

# Анализ профиля системы матриксных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов у детей с заболеваниями пародонта и различными диспластическими фенотипами

Б.Н. Давыдов<sup>1</sup>, Д.А. Доменюк<sup>2</sup>, Т.С. Кочконян<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

<sup>2</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Поиск и разработка современных неинвазивных методов ранней диагностики патологии пародонта имеет научно-практическую значимость для персонифицированного подхода к прогнозированию течения заболевания и обоснования выбора тактики лечения. Морфологическая незрелость, высокая напряженность анаболических процессов, функциональная несостоятельность нейрогуморальной, эндокринной и иммунологических защитных систем в сочетании с нарушением равновесия между процессами синтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) значительно повышает риск развития заболеваний пародонта. Сведения об активности слюварных матриксных металлопротеиназ (ММП), выполняющих основную роль в регуляции обмена белков соединительной ткани и механизмах костного ремоделирования, у детей с различной степенью тяжести НДСТ единичны и требуют дальнейшего изучения.

**Цель.** Обосновать клинко-диагностическую и прогностическую значимость ММП как маркеров воспалительных заболеваний пародонта у детей с синдромом НДСТ и различной тяжестью диспластических нарушений.

**Материал и методы.** В исследование включено 67 детей с синдромом НДСТ (основная группа) и 34 ребенка I, II групп здоровья (группа сравнения) в возрасте 12-17 лет. Степень тяжести НДСТ устанавливали с учетом диагностических критериев Аббакумовой Л. Н. (2006) и балльной шкалы оценки значимости фенотипических и висцеральных признаков. Среди пациентов основной группы выделены две подгруппы: 1-я подгруппа (n = 38) – дети с легкой и умеренной степенью НДСТ; 2-я подгруппа (n = 29) – дети с выраженной степенью НДСТ. В исследуемых группах проведена оценка пародонтологического статуса, определена концентрация в ротовой жидкости ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2) методом иммуноферментного анализа, а также рассчитаны коэффициенты ММП/ТИМП, устанавливающие сбалансированность процессов деградации и синтеза коллагена.

**Результаты.** Выявлено, что у детей с фенотипическими признаками НДСТ в ротовой жидкости отмечается статистически достоверное повышение уровня ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и дисбаланс соотношений ММП-1/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-8/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, в сравнении пациентами I, II групп здоровья. Увеличение концентрации ММП-1, ММП-2, ММП-8 при доминирующей экспрессии ММП-9 над ТИМП-1 в ротовой жидкости у детей 2-й подгруппы обуславливает прирост интенсивности и распространенности заболеваний пародонта по отношению к пациентам 1-й подгруппы и группы сравнения.

**Заключение.** Таким образом, отсутствие увеличения в ротовой жидкости у детей с синдромом НДСТ специфических тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 при повышении уровня соответствующих матриксинов является ключевым патогенетическим фактором деградации белков экстрацеллюлярного матрикса, оказывающим угнетающее действие на пролиферативную активность в тканях пародонтального комплекса.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, фенотипические признаки, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы, заболевания пародонта, ротовая жидкость, пародонтологический статус.

**Для цитирования:** Давыдов БН, Доменюк ДА, Кочконян ТС. Анализ профиля системы матриксных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов у детей с заболеваниями пародонта и различными диспластическими фенотипами. *Пародонтология*. 2023;28(4):323-335. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>.



# Matrix metalloproteinases system profile analysis and their endogenous inhibitors in children with periodontal diseases and various dysplasia phenotypes

B.N. Davydov<sup>1</sup>, D.A. Domenyuk<sup>2</sup>, T.S. Kochkonyan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

<sup>2</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

**Relevance.** The search and development of modern non-invasive methods for early periodontal disease detection are of scientific and practical value for a personalized approach to disease course prognosis and explaining the choice of treatment tactics. Morphological immaturity, high intensity of anabolic processes, functional failure of neurohumoral, endocrine and immunological defence systems combined with an imbalance between the synthesis and degradation of extracellular matrix components in children with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) significantly increases the risk of developing periodontal diseases. The available data on the activity of salivary matrix metalloproteinases (MMPs), which play a leading role in regulating connective tissue protein metabolism and bone remodelling mechanisms in children with UCTD of various degrees, are scarce and require further study.

**Purpose.** The study aimed to explain the clinical, diagnostic and prognostic value of MMPs as markers of inflammatory periodontal diseases in children with UCTD and dysplastic disorders of various severity.

**Material and methods.** The study included 67 children with UCTD (main group) and 34 children of health groups I and II (comparison group) aged 12-17. The UCTD severity was established according to the diagnostic criteria by L. N. Abbakumova (2006) and a scale for assessing the significance of phenotypic and visceral signs. The main group was divided into two subgroups: Subgroup 1 (n = 38) – children with mild and moderate UCTD; Subgroup 2 (n=29) – children with severe UCTD. The studied groups had their periodontal status assessed, as well as the concentration of MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9 and their tissue inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in the oral fluid identified using the enzyme immunoassay, along with calculation done for the MMP/TIMP coefficients that set a balance between the degradation and synthesis of collagen.

**Results.** The children with phenotypic signs of UCTD in the oral fluid appeared to show a statistically significant increase in the MMP-1, MMP-2, MMP-8, and MMP-9 levels and an imbalanced ratio in MMP-1/TIMP-1, MMP-2/TIMP-2, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1, compared with health groups I, II. An increase in the MMP-1, MMP-2, and MMP-8 concentrations, along with dominating expression of MMP-9 over TIMP-1 in the oral fluid of children of Subgroup 2, causes an increase in intensity and prevalence of periodontal diseases compared to the patients in Subgroup 1 and comparison group.

**Conclusion.** Thus, when children with UCTD don't demonstrate an increase in specific tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in their oral fluid, along with an increase in the levels of the respective matrixins is the key pathogenetic factor in the degradation of extracellular matrix proteins, which causes a depressing impact on the proliferative activity in the periodontal set of tissues.

**Key words:** undifferentiated connective tissue disease, phenotypic signs, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors, periodontal diseases, oral fluid, periodontal status.

**For citation:** Davydov BN, Domenyuk DA, Kochkonyan TS. Matrix metalloproteinases system profile analysis and their endogenous inhibitors in children with periodontal diseases and various dysplastic phenotypes. *Parodontologiya*. 2023;28(4):323-335 (in Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Вопросы углубленного изучения этиопатогенеза, современных методов диагностики, лечения и профилактики воспалительных заболеваний пародонта в детской стоматологии являются чрезвычайно актуальными, значимыми и перспективными [1, 2].

Результаты эпидемиологических исследований стоматологического здоровья у детей и подростков в различных субъектах Российской Федерации свидетельствуют о высоком уровне стоматологической заболеваемости. Распространенность воспалительных заболеваний пародонта в структуре стоматологической заболеваемости среди детского населения

достигает 84%, а среди подросткового населения – 99%, уступая только встречаемости кариозных поражений зубов [3].

Соединительная ткань, как высокоупорядоченная, сложноорганизованная многоуровневая система организма, является ключевой структурообразующей тканью и составляет более 50% всей массы тела человека. Система соединительной ткани, включающая различные по функции и строению ткани (хрящевая и костная ткань, собственно соединительная ткань, гладкая мускулатура, жировая ткань), формирует наружные покровы и опорный каркас, а совместно с лимфой и кровью образует внутреннюю среду организма, принимая активное участие в регуляторной деятельности трофических и метаболических процессов [4].

Возрастание интереса клиницистов к проблеме недифференцированной дисплазии соединительной ткани, как к самостоятельному нозологическому синдрому гетерогенно мультифакториальной этиологии, реализующемуся в виде диспластических изменений в сочетании с внешними фенотипическими проявлениями и клинически выраженными функциональными нарушениями одного или множества органов, связан с высокой частотой встречаемости в детской популяции (34,14%), размытостью клинических форм, негативным модифицирующим влиянием на течение и прогноз различных заболеваний, риском развития полиорганной недостаточности. Манифестация и максимальное нарастание диспластических признаков в критический период физического развития (10-14 лет) ребенка обусловлены интенсивным ростом детского организма, увеличением суммарной массы соединительной ткани, лабильностью (неустойчивостью) метаболических процессов, незрелостью морфологических структур и ферментных систем, функциональной неполноценностью нейроэндокринных регуляторных механизмов, повышенной чувствительностью к повреждающим экзо- и эндогенным этиопатогенетическим факторам. Несостоятельность структуро-образовательной (морфогенетической), трофической (метаболической), пластической (репаративной), биомеханической (опорно-каркасной), защитной (барьерной) функций соединительной ткани в данный «критический» период не только приводит к морфофункциональным нарушениям со стороны различных органов и систем ребенка, но и повышает риск развития и прогрессирования ассоциированных (вторичных) патологических процессов со стороны висцеральных органов в старших возрастных группах, существенно утяжеляя течение основного заболевания [5, 6].

По данным специалистов, в структуре первичной инвалидности у детей школьного (8-14 лет), подросткового (15-17 лет) возраста врожденные аномалии и пороки развития (Код по МКБ-10: Q00-Q99), а также болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (Код по МКБ-10: M00-M99), пре-

имущественно ассоциированные с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани, занимают третье место [7].

Результаты молекулярно-генетической диагностики недифференцированных диспластических форм свидетельствуют, что основу функциональной неполноценности соединительной ткани составляют такие молекулярные механизмы как синтез абнормального коллагена, нарушение синтеза (сборки) коллагена, нарушение морфологии коллагеновых волокон из-за недостаточной поперечной сшивки, избыточная деградация коллагена, аномалии эластиновых волокон [8].

Согласно научным данным, большинство тканей пародонта (десна, надкостница, костная ткань лунки и альвеолярного отростка, связочный аппарат периодонта) имеют соединительнотканное происхождение, а имеющиеся диспластические изменения (геморрагический синдром, микроциркуляторные нарушения, недостаточность неспецифических механизмов резистентности, несостоятельность костных, мышечных и волокнистых структур) интенсифицируют воспалительные и деструктивные патологические процессы, негативно влияют на механизмы репаративной и физиологической регенерации, замедляют процессы костного ремоделирования. Данный патогенетический комплекс создает предпосылки для раннего дебюта пародонтопатий, их склонности к прогрессированию, хроническому течению с высокой частотой обострений. При этом использование общепринятых (традиционных) стоматологических лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с заболеваниями пародонта, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, не позволяет добиться стабильных ближайших и отдаленных результатов пародонтологической терапии [9, 10].

Медико-экономическая и социальная значимость заболеваемости тканей пародонта среди детского населения определяется непрерывной тенденцией роста патологии, ее высокой распространенностью, прогрессирующим течением, негативным воздействием очагов пародонтальной инфекции на организм ребенка, низкой эффективностью лечебно-профилактических мероприятий. Воспалительные процессы в пародонте, которые являются причиной нарушения целостности (разволокнения) связочного аппарата зуба, резорбции альвеолярной кости, формирования пародонтальных карманов, в большинстве случаев приводят к разрушению тканей пародонтального комплекса и потере зубов в зрелом и пожилом возрасте [11].

Заслуживают внимания опубликованные данные клинико-эпидемиологических исследований о сравнительной оценке показателей интенсивности, распространенности заболеваний пародонта у детей (подростков) с синдромом НДСТ и без фенотипических признаков НДСТ, проживающих в условиях севера. Авторами доказано, что усредненные показатели распространенности патологии пародонта среди детей 7-14 лет с синдромом НДСТ составляют  $71,47 \pm 0,16\%$

( $p \leq 0,05$ ), а в группе детей без фенотипических признаков НДСТ –  $63,39 \pm 0,32\%$  ( $p \leq 0,05$ ), при этом среднестатистические индексные величины интенсивности процесса воспаления в области альвеолярной, маргинальной десны –  $36,64 \pm 0,36\%$  ( $p \leq 0,05$ ) (средняя степень тяжести) и  $27,60 \pm 0,64\%$  ( $p \leq 0,05$ ) (легкая степень тяжести гингивита) соответственно [12].

Углубленное изучение патоморфологических особенностей, а также поиск информативных, неинвазивных биомаркеров у детей с синдромом дисплазии соединительной ткани и патологией пародонта является актуальным направлением научно-практических исследований, позволяющим детализировать механизмы развития и прогрессирования диспластических нарушений, повысить эффективность диагностики и прогноза течения соединительнотканной патологии для обоснования персонализированной тактики ведения данной категории больных [13–15].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), относящиеся к семейству  $Zn^{2+}$ - и  $Ca^{2+}$ -зависимых эндопептидаз, играют ключевую роль в обмене белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, физиологической и репаративной регенерации костной ткани, процессах эмбриогенеза, ангиогенеза, морфогенеза, миграции, адгезии, дифференцировки и пролиферации, инволюции ткани, развитии и поддержании хронического воспаления (пародонтит, гломерулонефрит, ревматоидный артрит и др.), а также опосредованное участие в формировании иммунного ответа и свертывании. Экспрессия ММП регулируется как усилением их синтетической активности, так и уровнем эндогенных специфических тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), при этом нарушение равновесного состояния в системе «протеаза – ингибитор» приводит к активации протеолитических ферментов, преобладании процессов межклеточной деградации коллагена над его синтезом, аккумуляции внеклеточного матрикса, деструктивным изменениям в коллагеновых структурах пародонта [16–19].

В доступной литературе данные об экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в ротовой жидкости у детей с различной тяжестью дисплазии соединительной ткани единичны и имеют разрозненный характер. Установление повышенных соотношений экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (ММП / ТИМП) в динамике усиления выраженности клинико-фенотипических проявлений, характеризующих превалирование процессов деградации коллагена и других белков соединительнотканного матрикса над ремоделированием (синтезом), дополнят современные представления о дисрегуляторных механизмах соединительнотканного гомеостаза у больных с коллагенопатиями. Определение взаимосвязей между экспрессией диагностически значимых саливарных ММП и степенью воспалительных изменений в пародонте, как информативных лабо-

раторно-клинических показателей, позволят сформировать группы пациентов с высоким риском развития пародонтопатий, спрогнозировать характер течения патологии пародонта, обосновать необходимость дифференцированного подхода к лечебным мероприятиям для улучшения стоматологического здоровья у детей с учетом выраженности диспластикообусловленных нарушений.

**Цель исследования** – обосновать клинико-диагностическую и прогностическую значимость матриксных металлопротеиназ как маркеров воспалительных заболеваний пародонта у детей с синдромом НДСТ и различной тяжестью диспластических нарушений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2014–2022 годах на базе кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России и Детской стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России были обследованы 67 детей в возрасте 12–17 лет с синдромом НДСТ, обратившихся за стоматологической помощью (основная группа). Согласно Международной статистической классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), НДСТ являлось фоновым заболеванием с кодом M35.8 – «Другие уточненные системные поражения соединительной ткани». Верификация диагноза проводилась в строгом соответствии с российскими рекомендациями «Наследственные и мультифакториальные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики» (2014). Степень тяжести ДСТ у обследуемых детей устанавливали с учетом диагностических критериев Аббакумовой Л. Н. (2006) и балльной шкалы оценки значимости фенотипических (внешних, висцеральных) признаков (табл. 1).

Суммарное количество баллов у детей с легкой степенью тяжести НДСТ не превышало 12, с умеренной степенью тяжести НДСТ – 13–23, с выраженной степенью тяжести НДСТ – 24 и более баллов. Для оценки физического развития детей применяли массо-ростовые нормативы (WHO Child Growth Standards, 2006). Выраженную гипермобильность суставов (Beighton P., 1999) диагностировали по критериям: пассивное разгибание мизинца на кисти  $\geq 90^\circ$ ; приведение большого пальца руки до соприкосновения с предплечьем; переразгибание коленного и локтевого суставов  $\geq 10^\circ$ ; наклон туловища вперед с достижением пола ладонями. Детализации сведений о фенотипических проявлениях ДСТ получены из «Медицинской карты ребенка для образовательных учреждений» (форма №026/у-2000), врачебных заключений смежных специалистов, данных анамнеза (anamnesis morbi, anamnesis vitae), анализа жалоб и анкетирования родителей.

Критерии включения: дети и подростки в возрастной категории 12–17 лет с фенотипическими признаками НДСТ; клинико-рентгенологические

**Таблица 1.** Балльная оценка значимости фенотипических признаков в оценке тяжести дисплазии соединительной ткани по Аббакумовой Л. Н. (2006)

**Table 1.** Score-based assessment of phenotypic traits significance in evaluation of connective tissue dysplasia severity (by L. N. Abbakumova; 2006)

| Признак / Symptom                                               | Баллы / Score | Признак / Sign                                                                                                      | Баллы / Score |
|-----------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Гипертелоризм глаз</b><br>Eye hypertelorism                  | 1             | <b>Неполная синдактилия 1 и 2 пальцев стоп</b><br>Incomplete syndactyly of 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> toes | 2             |
| <b>Голубые склеры</b><br>Blue sclera                            | 1             | <b>Расширенные капилляры кожи лица, спины</b><br>Dilated capillaries on face, back skin                             | 2             |
| <b>Широкое переносье</b><br>Wide nose bridge                    | 1             | <b>Наличие рубчиков на коже</b><br>Scars on skin                                                                    | 2             |
| <b>Приросшие мочки</b><br>Attached earlobes                     | 1             | <b>Высокое нёбо</b><br>High palate                                                                                  | 3             |
| <b>Пигментные пятна</b><br>Pigment spots                        | 1             | <b>Повышенная растяжимость кожи</b><br>Increased skin extensibility                                                 | 3             |
| <b>Астеническое телосложение</b><br>Asthenic physique           | 1             | <b>Выраженный венозный рисунок кожи</b><br>Prominent venous skin pattern                                            | 3             |
| <b>Клинодактилия мизинцев</b><br>Clinodactyly of little fingers | 1             | <b>Легкое возникновение гематом</b><br>Easily caused hematomas                                                      | 3             |
| <b>Эпикант</b><br>Epicanthus                                    | 2             | <b>Грыжи</b><br>Hernias                                                                                             | 3             |
| <b>Седловидный нос</b><br>Saddle-shaped nose                    | 2             | <b>Слабость мышц живота</b><br>Weak abdominal muscles                                                               | 3             |
| <b>Оттопыренные уши</b><br>Protruding ears                      | 2             | <b>Поперечная исчерченность стоп</b><br>Transverse striation of feet                                                | 3             |
| <b>Асимметрия носовой перегородки</b><br>Nasal septum asymmetry | 2             | <b>Плоскостопие</b><br>Flat feet                                                                                    | 3             |
| <b>Бледность кожи</b><br>Pallor of skin                         | 2             | <b>Вальгусная деформация стопы</b><br>Hallux valgus                                                                 | 3             |
| <b>Кожа как «замша»</b><br>Suede-like skin                      | 2             | <b>Полая стопа</b><br>Hollow foot                                                                                   | 3             |
| <b>Нежная кожа</b><br>Delicate skin                             | 2             | <b>Патология зрения</b><br>Vision pathology                                                                         | 4             |
| <b>Морщинистость кожи</b><br>Wrinkled skin                      | 2             | <b>Выраженная гипермобильность суставов</b><br>Prominent hypermobility of joints                                    | 4             |
| <b>Плоская грудная клетка</b><br>Flat chest                     | 2             | <b>Курфоз</b><br>Кифоз                                                                                              | 4             |
| <b>Легкое вдавление на груди</b><br>Mild chest indentation      | 2             | <b>Сколиоз</b><br>Scoliosis                                                                                         | 4             |
| <b>«Натоптыши»</b><br>Corns                                     | 2             | <b>Килевидная грудная клетка</b><br>Pigeon chest                                                                    | 5             |
| <b>Сандалевидная щель</b><br>Sandal gap                         | 2             | <b>Воронкообразная деформация грудины</b><br>Funnel chest                                                           | 6             |

проявления воспалительной патологии пародонта; наличие информированного согласия со стороны родителей на участие в исследовании. Критерии исключения: установленная несъемная ортодонтическая аппаратура; антибиотикотерапия в течение предшествующих трех месяцев; диффузные болезни соединительной ткани; моногенные наследственные синдромы; острые инфекционные или хронические воспалительные заболевания; оперативные вмеша-

тельства за последние полгода; тяжелая сопутствующая патология с признаками недостаточности внутренних органов. Основанием выбора критериев исключения являлось устранение заболеваний, в патогенезе которых доказаны исходные нарушения со стороны матриксных металлопротеиназ.

Дети основной группы, в зависимости от степени тяжести НДСТ, были распределены на две подгруппы. В 1-ю подгруппу включено 38 детей (56,7%) с легкой



и умеренной степени НДСТ, во 2-ю подгруппу – 29 детей (43,3%) с выраженной степенью НДСТ. Группы сравнения составили 34 ребенка без внешних диспластических проявлений (I, II группа здоровья по Вельтищеву Ю. Е., 1994), сопоставимых по возрастно-половому признаку с пациентами основной группы. Выбор данной возрастной категории с включением ключевых возрастных групп (12 и 15 лет) обусловлен окончанием фазы развития и формирования морфофункциональных структур тканей пародонта и зубочелюстного аппарата человека. Клинико-инструментальные, лабораторно-диагностические исследования у детей (подростков) осуществлялись в строгом соответствии с этическими принципами проведения медицинских научных исследований с участием людей в качестве испытуемых, установленных World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000), и базовыми требованиями, изложенными в нормативных правовых актах РФ, регламентирующих проведение клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005; Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 №266). От всех родителей (опекунов) детей, принимавших участие в исследовании, на основании ФЗ РФ №323 (ред. от 22.12.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», получены информированные добровольные согласия (Федеральный закон от 21.11.2011 №323 – ФЗ (ред. от 02.07.2021); Приказ Минздрава РФ от 20.12.2012 №1177 н (ред. от 17.07.2019).

Уровень оральной гигиены у детей исследуемых групп оценивался по результатам величины упрощенного индекса зубного налета (ОНИ-S, J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964). Клиническая характеристика тканей пародонта включала следующие индексные показатели: пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann и Son, 1971) в модификации Cowell (1975); папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА, в модификации Parma, 1960); коммунальный пародонтальный индекс (Community Periodontal Index, CPI, ВОЗ, 1995).

Лучевая диагностика проведена всем пациентам с воспалительной патологией пародонта на цифровом рентгеновском аппарате с цефалостатом ORTHOPHOS XG 5 DS Ceph (Sirona, Германия). При анализе ортопантомограмм оценивали: состояние замыкательных кортикальных пластинок межальвеолярных перегородок или степень их деструкции (истончение, разволокнение); наличие остеопороза (трабекулярного, субкортикального, интракортикального); уровень фуркаций многокорневых зубов по Tarnow-Fletcher; состояние периодонтальной щели зубов; степень деструкции в периапикальной области (контуры, параметры очага).

Нозологические формы пародонтопатий устанавливали в соответствии с классификацией болезней пародонта (XVI Пленум правления Всесоюзного общества стоматологов, 1983), одобренной Президиумом секции пародонтологии Стоматологической ассоциации РФ (2001) и на основе МКБ-10 (ВОЗ, 1997).

Забор нестимулированной ротовой жидкости (НРЖ) для определения уровня ММП и ТИМП осуществляли в соответствии со следующими правилами: воздержание от приема пищи не менее часа; предварительное двукратное полоскание дистиллированной водой ( $t = 20-25^{\circ}$ ); после проглатывания слюны ребенок наклонял голову над воронкой, через которую НРЖ свободно стекала в стерильную пробирку; при объеме НРЖ 2,0 мл (время сбора не более 15 минут) процедуру прекращали, пробирку герметично закрывали пробкой и укладывали в контейнер со льдом для последующей транспортировки в биохимическую лабораторию. Далее НРЖ была разлита на аликвоты по 250-300 мкл в стерильные пластиковые пробирки с последующим хранением при  $t = -80^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования. В последующем аликвоты НРЖ были разморожены и центрифугированы (5000 об/мин – 2 минуты) на микроцентрифуге MiniSpin (Eppendorf, Германия).

Содержание ММП и ТИМП в надосадочной жидкости (супернатанте) устанавливали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с учетом инструкций фирм-производителей следующими сертифицированными коммерческими наборами реактивов: RayBio® Human ММП-1 ELISA; Human/Mouse/Rat ММП-2 (total); Human ММП-8 (total) ELISA; Human ММП-9 (total) ELISA; «Human ТИМП-1»; «Human ТИМП-2» (Quantikine®, R&D Systems, США). Стандартные наборы реактивов, относящиеся к классическим тест-системам «сэндвич»-модификации ИФА, обладают высокой аналитической чувствительностью и информативностью. Исследования проведены на многофункциональном микропланшетном ридере для иммуноферментных анализов Mindray MR-96A (Китай). Результаты исследований рассчитывались по формуле:

$$Y = a + bX + cX^2; \text{ где}$$

$Y$  – оптическая плотность,

$X$  – уровень протеиназ и их тканевых ингибиторов (нг/мл).

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 21.0 (StatSoft Inc, США). Сравнительная оценка базовых характеристик и их критериев проводилась после определения распределения признака, а также его сравнения с нормальным распределением (Gauss) при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Для случаев с распределением, существенно различающихся от нормального, была рассчитана медиана (Me), интерквартильные (Q25; Q75) и 95% доверительные интервалы, минимального и максимального значений с использованием непараметрических методов сравнения несвязанных признаков – анализ Kruskal – Wallis при численности выборок более двух, U-критерий

Манна – Уитни – при сравнении данных двух независимых групп. Wilcoxon-test использовали для связанных значений. Для признаков, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее арифметическое  $M$ , ошибку среднего  $m$ , значение вероятности  $p$ , используя параметрические методы сравнения: дисперсионный однофакторный анализ с поправкой Bonferroni при численности групп более двух; Student's t-test – для двух групп. Оценка статистической значимости различий проведена при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Коэффициент корреляции рангов Spearman ( $r_s$ ) использовали для оценки корреляционных связей между двумя изучаемыми признаками. Различия между выборками считали статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные оценки гигиенического состояния ротовой полости по индексу ОНІ-S (J. C. Green, J. R. Vermillion, 1964) свидетельствуют, что среди детей группы сравнения ( $n = 34$ ) в 52,9% случаев ( $n = 18$ ) выявлен «хороший», в 35,3% случаев ( $n = 12$ ) – «удовлетворительный», в 8,8% случаев ( $n = 3$ ) – «неудовлетворительный» и в 3,0% случаев ( $n = 1$ ) – «плохой» уровень гигиены. У пациентов 1-й ( $n = 38$ ) и 2-й ( $n = 29$ ) подгрупп основной группы, с учетом суммарного значения кодов зубного налета (DI-S) и зубного камня (CI-S), «хороший» уровень гигиены регистрируется в 44,7% ( $n = 17$ ) и 37,9% ( $n = 11$ ) случаев, «удовлетворительный» – в 39,5% ( $n = 15$ ) и 41,4% ( $n = 12$ ) случаев,

«неудовлетворительный» – в 10,5% ( $n = 4$ ) и 13,8% ( $n = 4$ ) случаев, «плохой» – в 5,3% ( $n = 2$ ) и 6,9% ( $n = 2$ ) случаев соответственно.

Анализ исследования распространенности воспаления в пародонте и степени кровоточивости десневой борозды позволяет утверждать, что у детей группы сравнения интенсивность гингивита соответствует легкой степени тяжести (PMA =  $14,72 \pm 0,93\%$ ; SBI =  $0,81 \pm 0,05$ ), в то время как у пациентов 1-й и 2-й подгрупп основной группы – средней степени тяжести (PMA =  $34,65 \pm 1,13\%$ ; SBI =  $1,24 \pm 0,07$  и PMA =  $38,45 \pm 1,29\%$ ; SBI =  $1,39 \pm 0,11$  соответственно). В соответствии с результатами анализа значений индекса CPI (ВОЗ, 1995), у детей группы сравнения код «здоровый пародонт» в среднем составил  $58,07 \pm 1,64\%$  обследованных секстантов, код «кровоточивость спонтанная или после зондирования» –  $26,39 \pm 1,05\%$ , код «над- и поддесневой зубной камень» –  $15,54 \pm 0,88\%$ . Количество «здоровых» секстантов на одного обследованного ребенка составило  $3,49 \pm 0,27$ , секстантов с кодом «кровоточивость спонтанная или после зондирования» –  $1,59 \pm 0,12$ , секстантов с кодом «над- и поддесневой зубной камень» –  $0,92 \pm 0,08$  (рис. 1).

У детей 1-й и 2-й подгрупп основной группы из общего числа обследованных секстантов по индексу CPI (ВОЗ, 1995) код «здоровый пародонт» в среднем установлен у  $44,28 \pm 1,53\%$  и  $35,94 \pm 1,26\%$  обследованных сегментов, код «кровоточивость спонтанная или после зондирования» – у  $32,59 \pm 1,47\%$  и  $39,27 \pm 1,68\%$ , код «над- и поддесневой зубной камень» – у  $23,13 \pm 0,88\%$  и  $24,79 \pm 1,04\%$  соответственно. Чис-



**Рис. 1.** Пациент Р., 15 лет (группа сравнения). Гигиеническое состояние полости рта (ОНІ-S = 0,4) и состояние тканей пародонта (PMA = 14%; SBI = 0,78; CPI = 0,41)

**Fig. 1.** Patient R., 15 y.o. (comparison group).

Oral hygiene status (OHI-S=0.4) and periodontal status (PMA = 14%; SBI = 0.78; CPI = 0.41)



**Рис. 2.** Пациентка М., 16 лет, «средняя» степень тяжести НДСТ; количество баллов – 19 (Аббакумова Л. Н., 2006).

Ds: Хронический гингивит (катаральная форма) K05.1 (МКБ-10) «средней» степени тяжести (PMA = 34%; SBI = 1,28; CPI = 0,57), уровень оральной гигиены – «удовлетворительный» (ОНІ-S = 1,5)

**Fig. 2.** Patient M., 16 y.o. (moderate UCTD; score – 19 points (L. N. Abbakumova, 2006). Dx: Moderate chronic gingivitis (plaque-induced) K05.1 (ICD-10) (PMA=34%; SBI=1.28; CPI=0.57), adequate oral hygiene (OHI-S=1.5)



**Рис. 3.** Пациент В., 13 лет, «выраженная» степень НДСТ; количество баллов – 26 (Аббакумова Л. Н., 2006).

Ds: Хронический гингивит (катаральная и гипертрофическая форма) K05.1 (МКБ-10) «средней» степени тяжести (PMA = 37%; SBI = 1,42; CPI = 0,65), уровень оральной гигиены – «удовлетворительный» (ОНІ-S = 1,2)

**Fig. 3.** Patient V., 13 y.o., severe UCTD; score – 26 points (L. N. Abbakumova, 2006). Dx: Moderate chronic gingivitis (plaque-induced and hypertrophic) K05.1 (ICD-10) (PMA = 37%; SBI = 1.42; CPI = 0.65), adequate oral hygiene (OHI-S = 1.2)

**Таблица 2.** Концентрация матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у детей исследуемых групп в НРЖ, Ме (25;75%)

**Table 2.** Concentration of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the oral fluid (children of the study groups, (Me (25; 75 %)))

| Показатель, нг/мл<br>Parameter, ng/ml                                                 | Пределы<br>Range | Медиана<br>Median | Квартили<br>Quartiles | р       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| <b>Дети I, II групп здоровья / Children, health groups I, II</b>                      |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1 / MMP-1</b>                                                                  | 2,59-3,48**      | 2,91**            | 2,78-2,94**           | 0,024   |
| <b>ММП-2 / MMP-2</b>                                                                  | 0-7,34**         | 0                 | 0-1,67**              | 0,009   |
| <b>ММП-8 / MMP-8</b>                                                                  | 113,05-362,43**  | 204,61**          | 144,28-307,16**       | 0,002   |
| <b>ММП-9 / MMP-9</b>                                                                  | 171,83-542,96*   | 296,59*           | 251,66-438,07*        | <0,0001 |
| <b>ТИМП-1 / TIMP-1</b>                                                                | 106,19-1752,35** | 631,78**          | 576,45-919,82**       | 0,268   |
| <b>ТИМП-2 / TIMP-2</b>                                                                | 3,84-41,39**     | 23,41**           | 17,93-31,06**         | 0,034   |
| <b>Дети с «легкой», «умеренной» степенью НДСТ / Children with mild, moderate UCTD</b> |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1 / MMP-1</b>                                                                  | 2,63 - 4,07**    | 3,19**            | 3,13-3,22**           | 0,017   |
| <b>ММП-2 / MMP-2</b>                                                                  | 0-16,81**        | 2,74**            | 0-5,93**              | 0,003   |
| <b>ММП-8 / MMP-8</b>                                                                  | 137,84-607,62**  | 243,18**          | 198,52-341,34**       | 0,004   |
| <b>ММП-9 / MMP-9</b>                                                                  | 38,29-2465,34*   | 627,53*           | 278,14-1031,29*       | <0,0001 |
| <b>ТИМП-1 / TIMP-1</b>                                                                | 94,07-1594,72**  | 612,46**          | 509,73-792,51**       | 0,232   |
| <b>ТИМП-2 / TIMP-2</b>                                                                | 5,54-38,06**     | 21,37**           | 18,45-27,63**         | 0,036   |
| <b>Дети с «выраженной» степенью НДСТ / Children with severe UCTD</b>                  |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1 / MMP-1</b>                                                                  | 2,97 - 5,14**    | 3,83**            | 3,52-4,19**           | 0,021   |
| <b>ММП-2 / MMP-2</b>                                                                  | 0 - 37,42**      | 8,51**            | 3,97-13,64**          | 0,002   |
| <b>ММП-8 / MMP-8</b>                                                                  | 141,62-703,81**  | 259,46**          | 241,24-363,05**       | 0,007   |
| <b>ММП-9 / MMP-9</b>                                                                  | 52,13-2919,65*   | 876,34*           | 292,81-1341,57*       | <0,0001 |
| <b>ТИМП-1 / TIMP-1</b>                                                                | 89,54-1532,97**  | 558,25**          | 497,73-784,48**       | 0,226   |
| <b>ТИМП-2 / TIMP-2</b>                                                                | 6,27-36,34**     | 17,08**           | 16,11-20,99**         | 0,042   |

**Таблица 3.** Величина соотношений ММП/ТИМП в НРЖ у детей исследуемых групп, Ме (25;75 %)

**Table 3.** MMP / TIMP ratio in the oral fluid of children of the study groups, Me (25; 75 %)

| Показатель, усл. ед.<br>Parameter, units                                              | Пределы<br>Range | Медиана<br>Median | Квартили<br>Quartiles | р       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| <b>Дети I, II групп здоровья / Children, health groups I, II</b>                      |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1/ТИМП-1 / MMP-1/TIMP-1</b>                                                    | 0,002-0,024**    | 0,004**           | 0,003-0,005**         | 0,002   |
| <b>ММП-2/ТИМП-2 / MMP-2/TIMP-1</b>                                                    | 0-0,177**        | 0                 | 0-0,054**             | 0,003   |
| <b>ММП-8/ТИМП-1 / MMP-8/TIMP-1</b>                                                    | 0,207-1,065**    | 0,324**           | 0,250-0,334**         | 0,009   |
| <b>ММП-9/ТИМП-1 / MMP-9/TIMP-1</b>                                                    | 0,310-1,618*     | 0,469*            | 0,437-0,476*          | <0,0001 |
| <b>Дети с «легкой», «умеренной» степенью НДСТ / Children with mild, moderate UCTD</b> |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1/ТИМП-1 / MMP-1/TIMP-1</b>                                                    | 0,002-0,028**    | 0,005**           | 0,004-0,006**         | 0,004   |
| <b>ММП-2/ТИМП-2 / MMP-2/TIMP-1</b>                                                    | 0-0,442**        | 0,128**           | 0-0,215**             | 0,002   |
| <b>ММП-8/ТИМП-1 / MMP-8/TIMP-1</b>                                                    | 0,381-1,465**    | 0,397**           | 0,389-0,431**         | 0,006   |
| <b>ММП-9/ТИМП-1 / MMP-9/TIMP-1</b>                                                    | 0,407-1,546*     | 1,025*            | 0,545-1,301*          | <0,0001 |
| <b>Дети с «выраженной» степенью НДСТ / Children with severe UCTD</b>                  |                  |                   |                       |         |
| <b>ММП-1/ТИМП-1 / MMP-1/TIMP-1</b>                                                    | 0,003-0,033**    | 0,006**           | 0,005-0,007**         | 0,002   |
| <b>ММП-2/ТИМП-2 / MMP-2/TIMP-1</b>                                                    | 0-1,029**        | 0,498**           | 0,246-0,649**         | 0,005   |
| <b>ММП-8/ТИМП-1 / MMP-8/TIMP-1</b>                                                    | 0,459-1,581**    | 0,465**           | 0,462-0,484**         | 0,008   |
| <b>ММП-9/ТИМП-1 / MMP-9/TIMP-1</b>                                                    | 0,582-1,904*     | 1,569*            | 0,588-1,710*          | <0,0001 |

\*достоверность статистических различий по критерию Стьюдента /\*statistically significant difference by the Student's t-test

\*\*достоверность статистических различий по критерию Манна – Уитни /\*statistically significant differences by the Mann-Whitney test

ленность «здоровых» секстантов из расчета на одного обследованного пациента 1-й и 2-й подгрупп составила  $2,66 \pm 0,14$  и  $2,14 \pm 0,19$ , сегментов с кодом «кровоточивость спонтанная или после зондирования» –  $1,96 \pm 0,08$  и  $2,37 \pm 0,16$ , секстантов с кодом «над- и поддесневой зубной камень» –  $1,38 \pm 0,09$  и  $1,49 \pm 0,07$  соответственно (рис. 2, 3).

В структуре заболеваемости тканей пародонтального комплекса у пациентов группы сравнения, регистрируемого в 41,2% случаев ( $n = 14$ ), хронический катаральный гингивит встречается у 13 детей (38,2% случаев), гипертрофический гингивит – у 1 ребенка (3,0% случаев). Распространенность заболеваний пародонта у пациентов 1-й подгруппы основной группы составляет 57,9% ( $n = 22$ ), 2-й подгруппы основной группы – 65,5% ( $n = 19$ ), при этом в 1-й подгруппе хронический катаральный гингивит выявлен у 18 детей (47,4% случаев), гипертрофический гингивит – у 4 пациентов (10,5% случаев), а во 2-й подгруппе встречаемость данных нозологических форм составляет 41,4% ( $n = 12$ ) и 24,1% ( $n = 7$ ) случаев соответственно.

Содержание в НРЖ матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у детей исследуемых групп представлено в таблице 2.

По данным сравнительной оценки уровня матриксных металлопротеиназ и их тканевых специфических ингибиторов в НРЖ у детей исследуемых групп, установлено, что у пациентов с фенотипическими признаками НДСТ концентрация ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 достоверно выше, чем у пациентов I, II групп здоровья, при этом статистически значимые различия в сливарном содержании ТИПМ-1, ТИПМ-2 среди исследуемых групп не выявлены. Анализ медиан (Me) концентрации сливарных матриксных металлопротеиназ свидетельствует, что у детей 2-й подгруппы прирост величин относительно значений группы сравнения (ММП-1 – 1,32 раза; ММП-8 – 1,27 раза; ММП-9 – 2,95 раза) преобладает над аналогичными темпами увеличения, зафиксированными у пациентов 1-й подгруппы (1,09, 1,19 и 2,12 раза соответственно). Медиана содержания (Me) ММП-2 в НРЖ у детей 2-й подгруппы (8,51 нг/мл) в 3,11 раза превышает медиану (Me) уровня сливарной ММП-2 у пациентов 1-й подгруппы (2,74 нг/мл), при этом в группе сравнения определяются «нулевые» значения ММП-2 в НРЖ.

При изучении сбалансированности между матриксными металлопротеиназами (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9) и ингибиторами (ТИПМ-1, ТИПМ-2), модулирующими их активацию и функционирование, а также блокирующими деградацию экстрацеллюлярного матрикса, применялись индексы ММП-1/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-8/ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1, которые рассчитывались как соотношения соответствующих ММП к ТИМП-1 (табл. 3).

По результатам анализа соотношения концентраций (ММП / ТИМП) в НРЖ у детей исследуемых групп можно утверждать, что у детей 2-й подгруп-

пы, по отношению к пациентам группы сравнения, медиана (Me) коэффициента ММП-1/ТИМП-1 увеличена в 1,5 раза, ММП-8/ТИМП-1 – в 1,43 раза, ММП-9/ТИМП-1 – в 3,34 раза, в то время как превышение аналогичных индексных значений у детей 1-й подгруппы составило 1,25, 1,22 и 2,19 раза соответственно. Медиана (Me) коэффициента ММП-2/ТИМП-2 у пациентов 2-й подгруппы (0,498 усл. ед.) в 3,89 раза выше аналогичного параметра у детей 1-й подгруппы (0,128 усл. ед.), в то время как в группе сравнения данное соотношение имеет «нулевое» значение.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование научного интереса к изучению матриксных металлопротеиназ обусловлено их прогностической и диагностической ценностью при широком диапазоне болезней, отдельных патологических процессов и состояний, где основное значение в гистоархитектонике принадлежит белкам внеклеточного матрикса.

Индукцированные микробной флорой дентальной биопленки воспалительные заболевания пародонта, протекающие на фоне нарушений защитных физиологических реакций, низкой естественной резистентности макроорганизма и угнетении барьера колонизационной резистентности слизистых оболочек ротовой полости, способствуют активации механизмов (неспецифических, специфических) иммунной защиты, которые могут негативно влиять на ткани пародонтального комплекса. Запуск каскада биохимических реакций, возникающий после взаимодействия клеток десневого эпителия с микроорганизмами и их токсинами, способствует формированию воспалительного очага с последующей миграцией из просвета сосудов через сосудистую стенку лейкоцитов, а также резкому усилению проницаемости капилляров и повышению десневой кровоточивости. Следствием ответной реакции системы иммунитета и эпителиальных клеток на микробную инвазию является гиперпродукция внеклеточных протеиназ (матриксных металлопротеиназ) в очаге воспаления, приводящая к расщеплению белков внеклеточного матрикса и базальной мембраны с дальнейшим прогрессированием воспалительно-деструктивных процессов с образованием очагов резорбции альвеолярной костной ткани и зубодесневых (пародонтальных) карманов. Коллагенолитические ферменты патогенных микроорганизмов семейства металлопротеаз гидролизуют белки семейства коллагенов путем разрушения пептидных связей с образованием большого количества коротких пептидных фрагментов.

Полученные результаты молекулярно-биохимических исследований показателей протеолитической системы матриксных металлопротеиназ у детей с синдромом НДСТ указывают на нарушение сбалансированного равновесия между синтезом и

деградацией (катаболизма) компонентов экстрацеллюлярного матрикса, участвующего в сохранении целостности морфологических структур тканей пародонта. К усилению протеолитической деградации фибриллярных белков, по нашему мнению, приводит характерный для диспластических нарушений недостаток  $Mg^{2+}$ , ассоциированный с избытком  $Ca^{2+}$ , результатом которого является торможение белкового синтеза структурных молекул (гликозаминогликаны, фибронектин, эластин, коллагены) соединительной ткани, усиление активности матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9), прогрессивное разрушение экстрацеллюлярного матрикса вследствие превалирования деструктивных процессов над синтетическими, сдвиг сбалансированного равновесного соотношения эластических и коллагеновых волокон в сторону повышения доли эластических волокон, а также замедление механизмов ремоделирования соединительной и костной ткани с последующим созреванием неполноценного («дефектного») эластина и коллагена с «ослабленными» механическими характеристиками.

Инициированный бактериальным воспалением каскад экспрессии и активации матриксных металлопротеиназ при сокращении уровня локально действующих тканевых ингибиторов, способствует сдвигу равновесного состояния в сторону усиления структурной деградации различных типов коллагенов, как базовых структурообразующих белков экстрацеллюлярного матрикса, из состава альвеолярной кости и соединительной ткани, а также торможению механизмов пролиферации, являясь причиной необратимых воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонтального комплекса. Избыточное содержание в ротовой жидкости продуктов метаболизма коллагена целесообразно применять в качестве биохимических маркеров костной резорбции для объективной оценки степени тяжести воспалительных заболеваний пародонта.

Статистически достоверные темпы прироста (Me) соотношений концентраций ММП/ТИМП в НРЖ у детей 2-й подгруппы основной группы, в сравнении с аналогичными значениями коэффициентов у детей 1-й подгруппы основной группы и группы сравнения (ММП-1/ТИМП-1 – 20,0% и 33,33%, ММП-2/ТИМП-2 – 289,06% и 498,0%, ММП-8/ТИМП-1 – 17,13% и 43,52%, ММП-9/ТИМП-1 – 53,07% и 234,54% соответственно), не только устанавливают степень преобладания деградации различных типов коллагенов над его синтезом при увеличении степени тяжести НДСТ, но и расширяют современные представления о расстройстве регуляторных механизмов поддержания гомеостаза соединительной ткани у пациентов с диспластическими фенотипами.

Повышенный уровень фактической активности коллагеназы I типа (медиана 3,83 нг/мл;  $p = 0,021$ ), коллагеназы II типа (медиана 259,46 нг/мл;  $p = 0,007$ ), коллагеназы IV типа (медиана 876,34 нг/мл;  $p < 0,0001$ ) при доминирующей экспрессии ММП-9 над

ТИМП-1 (медиана ММП-9/ТИМП-1 1,569; усл. ед.;  $p < 0,0001$ ) в НРЖ у детей с «выраженной» степенью НДСТ обуславливает прирост интенсивности и распространенности воспалительных заболеваний пародонта по отношению к пациентам с «легкой» и «умеренной» степенью НДСТ.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани в ротовой жидкости отмечается повышенная экспрессия ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9 и дисбаланс соотношений ММП-1/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-2, ММП-8/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, в сравнении пациентами I, II групп здоровья. Превышение деградации различных типов коллагенов над его синтезом у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани инициируют нарушения процессов ремоделирования структурных элементов внеклеточного матрикса в тканях пародонтального комплекса.

2. Отсутствие увеличения в ротовой жидкости у детей с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани продукции специфичных к коллагеназе-1 (ММП-1), коллагеназе-2 (ММП-8), коллагеназе-4 (ММП-9) и желатиназе-A (ММП-2) тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1 и ТИМП-2 соответственно) при повышении концентрации соответствующих матриксинов, целесообразно считать ключевым патогенетическим фактором деградации белков экстрацеллюлярного матрикса, который оказывает негативное влияние на процессы пролиферации в тканях пародонтального комплекса и является предиктором неблагоприятных исходов при процессах воспаления.

3. Повышение концентрации слюварной ММП-8 и ММП-9, объективно характеризующей степень активности воспалительных реакций и иммунного ответа, в сочетании с результатами клинических методов диагностического обследования пародонтологических больных, целесообразно использовать в качестве информативных биологических маркеров и ранних прогностических тестов для выявления склонности пациентов с фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани к воспалительным и воспалительно-деструктивным заболеваниям пародонта.

4. Вероятность ухудшения гигиенического состояния полости рта и появления нозологических форм (обратимых, необратимых) заболеваний пародонта у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани существенно возрастает при сочетанном увеличении частоты встречаемости фенотипических (внешних, висцеральных) признаков и уровня концентрации слюварной нейтрофильной коллагеназы (ММП-8) и желатиназы-B (ММП-9), способствующих развитию и поддержанию нейтрофильного воспаления.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Янушевич ОО, Кузьмина ЭМ, Максимовский ЮМ и др. Клинические рекомендации при диагнозе пародонтит. 2018;119. Режим доступа: <http://www.e-stomatology.ru/director/protokols/>
2. Горбатова МА, Уткина ЕИ, Гржибовский АМ, Дегтева ГН. Алиментарные факторы риска и воспалительные заболевания пародонта у 15-летних подростков Архангельской области. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2019;19(1):4-10. doi: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-4-10
3. Петерсен ПЕ, Кузьмина ЭМ. Распространенность стоматологических заболеваний. Факторы риска и здоровье полости рта. Основные проблемы общественного здравоохранения. *Стоматологический форум*. 2017;(1):2-11. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29823998>
4. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ, Деев ИА. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(2):35-44. doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-35-44.
5. Баранов АА, Альбицкий ВЮ. Состояние здоровья детей России, приоритеты его сохранения и укрепления. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(4):698-705. doi: 10.17816/KMJ2018-698
6. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):329-51. doi: 10.1016/j.berh.2005.12.003
7. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Терлецкая РН, Антонова ЕВ. Проблемы детской инвалидности в современной России. *Вестник РАМН*. 2017;72(4):305-312. doi: 10.15690/vramn823
8. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ, Вершинина МВ, Викторова ИА, Громова ОА, и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):2-76. doi: 10.14300/mnnc.2016.11001
9. Давыдов БН, Доменюк ДА, Дмитриенко СВ, Кондратьева ТА, Арутюнян ЮС. Оптимизация диагностики заболеваний пародонта у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам рентгеноморфометрических и денситометрических исследований. *Пародонтология*. 2020;25(4):266-275. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-266-275
10. Григорович ЭШ, Полякова РВ, Самохина ВИ. Особенности стоматологического статуса взрослых и детей, ассоциированные с различными соматическими заболеваниями на фоне дисплазии соединительной ткани. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2018;17(2):32-37. doi: 10.25636/PMP.3.2018.2.6
11. Леонтьев ВК, Кисельникова ЛП, редакторы. Национальное руководство по детской терапевтической стоматологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017;952 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30591215>
12. Сувырина МБ, Ушницкий ИД, Юркевич АВ, Кобец АР, Иванова АА, Иванов АВ. Частота и структура патологических процессов тканей пародонта воспалительно-деструктивного характера у населения дальневосточного региона. *Якутский медицинский журнал*. 2018;(3):71-74. doi: 10.25789/YMJ.2018.63.24
13. Орехова ЛЮ, Чурилов ЛП, Строев ЮИ, Александрова АА. Дисплазия соединительной ткани как общемедицинская и стоматологическая проблема. *Пародонтология*. 2010;15(1):8-14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15244672>
14. Ипполитов ЮА, Чубаров ТВ, Шаршова ОГ, Бузулукина ИН, Фоломеева ДМ, Чан ЧЧ. Клинико-лабораторная оценка и предиктивность развития воспалительного процесса в тканях пародонта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2021;21(3):199-204. doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-199-204
15. Бен Салха М, Репина НБ. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2016;24(4):164-172. doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172
16. Dong W, Xiang J, Li C, Cao Z, Huang Z. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with matrix metalloproteinase-1 and -2 in gingival tissues from patients with periodontitis. *J Periodontol Res*. 2009;44(1):125-32. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01105.x
17. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):440. doi: 10.3390/ijms18020440
18. Wang J, Yang D, Li C, Shang S, Xiang J. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation and caveolin-1 in healthy and inflamed human gingiva. *J Periodontol Res*. 2014;49(2):197-204. doi: 10.1111/jre.12095
19. de Brouwer P, Bikker FJ, Brand HS, Kaman WE. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2022;57(2):235-245. doi: 10.1111/jre.12957

## REFERENCES

1. OO Yanushevich, EM Kuzmina, YuM. Maksimovskij, et al. Clinical guidelines on parodontal disease. 2018;119 (In Russ.). Available from: <http://www.e-stomatology.ru/director/protokols/>.
2. Gorbatoва MA, Utkina EI, Grjibovskiy AM, Degteva GN. Dietary factors and periodontal status among 15-year-old adolescents in Arkhangelsk region. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2019;19(1):4-10 (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2019-19-69-4-10
3. Petersen PE, Kuzmina EM. The burden of dental diseases and risks to oral health – major challenges in public health. *Dental Forum*. 2017;(1):2-11 (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29823998>
4. Kalaeva GY, Khokhlova OI, Deev IA. Screening method of the dysplasia of the connective tissue in adolescents. *Bulletin of Siberian medicine*. 2016;15(2):35-44 (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-35-44.
5. Baranov AA, Albitskiy VYu. State of health of children in Russia, priorities of its preservation and improving. *Kazan Medical Journal*. 2018;99(4):698-705 (In Russ.). doi: 10.17816/KMJ2018-698
6. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):329-51. doi: 10.1016/j.berh.2005.12.003
7. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Terletskaia RN, Antonova EV. Problems of Children's Disability in Modern Russia. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(4):305-312 (In Russ.). doi: 10.15690/vramn823
8. Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, Vershinina MV, Viktorova IA, Gromova OA, et al. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2-76 (In Russ.). doi: 10.14300/mnnc.2016.11001
9. Davydov BN, Domenyuk DA, Dmitrienko SV, Kondratyeva TA, Harutyunyan YuS. Improving diagnostics of periodontal diseases in children with connective tissue dysplasia based on X-ray morphometric and densitometric data. *Parodontologiya*. 2020;25(4):266-275. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-266-275
10. Grigorovich ESh, Polyakova RV, Samokhina VI. Peculiarities of dentistic status of adults and children associated with various somatic diseases on the background of display of connecting tissue. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2018;17(2):32-37. doi: 10.25636/PMP.3.2018.2.6
11. Leontiev VK, Kisel'nikova LP, editors. Pediatric therapeutic dentistry. national leadership. Moscow: GEOTAR-Media; 2017;952 p. (In Russ.). Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=30591215>
12. Suvirina MB, Ushnitsky ID, Yurkevich AV, Kobets AR, Ivanova AA, Ivanov AV. Frequency and structure of pathological processes of periodontal tissues in the population of the far eastern region. *Yakut Medical Journal*. 2018;3(63):71-74 (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2018.63.24
13. Orekhova LY, Churilov LP, Stroev YuI, Alexandrova AA. Systemic connective tissue dysplasia as a common problem in general medicine and dentistry. *Parodontologiya*. 2010;15(1):8-14 (In Russ.). Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15244672>
14. Ippolitov YuA, Chubarov TV, Sharshova OG, Buzulukina IN, Folomeeva DM, Chan CC. Clinical laboratory assessment and predictability of the periodontal inflammation development in children with undifferentiated connective tissue disease. *Pediatric dentistry and dental prophylaxis*. 2021;21(3):199-204 (In Russ.). doi: 10.33925/1683-3031-2021-21-3-199-204
15. Ben Salha M, Repina NB. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(4):164-172 (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172
16. Dong W, Xiang J, Li C, Cao Z, Huang Z. Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer is associated with matrix metalloproteinase-1 and -2 in gingival tissues from patients with periodontitis. *J Periodontol Res*. 2009;44(1):125-32. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01105.x.
17. Franco C, Patricia HR, Timo S, Claudia B, Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):440. doi: 10.3390/ijms18020440
18. Wang J, Yang D, Li C, Shang S, Xiang J. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation and caveolin-1 in healthy and inflamed human gingiva. *J Periodontol Res*. 2014;49(2):197-204. doi: 10.1111/jre.12095
19. de Brouwer P, Bikker FJ, Brand HS, Kaman WE. Is TIMP-1 a biomarker for periodontal disease? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res*. 2022;57(2):235-245. doi: 10.1111/jre.12957

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Давыдов Борис Николаевич**, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской стоматологии

и ортодонтии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация  
Для переписки: [kafdetstom@mail.ru](mailto:kafdetstom@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6058-6772>

**Автор, ответственный за связь с редакцией**

**Доменюк Дмитрий Анатольевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета, Ставрополь, Российская Федерация

Для переписки: domenyukda@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

**Кочконян Таисия Суменовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии Кубанского государственного медицинского университета, Краснодар, Российская Федерация

Для переписки: kochkonyantaisiya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3425>

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Boris N. Davydov**, DMD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: kafdetstom@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6058-6772>

**Corresponding author:**

**Dmitry A. Domenyuk**, DMD, PhD, DSc, Professor of the Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

For correspondence: domenyukda@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

**Taisiya S. Kochkonyan**, DMD, PhD, Associate Professor, Department of Prosthetic Dentistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

For correspondence: kochkonyantaisiya@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3425>

**Конфликт интересов:**

**Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов** / Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests

**Поступила** / Article received 10.07.2023

**Поступила после рецензирования** / Revised 12.08.2023

**Принята к публикации** / Accepted 13.09.2023



**НАЦИОНАЛЬНАЯ ШКОЛА ПАРОДОНТОЛОГИИ РПА**

РЕГИСТРИРУЙТЕСЬ ПО ССЫЛКЕ  
<https://perio-school.ru/>

**Национальная Школа Пародонтологии ПА «РПА»**

[www.rsparo.ru](http://www.rsparo.ru)

**Уникальная программа**

Специализированная программа на основе международных стандартов подготовки специалистов в области стоматологии

**Опыт экспертов**

Практические рекомендации и уникальный опыт экспертов по ведению пациентов с патологией пародонта

**Более 200 участников**

Отличный повод познакомиться со своими коллегами

