < 0,001$). В слюне больных, напротив, зарегистрировано повышение уровней ММР-2, значительно превышающие референсные значения ($p < 0,001$). Достоверной разницы между группами установлено не было.

Концентрация ММР-8 в сыворотке крови была достоверно снижена в обеих группах больных в сравнении с контролем ($p < 0,001$), при этом в 1 группе наблюдалось более выраженное ее снижение ($p < 0,001$). При этом уровень ММР-8 как в слюне, так и в крови, полученной из МЦР превышал контрольные значения. Более выраженное увеличение ММР-8 наблюдалось у больных с пародонтизом без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$).

Содержание ММР-9 во всех исследуемых биологических жидкостях больных превышало контрольные значения, причем увеличение этого показателя статистически более значимо в группе пациентов с пародонтизом и сопутствующим сахарным диабетом II типа ($p < 0,01-0,05$).

Оценка ТИМР-1 позволила установить его повышение в сыворотке крови обеих групп больных, а также увеличение этого показателя в крови, полученной из МЦР десны пациентов с сопутствующим сахарным диабетом II типа, в отличие от контрольной и 2 групп. Статисти-

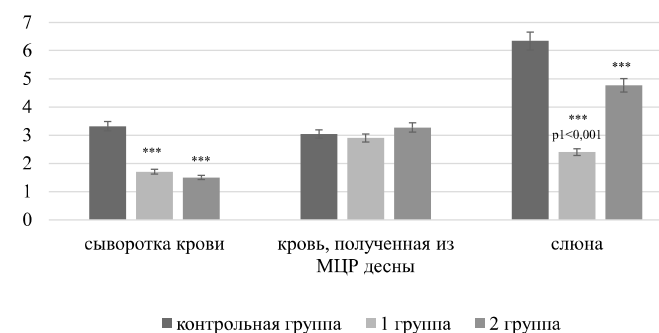


Рисунок 1. Коэффициент соотношения MMPs к TIMPs в исследуемых биологических жидкостях.

Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой: $p < 0,05$ — *, $p < 0,01$ — **, $p < 0,001$ — ***; p — статистическая достоверность различий между группами пациентов.

Таблица 1. Уровни MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 в биологических жидкостях при пародонтите у пациентов с сахарным диабетом II типа (1 группа) и без сахарного диабета (2 группа)

Показатели $M \pm m$, нг/мл		Контр. группа n=30	1 группа Больные с пародонтитом и сахарным диабетом 2-го типа n=30	2 группа Больные с пародонтитом n=35
MMP-2	Сыворотка крови	239,4±14	128,3±2,3***	132,24±3,9***
	МЦР десны	211,5±5,2	90,9±2,7***	88,64±3,5***
	Слюна	0,25±0,13	1,25±0,08***	1,96±0,09***
MMP-8	Сыворотка крови	15,18±2,2	5,23±0,2***	10,1±0,6*** p1<0,001
	МЦР десны	56,4±2,5	95,1±2,4***	114,1±3,2*** p1<0,05
	Слюна	72,85±11,5	231,6±3,6***	485,1±5,0*** p1<0,001
MMP-9	Сыворотка крови	322,03±51,5	422,2±14,6***	364,5±11,7* p1<0,01
	МЦР десны	4,6±0,06	54,1±0,1***	48,1±0,14*** p1<0,01
	Слюна	1,56±0,6	38,1±0,5***	32,5±0,13*** p1<0,05
TIMP-1	Сыворотка крови	88,8±0,5	210,8±3,5***	206,4±1,7***
	МЦР десны	15,4±0,4	23,2±0,02***	18,7±0,06 p1<0,01
	Слюна	3,04±0,01	15,1±0,07***	19,4±0,09*** p1<0,01
TIMP-2	Сыворотка крови	85,08±0,26	115,66±0,3***	126,78±2,4*** p1<0,05
	МЦР десны	74,2±10,8	58,26±0,13***	58,06±2,2***
	Слюна	8,74±2,3	98,7±3,03***	89,4±5,2***

Примечание: статистическая достоверность различий с контрольной группой: p<0,05 -*, p<0,01 -**, p<0,001 -***; p1 – статистическая достоверность различий между группами пациентов.

чески значимой разницы уровней TIMP-1 в сыворотке крови у исследуемых нами групп больных не было выявлено. Концентрации TIMP-1 в слюне также превышали контрольные показатели, причем в группе пациентов с пародонтитом без сопутствующего сахарного диабета II типа наблюдалось более выраженное его увеличение (p<0,001; p1<0,01).

При анализе TIMP-2 в сыворотке крови обеих групп больных зарегистрировано достоверное его увеличение в отличие от группы контроля (p<0,001). В группе больных с пародонтитом без сопутствующей патологии уровень TIMP-2 был выше, чем у пациентов с сахарным диабетом II

типа (p1<0,05). Однако, в крови, полученной из МЦР десны определено снижение TIMP-2 у пациентов обеих групп. В слюне определено достоверное увеличение TIMP-2 у больных 1 и 2 групп в отличие от контрольной группы (p<0,001). Статистической разницы уровней TIMP-2 в слюне и в крови, полученной из МЦР десны, между группами больных установлено не было.

Коэффициент соотношения MMPs к TIMPs в сыворотке крови и слюне пациентов обеих групп был значительно ниже контроля (рис. 1). Достоверной разницы коэффициента в сыворотке крови больных не зарегистрировано. В слюне пациентов с пародонтитом и с сопутствующим

сахарным диабетом II типа установлено более значимое его снижение, в отличие от пациентов 2 группы. Статистически значимой разницы коэффициента в крови, полученной из МЦР десны в группах пациентов не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

ММР относятся к представителям мультигенного семейства, состоящего из более 20 цинк-зависимых эндопептидаз, функция которых связана с обменом белков межклеточного матрикса [11]. Важными элементами физиологических процессов в межклеточном веществе являются процессы ремоделирования и разрушения межклеточного матрикса, имеющие большое значение в запуске и течении пародонтита [1;16]. Деструкция тканей пародонта происходит вследствие деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и приводит к необратимой потере опорно-удерживающего комплекса зуба и альвеолярной кости [8]. Согласно исследованиям D. Pirham с соавт. (2008) важное значение в этих процессах, среди всех ММР, отводят ММР-2, ММР-8 и ММР-9 [19].

ММР-2 (желатиназа-А) экспрессируется в мезенхимальных клетках, а также синтезируется нейтрофилами, макрофагами и моноцитами. Считается, что ММР-2 может ингибировать ангиогенез, посредством угнетения пролиферации и усиления апоптоза клеток эндотелия [12]. ММР-2 совместно с ММР-9 участвуют в деградации коллагена IV типа, а также интенсивно гидролизуют ряд белков соединительнотканного матрикса, в том числе и эластин [10]. Предполагается, что ММР-2 и ММР-9 играют роль в деструкции тканей при пародонтите [18]. При анализе данных, полученных в результате исследования, определено, что уровень ММР-2 в сыворотке крови и в крови, полученной из МЦР десны пациентов обеих групп был достоверно ниже контрольных значений ($p < 0,001$). Предполагаем, что низкая системная активность ММР-2 свидетельствует о комплексном изменении иммунного ответа: миграции фибробластов, стимуляции процессов пролиферации и ангиогенеза. В слюне, напротив, зарегистрировано увеличение уровней ММР-2: у больных с пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа показатель превышал контрольную группу в 5 раз, а у пациентов без сопутствующей патологии — в 7,5 раз: $1,25 \pm 0,08$ нг/мл (1 группа), $1,96 \pm 0,09$ нг/мл (2 группа), против $0,25 \pm 0,13$ нг/мл в контроле, $p < 0,001$. Статистически значимой разницы меж-

ду группами установлено не было. Ряд ученых в своих исследованиях также определяли повышение концентрации ММР-2 в слюне пациентов с пародонтитом [2; 11; 15; 18]. Однако, в своих независимых друг от друга исследованиях M. Soell с соавт. (2002) и L. Xu с соавт. (2008), достоверных изменений уровня ММР-2 в слюне не установили [21; 23]. Разнонаправленная динамика локальных и системных концентраций ММР-2, вероятно, свидетельствует о важной роли эпителиальных клеток слюнных желез, а также остеобластов и одонтобластов, как продуцентов желатиназы-А.

ММР-8 (нейтрофильная коллагеназа) представляет собой маркер нейтрофилов и их предшественников, синтезируется клетками эпителия десневой борозды, моноцитами, макрофагами, фибробластами десны и пародонтальной связки [2]. Некоторые авторы указывают на важную роль ММР-8 в деструкции тканей при пародонтите, обладающей наибольшей протеолитической активностью по отношению к коллагену I типа из всех известных ММРs [11; 22]. В нашем исследовании было установлено, что концентрация ММР-8 в сыворотке крови была достоверно снижена в обеих группах больных в сравнении с референсными значениями ($p < 0,001$), при этом в 1 группе наблюдалось более выраженное ее снижение ($p < 0,001$). В крови, полученной из МЦР десны и слюне пациентов 1 и 2 групп, напротив, установлено увеличение уровней ММР-8, что особенно выражено у больных с пародонтитом (2 группа, $p < 0,001$). Полученные данные согласуются с аналогичными исследованиями других авторов, установивших повышение концентрации ММР-8 в экстрактах десневой ткани и слюне у лиц при пародонтите [20], но опровергают результаты других ученых о снижении концентрации ММР-8 в десневой жидкости у больных, страдающих пародонтитом [13].

ММР-9 (желатиназа-В) определяется в нейтрофилах, макрофагах, хондроцитах, фибробластах, а также в В-лимфоцитах [9]. Полагают, что при пародонтите главным источником ММР-9 служат нейтрофилы и макрофаги, которые секретируются в процессе деструкции поврежденных тканей [17]. При анализе наших данных содержание ММР-9 во всех исследуемых биологических жидкостях в обеих группах больных превышало контрольные значения, причем ее уровень был выше у пациентов с нарушениями углеводного обмена ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Полученный результат согласуется с исследованиями

О.А. Зорина с соавт. (2011), установивших увеличение MMP-9 в десневой жидкости у пациентов с пародонтитом [5]. Многие исследователи считают MMP-9 основной желатиназой при воспалительных заболеваниях тканей пародонта, уровень которой может служить маркером оценки степени тяжести пародонтита [14;18].

Регуляция экспрессии MMPs зависит от скорости их синтеза и уровня эндогенных тканевых ингибиторов TIMPs. TIMPs синтезируются лейкоцитами и клетками соединительной ткани за счет образования прочных связей с матриксными металлопротеиназами [4]. Любой из белков TIMPs может подавлять практически любую MMPs, но с разными константами ингибирования в разных тканях [10]. Причиной увеличения активности MMPs считают дисбаланс между MMPs и TIMPs, в сторону увеличения концентрации MMPs [4]. Важным вопросом является регуляторный механизм подъема активности MMPs и их влияния на деградацию матрикса пародонта.

Оценка TIMP-1 позволила установить его повышение в сыворотке крови обеих групп больных, а также увеличение показателя в крови, полученной из МЦР десны пациентов с сопутствующим сахарным диабетом II типа, в отличие от контрольной и 2 групп. Статистически значимой разницы уровней сыворотки крови у исследуемых нами групп больных не зарегистрировано. Концентрации TIMP-1 в слюне также превышали контрольные показатели, что особенно выражено в группе пациентов с пародонтитом без сопутствующего сахарного диабета II типа ($p < 0,001$; $p_1 < 0,01$).

При анализе TIMP-2 в сыворотке крови зарегистрировано достоверное его увеличение в отличие от контрольных значений ($p < 0,001$). В группе больных пародонтитом без сопутствующей патологии уровень TIMP-2 был выше, чем у лиц с сахарным диабетом II типа ($p_1 < 0,05$). В крови, полученной из МЦР десны, напротив, определено снижение этого показателя у пациентов обеих групп. В слюне установлено достоверное увеличение TIMP-2 в обеих группах больных – в 10 раз и более в сравнении с контролем ($p < 0,001$). Статистической разницы уровней TIMP-2 в слюне и в крови, полученной из МЦР десны между группами больных нами не выявлено.

Активность MMPs специфически подавляется тканевыми ингибиторами в соотношении 1:1 [6]. При анализе коэффициента соотношения MMPs к TIMPs в сыворотке крови паци-

ентов обеих групп установлено его снижение в отличие от контрольных значений, в 2 раза соответственно ($p < 0,001$). Достоверной разницы коэффициента в сыворотке крови больных не зарегистрировано. В слюне пациентов обеих групп также отмечено его уменьшение в сравнении с показателем контрольной группы. У больных с пародонтитом и с сопутствующим сахарным диабетом II типа установлено более значимое его снижение в слюне, в отличие от пациентов 2 группы ($2,4 \pm 0,1$ (1 группа), $4,7 \pm 0,3$ (2 группа), против $6,34 \pm 0,02$ в контроле $p < 0,001$; $p_1 < 0,001$). В крови, полученной из МЦР десны пациентов, в исследуемых нами группах, не установлено статистически значимой разницы коэффициента.

Считаем, что полученный результат свидетельствует о преобладании индуцированной продукции металлопротеиназ, отражая активность воспалительного ответа и обуславливая длительное хроническое течение заболеваний.

Таким образом, в обеих группах больных зарегистрировано достоверное увеличение MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 в сыворотке крови, повышение MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 в слюне, а также MMP-8 и MMP-9 в крови, полученной из МЦР десны пациентов. Определено снижение уровней в сыворотке крови MMP-2 и MMP-8, наравне с понижением уровней MMP-2 и TIMP-2 в крови, полученной из МЦР десны. Установлено более значимое увеличение MMP-9 у больных с пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа в отличие от группы пациентов без нарушений углеводного обмена, а также повышение TIMP-1 в крови, полученной из МЦР десны этих пациентов. В группе пациентов без сопутствующей патологии, напротив, определено более выраженное увеличение уровней MMP-8, а также повышение TIMP-1 в слюне и TIMP-2 в сыворотке крови.

Согласно проведенному ROC-анализу ($AUC = 0,932$) увеличение уровней MMP-8, в слюне пациентов с пародонтитом, может служить дополнительным иммунологическим маркером и иметь диагностическое значение при воспалительных процессах пародонта, учитывая не инвазивный способ забора материала. Уровень MMP-8 в слюне пациентов превышающий 400 нг/мл может являться прогностическими критерием неблагоприятного течения пародонтита. Повышение показателя MMP-9, особенно в группе больных с сахарным диабетом II типа, отражает активность воспалительного

ответа, что может быть использовано в качестве маркера риска прогрессирования пародонтита у пациентов с нарушением углеводного обмена. Полагаем, что дисбаланс процессов дегрануляции, пролиферации и гибели нейтрофилов, характерный для воспаления в тканях пародонта, опосредован нарушениями углеводного обмена, приводящими к снижению фагоцитарной активности нейтрофилов, запуская тем самым гиперпродукцию матриксных металлопротеиназ. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности иммунного ответа, ведущего к резорбции костной ткани и разрушению соединительной ткани опорно-удерживающего комплекса зуба, что особенно выражено у пациентов I группы. Более выраженное увеличение исследуемых показателей у группы больных без сопутствующей патологии, в отличие от группы пациентов с сахарным диабетом II типа, предположительно, связано развитием микроангиопатии при сахарном диабете, что приводит к изменению проницаемости эндотелия сосудов, расстройству обменных процессов, гипоксии, некрозу, проявляющееся дизрегуляцией и нарушением неспецифической защиты организма.

Считаем, что результат проведенных нами исследований по иммуноферментному определению матриксных металлопротеиназ MMP-2, MMP-8, MMP-9 и их тканевых ингибиторов TIMP-1, TIMP-2 имеет тесную связь с развитием как пародонтита, так и сахарного диабета II типа. Полученные нами данные могут рассматриваться как перспективные маркеры для персонификации прогноза развития пародонтита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Биктимерова О. О., Рединова Т. Л., Зорин А. Ю. Изменение клинических и иммунологических показателей полости рта у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом при лечении пробиотиками. Тихоокеанский медицинский журнал 2014, 3, 34–36. [Biktimerova O. O., Redinova T. L., Zorin A. Yu. Changes in clinical and immunological parameters of the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis in the treatment of probiotics. Pacific Medical Journal 2014, 3, 34–36].
2. Борзикова Н. С. Маркеры воспалительных процессов при болезнях пародонта. Медицинский совет 2015, 2, 78–79. [Borzikova N. S. Markers of inflammatory processes in periodontal diseases. Medical Council 2015, 2, 78–79].
3. Булкина Н. В., Ведяева А. П., Савина Е. А. Коморбидность заболеваний пародонта и соматической патологии. Медицинский вестник Северного Кавказа 2012, 3, 110–115. [Bulkina N. V., Vedyeva A. P., Savina E. A. Comorbidity of periodontal diseases and somatic pathology. The medical bulletin of the North Caucasus 2012, 3, 110–115].
4. Гринин В. М., Баяр У., Караогланова Т. Б. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите. Стоматология 2011, 6, 80–84. [Grinin V. M., Bayar U., Karaoglanova T. B. Matrix metalloproteinases in periodontitis. Dentistry 2011, 6, 80–84].
5. Зорин О. А., Кулаков А. А., Борискина О. А. Взаимосвязь полиморфизма генов MMP2 и MMP9 с развитием заболеваний пародонта. Паллиативная медицина и реабилитация 2011, 2, 49–52. [Zorin O. A., Kulakov A. A., Boriskina O. A. Interrelation of polymorphism of MMP2 and MMP9 genes with the development of periodontal diseases. Palliative medicine and rehabilitation 2011, 2, 49–52].
6. Зорин О. А., Борискина О. А., Леонович О. А., Ребриков Д. В. Генетические факторы предрасположенности к развитию агрессивного пародонтита: белки матрикса, матриксины и их регуляторы. Стоматология 2013, 1, 76–83. [Zorin O. A., Boriskina O. A., Leonovich O. A., Rebrikov D. V. Genetic factors predisposing to the development of aggressive periodontitis: matrix proteins, matrixins and their regulators. Dentistry 2013, 1, 76–83].
7. Зырянов Б. Н. Стоматологические маркеры поражения полости рта при сахарном диабете 2 типа у лиц среднего возраста. Молодой ученый 2014, 3, 178–181. [Zyryanov B. N. Dental markers of the oral cavity in type 2 diabetes mellitus in middle-aged people. The young scientist is 2014, 3, 178–181.]
8. Карпук И. Ю. Значение матриксных металлопротеиназ-8 и -9 в развитии алергопатологии слизистой оболочки полости рта, вызванной непереносимостью зубопротезных материалов. Вестник ВГМУ 2015, 14, 2, 89–96. [Karpuk I. Yu. The importance of matrix metalloproteinases-8 and-9 in the development of allergopathology of the oral mucosa caused by intolerance to denture prosthetic materials. Bulletin VSMU 2015, 14, 2, 89–96].
9. Маркелова Е. В., Юцковская И. А. Локальный цитокиновый статус у мужчин с хроническим хламидийным и уреоплазменным уретритом. Дальневосточный медицинский журнал 2007, 3, 83–86. [Markelova E. V., Iutskovskaya I. A. Local cytokine status in men with chronic chlamydial and ureaplasmic urethritis. Far Eastern Medical Journal 2007, 3, 83–86].
10. Рогова Л. Н., Шестернина Н. В., Замечник Т. В., Фастова И. А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий 2011, XVIII, 2, 86–89. [Rogova L. N., Shesternina N. V., Zamechnik T. V., Fastova I. A. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). Bulletin of new medical technologies 2011, XVIII, 2, 86–89].
11. Соловых Е. А., Караогланова Т. Б., Кушлинский Н. Е., Янушевич О. О. Матриксные металлопротеина-

- зы и воспалительные цитокины в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов. Клиническая лабораторная диагностика 2013, 10, 18–21. [Solovy E. A., Karaoglanova T. B., Kushlinskiy N. E., Yanushevich O. O. Matrix metalloproteinases and inflammatory cytokines in the oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis with various constructional materials of tooth and dentition restorations. Clinical laboratory diagnostics 2013, 10, 18–21].
12. Amalinei C. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. Romanian J. Morphology Embriology. 2010, 51, 215–228.
 13. Figueredo C. M., Areas A., Miranda L. A., Fischer R. G., Gustafsson A. The short-term effectiveness of non-surgical treatment in reducing protease activity in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients. J Clin Periodontol. 2004, 31, 615–619.
 14. Jotwani R., Eswaran S. V., Moonga S. et al. MMP-9/TIMP-1 imbalance induced in human dendritic cells by Porphyromonas gingivalis. FEMS Immunol Med Microbiol. 2010, 58(3), 314–321.
 15. Korostoff J. M., Wang J. F., Sarment D. P., Stewart J. C. Analysis of in situ protease activity in chronic adult periodontitis patients: expression of activated MMP-2 and 40 kDa serine protease. J. Periodontol. 2010, 71(3), 353–360.
 16. Kushlinskii N. E., Solovykh E. A., Karaoglanova T. B., Boyar U. Matrix metalloproteinases and inflammatory cytokines in oral fluid of patients with chronic generalized periodontitis and various construction materials. Bull Exp Biol Med. 2012, 153, 72–76.
 17. Maesco G., Bravo M., Bascones F. 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. Quintessence Int. 2007, 38, 247–252.
 18. Makela M., Salo T., Uitto V. J., Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. J Dent Res. 2004, 73(8), 1397–1406.
 19. Pirham D., Atilla G., Emingil G. et al. Effects of MMP-1 promoter polymorphisms on GCF MMP-1 levels and outcome of periodontal therapy in patients with severe chronic periodontitis. J Clin Periodontol. 2008, 35(10), 862–870.
 20. Rai B., Kharb S., Jain R., Anand S. C. Biomarkers of periodontitis in oral fluids. J Oral Science. 2008, 50(1), 53–56.
 21. Soell M., Elkaim R., Tenenbaum H., Cathepsin C. Matrix metalloproteinases, and their tissue inhibitors in gingiva and gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. J Dent Res. 2002, 81(3), 174–178.
 22. Taylor J. J., Preshaw P. M., Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. J Clin Periodontol. 2013 Apr, 40, 113–134.
 23. Xu L., Yu Z., Lee H. M., Wollff M. S., Golub L. M. et al. Characteristics of collagenase-2 from gingival crevicular fluid and peri-implant sulcular fluid in periodontitis and peri-implantitis patients: pilot study. Acta Odontologica Scandinavica. 2008, 66, 219–224.

COMPARATIVE ANALYSIS OF METTALOPROTEINASE SYSTEM AND THEIR TISSUE INHIBITORS AT PERIODONTITIS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE II

© 2018 A. A. Golitsyna, Yu. V. Yugay, E. A. Chagina,
Yu. Yu. Pervov, A. L. Romanchuk

*Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Pacific State Medical University”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia*

Received: 30.04.2018 **Accepted:** 08.06.2018

The article presents the results of a comparative study of the systemic and local levels of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-8, MMP-9 and their tissue inhibitors TIMP-1, TIMP-2 in patients with periodontitis and type II diabetes (group I) and periodontitis without diabetes mellitus (group II). 65 patients were examined, including: 30 patients.—I group and 35 people.—II group. The control group consisted of healthy volunteers (30 people). In both patients, a significant increase in MMP-9, TIMP-1, -2 in the serum, an increase in MMP-2, -8, -9, TIMP-1, -2 in saliva, as well as MMP-8 and MMP-9 in the blood obtained from the microcirculatory bed of the gingival patients. A decrease in MMP-2 and MMP-8 levels in the blood serum, as well as a decrease in the levels of MMP-2 and TIMP-2 in the blood, obtained from the ICR of the gingiva in patients of groups 1 and 2, was determined. In patients with periodontitis against diabetes mellitus II, hyperproduction of MMP-9 was established, as well as an increase in the levels of TIMP-1 in blood obtained from the ICR of the gum. In the group of patients without concomitant pathology, on the contrary, there was a more pronounced increase in MMP-8 levels, as well as an increase in TIMP-1 in saliva and TIMP-2 in serum.

Key words: periodontitis, diabetes mellitus, MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2