

Активність матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові при хронічному гранулювальному періодонтиті

Д. І. Гайдаш^{A,B}, І. С. Гайдаш^{*E,F}, О. О. Бондарь^B, Ю. О. Євтушенко^C, О. І. Гайдаш^D

Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – вивчити активність матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові при хронічному гранулювальному періодонтиті.

Матеріали та методи. Дослідили сироватку крові 15 хворих на хронічний гранулювальний періодонтит і сироватку крові 15 здорових донорів чоловічої статі віком 32–37 років. Активність ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 визначали твердофазним імуноферментним методом, використовуючи тест-системи (R&D Diagnostics Inc., USA) на автоматичному імуноферментному комплексі «GBG Star Fax 2100» виробництва фірми «Awareness Technology Inc.» (USA). Статистичне оцінювання результатів здійснили з використанням сформованої бази даних у програмі Statistica v. 10.0 (StatSoft. Inc., USA), № STA999K347156-W.

Результати. Встановили, що у фазі загострення хронічного гранулювального періодонтиту в сироватці крові хворих відбувається підвищення концентрацій ММП-8 і ММП-9, які перевищують вміст ТІМП-1, що супроводжується зменшенням співвідношень ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 порівняно з такими для здорових осіб. У фазі ранньої реконвалесценції, на 3–5 день після лікування хворих із загостренням хронічного гранулювального періодонтиту, концентрації ММП-8 і ММП-9 у сироватці крові зменшувались динамічніше, ніж концентрація ТІМП-1, що супроводжувалося підвищенням співвідношень ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1, однак повна нормалізація вмісту ММП-8, ММП-9, ТІМП-1 і співвідношень ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 не відбувалась.

Висновки. Хронічний гранулювальний періодонтит супроводжується змінами в сироватці крові хворих вмісту ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1, що залежать від фази патологічного процесу. Найбільші концентрації ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 зареєстрували у фазі загострення захворювання. У фазі ранньої реконвалесценції, на 3–5 день після санації вогнища запалення, концентрації ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 у сироватці крові зменшуються, і динаміка зменшення вмісту ММП-8 і ММП-9 превалює над такою для ТІМП-1. Коефіцієнти ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1, що характеризують баланс у системі ММП/ТІМП, дають змогу оцінювати стан цієї системи в динаміці захворювання.

Ключові слова:

хронічний гранулювальний періодонтит, матричні металопротеїнази, інгібітори матричних металопротеїназ.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 381–386

DOI: 10.14739/2310-1237.2019.3.188896

*E-mail: igor.gaidasch@ukr.net

Активність матричних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові при хронічному гранулювальному періодонтиті

Д. И. Гайдаш, И. С. Гайдаш, А. А. Бондарь, Ю. А. Евтушенко, Е. И. Гайдаш

Цель работы – изучить активность матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при хроническом гранулирующем периодонтите.

Материалы и методы. Исследовали сыворотку крови 15 больных хроническим гранулирующим периодонтитом и сыворотку крови 15 здоровых доноров мужского пола в возрасте 32–37 лет. Активность ММП-8, ММП-9 и ТІМП-1 определили твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-систем (R&D Diagnostics Inc., USA) на автоматическом иммуноферментном комплексе «GBG Star Fax 2100» производства фирмы «Awareness Technology Inc.» (USA). Статистическое оценивание результатов провели с использованием сформированной базы данных в программе Statistica v. 10.0 (StatSoft. Inc., USA), № STA999K347156-W.

Результаты. Установили, что в фазе обострения хронического гранулирующего периодонтита в сыворотке крови больных имеет место повышение концентраций ММП-8 и ММП-9, которые превышают содержание ТІМП-1, что сопровождается уменьшением соотношений ММП-8/ТІМП-1 и ММП-9/ТІМП-1, по сравнению с таковыми для здоровых. В фазе ранней реконвалесценции, на 3–5 день после проведения лечения больных с обострением хронического гранулирующего периодонтита, концентрации ММП-8 и ММП-9 в сыворотке крови уменьшались динамичнее, чем концентрация ТІМП-1, что сопровождалось повышением соотношений ММП-8/ТІМП-1 и ММП-9/ТІМП-1, при этом полная нормализация содержания ММП-8, ММП-9, ТІМП-1 и соотношений ММП-8/ТІМП-1 и ММП-9/ТІМП-1 не происходила.

Выводы. Хронический гранулирующий периодонтит сопровождается изменениями в сыворотке крови больных содержания ММП-8, ММП-9 и ТІМП-1, которые зависят от фазы патологического процесса. Наибольшие концентрации ММП-8, ММП-9 и ТІМП-1 зарегистрированы в фазе обострения заболевания. В фазе ранней реконвалесценции, на 3–5 день после санации очага воспаления, концентрации ММП-8, ММП-9 и ТІМП-1 в сыворотке крови уменьшаются, при этом динамика уменьшения содержания ММП-8 и ММП-9 превалирует над таковой для ТІМП-1. Коэффициенты ММП-8/ТІМП-1 и ММП-9/ТІМП-1, которые характеризуют баланс в системе ММП/ТІМП, позволяют оценивать состояние данной системы в динамике заболевания.

Ключевые слова:

хронический гранулирующий периодонтит, матричные металлопротеиназы, ингибиторы матричных металлопротеиназ.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 381–386

Key words:

chronic granulating periodontitis, matrix metalloproteinases, tissue matrix metalloproteinase inhibitors.

Pathologia

2019; 16 (3), 381–386

Activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in serum in chronic granulating periodontitis

D. I. Haidash, I. S. Haidash, O. O. Bondar, Yu. O. Yevtushenko, O. I. Haidash

Aim. The aim of the work is to study the activity of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic granular periodontitis.

Materials and methods. We examined serum of 15 patients with chronic granulating periodontitis and 15 healthy male blood donors aged 32 to 37 years. Determination of MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 activity was performed by solid-phase enzyme immunoassay using test systems (R&D Diagnostics Inc., USA) on the automatic immunoenzyme complex "GBG Star Fax 2100" produced by "Awareness Technology Inc." (USA). Statistical evaluation of the results was carried out using the generated database in the program Statistica v. 10.0 (StatSoft. Inc., USA), № STA999K347156-W.

Results. It was established that in the phase of exacerbation of chronic granulating periodontitis in the blood serum of patients there was an increase in concentrations of MMP-8 and MMP-9, which exceeded the content of TIMP-1, which was accompanied by a decrease in the ratio of MMP-8/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1, compared with those for healthy individuals. In the phase of early convalescence, 3–5 days after treatment of patients with exacerbation of chronic granulating periodontitis, concentrations of MMP-8 and MMP-9 in the blood serum of the examined patients decreased more dynamically than the concentration of TIMP-1, that was accompanied by an increase in the ratio of MMP-8/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1, at the same time the full normalization of MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and the ratio of MMP-8/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1 did not happen.

Conclusions. Chronic granulating periodontitis is accompanied by changes in the blood serum of patients with MMP-8, MMP-9 and TIMP-1, which depend on the phase of the pathological process. The highest concentrations of MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 are recorded in the acute phase of the disease. In the phase of early convalescence, 3–5 days after the remediation of the focus of inflammation, the concentrations of MMP-8, MMP-9 and TIMP-1 in serum are decreased, while the dynamics of decreasing of the content of MMP-8 and MMP-9 prevails over that for TIMP-1. The coefficients MMP-8/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-1, which characterize the balance in the system of MMP/TIMP, allow assessing the state of the system in the dynamics of the disease.

Періодонтит – одне з поширених запальних стоматологічних захворювань, що вражає сполучну тканину між кісткою лунки, в якій розташований зуб, і цементом його кореня [1]. Питома вага періодонтиту у структурі стоматологічної патології становить 40–75 %, його реєструють здебільшого в осіб віком 35–44 роки [2–4]. Одним із клінічних варіантів періодонтиту є хронічний гранулювальний періодонтит (ХГП) – процес, що активно прогресує в періодонті та прилеглий кістковій тканині, при цьому розростається грануляційна тканина, яка заміщує періодонт, а патологічний процес поширюється за межі періодонтальної щілини [1].

Найчастіше періодонтит виникає у відповідь на проникнення у тканини періодонта асоціацій мікроорганізмів – грамозитивних і грамнегативних неспорутовувальних анаеробних бактерій, ендотоксини та екзоферменти яких вражають навколишні тканини [5,6]. Бактеріальна інвазія стимулює імунну відповідь, яка зокрема має прояв в інфільтрації уражених тканин лейкоцитами, котрі внаслідок екскреції власних ферментів та інших цитокінів беруть участь у розгортанні запалення в періодонті [7].

Особливу роль у розвитку та підтримці запалення в періодонті відіграють матриксні металопротеїнази (ММП) – цинк- і кальцій-залежні ендопептидази – ферменти катаболізму більшості білків позаклітинного матриксу [8,9]. ММП секретиються епітеліоцитами, фібробластами, нейтрофілами, макрофагами, остеобластами тощо, одна і та сама клітина може синтезувати різні ММП [9]. З усіх матриксних металопротеїназ найбільш вивченими є ММП-1 (колагеназа-1), ММП-8 (колагеназа-2) і ММП-13 (колагеназа-3), які беруть участь у розпаді колагену I, II, III типів, а також інших компонентів внутрішньоклітинного матриксу, як-от неколагенові білки [9].

Активність ММП у тканинах регулюється тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП), які зв'язу-

ються з активним центром ММП і пригнічують їхню активність. ТІМП синтезуються клітинами сполучної тканини та лейкоцитами. В організмі людини відомі 4 типи ТІМП: ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 [10]. ММП є ключовим фактором пошкодження тканин при пародонтиті, ерозії дентину. Причина збільшення активності ММП під час цих стоматологічних патологій – порушення балансу між ММП та їхніми інгібіторами – ТІМП [11].

У науковій літературі наведено багато досліджень кількісного та якісного складу ММП і ТІМП при пародонтиті, однак про стан системи ММП/ТІМП при періодонтитах відомості поодинокі та стосуються стану системи ММП/ТІМП у ясенній рідині [19], що є підставою для ретельного вивчення кількісного та якісного вмісту ММП і ТІМП у сироватці крові хворих на періодонтити.

Мета роботи

Вивчити активність матриксних металопротеїназ та їхніх тканинних інгібіторів у сироватці крові при хронічному гранулювальному періодонтиті.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 15 хворих на ХГП, які отримували амбулаторне лікування в міській стоматологічній поліклініці м. Рубіжне з грудня до січня 2019 року.

Кров у хворих брали двічі: у фазі загострення та у фазі реконвалесценції (на 3–5 день після лікування). Усі пацієнти – чоловіки віком від 32 до 37 років (середній вік – $34,5 \pm 1,7$ року), супутня хронічна патологія нервової та ендокринної систем, внутрішніх органів й опорно-рухового апарату в пацієнтів із проявами ХГП відсутня.

У контрольну групу ввійшли 15 практично здорових чоловіків віком від 34 до 38 років (середній вік – $35,2 \pm 1,8$ року), в них під час обстеження не виявили дані щодо ураження періодонта, а також гострої або хронічної патології нервової та ендокринної систем, внутрішніх органів й опорно-рухового апарату.

Усі обстежені особи підписували інформаційну угоду про добровільну участь у дослідженні після всебічного роз'яснення його мети.

Матеріал для лабораторного дослідження – сироватка венозної крові, яку брали з вени осіб контрольної групи одноразово вранці натще, а у хворих на ХГП двічі – у стадії загострення ХГП і на 3–5 день після лікування. Сироватку крові до здійснення лабораторного дослідження зберігали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ у криостаті.

Активність ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 визначали твердофазним імуноферментним методом, використовуючи стандартні тест-системи Human MMP-8 (total), Human MMP-9 (total), Human TIMP-1 (R&D Diagnostics Inc., USA) на автоматичному імуноферментному комплексі «GBG Star Fax 2100» виробництва фірми «Awareness Technology Inc.» (USA).

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали параметричними методами, використовуючи програми Statistica v. 10.0 (StatSoft. Inc., USA), ліцензійний № STA999K347156-W. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

У хворих на ХГП встановили підвищення вмісту ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 у сироватці крові, і рівень підвищення залежав від фази патологічного процесу (табл. 1).

У фазі загострення ХГП концентрація ММП-8 у сироватці хворих була збільшена в 3,45 раза щодо аналогічного показника в контрольній групі, а концентрації ММП-9 і ТІМП-1 збільшені у 2,15 і в 1,48 раза відповідно.

У зв'язку з тим, що в сироватці обстежених рівні ММП-8 і ММП-9 істотно перевищували рівень ТІМП-1, коефіцієнти ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 суттєво зростали порівняно з такими для осіб контрольної групи. Так, коефіцієнт ММП-8/ТІМП-1 був збільшеним у 2,21 раза, а коефіцієнт ММП-9/ТІМП-1 – в 1,45 раза.

У фазі реконвалесценції, тобто на 3–5 день після лікування хворих на ХГП, концентрації ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 зменшувались, але повна нормалізація не відбувалась. Зменшення концентрацій ММП-8 і ММП-9 відбувалося динамічніше, ніж зменшення концентрації ТІМП-1.

Так, вміст ММП-8 у сироватці крові пацієнтів у фазі реконвалесценції становив у середньому $36,65 \pm 1,21$ нг/мл, що було нижче рівня ММП-8 у фазі загострення ХГП у 2,14 раза ($p < 0,0001$), але цей рівень ММП-8 в 1,62 раза перевищував такий показник у контрольній групі ($p < 0,0001$). Вміст ММП-9 у фазі реконвалесценції зменшився порівняно з фазою загострення ХГП в 1,96 раза ($p < 0,0001$) і залишався в 1,10 раза вищим за аналогічний показник у контрольній групі, не досягаючи вірогідності різниці.

Концентрація ТІМП-1 у сироватці пацієнтів у фазі реконвалесценції зменшилась проти початкового

Таблиця 1. Концентрації матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів металопротеїназу у сироватці крові хворих на ХГП у динаміці хвороби

Показники	Контрольна група (n = 15)	Загострення ХГП (n = 15)	Реконвалесценція після санації (n = 15)
ММП-8, нг/мл	$22,67 \pm 0,95$	$78,29 \pm 2,69$ $p_1 < 0,0001$	$36,65 \pm 1,21$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$
ММП-9, нг/мл	$83,07 \pm 3,88$	$178,91 \pm 8,59$ $p_1 < 0,0001$	$91,21 \pm 2,05$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,07$
ТІМП-1, нг/мл	$83,86 \pm 3,61$	$124,44 \pm 5,16$ $p_1 < 0,0001$	$109,33 \pm 3,40$ $P_1 = 0,02$ $p_2 < 0,0001$
ММП-8/ТІМП-1, у. о.	$0,289 \pm 0,02$	$0,640 \pm 0,02$ $p_1 < 0,0001$	$0,340 \pm 0,01$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,03$
ММП-9/ТІМП-1, у. о.	$0,99 \pm 0,01$	$1,44 \pm 0,03$ $p_1 < 0,0001$	$0,840 \pm 0,01$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$

p_1 : порівняно з групою контролю; p_2 : порівняно з показниками у фазі загострення ХГП.

рівня у фазі загострення ХГП в 1,14 раза ($p < 0,0001$), перевищуючи відповідний показник у контрольній групі в 1,30 раза ($p = 0,02$).

Унаслідок наведених змін вмісту ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 коефіцієнт ММП-8/ТІМП-1 у фазі реконвалесценції становив у середньому $0,34 \pm 0,01$ у.о., що було в 1,88 раза вище за такий у фазі загострення ХГП і в 1,18 раза вище порівняно з контрольною групою ($p = 0,03$). Коефіцієнт ММП-9/ТІМП-1 у фазі реконвалесценції зменшився проти початкового значення в 1,71 раза, становлячи у середньому $0,840 \pm 0,01$ у.о., тобто в 1,18 раза вище за аналогічний показник у контрольній групі ($p < 0,0001$).

Обговорення

Результати дослідження свідчать, що однією зі складових хронічного запалення в періодонті, що супроводжується формуванням гранульом у кістковій тканині, є активація системи матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів.

Основним джерелом постачання ММП-8 при ХГП є поліморфноядерні нейтрофіли, які прямують у вогнище запалення, де активується періодонтопатогенна мікрофлора [12]. ММП-8, котра відома також як нейтрофільна колагеназа й колагеназа-2, забезпечує до 90–95 % колагенолітичної активності щодо колагену I типу [1]. Активізацію нейтрофілів у вогнищі запалення викликають ендотоксини пародонтопатогенних мікроорганізмів: пептидоглікани, ліпополісахариди, тейхоеві кислоти [6]. Після стимуляції ендотоксинами нейтрофіли виділяють зі своїх гранул ММП-8 майже негайно [1].

Матриксні металопротеїнази є ендопептидазами, які деградують компоненти позаклітинного матриксу, але також модулюють запалення. Під час бактеріальних інфекцій MMPs важливі в рекрутингу та міграції запальних клітин. Крім полегшення міграції клітин шляхом деградації компонентів позаклітинного матриксу, вони потенціюють дію кількох запальних молекул, включаючи цитокіни, хемокіни та антимікробні пептиди [13].

На думку дослідників [8,14], ММП-8 є одним із найбільш перспективних біомаркерів для ранньої

діагностики стоматологічної патології, але в деяких недавніх дослідженнях результати мають протиріччя, що потребує продовження вивчення ролі ММП-8 при запаленні пародонта та періодонта. За даними авторів [8], рівень ММП-8 у слині був істотно вищий у пацієнтів із періодонтитом порівняно з контролем.

Збільшення експресії ММП-8 в апікальній тканині при періодонтиті зареєстровано в досліджах [15], при цьому експресія ММП-8 за результатами полімеразної ланцюгової реакції як при симптоматичному, так і асимптоматичному апікальному періодонтиті була доволі значущою.

За даними [16], ММП-8 у слині людей, які хворі на періодонтит, наявна у множинних формах: комплекси, активовані молекули і проформи ММП-8 нейтрофільного та мезенхімального типів, а також фрагменти 20–27 кДа. Кількість цих фрагментів була підвищеною при різних клінічних формах хвороби.

Джерелом ММП-9 (желатиназа В) є лейкоцити, зокрема моноцити, макрофаги, фібробласти. Усі ці типи клітин наявні у вогнищі ХГП. ММП-9 секретується головним чином клітинами, які зазнали запалення. Субстратом для ММП-9 є денатурований колаген I типу (желатин), нативні колагени інших типів, фибриноген, а також ентактин, який з'єднує ламінін і колаген IV типу. ММП-9 бере участь у регуляції запалення шляхом процесингу цитокінів/хемокинів [17].

У наших дослідженнях підвищений вміст ММП-8 і ММП-9 у фазі загострення ХГП, без сумніву, зумовлений наявністю у вогнищі хронічного запалення в періодонті активованих нейтрофілів, моноцитів та інших клітин – продуцентів цих металопротеїназ. Привертає увагу, що ступінь збільшення вмісту ММП-8 у сироватці крові у хворих на ХГП у фазі загострення значно більший, ніж для ММП-9 (3,45 раза проти 2,15 раза).

Активність ММП у тканинах регулюється зокрема їхніми головними ендogenousними інгібіторами – ТІМП, які продукуються клітинами стромы. Відомо, що основним місцем експресії ТІМП-1 є кісткова тканина. ТІМП-1 блокує руйнування екстрацелюлярного матриксу, стимулює клітинну проліферацію, володіє антиапоптотичною активністю [18].

За результатами нашого дослідження, вміст ТІМП-1 у сироватці крові хворих на ХГП у фазі загострення при чіткій тенденції до збільшення (в 1,48 раза проти показника контрольної групи) залишається недостатнім для інгібування ММП-8 і ММП-9, на що вказує збільшення коефіцієнтів ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1. Отже, домінує деструкція тканин у вогнищі запалення у фазі загострення ХГП.

У фазі реконвалесценції, після санації вогнища запалення ХГП визначили суттєве зниження в сироватці крові пацієнтів вмісту ММП-8 і ММП-9 при значно меншому темпі зниження вмісту ТІМП-1. Отже, у фазі реконвалесценції в місці руйнування періодонта починають превалювати процеси репарації тканин. Доказом цього є зареєстроване у фазі реконвалесценції ХГП зменшення коефіцієнтів ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1.

Спрямованість до зниження ММП-8 і ТІМП-1 після нехірургічного лікування хворих із періодонтальною патологією визначена в досліджах [19].

Загалом, результати дослідження свідчать: ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 відіграють важливу роль у патогенезі ХГП.

Висновки

1. Хронічний гранулювальний періодонтит супроводжується змінами в сироватці крові хворих вмісту ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1, які залежать від фази патологічного процесу. Найбільші концентрації ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 зареєстровано у фазі загострення ХГП. У фазі реконвалесценції хронічного гранулювального періодонтиту, після санації вогнища запалення концентрації ММП-8, ММП-9 і ТІМП-1 у сироватці крові зменшуються, і динаміка зменшення вмісту ММП-8 і ММП-9 превалює над такою для ТІМП-1.

2. Коефіцієнти ММП-8/ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1, які характеризують баланс у системі матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів, дають змогу оцінювати стан цієї системи в динаміці захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідження вмісту ММП-1, ММП-2 і ТІМП-2 у крові хворих на хронічний гранулювальний періодонтит у динаміці захворювання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 04.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 11.11.2019

Прийнято до друку / Accepted: 21.11.2019

Відомості про авторів:

Гайдаш Д. І., аспірант каф. нормальної фізіології і патофізіології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-5686-4890

Гайдаш І. С., д-р мед. наук, професор, зав. каф. мікробіології, гігієни та екології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1502-4422

Бондарь О. О., асистент каф. стоматології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-9701-9327

Євтушенко Ю. О., канд. пед. наук, зав. каф. медичної та біологічної фізики, медичної інформатики та біостатистики, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-7315-3337

Гайдаш О. І., асистент каф. мікробіології, гігієни та екології, ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7977-9966

Сведения об авторах:

Гайдаш Д. И., аспирант каф. нормальной физиологии и патофизиологии, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Гайдаш И. С., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. микробиологии, гигиены и экологии, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.

Бондарь А. А., ассистент каф. стоматологии, ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное, Украина.

Евтушенко Ю. А., канд. пед. наук, зав. каф. медичинської та біологічної фізики, медичинської інформатики та біостатистики, ГЗ «Луганський державний медичинський університет», г. Рубежне, Україна.
Гайдаш Е. І., асистент каф. мікробіології, гігієни та екології, ГЗ «Луганський державний медичинський університет», г. Рубежне, Україна.

Information about authors:

Haidash D. I., Postgraduate Student of the Department of Normal Physiology and Pathophysiology, State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Haidash I. S., MD, PhD, DSc, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Microbiology, Hygiene and Ecology, State Institution "Lugansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine.

Bondar O. O., Assistant of the Department of Dentistry, State Institution «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Yevtushenko Yu. O., PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical and Biological Physics, Medical Informatics and Biostatistics, State Institution «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Haidash O. I., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Microbiology, Hygiene and Ecology, State Institution «Lugansk State Medical University», Rubizhne, Ukraine.

Список літератури

- [1] Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія / А. В. Борисенко, М. Ю. Антоненко, Л. В. Линовицька та ін. ; за ред. А. В. Борисенка. Київ : Медицина, 2017. 664 с.
- [2] Nazir M. A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences-Ijhs*. 2017. Vol. 11, Iss. 2. P. 72-80.
- [3] Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015 / A. J. Righolt, M. Jevdjevich, W. Marcenec, S. Listl. *Journal of Dental Research*. 2018. Vol. 97, Iss. 5. P. 501-507. <https://doi.org/10.1177/0022034517750572>
- [4] Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M. S. Tonetti, S. Jepsen, L. J. Jin, J. Otomo-Corgel. *Journal of Clinical Periodontology*. 2017. Vol. 44, Iss. 5. P. 456-462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- [5] Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation / D. Ziebolz, G. Schmalz, A. Kauffels et al. *Clinical Oral Investigations*. 2017. Vol. 21, Iss. 3. P. 745-752. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1821-4>
- [6] Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis / A. Kirchner, J. Jager, B. Krohn-Grimberghe et al. *Journal of Periodontal Research*. 2017. Vol. 52, Iss. 4. P. 745-754. <https://doi.org/10.1111/jre.12443>
- [7] Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review / E. F. de Moraes, J. C. Pinheiro, R. B. Leite et al. *Journal of Periodontal Research*. 2018. Vol. 53, Iss. 2. P. 156-163. <https://doi.org/10.1111/jre.12495>
- [8] Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / L. Zhang, X. Li, H. Yan, L. Huang. *Medicine*. 2018. Vol. 97, Iss. 3. P. e9642. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009642>
- [9] Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation / F. Cavalla, P. Hernandez-Rios, T. Sorsa et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, Iss. 2. P. 440. <https://doi.org/10.3390/ijms18020440>
- [10] Probiotic intervention influences the salivary levels of matrix metalloproteinase (MMP)-9 and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults / H. Jasberg, T. Tervahartiala, T. Sorsa et al. *Archives of Oral Biology*. 2018. Vol. 85. P. 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.10.003>
- [11] Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis / M. F. Bastos, M. A. Tucci, A. de Siqueira et al. *Journal of Periodontal Research*. 2017. Vol. 52, Iss. 2. P. 292-299. <https://doi.org/10.1111/jre.12394>
- [12] Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease / H. Alfakry, E. Malle, C. N. Koyani et al. *Innate Immunity*. 2016. Vol. 22, Iss. 1. P. 85-99. <https://doi.org/10.1177/1753425915617521>
- [13] Staphylococcal Superantigen-Like Protein 1 and 5 (SSL1 & SSL5) Limit Neutrophil Chemotaxis and Migration through MMP-Inhibition / K. J. Koymans, A. Bisschop, M. M. Vughs et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17, Iss. 7. P. E1072. <https://doi.org/10.3390/ijms17071072>
- [14] Anti-rheumatic medication and salivary MMP-8, a biomarker for periodontal disease / L. Ayravainen, A. M. Heikkinen, A. Kuuliala et al. *Oral Diseases*. 2018. Vol. 24, Iss. 8. P. 1562-1571. <https://doi.org/10.1111/odi.12930>
- [15] Expression of toll-like receptors 2 and 4 and its association with matrix metalloproteinases in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis / A. A. Fernández, A. M. Cárdenas, J. Astorga et al. *Clinical Oral Investigations*. 2019. Vol. 23, Iss. 12. P. 4205-4212. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02861-9>
- [16] Molecular forms and fragments of salivary MMP-8 in relation to periodontitis / U. K. Gursoy, E. Kononen, T. Tervahartiala et al. *Journal of Clinical Periodontology*. 2018. Vol. 45, Iss. 12. P. 1421-1428. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13024>
- [17] Quantitative Evaluation of MMP-9 and TIMP-1 Promoter Methylation in Chronic Periodontitis / X. Li, J. Lu, W. Teng et al. *DNA and Cell Biology*. 2018. Vol. 37, Iss. 3. P. 168-173. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3948>
- [18] Gao Y., Hao C. D. Expression of miR-146a in saliva of chronic periodontitis patients and its influence on gingival crevicular inflammation and MMP-8/TIMP-1 levels. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2018. Vol. 27, Iss. 3. P. 309-312.
- [19] Wang L., Feng K., Sun L. (2014). The influences of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and tissue inhibitor of TIMP-1. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2014. Vol. 23, Iss. 2. P. 229-232.

References

- [1] Borysenko, A. V., Antonenko, M. Yu., Lynovytska, L. V., Sidelnikova, L. F., Nesyn, O. F., Dikova, I. H., ... Skyba, I. M. (2017). *Stomatolo-hichni zakhvorivannia: terapevtychna stomatohiia* [Dental treatment: therapeutic dentistry]. Kyiv: Medytyna. [in Ukrainian].
- [2] Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences-Ijhs*, 11(2), 72-80.
- [3] Righolt, A. J., Jevdjevich, M., Marcenec, W., & Listl, S. (2018). Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *Journal of Dental Research*, 97(5), 501-507. <https://doi.org/10.1177/0022034517750572>
- [4] Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L. J., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456-462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- [5] Ziebolz, D., Schmalz, G., Kauffels, A., Widmer, F., Widmer, K., Slotta, J. E., ... Kollmar, O. (2017). Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation. *Clinical Oral Investigations*, 21(3), 745-752. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1821-4>
- [6] Kirchner, A., Jager, J., Krohn-Grimberghe, B., Patschan, S., Kottmann, T., Schmalz, G., ... Ziebolz, D. (2017). Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 745-754. <https://doi.org/10.1111/jre.12443>
- [7] de Moraes, E. F., Pinheiro, J. C., Leite, R. B., Santos, P. P. A., Barboza, C. A. G., & Freitas, R. A. (2018). Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *Journal of Periodontal Research*, 53(2), 156-163. <https://doi.org/10.1111/jre.12495>
- [8] Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97(3). <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009642>
- [9] Franco, C., Patricia, H. R., Timo, S., Claudia, B., & Marcela, H. (2017). Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). <https://doi.org/10.3390/ijms18020440>
- [10] Jasberg, H., Tervahartiala, T., Sorsa, T., Soderling, E., & Haukioja, A. (2018). Probiotic intervention influences the salivary levels of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 and Tissue Inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1 in healthy adults. *Archives of Oral Biology*, 85, 58-63. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.10.003>
- [11] Bastos, M. F., Tucci, M. A., de Siqueira, A., de Faveri, M., Figueiredo, L. C., Vallim, P. C., & Duarte, P. M. (2017). Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 292-299. <https://doi.org/10.1111/jre.12394>
- [12] Alfakry, H., Malle, E., Koyani, C. N., Pussinen, P. J., & Sorsa, T. (2016). Neutrophil proteolytic activation cascades: a possible mechanistic link between chronic periodontitis and coronary heart disease. *Innate Immunity*, 22(1), 85-99. <https://doi.org/10.1177/1753425915617521>
- [13] Koymans, K. J., Bisschop, A., Vughs, M. M., van Kessel, K. P. M., de Haas, C. J. C., & van Strijp, J. A. G. (2016). Staphylococcal Super-

- rantigen-Like Protein 1 and 5 (SSL1 & SSL5) Limit Neutrophil Chemotaxis and Migration through MMP-Inhibition. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijms17071072>
- [14] Ayravainen, L., Heikkinen, A. M., Kuuliala, A., Ahola, K., Koivuniemi, R., Moilanen, E., . . . Sorsa, T. (2018). Anti-rheumatic medication and salivary MMP-8, a biomarker for periodontal disease. *Oral Diseases*, 24(8), 1562-1571. <https://doi.org/10.1111/odi.12930>
- [15] Fernández, A., Cárdenas, A. M., Astorga, J., Veloso, P., Alvarado, A., Merino, P., . . . Hernández, M. (2019). Expression of toll-like receptors 2 and 4 and its association with matrix metalloproteinases in symptomatic and asymptomatic apical periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, 23(12), 4205-4212. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-02861-9>
- [16] Gursoy, U. K., Kononen, E., Tervahartiala, T., Gursoy, M., Pitkanen, J., Torvi, P., . . . Sorsa, T. (2018). Molecular forms and fragments of salivary MMP-8 in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(12), 1421-1428. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13024>
- [17] Li, X. T., Lu, J. X., Teng, W., Zhao, C. J., & Ye, X. L. (2018). Quantitative Evaluation of MMP-9 and TIMP-1 Promoter Methylation in Chronic Periodontitis. *DNA and Cell Biology*, 37(3), 168-173. <https://doi.org/10.1089/dna.2017.3948>
- [18] Gao, Y., Hao, C. D. (2018). Expression of miR-146a in saliva of chronic periodontitis patients and its influence on gingival crevicular inflammation and MMP-8/TIMP-1 levels. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 27(3), 309-312.
- [19] Wang, L., Feng, K., & Sun, L. (2014). The influences of non-surgical periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of MMP-8 and tissue inhibitor of TIMP-1. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 23(2), 229-232.