

13. Dolati-Somarin A, Bahareh AN. The Reasons for Higher Mortality Rate in Opium Addicted Patients with COVID-19: A Narrative Review. Iranian Journal of Public Health. 2021 Mar;50(3):470. doi: <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i3.5587>

14. Volkow ND. Collision of the COVID-19 and Addiction Epidemics. Ann Intern Med. 2020;173(1):61-62. doi: <https://doi.org/10.7326/M20-1212>

Стаття надійшла до редакції
30.01.2022



УДК 616.314.17-002-008.811.9-07

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265959>

**А.В. Самойленко,
С.О. Тітовська**

МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ В РОТОВІЙ РІДИНІ ЯК ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАПАЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНОГО ПРОЦЕСУ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА

*Дніпровський державний медичний університет
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
Dnipro State Medical University,
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: sve.titovskaya@gmail.com*

Цитування: Медичні перспективи. 2022. Т. 27, № 3. С. 127-134

Cited: Medicni perspektivi. 2022;27(3):127-134

Ключові слова: генералізований пародонтит, патогенез, діагностика, матриксні металопротеїнази

Key words: generalized periodontitis, pathogenesis, diagnosis, matrix metalloproteinases

Реферат. Матриксні металопротеїнази в ротовій рідині як характеристика запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта. Самойленко А.В., Тітовська С.О. Дослідження дисбалансу між активністю матриксних металопротеїназ та показниками їх регуляції в ротовій рідині у хворих на генералізований пародонтит є необхідним для створення ефективних методів ранньої діагностики та превентивного лікування захворювання. Мета – дослідити ротову рідину осіб зі здоровим пародонтом, хворих на хронічний дифузний гінгівіт та генералізований пародонтит на вміст матриксних металопротеїназ та їх інгібітора, рівня протипрозапальних цитокінів, маркерів кісткового метаболізму та зіставити отримані результати. Обстежено 90 осіб віком 32-45 років, серед яких 30 – з інтактним пародонтом, 30 – з хронічним дифузним катаральним гінгівітом і генералізованим пародонтитом початкового ступеня та 30 – з хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості. Оцінювали стан пародонта за клінічними індексами та показником мінеральної щільності кісткової тканини щелеп за даними комп'ютерної томографії. За допомогою методу імуноферментного аналізу визначали в ротовій рідині вміст матриксних металопротеїназ ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-13, тканинного інгібітора металопротеїназ ТІМР-1, інтерлейкінів -1 β , -6 и -4, активність маркерів кісткового метаболізму – тартратрезистентної кислоти та кісткової лужної фосфатаз,

остеокальцину. Ініціація запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта характеризувалась збільшенням у ротовій рідині рівнів ММП та прозапальних IL-1 β та IL-6 ($p < 0,05$), зменшенням концентрації TIMP-1 ($p > 0,05$) та протизапального IL-4 ($p < 0,05$), на тлі відсутності динаміки маркерів кісткового метаболізму. Прогресування процесу при I-II ступені тяжкості пародонтиту супроводжувалося подальшим підвищенням у ротовій рідині вмісту прозапальних інтерлейкінів, а також збільшенням активності тарtrateзистентної кислоти фосфатази та зменшенням – кісткової лужної фосфатази й остеокальцину ($p < 0,05$), тоді як вміст ММП не змінювався ($p > 0,05$). Експресія ММП має значення для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту, але не відповідає тяжкості захворювання. Установлений дисбаланс ММП і TIMP-1 на ранніх стадіях патологічного процесу свідчить про доцільність застосування інгібіторів ММП у лікуванні хворих на гінгівіт та пародонтит початкового ступеня.

Abstract. Matrix metalloproteinases in the oral fluid as a characteristic of inflammatory-destructive process in periodontal tissues. Samoilenko A.V., Titovska S.O. The study of the imbalance between the activity of matrix metalloproteinases and their regulation markers in the oral fluid of patients with generalized periodontitis is necessary for creation of effective methods for early diagnosis and preventive treatment of the disease. The aim of the research was to examine the oral fluid of persons with healthy periodontal tissues, patients with chronic diffuse gingivitis and generalized periodontitis for concentrations of matrix metalloproteinases and their inhibitor, anti- and pro-inflammatory cytokines, markers of bone metabolism and to compare obtained results. 90 persons aged 32-45 years were examined, including 30 persons with intact periodontal tissues, 30 patients with chronic diffuse catarrhal gingivitis and generalized periodontitis of the initial degree and 30 ones with chronic generalized periodontitis of I-II degrees. Periodontal status was assessed using clinical indices and bone mineral density according to computed tomography data. The method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the concentration of matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13, tissue inhibitor of metalloproteinases TIMP-1, interleukins-1 β , -6 and -4, bone metabolism markers – tartrate-resistant acidic phosphatase and bone alkaline phosphatase, osteocalcin in the oral fluid. The initiation of the inflammatory-destructive process in the periodontal tissues was characterized by an increase levels of MMP and pro-inflammatory IL-1 β and IL-6 ($p < 0,05$), a decrease in the concentration of TIMP-1 ($p > 0,05$) and anti-inflammatory IL-4 ($p < 0,05$), against the background of the absence of dynamics of bone metabolism markers in the oral fluid. The progression of the process at the I-II degrees of periodontitis was accompanied by a further increase in the concentration of pro-inflammatory interleukins, an increase in the activity of tartrate-resistant acid phosphatase and a decrease in bone alkaline phosphatase and osteocalcin ($p < 0,05$) in the oral fluid, while the content of MMP did not change ($p > 0,05$). The expression of MMP is important for the preventive diagnosis of generalized periodontitis, but it is not indicative for determining the severity of the disease. The imbalance of MMP and TIMP-1 in the early stages of the pathological process indicates the greatest expediency of using MMP inhibitors in the treatment of patients with gingivitis and periodontitis of the initial degree.

Запалення м'яких тканин (ясен) та деструкція періодонтальної зв'язки й альвеолярної кістки – клінічні ознаки генералізованого пародонтиту. При цьому запальний процес в яснах (гінгівіт) є первинним та зумовленим мікробною інвазією, зокрема наявністю в зубній біляшці специфічної комбінації пародонтопатогенів [5]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), поширеність гінгівітів у віці 35-64 роки становить до 85%, проте запальний процес в яснах розвивається в деструкцію кістки лише в 11,0% населення. Попри інфекційний характер захворювання, воно не є заразним, одночасно традиційне антимікробне лікування гінгівіту, що включає видалення зубної біляшки, неефективне щодо профілактики пародонтиту [11]. Виходячи з вищеведеного, вирішення проблеми прогнозування перебігу, вторинної профілактики та превентивного лікування генералізованого пародонтиту на стадії гінгівіту має полягати у вивченні патогенезу захворювання.

При прогресуванні запального процесу в навколорубних тканинах головна роль відводиться

цитокинам, які є «першою хвилею» клітинної відповіді на дію мікробних патогенів [13]. Уважається, що генетично зумовлене порушення саме цієї ланки призводить до розвитку пародонтиту, а зміни рівня інтерлейкінів у ротовій рідині є прогностичною ознакою захворювання на ранніх стадіях [8]. У відповідь на збільшену секрецію прозапальних інтерлейкінів нейтрофіли виробляють велику кількість ферментів, серед яких матриксні металопротеїнази (ММП), що беруть участь у руйнуванні сполучної тканини пародонтального комплексу. При цьому ММП-8 вважається найбільш значущою для ранньої діагностики захворювання [4], а також відіграє значну роль у подальшій деструкції альвеолярної кістки, тому що активна до кісткового колагену I типу [12].

У свою чергу, активність ММП регулюється специфічними тканинними інгібіторами TIMP (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase), а дисбаланс між ними зв'язують із перебігом остеорезорбтивних процесів у тканинах пародонта [9]. Установлено специфічність дії TIMP-1 до ММП-8 та

ММП-9 у хворих на пародонтит, проте цей інгібітор здатний пригнічувати й решту ММП [7].

Подальший перебіг резорбції в кістковій тканині пародонта найбільш показово ілюструють специфічні маркери кісткового метаболізму. Так, тартратрезистентна кислота фосфатаза виділяється з лізосом клітин, що розсмоктують кістку, таких як остеокласти та певні субпопуляції макрофагів/моноцитів та дендритних клітин [6]. Навпаки, кісткова лужна фосфатаза та остеокальцин, який характеризує активність утворення кісткової тканини, колагену I типу та регулює активність остеобластів, є маркерами кісткового ремоделювання за рахунок їх здатності активувати остецити та підвищувати ремінералізацію. Баланс зазначених біомаркерів дозволяє повною мірою охарактеризувати метаболізм кісткової тканини пародонта [2].

На наш погляд, зіставлення рівня ММП та ТІМР-1 у ротовій рідині на різних стадіях розвитку захворювання з вмістом про- та протизапальних інтерлейкінів та маркерами кісткових резорбції і формування, сприятиме з'ясуванню їх ролі в патогенезі захворювання та може бути використане для розробки заходів ранньої діагностики та патогенетичної превентивної терапії генералізованого пародонтиту.

Мета роботи – дослідити ротову рідину осіб зі здоровим пародонтом, хворих на хронічний дифузний гінгівіт та генералізований пародонтит на вміст матриксних металопротеїназ та їх інгібітора, рівня проти- та прозапальних цитокінів, маркерів кісткового метаболізму та зіставити отримані результати.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було залучено 90 осіб молодого віку за ВООЗ (32-45 років), нарівно чоловіків та жінок, які були розподілені на 3 подібні та

однорідні за статевою та віковою ознаками групи. У роботі використана класифікація хвороб пародонта за М.Ф. Данилевським [3]. До I групи увійшло 30 осіб зі здоровим пародонтом, до II групи – 30 хворих з хронічним дифузним катаральним гінгівітом та генералізованим пародонтитом початкового ступеня, хронічного перебігу (без виражених резорбтивних змін у кістковій тканині), до III групи – 30 хворих із хронічним генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості, хронічного перебігу. До дослідження не включали осіб з тяжкою соматичною, ендокринною та онкологічною патологією, а також курців.

Під час клініко-рентгенологічного дослідження для оцінки гігієни порожнини рота використовували індекс ОНІ-S (Oral Hygiene Index – Simplified); для описання запального процесу в яснах – індекс гінгівіту РМА (Papillary Marginal Alveolar Index); для характеристики стану тканин пародонта в цілому – комплексний пародонтальний індекс СРІТН (Community Periodontal Index of Treatment Needs) [3].

За результатами комп'ютерної томографії визначали мінеральну щільність кісткової тканини щелеп (Bone Mineral Density, BMD) в одиницях Хаунсфілда (Hounsfield units, HU). Методику здійснювали за допомогою апарата Planmeca ProMax 3D Mid (Finland) та програмного забезпечення Planmeca Romexis Viewer. За розрахунковий брали усереднений показник мінеральної щільності кісткової тканини щелеп за вимірюваннями в трьох ділянках: тіла нижньої щелепи в проекції центральних різців та в проекції верхніх перших молярів праворуч та ліворуч. Характеристика дослідних груп за клінічними індексами, а також даними комп'ютерної томографії наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Індексна оцінка стану пародонта в дослідних групах (M±m)

Показник	Група			p I-II	p II-III	p I-III
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)			
ОНІ-S, бали	0,21±0,05	3,88±0,23	4,02±0,28	<0,001	<0,05	<0,001
РМА, бали	0,36±0,07	1,83±0,17	2,51±0,22	<0,001	<0,05	<0,001
СРІТН, бали	0,06±0,01	2,10±0,16	3,60±0,25	<0,001	<0,001	<0,001
BMD, HU	1480,0±60,0	1380,2±57,0	1223,7±45,6	>0,05	<0,05	<0,001

Примітка. Достовірної різниці між показниками чоловіків та жінок не встановлено (p > 0,05).

Для проведення біохімічних досліджень використовували ротову рідину, яку збирали вранці натще. Отримані зразки центрифугували 15 хвилин при 8000 обертів на хвилину. Надсадову частину зберігали в пластикових пробірках при температурі 30°C. У дослідженні використано метод імуноферментного аналізу (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) з використанням відповідних комерційних наборів реагентів (Immudiagnostik, Німеччина) відповідно до інструкцій виробника на імуноферментному аналізаторі Lab Line-90 (Австрія).

Досліджено матриксні металопротеїнази ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-13, тканинний інгібітор металопротеїназ TIMP-1, а також інтерлейкіни IL-1 β , IL-6 та IL-4.

В якості маркерів кісткового метаболізму визначали активність тартратрезистентної кислоти фосфатази (TRAP, Tartar Resistant Acid Phosphatase) за допомогою набору Bone-TRAP ELISA та кісткової лужної фосфатази (BAP, Bone-specific alkaline phosphatase) із застосуванням кінетичного колориметричного методу за реакцією з p-нітрофенілофосфатом, а також вміст остеокальцину (O) із застосуванням тест-набору N-MID Osteocalcin ELISA.

Дослідження схвалені комісією з питань біомедицини етики Дніпровського державного

медичного університету та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Для обробки даних застосовано методи варіаційної статистики, зокрема ранговий кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s) [1]. Дані, отримані в дослідженні, обробляли за допомогою ліцензійної програми Statistica v 6.1 серійний номер AJAR909E415822FA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У рамках представленого дослідження вивчено 90 зразків ротової рідини. Отримані результати біохімічного аналізу дослідних трьох груп спостереження представлені в таблицях 2-4.

При порівнянні даних, отриманих для різних дослідних груп (табл. 2), встановлено, що вміст ММП збільшувався з виникненням запального процесу в тканинах пародонта порівняно зі здоровими. Проте слід зауважити, що зі зростанням ступеня тяжкості захворювання достовірного збільшення показників ММП не спостерігалось ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Рівень ММП та TIMP-1 у ротовій рідині в дослідних різних груп, нг/мл ($M \pm m$)

Показник	Група			p I-II	p II-III	p I-III
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)			
ММП-2	0,68 \pm 0,21	2,75 \pm 0,87	3,07 \pm 0,95	<0,05	>0,05	<0,05
ММП-3	0,32 \pm 0,07	1,31 \pm 0,41	1,34 \pm 0,45	<0,05	>0,05	<0,05
ММП-8	110,0 \pm 35,2	324,3 \pm 75,1	377,8 \pm 80,0	<0,05	>0,05	<0,001
ММП-9	69,0 \pm 25,3	173,7 \pm 42,0	210,8 \pm 53,4	<0,05	>0,05	<0,05
ММП-13	0,18 \pm 0,06	0,23 \pm 0,08	0,22 \pm 0,08	>0,05	>0,05	>0,05
TIMP-1	218,0 \pm 60,4	177,2 \pm 55,0	162,0 \pm 53,0	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Достовірної різниці між показниками чоловіків та жінок не встановлено ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 2, рівень ММП-8 у ротовій рідині хворих з початковими стадіями пародонтиту перевищував майже в три рази значення осіб зі здоровим пародонтом ($p < 0,001$), проте достовірно не відрізнявся від показників групи хворих з пародонтитом I-II ступеня ($p > 0,05$). Описана

динаміка вмісту ММП-8 у процесі розвитку патологічного процесу в тканинах пародонта збігалась з даними роботи [10], в якій вказувалось про відсутність зв'язку цього біохімічного маркера зі ступенем тяжкості пародонтиту.

Таблиця 3

Співвідношення ММП та TIMP-1 у ротовій рідині в дослідних різних груп (M±m)

Показник	Група			p I-II	p II-III	p I-III
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)			
ММП-2/TIMP-1	0,0015 ±0,0005	0,0045±0,0015	0,0057±0,0021	>0,05	>0,05	>0,05
ММП-3/TIMP-1	0,0008±0,0003	0,0021±0,0007	0,0032±0,0012	>0,05	>0,05	>0,05
ММП-8/TIMP-1	0,46±0,14	1,73±0,48	2,21±0,55	<0,05	>0,05	<0,05
ММП-9/TIMP-1	0,32±0,10	1,32±0,37	1,80±0,51	<0,05	>0,05	<0,05
ММП-13/TIMP-1	0,0006±0,0002	0,0005±0,0001	0,0005±0,0001	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. Достовірної різниці між показниками чоловіків та жінок не встановлено (p>0,05).

Значимо, що згідно з нашими спостереженнями, показник концентрації ММП-13 у ротовій рідині взагалі виявився непоказовим щодо стану навколорубних тканин. Він практично не змінювався внаслідок прогресування захворювання

(p>0,05) (табл. 2). Отримані нами дані відрізнялись від результатів дослідження [14], згідно з якими більший вміст ММП-13 в ротовій рідині супроводжував більшу втрату висоти прикріплення періодонтальної зв'язки.

Таблиця 4

Вміст цитокінів у ротовій рідині в дослідних різних груп, пг/мл (M±m)

Показник	Група			p I-II	p II-III	p I-III
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)			
IL-1β	71,4±13,1	218,0±34,5	334,2±48,6	<0,001	<0,05	<0,001
IL-6	17,1±3,0	39,2±8,3	56,4±11,4	<0,05	<0,05	<0,001
IL-4	3,55±0,22	2,72±0,18	1,58±0,15	<0,05	<0,05	<0,001

Примітка. Достовірної різниці між показниками чоловіків та жінок не встановлено (p>0,05).

У свою чергу, для показників TIMP-1 у ротовій рідині встановлена тенденція до зменшення значень при погіршенні перебігу генералізованого пародонтиту, проте достовірних відмінностей для дослідних груп не виявлено (p>0,05).

Отриманий результат доцільно співвіднести з даними проведеного метааналізу [9], в якому зазначалась суперечливість діагностичної значущості TIMP-1 у ротовій рідині у хворих на пародонтит.

За результатами наших розрахунків (табл. 3), зміни співвідношень ММП-2/TIMP-1, ММП-3/TIMP-1, ММП-13/TIMP-1 виявились непоказовими щодо розвитку запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта. Разом з тим для показників ММП-8/TIMP-1 та ММП-9/TIMP-1 виявлена достовірна різниця між значеннями

здорових та хворих на гінгівіт та пародонтит (p>0,05). Утім зазначені співвідношення для хворих I та II групи достовірно не відрізнялись, що свідчить про неможливість застосування цього показника для оцінки динаміки патологічного процесу в навколорубних тканинах.

Очікуваним було зростання рівня прозапальних інтерлейкінів IL-1β та IL-6 на тлі зменшення значень показників протизапального IL-4 в ротовій рідині у хворих на пародонтит порівняно зі здоровими особами (p<0,001) (табл. 4). Для цих показників також спостерігалось достовірне зростання при погіршенні перебігу запально-деструктивного процесу в хворих з I-II ступенем тяжкості захворювання порівняно з хворими на хронічний гінгівіт (p<0,05).

Навпаки, згідно з даними, наведеними в таблиці 5, для маркерів кісткового метаболізму показовим було збереження подібності показників на початкових стадіях патологічного процесу (II група) до значень осіб зі здоровим пародонтом (I група) ($p > 0,05$) та стрімке зростання в ротовій рідині рівня маркера кісткової резорбції

тартратрезистентної кислоти фосфатази поряд зі зниженням показників кісткового формування (вмісту кісткової лужної фосфатази та остеокальцину) у хворих з генералізованим пародонтитом I-II ступеня тяжкості (III група) ($p < 0,05$). Таким чином, маркери кісткового метаболізму виявились показовими лише для III групи спостереження.

Таблиця 5

Маркери кісткового метаболізму в ротовій рідині в дослідних різних груп (M±m)

Показник	Група			p I-II	p II-III	p I-III
	I (n=30)	II (n=30)	III (n=30)			
Тартратрезистентна кислота фосфатаза (TRAP), од/л	19,3±0,6	20,1±0,7	25,7±0,8	>0,05	<0,001	<0,001
Кісткова лужна фосфатаза (BAP), од/л	54,8±1,2	53,7±1,0	42,3±0,8	>0,05	<0,001	<0,001
Остеокальцин (O), нг/мл	2,4±0,5	2,0±0,3	1,2±0,2	>0,05	<0,05	<0,05

Примітка. Достовірної різниці між показниками чоловіків та жінок не встановлено ($p > 0,05$).

Проведений нами кореляційний аналіз не дозволив виявити значущих залежностей між клінічними індексами стану пародонта та вмістом ММП у ротовій рідині (табл. 6). Проте для дослідних II групи вдалося виявити суттєві прямі кореляційні зв'язки між індексами РМА та СРІТN

із концентрацією ММП-8 ($r_s = 0,75$; $p < 0,05$) та ММП-9 ($r_s = 0,65$; $p < 0,05$) в ротовій рідині. На підставі цього ми дійшли висновку про діагностичне значення активності даних ММП переважно на ранніх етапах розвитку захворювання.

Таблиця 6

Коефіцієнти кореляції Спірмена (r_s) між вмістом у ротовій рідині матриксних металопротейназ та клінічними індексами, маркерами запалення і кісткового метаболізму

	Клінічні індекси				Цитокіни			Маркери кісткового метаболізму		
	ОНІ-S	РМА	СРІТN	BMD	IL-1	IL-6	IL-4	TRAP	BAP	O
ММП-1	0,20	0,40	0,38	0,25	0,60	0,58	0,52	0,17	0,22	0,15
ММП-2	0,28	0,42	0,32	0,18	0,61	0,67	0,62	0,29	0,19	0,14
ММП-3	0,26	0,41	0,31	0,20	0,57	0,68	0,55	0,17	0,17	0,14
ММП-8	0,37	0,52	0,57	0,40	0,71	0,74	0,58	0,54	0,43	0,33
ММП-9	0,33	0,47	0,50	0,36	0,65	0,70	0,57	0,48	0,42	0,37
ММП-13	0,24	0,33	0,33	0,15	0,58	0,47	0,52	0,18	0,12	0,21

Примітка. $p < 0,05$ – достовірні різниці встановлені для всіх розрахованих коефіцієнтів кореляції.

У той же час для III групи значущі прямі кореляційні зв'язки розраховано між СРІТN і BMD та концентрацією TRAP в ротовій рідині ($r_s = 0,71$; $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз отриманих даних дозволив виявити значущі прямі кореляційні зв'язки між рівнем ММП та інтерлейкінів (табл. 6), що не

суперечить даним [2] про пролонговану дію інтерлейкінів щодо активації продукції ММП сполучнотканинними клітинами, коли спостерігається їх достовірне збільшення у хворих на початку запально-дистрофічного процесу з подальшим уповільненням зростання значень.

Статистично значущих залежностей між активністю ММП та показниками кісткового метаболізму не виявлено (табл. 6).

ВИСНОВКИ

1. Розвиток запально-деструктивного процесу в тканинах пародонта характеризується зростанням у ротовій рідині рівнів матриксних металопротеїназ та прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6, а також зменшенням концентрації TIMP-1 та протизапального інтерлейкіну IL-4. При цьому вміст маркерів кісткового метаболізму не змінюється.

2. Прогресування запального процесу в деструктивний у хворих з I-II ступенем тяжкості пародонтиту супроводжується подальшим зростанням в ротовій рідині рівня прозапальних інтерлейкінів, а також збільшенням вмісту тарtrateзистентної кислоти фосфатази на тлі зменшення кісткової лужної фосфатази та остеокальцину, тоді як достовірного зростання матриксних металопротеїназ не реєструється.

3. Вміст матриксних металопротеїназ у ротовій рідині найбільше корелює з показниками інтерлейкінів, особливо у хворих з гінгівітом та пародонтитом на початкових стадіях. Значущої кореляції з показниками клінічної індексної оцінки стану тканин пародонта та маркерами кісткового метаболізму не встановлено.

4. Рівень експресії матриксних металопротеїназ є прогностичною ознакою генералізованого пародонтиту на початкових стадіях розвитку

запально-деструктивного процесу, проте не є показовим щодо тяжкості його перебігу.

5. Установлений дисбаланс між зростанням матриксних металопротеїназ та зменшенням TIMP-1 у ротовій рідині вказує на доцільність застосування інгібіторів матриксних металопротеїназ у комплексному лікуванні захворювання на стадії гінгівіту та на початкових стадіях пародонтиту. При цьому найбільш показовими для оцінки отриманого лікувального результату слід уважати вміст ММП-8 та ММП-9 у ротовій рідині.

6. Отримані результати біохімічного дослідження дозволяють проведення клінічної апробації препаратів-інгібіторів матриксних металопротеїназ у комплексному лікуванні захворювання.

Внески авторів:

Самойленко А.В. – концептуалізація, методологія;

Тітовська С.О. – дослідження, ресурси, курація даних.

Фінансування. Джерело фінансування: робота виконана в рамках НДР кафедри терапевтичної стоматології Дніпровського державного медичного університету «Удосконалення нових методів діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань» (реєстраційний № 0117 U 004731) за власні кошти.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Antomonov MY. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv; 2017. Russian.
2. Vozna IV, Samoilenko AV, Pavlov SV. [Study of the content of biochemical markers of bone metabolism in the oral fluid of patients with generalized periodontitis]. Ukrainian stomatologichnyi almanakh. 2020;4:10-14. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.31718/2409-0255.4.2020.02>
3. Danilevsky MF, Borisenko AV, Antonenko MY. [Therapeutic dentistry]. Kyiv: VSV «Medytsyna»; 2018. Ukrainian.
4. Fastovets OO, Lucash AY. [Matrix metalloproteinase-8 in the early diagnosis of generalized periodontitis]. Zaporozhye Medical Journal; 2018;5(110):723-8. Ukrainian.
5. Abusleme L, Hoare A, Hong BY, Diaz PI. Microbial signatures of health, gingivitis, and periodontitis. Periodontol 2000. 2021;86(1):57-78. doi: <https://doi.org/10.1111/prd.12362>
6. Baddam H, Vivekanandan G, Kondreddy K, Peddi S, Chitnis PP, Singh YP, et al. Evaluation of gingival crevicular fluid and serum tartrate-resistant acid phosphatase levels in subjects with clinically healthy periodontium and chronic periodontitis: A clinical-biochemical study. J Pharm Bioallied Sci. 2021;13(Suppl 2):1275-9. doi: https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_90_21
7. Bostanci N, Mitsakakis K, Afacan B, Bao K, Johannsen B, Baumgartner D, et al. Validation and verification of predictive salivary biomarkers for oral health. Sci Rep. 2021;11(1):6406. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85120-w>
8. Cafiero C, Spagnuolo G, Marenzi G, Martuscelli R, Colamaio M, Leuci S. Predictive periodontitis: the most promising salivary biomarkers for early diagnosis of periodontitis. J Clin Med. 2021;10(7):1488. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10071488>
9. 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. 2021;57(2):235-45. doi: <https://doi.org/10.1111/jre.12957>
10. Deng K, Pelekos G, Jin L, Tonetti MS. Diagnostic accuracy of a point-of-care aMMP-8 test in the discrimination of periodontal health and disease. J Clin Periodontol. 2021;48:1051-65. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13485>

11. Elashiry M, Morandini AC, Cornelius Timothy CJ, Ghaly M, Cutler CW. Selective antimicrobial therapies for periodontitis: win the “battle and the war”. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:6459.

doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22126459>

12. Fastovets OO, Masheiko IV, Lucash AY. Evaluation of bone resorptive potential in the treatment of generalized periodontitis. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2396-402. doi: <https://doi.org/10.36740/WLek202011112>

13. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019;11:30.

doi: <https://doi.org/10.1038/s41368-019-0064-z>

14. Virtanen E, Yakob M, Tervahartiala T, Söder PÖ, Andersson LC, Sorsa T, et al. Salivary MMP-13 gender differences in periodontitis: A cross-sectional study from Sweden. *Clin Exp Dent Res.* 2017;3(5):165-70. doi: <https://doi.org/10.1002/cre2.76>

Стаття надійшла до редакції
27.04.2022

