

УДК 616.314.17-092:577.15

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ПРИ ПАРОДОНТИТЕ

В.В. Жигулина<sup>1</sup>, В.А. Румянцев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тверской государственный медицинский университет,  
кафедра биохимии с курсом КЛД ФДПО

<sup>2</sup> Тверской государственный медицинский университет,  
кафедра пародонтологии

Рассмотрены основные характеристики матриксных металлопротеиназ (ММП), их роль в развитии и поддержании воспаления при пародонтите, перспективы использования в клинической диагностике пародонта.

**Ключевые слова:** матрикс, матриксные металлопротеиназы, заболевания пародонта, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, коллаген.

Воспалительные заболевания пародонта распространены достаточно широко. В России заболеваемость взрослого населения различными формами заболеваний пародонта составляет около 96% [1–3]. Пародонтит является одной из причин разрушения соединительной ткани (в частности, происходит нарушение метаболизма коллагена и протеогликанов), резорбции кости и образования пародонтальных карманов, что чаще всего приводит к патологической подвижности и потере зубов. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний пародонта и прогнозирование их развития являются актуальной проблемой современной стоматологии [2].

Ряд исследователей [1; 2; 4–7] считают, что одним из главных факторов, способствующих развитию и поддержанию воспалительного процесса при пародонтите является высокий уровень микроорганизмов (условно-патогенных и патогенных). Полагают, что патологические изменения в пародонте возникают при возрастании микробной атаки, вызванной скоплением микроорганизмов (происходит образование биопленки). В основном это спирохеты, подвижные формы кокков, в основном – анаэробные, которые активно размножаются только в глубоких слоях, лишенных кислорода. Снижение специфических и неспецифических механизмов местной и общей защиты практически всегда связано с повышенной активностью микробных скоплений, ведущих к развитию клинически выраженной воспалительной реакции.

Особую роль в развитии и поддержании хронического воспаления играют матриксные металлопротеиназы (ММП) – это  $Zn^{2+}$  и  $Ca^{2+}$ -зависимые эндопептидазы – ферменты катаболизма большинства белков внеклеточного матрикса на различных этапах воспалительного процесса. В последние несколько лет к ним проявляют особый интерес

ученые для понимания особенностей течения заболеваний пародонта и разработки новых методов их лечения. ММР наряду с другими внеклеточными протеиназами способны осуществлять такие процессы, как коагуляция, реализация иммунного ответа, физиологическая перестройка тканей. Они секретируются различными клетками: нейтрофилами, фибробластами, эпителиоцитами, макрофагами, гладкомышечными клетками эндотелия сосудов, остеобластами и др. Одна и та же клетка может синтезировать разные ММР [1; 2; 7–10].

Из клетки ММР секретируются в виде неактивных ферментов – про-ММР. В неактивном состоянии они содержат неспаренные цистеиновые сульфгидрильные группы у С-конца пропептида. В результате активации происходит отщепление пропептида. Активаторами ММР могут выступать протеаза плазмы крови – плазмин, активаторы пламиногена – урокиназа, тканевый активатор пламиногена, катепсин-9, хемотрипсиноподобные ферменты. Каскад реакций отщепления пропептида от предшественников ММР также поддерживается за счет самих активированных ММР. Так, ММР-1 может активировать про-ММР-7, а ММР-7 способна активировать про-ММР-9 [2; 3; 11].

Все ММР имеют сходное строение: сигнальный пептид, необходимый для секреции их из клетки; пропептидный участок из 80 аминокислотных остатков, который удаляется в процессе активации профермента; каталитический металлопротеиназный домен, состоящий из 170 аминокислотных остатков, включающий в себя 2 иона  $Zn^{2+}$  и 3 иона  $Ca^{2+}$  и имеющий координационные связи с катионом  $Zn^{2+}$  каталитического центра и шарнирным участком. Наряду с этим все ММР, кроме ММР-7, имеют концевой гемопексиновый домен, содержащий центр связывания субстрата [12].

В физиологических условиях ММР секретируются из клетки в очень незначительном количестве. На посттрансляционном уровне выделяют два основных пути регуляции активности ММР: протеолитическая активация неактивных ферментов (про-ММР) и взаимодействие с эндогенными ингибиторами. Экспрессия ММР в тканях регулируется скоростью их синтеза и содержанием их главных эндогенных ингибиторов – тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМР). ТИМР – семейство белков, подавляющих активность ММР. Они синтезируются соединительно-тканевыми клетками, лейкоцитами за счет образования прочных нековалентных комплексов с ММР. В организме человека обнаружено четыре типа ТИМР: ТИМР1, ТИМР2, ТИМР3, ТИМР4. ТИМР снижают активность ММР в соотношении 1:1, при этом связываясь с их активным центром. ТИМР1 играет важную роль в реактивации незрелых клеток пульпы для нормального дентиногенеза, отмечено увеличение количества ТИМР1 при плоскоклеточном раке.

Уровень TIMP1,2 снижается после терапии пародонта. Ингибиторы могут быть инактивированы протеиназами – трипсином, химотрипсином, эластазой нейтрофилов [13]. Помимо TIMP, ингибитором MMP может выступать 2 $\alpha$ -макроглобулин [1;14], 17% -ная этилендиаминтетрауксусная кислота [15], теафлавины [16]. Дисбаланс между MMP и их ингибиторами (по данным A.R. Al-Azri) [17] лежит в основе патофизиологии многих заболеваний желудочно-кишечного тракта и слизистой полости рта. В результате разработки синтетических ингибиторов MMP предоставляется возможность лечения данных пациентов.

В настоящее время известно около 30 MMP [3; 8]:

1. MMP секреторного типа (растворимые):
  - коллагеназы (MMP-1,-8,-13);
  - желатиназы (MMP-2,-9);
  - стромелизины (MMP-3,-10,-11);
  - матрилизины (MMP-7,-26).
2. Мембранно-связанные MMP (MMP-14,-15,-16,-17,-24,-25).
3. Неклассифицированные MMP (MMP-12,-19,-20,-21,-27).

Из всех матриксных металлопротеиназ в настоящее время наиболее изучены коллагеназы: коллагеназа-1 (MMP-1), коллагеназа-2 (MMP-8), коллагеназа-3 (MMP-13). Они участвуют в распаде коллагена I, II, III типа, и других компонентов внутриклеточного матрикса, включая неколлагеновые белки [8]. Данное свойство обусловлено узкой субстратной специфичностью: располагаясь во внутриклеточном матриксе, они узнают и расщепляют только определенные пептидные связи, поэтому неколлагеновые белки не являются для коллагеназ конкурентами коллагена.

**MMP-1** (коллагеназа-1, коллагеназа фибробластов) свое название получила из-за способности расщеплять коллаген I типа. Продуцируется в основном фибробластами, но может экспрессироваться макрофагами, кератиноцитами, остеобластами, хондробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами, некоторыми опухолевыми клетками. MMP-1 секретируется в латентной форме 52 kDa и конвертируется в форму с молекулярной массой 42 kDa, активация последней происходит с помощью MMP-2 или MMP-7. Активированная MMP-1 расщепляет коллагены I, II, III, VII, VIII, X типа, желатин, казеин, агрекан, энтактин, перлкан, внутриклеточные протеины. MMP-1 (наряду с MMP-2) участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса периодонта. Синтез MMP-1 стимулируют различные вещества, в том числе и цитокины: эпидермальный фактор роста, интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), которых ингибируют специфические TIMP1,2, а также  $\alpha_2$ -макроглобулин [18; 19]. Имеются клинические

исследования [20], подтверждающие участие MMP-1 в развитии заболеваний пародонта. Так, при хроническом пародонтите уровень MMP-1 в десневой жидкости (ДЖ) был выше, чем у здоровых лиц, лечение привело к снижению его содержания. При пародонтите у подростков 14–17 лет выявлено увеличение количества MMP-1 в ДЖ, по сравнению с контролем [21].

**MMP-8** (коллагеназа-2, нейтрофильная коллагеназа) секретируется нейтрофилами и их предшественниками, за что и получила такое название. Кроме нейтрофилов, имеются и другие источники MMP-8: дифференцированные гранулоциты, эпителиоциты, фибробласты десны, моноциты, макрофаги, плазмочиты. Различные вещества, такие, как IL1 $\beta$ , IL8, TNF $\alpha$ , активируют MMP-8 в очаге воспаления и стимулируют их высвобождение. В то время сама MMP-8 участвует в активировании MMP-14, активных форм кислорода, миелопероксидаз, TIMP1 [10; 22–25]. Молекулярная масса MMP8 зависит от типа клетки и колеблется от 20 до 85 kDa. MMP-8, синтезированная гранулоцитами, имеет молекулярную массу 75–80 kDa, после активации – 65 kDa. MMP-8, образованная не гранулоцитами, имеет молекулярную массу 55 kDa, а после активации – 45 kDa. Субстратами MMP-8 являются коллагены I, II, III, V, VII, VIII, X типа, протеогликаны, агрекан, фибронектин, брадикинин, ангиотензин I, фибриноген, желатин, про- и противовоспалительные цитокины. MMP-8 присутствует в зубном налете, в зубной бляшке, в ткани десны при воспалении, участвует (как и MMP-9) в деминерализации дентина (ее количество снижается на внутренней стороне кариозного дентина, возрастает на внешней стороне) [1; 26; 27].

При хроническом пародонтите содержание MMP-8 увеличивается, и фермент переходит в активную форму, участвуя в деструкции тканей пародонта [22; 28–30]. Пациенты с тяжелой формой пародонтита имеют высокий уровень MMP-8 в ДЖ (65 нг/мл) в отличие от ДЖ здоровых лиц (7 нг/мл) [7; 13]. Вместе с тем повышенное содержание MMP-8 в слюне было отмечено у пациентов с нелеченым пародонтитом хронического и агрессивного типов [31], а в ДЖ – у пациентов с убылью эпителиального прикрепления, у подростков, у детей с синдромом Дауна. Активность MMP-8 блокируется TIMP1,2 [10]. Необходимо отметить, что MMP-8 является *маркером* хронического пародонтита, вызывающего разрушение альвеолярной кости, нарушение секреции нейтрофилов [22].

**MMP-13** (коллагеназа-3) секретируется эпителиальными клетками в ответ на действие различных экзогенных факторов, а также фибробластами, макрофагами. В неактивном состоянии она имеет молекулярную массу 60–65 kDa, а после активации – 50–55 и 48 kDa. MMP-13 также эффективно гидролизует коллаген I типа, как MMP-1 и

ММР-8. Наряду с этим ММР расщепляет коллагены II, III, IV, IX, X, XIV типа, желатин, агрекан, фибронектин, остеоонектин [25; 26]. Исследование [22] выявило в ДЖ пациентов с пародонтитом ММР-13, которая отсутствовала у людей с интактным пародонтом. В ДЖ больных хроническим пародонтитом обнаружили достоверные различия концентрации данного фермента по сравнению с его уровнем у здоровых людей и больных гингивитом. По данным P.N. Tannure и соавт. [32], генетическая изменчивость в ММР-13 снижает риск возникновения кариеса.

К желатиназам относятся ММР-2 (желатиназа-А) и ММР-9 (желатиназа-В). Желатиназы в отличие от коллагеназ не способны гидролизовать нативный коллаген, они расщепляют желатины (коллаген после денатурации коллагеназами), в связи с этим они и получили свое название [33]. Желатиназы участвуют в деградации фрагментов коллагенов, полученных действием коллагеназ. Наряду с этим некоторые исследователи считают, что ММР-2 способна расщеплять нативный коллаген I, II, III типа, уступая в скорости коллагеназам. В то же время ММР-9 полностью лишена этой возможности. Вышеуказанные ферменты имеют сходное строение: три фибронектина II типа, встроенных в каталитический домен, необходимы для эффективного расщепления коллагена IV типа, эластина и желатинов. Кроме того, у них одинаковый тип субстратной специфичности и кинетические характеристики: расщепляют фрагменты коллагена I, IV, V, XI типа, эластин, фибронектин, ламинин, агрекан. Предполагают, что желатиназы разрушают ткани периодонта при пародонтите, что подтверждается обнаружением их повышенного количества в ДЖ, которое уменьшается при лечении [33].

**ММР-2** (желатиназа-А) секретируется в виде предшественника 72 kDa, синтезируется в основном фибробластами, а также остеобластами, одонтобластами [34]. Коллагенолитическая активность ММР-2 на клеточной поверхности имеет сходство с активностью ММР-1, но в растворе ее активность намного слабее, так как активация ММР-2 связана с мембранно-ассоциированными ММР. Про-ММР-2 не активируется большинством протеиназ, активирующих другие ММР. ММР-2 участвует в деминерализации дентина. Данный фермент активируется с помощью автолиза, который имеет концентрационно-зависимый характер, степень которого возрастает в присутствии гепарина. В основе другого механизма активации лежит взаимодействие про-ММР-2 с двумя активными ММР-14 и TIMP2. Транскрипция любой ММР зависит и контролируется рядом факторов (цитокинами, различными химическими веществами), поэтому их относят к «индуцируемым» ферментам. Однако ММР-2 является исключением, ее экспрессия происходит по конститутивному пути. Различия в регуляции

транскрипции объясняются различиями в строении промоторов MMP [3]. Увеличение уровня MMP-2 выявлено у больных хроническим пародонтитом как взрослых, так и подростков в период полового созревания, при кариесе, при плоскоклеточном раке (при расщеплении коллагена IV типа), у детей с синдромом Дауна [21; 35; 36].

**MMP-9** (коллагеназа-4, желатиназа-B) была обнаружена в нейтрофилах, хондроцитах, макрофагах, фибробластах, одонтобластах. Она экспрессируется в латентной форме 92 kDa и конвертируется в активную форму 68-82 kDa. Она еще лучше, чем MMP-2 гидролизует желатин, а также коллагены I, II, III, V, VI, X типа, эластин, агрекан, фибронектин, остеонектин, плазминоген [10; 34].

Рядом авторов [26; 37; 38] было показано, что провоспалительные цитокины, такие, как  $IL1\beta$ ,  $TNF\alpha$ , стимулируют избыточную продукцию MMP-9, недостаточно контролируемую ее тканевым ингибитором (TIMP1), что способствует усилению проницаемости, нарушению структуры зуба и возникновению кариеса. MMP-9 является основной желатиназой при пародонтите в слюне, ДЖ, зубных бляшках, когда обнаруживают ее активные формы, тогда как в норме – только про-MMP-9. При пародонтите основной источник MMP-9 в ДЖ – нейтрофилы, в меньшей степени – макрофаги. При пародонтите в ДЖ MMP-9 была выявлена у 98% больных, при гингивите – у 11% [7; 10], после проведения соответствующей терапии ее уровень снижался. Основываясь на экспериментальных данных [6; 29–31; 39], было предложено считать MMP-9 *маркером* клинической тяжести пародонтита. Уровень MMP-9 возрастает при генерализованном пародонтите [22], красном плоском лишае [40], при плоскоклеточном раке – наиболее частой злокачественной опухоли в ротовой полости. MMP-9 считают [35] *маркером* классификации плоскоклеточного рака.

К классу стромелизинов относятся: MMP-3 (стромелизин-1), MMP-10 (стромелизин-2), MMP-11 (стромелизин-3). В их строении выделяют сходный с коллагеназами домен, но в то же время они не гидролизуют коллагены I, II, III типа. Данные ферменты секретируются фибробластами десны, хондроцитами, эндотелиоцитами. MMP-3 и MMP-10 участвуют в расщеплении неколлагеновых белков межклеточного матрикса (протеогликаны, фибронектин, ламинин, фрагменты коллагенов) и в каскадных реакциях протеолитической активации про-MMP-1,-8,-9. В отличие от MMP-11 только MMP-3 и MMP-10 имеют сходную структуру и субстратную специфичность. MMP-3 и MMP-10 выделяются из клеток в виде проферментов, а MMP-11, наоборот, активируется внутриклеточно и секретируется из клетки в виде активного фермента. Кроме того, гены MMP-3 и MMP10 локализованы в хромосоме 11, а ген MMP-11 – в хромосоме 22 [2; 3].

**ММР-3** (стромелизин-1, коллагеназа-активирующий фермент) синтезируется фибробластами десны и не обнаруживается в нейтрофилах. Данный фермент активирует про-ММР-1,-8,-9,-13. ММР-3 расщепляет коллагены III, IV, V, IX типа, желатин, агрекан, фибронектин, ламинин, энтактин, остеоонектин, эластин, казеин, ММР-7,-8,-9,-13,  $IL\beta$ , комплекс ММР-2/ТИМР2, участвует в деминерализации дентина (в деминерализованном дентине ее содержится 2,73 нг/мл, в минерализованном – 3,280 нг/мл). ММР-3 обладает стимулирующим действием на пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, антиапоптозным действием на эти клетки *in vitro*, используется как противовоспалительный агент для лечения пульпита. Про-ММР-3 высвобождается их клетки, имея молекулярную массу 55 kDa, после внеклеточной активации плазмином, триптазой, калликреином и самой ММР-3 (автокатализ) превращается в активную форму (45 kDa). Активная ММР-3 синтезируется в тканях десны не только при патологических процессах, но и в норме, чего не бывает у других ММР [8; 41]. Было установлено [42], что тяжесть пародонтита (как агрессивного, так и хронического) коррелирует с увеличением в ДЖ уровня ММР3.

Характерной особенностью ферментов, относящихся к семейству матрилизинов (ММР-7 и ММР-26), является отсутствие у них гемопексинового домена.

**ММР-7** (матрилизин-1) имеет молекулярную массу активного фермента 19-21 kDa. ММР-7 синтезируется эпителиальными клетками и активирует несколько про-ММР, в частности про-ММР-8. ММР-7 – самый простой по доменной организации фермент в семействе ММР. Он гидролизует ряд белков внеклеточного матрикса: коллагены V и X типа, желатин, агрекан, фибронектин, ламинин, энтактин, остеоонектин,  $\beta 4$ -интегрин, эластин, казеин, трансферрин, плазминоген, ММР-1,-2,-9, комплекс ММР-9/ТИМР1, но не расщепляет интерстициальные коллагены (коллагены I, II, III, IV типа). Наряду с этим ММР-7 воздействует на поверхностные молекулы, такие, как про- $\alpha$ -дефензин, Fas-лиганд, E-кадгерин. Повышение активности ММР-7 наблюдается при увеличении миграции предшественников эпителиоцитов и при антибактериальной защите эпителия прикрепления. ММР-7 не участвует в антимикробной защите организма, однако способен вызывать активацию предшественников антибактериальных пептидов – дефензинов, которые накапливаются в нейтрофилах, эпителиальных клетках, десневом эпителии и защищают ткани от бактерий. У пациентов с гингивитом, агрессивным и хроническим пародонтитом уровень ММР-7 в ДЖ был выше, чем у здоровых лиц, при этом различия между группами пародонтологических больных были недостоверными [3; 26].

**ММР-26** (матрилизин-2) имеет молекулярную массу 28 kDa. Она расщепляет желатин, ингибитор протеиназы  $\alpha_1$ ,  $\alpha_1$ -антитрипсин, активирует про-ММР9. ММР-26 не вызывает деградацию коллагена, ламинина, эластина, плазминогена. Особенностью ММР-26 в отличие от других ММР является способность накапливаться внутриклеточно в больших количествах. Растворимая форма ММР-26 найдена в ДЖ у пациентов с пародонтитом. Уровни ММР-26 коррелировали с тяжестью воспалительной реакции, что свидетельствует об ее участии в прогрессировании заболеваний пародонта [33].

Мембранно-связанные металлопротеиназы активны только на поверхности клетки. К ним относятся ММР-14,-15,-16,-24, которые содержат четыре трансмембранных белка I типа и ММР-17,-25, содержащие 2 глюкозилфосфотидилинозитолсвязанных белка. Все ММР кроме ММР-17 активируют про-ММР-2 [3].

**ММР14** обнаружена на клеточных мембранах фибробластов, макрофагов. Ее экспрессия индуцируется TNF $\alpha$ . Молекулярная масса активной ММР-14 составляет 66 kDa. Она способна расщеплять эндогенный TIMP2, вызывая активацию про-ММР-2. ММР-14 также участвует и в активации про-ММР-8,-13. ММР-14 способна разрушать интерстициальные коллагены (I, II, III типа), хотя не относится к группе коллагеназ, вызывая активацию про-ММР-2,-8,-13. Данный механизм происходит при нарушении баланса в системе ММР-14/TIMP2. Помимо расщепления коллагена, ММР-14 участвует в гидролизе нематричных субстратов: IL8, про-TNF $\alpha$ , ингибитора секреторной протеазы лейкоцитов, ростового фактора соединительной ткани, что может играть роль в межклеточных взаимодействиях и в регуляции воспаления. Проведенные исследования [3] показали увеличение уровня ММР-14 в ДЖ у пациентов с пародонтитом.

**ММР-25** секретируется нейтрофилами. Про-ММР-25 имеет молекулярную массу 57 kDa и превращается в активную форму с молекулярной массой 45-47 kDa. Возрастание количества ММР-25 наблюдается в ДЖ при гингивите, хроническом и агрессивном пародонтите [3; 43].

Из вышесказанного следует, что заболевания пародонта вызываются изменением уровня целого ряда ферментов, относящихся к семейству ММР. Это выражается в обнаружении в слюне пациентов с заболеваниями пародонта активных форм ферментов, в повышении их концентрации, в снижении содержания данных ферментов при лечении заболеваний, что отсутствует у лиц с интактным пародонтом. Данные особенности ферментов имеют важное значение в патогенезе заболеваний пародонта. Как видно из представленного обзора и исследований других авторов, ММР-8 и ММР-9 являются маркером как тяжести, так и активности заболеваний пародонта. Представляется

интересным провести дальнейшие исследования взаимосвязи факторов воспаления с особенностями течения воспалительного процесса и предрасположенностью к развитию пародонтита. Это может быть использовано для прогноза прогрессирования заболевания.

### Список литературы

1. Гринин В.М., Баяр У., Караогланова Т.Б. // *Стоматология*. 2011. Т. 90. № 6. С. 80–84.
2. Янушевич О.О., Почтаренко В.А., Борзикова Н.С. // *Клинич. стоматология*. 2011. № 3. С. 80–82.
3. Мухамедов Ашуров Г.Г., Каримов С.М. // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2014. № 1. С. 113–118.
4. Silva N., Abusleme L., Bravo D., Dutzan N., Garcia-Sesnich J., Vernal R., Hernández M., Gamonal J. // *J Appl Oral Sci*. 2015. V. 23, №. 3. P. 329–355.
5. Sahdev R., Ansari T.I., Higham S.M., Valappil S.P. // *J Biomater Appl*. 2015. V. 30, № 1. P. 85–92.
6. Соловых Е.А., Караогланова Т.Б., Кушлинский Н.Е. // *Молекулярная медицина. Научно-практический журнал*. 2014. №1. С. 126–130.
7. Кушлинский Н.Е., Соловых Е.А., Караогланова Т.Б., Баяр У., Герштейн Е.С., Трошин А.А., Костылева О.И. и др. // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* 2011. Т. 152. № 8. С. 201–206.
8. Eba H., Murasawa Y., Iohara K., Isogai Z. // *PLoS One*. 2012. V. 7, № 12. P. 523–525.
9. Venkataraman A, Almas K. // *N Y State Dent J*. 2015. V. 81, № 5. P. 30–36.
10. Югай Ю.В., Голицына А.А., Толмачев В.Е., Маркелова Е.В. // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 65–67.
11. Fleetwood A.J., O'Brien-Simpson N.M., Veith P.D., Lam R.S., Achuthan A., Cook A.D., Singleton W., Lund I.K., Reynolds E.C., Hamilton J.A. // *J Biol Chem*. 2015. V. 290, № 26. P. 16031–16042.
12. López-Pelegrín M., Ksiazek M., Karim A.Y., Guevara T., Arolas J.L., Potempa J., Gomis-Rüth F.X. // *J Biol Chem*. 2015. V. 290, № 8. P. 4728–4740.
13. Ehlers V., Willershausen I., Kraft J. // *Head Face Med*. 2011. V. 7. P. 1–6.
14. Yoshioka S., Takahashi Y., Abe M., Michikami I. // *J Biochem*. 2013. V. 153, № 1. P. 43–50.
15. Thompson J.M., Agee K., Sidow S.J., McNally K. // *J Endod*. 2012. V. 38, № 1. P. 62–65.
16. Kong L., Qi X., Huang S., Chen S., Wu Y., Zhao L. // *Arch Oral Biol*. 2015. V. 60, № 1. P. 12–22.
17. Al-Azri A.R., Gibson R.J., Keefe D.M., Logan R.M. // *Oral Dis*. 2013. V. 19. № 4. P. 347–359.
18. Zheng L., Huang Y., Song W., Gong X. // *J Biomech*. 2012. V. 45, № 14. P. 2368–2375.

19. Cavalla F., Osorio C., Paredes R., Valenzuela M.A., García-Sesnich J., Sorsa T., Tervahartiala T., Hernández M. // *Cytokine*. 2015. V. 73, № 1. P. 114–121.
20. Luczyszyn S.M., de Souza C.M., Braosi A.P., Dirschnabel A.J. // *Arch Oral Biol*. 2012. V. 57, № 7. P. 954–963.
21. Tsagareli Z.G., Shishniashvili T.E., Gogiashvili L.E., Kvachadze T.I. // *Georgian Med News*. 2012. V. 206. P. 25–29.
22. Gursoy U.K., Könönen E., Huuromonen S., Tervahartiala T. // *J Clin Periodontol*. 2013. V. 40, № 1. P. 18–25.
23. Lu B., Zhang J., Huang X., Xiao S., Zhang M., Cai Z. // *J Endod*. 2015. V. 41, № 8. P. 1288–1293.
24. Aral C.A., Kesim S., Greenwell H., Kara M., Çetin A., Yakan B. // *J Med Food*. 2015. V. 18, № 2. P. 195–201.
25. Gupta N., Gupta N.D., Gupta A., Khan S., Bansal N. // *Front Med*. 2015. V. 9, № 1. P. 72–76.
26. Şurlin P., Oprea B., Solomon S.M., Popa S.G., Moța M., Mateescu G.O., Rauten A.M., Popescu D.M., Dragomir L.P., Puiu I., Bogdan M., Popescu M.R. // *Rom J. Morphol Embryol*. 2014. V. 55, № 3. P. 1137–1141.
27. Schmidlin P.R., Fachinger P., Tini G., Graber S., Seifert B., Dombrowa S., Irani S. // *J. Infect*. 2015. V. 70, № 3. P. 255–263.
28. Konopka L., Pietrzak A., Brzezińska-Błaszczyk E. // *J. Periodontal Res*. 2012. V. 47, № 6. P. 681–688.
29. Kushlinskii N.E., Solovykh E.A., Karaoglanova T.B., Boyar U. // *Bull Exp Biol Med*. 2012. V. 153, № 1. P. 72–76.
30. Kushlinskii N.E., Solovykh E.A., Karaoglanova T.B., Bayar U. // *Bull Exp Biol Med*. 2011. V. 152, № 2. P. 240–244.
31. Кушлинский Н.Е., Соловых Е.А., Караогланова Т.Б., Баяр У., Герштейн Е.С., Трошин А.А., Максимовская Л.Н., Янушевич О.О. // *Бюлл. экп. биол. и мед*. 2012. Т. 153, № 1. С. 82–87.
32. Tannure P.N., Küchler E.C., Falagan-Lotsch P., Amorim L.M. // *Caries Res*. 2012. V. 46, № 4. P. 401–407.
33. Зорина О.А., Кулаков А.А., Борискина О.А., Ребриков Д.В. // *Медицина и качество жизни*. 2011. № 2. С. 33–34.
34. Niu L.N., Zhang L., Jiao K., Li F. // *J Dent*. 2011. V. 39, № 8. P. 536–542.
35. Tamamura R., Nagatsuka H., Siar C.H., Katase N. // *Acta Histochem*. 2013. V. 115, № 2. P. 113–119.
36. Yamamoto A., Kasamatsu A., Ishige S., Koike K. // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013. V. 139, № 4. P. 533–542.
37. Милехина С.А. Состояние локального иммунитета и фосфорно-кальциевого обмена у детей с кариесом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2012. 22 с.
38. Leone A., Uzzo M.L., Rappa F. // *Folia Histochem Cytobiol*. 2012. V. 50, № 4. P. 497–503.
39. Борзикова Н.С. // *Медицинский совет*. 2015. № 2. С. 48–52.
40. Paulusová V., Laco J., Drížhal I., Slezák R. // *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012. V. 55, № 1. P. 23–26.

41. Toyman U., Tüter G., Kurtiş B., Kivrak E., Bozkurt Ş., Yücel A.A., Serdar M. // J Periodontal Res. 2015. V. 50, № 1. P. 44–51.
42. Волкова В.В., Рунова Г.С., Балацкий А.В., Самоходская Л.М. // Институт Стоматологии. 2015. № 3. С. 85–90.
43. Buzalaf M.A., Kato M.T., Hannas A.R. // Adv Dent Res. 2012. V. 24, № 2. P. 72–76.

## MATRIX METALLOPROTEINASES IN PERIODONTAL DISEASE

V.V. Zhigulina<sup>1</sup>, V.A. Rumyantsev<sup>2</sup>

Tver State Medical University

<sup>1</sup>Department of Biochemistry with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics  
Faculty of Postgraduate Studies

<sup>2</sup> Department of Periodontology, Tver

The article deals with main features of matrix metalloproteinases, their pathogenic role in the initiation and maintenance of inflammation during periodontitis, prospects of utilizing them in clinical diagnosis of periodontal diseases.

**Key words:** matrix, matrix metalloproteinases, periodontal disease, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, collagen

### *Об авторах*

ЖИГУЛИНА Вероника Валентиновна – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии с курсом КЛД ФДПО Тверского государственного медицинского университета. e-mail: [jerlan-1991-2006@list.ru](mailto:jerlan-1991-2006@list.ru)

РУМЯНЦЕВ Виталий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры пародонтологии Тверского государственного медицинского университета. e-mail: [rumyancev\\_v@tvergma.ru](mailto:rumyancev_v@tvergma.ru)