

Матриксна металопротеїназа-8 у ранній діагностиці генералізованого пародонтиту

О. О. Фастовець¹, А. Ю. Лукаш²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, ²Запорізький державний медичний університет, Україна

Чимала поширеність захворювань пародонта на тлі тенденції до її зростання робить проблему пошуку методів ранньої діагностики та вибору раціональної превентивної терапії генералізованого пародонтиту вельми актуальною.

Мета роботи – визначити перспективність використання матриксної металопротеїнази-8 (ММП-8) для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту згідно з аналізом сучасних літературних джерел за останні два роки.

В огляді наукової літератури наведено дані про біологічні властивості ММП-8, її значення у процесах деструкції колагену, а також результати здійснених клініко-експериментальних досліджень, що присвячені з'ясуванню ролі ММП-8 у патогенезі генералізованого пародонтиту. Відзначено, що вміст цього ферменту є показовим щодо трансформації запального процесу в яснах у деструкцію альвеолярної кістки, тому може бути розглянутий як прогностичний маркер розвитку генералізованого пародонтиту навіть за відсутності вираженої клінічної симптоматики. Збільшення активності ММП-8 свідчить про агресивну форму захворювання, що потребує специфічного лікування. Особлива увага надана ММП-8 як біохімічному маркеру, що описує особливості перебігу генералізованого пародонтиту, зокрема на тлі супутніх захворювань (цукровий діабет, ревматоїдний артрит), а також у курців. Описано зв'язок рівня ММП-8 з іншими біохімічними маркерами (інтерлейкінами, імуноглобулінами, простагландінами) при запально-дистрофічному ураженні навколосубних тканин. Виконали порівняльне оцінювання ефективності сучасних методів вивчення ММП-8 у різних біологічних рідинах. Визначили перспективи та особливості застосування ММП-8 для діагностики та лікування періімплантитів, подібних за механізмами розвитку до пародонтиту.

Висновки. Доцільними є дослідження щодо можливості застосування ММП-8 не тільки для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту, але й для прогнозування його перебігу з метою розробки індивідуального підходу в лікуванні хворого. Наступні дослідження у цьому напрямі дадуть можливість уникнути неоднозначності та суперечливості даних фахової літератури і підтвердять клінічну ефективність застосування ММП-8 для практичної стоматології.

Ключові слова:

генералізований пародонтит, матриксна металопротеїназа-8, рання діагностика.

Запорізький

медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 723–728

DOI:

10.14739/2310-1210.2018.5.141686

E-mail:

fastovets.e@ex.ua

Матриксная металлопротеиназа-8 в ранней диагностике генерализованного пародонтита

Е. А. Фастовец, А. Ю. Лукаш

Значительная распространенность заболеваний пародонта на фоне тенденции к ее увеличению делают проблему поиска методов ранней диагностики и выбора рациональной превентивной терапии генерализованного пародонтита актуальной.

Цель работы – определить перспективность использования матриксной металлопротеиназы-8 (ММП-8) для ранней диагностики генерализованного пародонтита по данным анализа современных литературных источников за последние два года.

В обзоре научной литературы представлены сведения о биологических свойствах ММП-8, ее значение в процессах деструкции коллагена, а также показаны результаты проведенных клинико-экспериментальных исследований, посвященных уточнению роли ММП-8 в патогенезе генерализованного пародонтита. Отмечается, что содержание данного фермента является показательным относительно трансформации воспалительного процесса в деснах в деструкцию альвеолярной кости, поэтому может рассматриваться как прогностический маркер генерализованного пародонтита даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Более того, увеличение активности ММП-8 свидетельствует об агрессивной форме заболевания, требующей специфического лечения. Особое внимание уделено ММП-8 как биохимическому маркеру, описывающему особенности течения генерализованного пародонтита, в частности на фоне сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ревматоидный артрит), а также у курильщиков. Описывается связь уровня ММП-8 с другими биохимическими маркерами (интерлейкинами, иммуноглобулинами, простагландинами) при воспалительно-дистрофических поражениях околозубных тканей. Проведена сравнительная оценка эффективности современных методов исследования ММП-8 в различных биологических жидкостях. Определены перспективы и особенности применения ММП-8 для диагностики и лечения перимплантитов, сходных по механизмам развития с пародонтитом.

Выводы. Целесообразно проведение последующих исследований возможности применения ММП-8 не только для ранней диагностики генерализованного пародонтита, но и для прогнозирования его течения с целью разработки индивидуального подхода в лечении больного. Также дальнейшие исследования в этом направлении позволят уйти от неоднозначности и противоречивости данных специализированной литературы и подтвердят клиническую эффективность применения ММП-8 для практической стоматологии.

Ключевые слова:

генерализованный пародонтит, матриксная металлопротеиназа-8, ранняя диагностика.

Запорожский

медический журнал. – 2018. – Т. 20, № 5(110). – С. 723–728

Matrix metalloproteinase-8 in early diagnostics of generalized periodontitis

O. O. Fastovets, A. Yu. Lukash

The significant prevalence of periodontal diseases on the background of its tendency to increase makes the issue of search for early diagnostic methods and rational preventive therapeutic choice in generalized periodontitis to be topical.

Purpose of the article is to determine the prospects for matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) using for early diagnosis of generalized periodontitis according to the modern literature analysis over the past two years.

Key words:

periodontitis, matrix metalloproteinase 8, early diagnosis.

Zaporozhye

medical journal 2018; 20 (5), 723–728

The review presents data on the biological properties of MMP-8, its role in the processes of collagen destruction and also shows the results of clinical and experimental studies devoted to clarifying the role of MMP-8 in the pathogenesis of generalized periodontitis. It is noted that this enzyme content is indicative of the gums inflammatory process transformation to the alveolar bone destruction; therefore it can be considered as the prognostic marker for generalized periodontitis, even in the absence of pronounced clinical symptoms. Moreover, the increase in MMP-8 activity indicates the aggressive form of the disease requiring specific treatment. Particular attention is given to MMP-8 as the biochemical marker describing the features of generalized periodontitis course, in particular on the background of comorbid diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis and in smokers. The relationship between MMP-8 level and other biochemical markers (interleukins, immunoglobulins, prostaglandins) is described in inflammatory-dystrophic lesions of the periodontal tissues. The comparative evaluation of the MMP-8 modern methods of determination effectiveness in various biological fluids has been carried out. Prospects and peculiarities of MMP-8 using in diagnostics and treatment for peri-implantitis, which are similar in pathogenesis to periodontitis, have been defined.

Conclusions. It is worthwhile conducting the further studies of the MMP-8 possible use not only for the early diagnosis of generalized periodontitis, but also for its character prediction in order to develop the personal approach to patient care. Also, further studies in this direction will give an opportunity to move away from ambiguity and inconsistency in literature data and confirm the clinical effectiveness of MMP-8 for practical dentistry.

Поширеність захворювань пародонта становить 20–50 % від загальної кількості світового населення [1]. Генералізований пародонтит є серйозною соціально-економічною проблемою, бо є причиною втрати зубів у 21,0 % випадків [2]. Тенденція до зростання поширеності захворювання, що зумовлена збільшенням тривалості життя населення в сукупності зі зростанням факторів ризиків, робить актуальним пошук ефективних методів ранньої діагностики та превентивного лікування [3,4].

Діагностика генералізованого пародонтиту не становить труднощів при вираженій клінічній симптоматиці, але виявити передумови для розвитку патологічного процесу, його переходу з запальної стадії, що локалізована в яснах, у запально-деструктивну, котра характеризується ураженням кісткової тканини альвеолярного відростка, є доволі складним завданням і потребує додаткових методів дослідження. В цьому плані перспективними є неінвазивні методи діагностики, до яких належить біохімічне дослідження слини та ясенної рідини [5].

Мета роботи

Визначити перспективність використання матричної металопротеїнази-8 (ММП-8) для ранньої діагностики генералізованого пародонтиту згідно з аналізом сучасних джерел фахової літератури за останні два роки.

Доведено, що головною причиною розвитку запалення у тканинах пародонта є мікробний фактор: якісні й кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, зокрема активація пародонтопатогенних мікроорганізмів [6]. Водночас, з погляду патогенезу, пародонтит є однією з причин руйнування сполучної тканини пародонтального комплексу, що характеризується порушенням метаболізму колагену й протеогліканів, та, як наслідок, – резорбцією кістки та утворенням пародонтальних кишень [7].

Розвиток запального процесу в пародонті призводить до збільшення секреції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α . Відповідно до цього, нейтрофіли виробляють велику кількість ферментів, зокрема матричних металопротеїназ, і медіаторів запалення. Збільшення концентрації останніх у слині є ранньою діагностичною ознакою запальних процесів у ротовій порожнині. Матричні металопротеїнази слід вважати ключовими щодо опису пародонтального статусу, тому що колаген I типу в переважній кількості знаходиться в

екстрацелюлярному матриці навколозубних тканин. Отже, особливу увагу в контексті ранньої діагностики деструктивних процесів у кістковій компоненті пародонта треба приділяти збільшенню концентрації ферментів, що беруть участь у руйнуванні сполучної тканини внаслідок розвитку запалення, а саме колагеназам, до яких і належать матричні металопротеїнази. Серед останніх матричну металопротеїназу-8 (ММП-8) вважають головною при пародонтиті, бо 90–95 % колагенолітичної активності припадає саме на неї [8].

Матричні металопротеїнази, Zn²⁺ та Ca²⁺-залежні ендопептидази є ферментами метаболізму більшості білків позаклітинного матриксу на різних етапах запального процесу. Матрична металопротеїназа-8 (ММП-8) належить до ММП секреторного типу (класичних, вільних, розчинних), до класу колагеназ. Уперше відкрита у нейтрофілах, тому й отримала назву нейтрофільної колагенази. Вона накопичується у специфічних гранулах нейтрофілів, що циркулюють. Активна переважно щодо колагену I типу, хоча має вплив і на інші типи колагенів. Синтез ММП-8 макрофагами пов'язаний із пролонгованою дією протизапальних цитокінів. Іншими джерелами надходження ММП-8 є диференційовані гранулоцити, епітеліальні клітини, фібробласти, моноцити, плазмацити. Активують і стимулюють звільнення ММП-8 у вогнищі запалення інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин- α [9].

Унаслідок клініко-лабораторних спостережень, за даними вивчення 34 слинних протеїназ, встановлено: ММП-8 є однією з найпоказовіших щодо перебігу запалення в пародонті, тому саме вона може бути рекомендована як маркер для ранньої діагностики та моніторингу перебігу захворювання. Крім ММП-8 при розвитку запального процесу в пародонті визначається збільшення концентрації ММП-9 і ММП-2, при цьому дані, що отримали, доволі суперечливі [10].

Нині, виходячи зі встановленої кореляції між рівнем ММП-8 і продуктами розпаду колагену I типу у хворих на генералізований пародонтит порівняно зі здоровими, рівень цього ферменту в біологічних рідинах розглядають як біомаркер пародонтиту [11].

При генералізованому пародонтиті вміст ММП-8 збільшується, фермент переходить до активної форми, беручи участь у деструкції тканин пародонта. Пацієнти з тяжкою формою захворювання мають високий рівень ММП-8 в ясенній рідині (65 нг/мл проти 7 нг/мл здорових осіб). Збільшення концентрації ММП-8 у слині свідчить

про агресивний перебіг запально-деструктивного процесу в навколозубних тканинах. ММП-8 вважають маркером таких форм генералізованого пародонтиту, що мають перебіг із руйнуванням альвеолярної кістки та порушенням секреції нейтрофілів [9].

Зіставлення рівня ММП-8 у ясенній рідині здорових осіб та у вмісті патологічних зубоясенних кишень у хворих на генералізований пародонтит дало можливість виявити суттєву різницю – $8231,70 \pm 1279,2$ пг/мл проти $1534,67 \pm 814,9$ пг/мл; $p < 0,001$. Визначено, що рівень металопротеїнази зростає відповідно до інтенсивності запально-дистрофічного процесу в пародонті [12].

Значення ММП-8 слини у хворих на генералізований пародонтит значно варіюють залежно від швидкості слиновиділення, вживання антимікробних препаратів, навіть від наявності паління в анамнезі [13].

Варіабельність результатів різних досліджень може бути зумовлена також різними методами діагностики (ELISA, IFMA, Luminex). Зауважимо, «золотим стандартом» для визначення ММП-8 як у сироватці крові, так і у слині та вмісті пародонтальних кишень або ясенній рідині є імуноферментний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). Останнім часом стверджують про достатню ефективність і більшу зручність «point-of-care (POC)»-тестування за допомогою пристрою імпульсної дії POCID [14]. Також доведено, що при захворюваннях пародонта показовим є вивчення рівня ММП-8 за допомогою імуноферментного методу у зразках рідини, взятої з зубоясенних кишень за допомогою смужок PerioPaper [15].

ММП-8 є перспективним біомаркером у ротовій порожнині (в ясенній рідині, періімплантатній рідині та слині) не тільки для визначення прогресивних фаз пародонтиту та контролю за ефективністю лікування, але й періімплантиту. Матриксна металопротеїназа-8 може бути використана самостійно або разом з іншими показниками – інтерлейкіном-1 β та вмістом *Porphyromonas gingivalis* у пародонтальних кишнях. Цей діагностичний комплекс рекомендується як альтернативний, коли всебічне пародонтальне обстеження не можливе [11].

Згідно з результатами клінічних досліджень, серед 463 хворих на генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості також визначена більша діагностична ефективність застосування матриксної металопротеїнази у комплексі з іншими маркерами запального процесу в пародонті, такими як *Porphyromonas gingivalis* та інтерлейкін-1 β [16].

Поряд із вивченням змін мікрофлори пародонтальних кишень ММП-8 у комплексі з ІЛ-8 застосовується для визначення ефективності пародонтологічного лікування [17].

За результатами дослідження 59 осіб, здоровий пародонт мали 19 із них, гінгівіт діагностували у 20, генералізований пародонтит – також у 20. Встановили, що рівень ММП-8 підвищується при розвитку пародонтиту, а при гінгівіті він залишається таким, як в осіб зі здоровим пародонтом. Доволі важливим для діагностики є те, що рівень ММП-8 у слині вірогідно корелював із рівнем цього маркера в сироватці крові у хворих на пародонтит [18].

Не можна ігнорувати розбіжність даних щодо показовості ММП-8 при пародонтиті порівняно зі здоровими особами. Неоднозначність для широкого застосування

цього маркера також пов'язана з відсутністю критеріїв норми, яка може значно коливатись залежно від статі, віку або інших індивідуальних особливостей [5].

Безсумнівним є вплив супутніх захворювань на показники ММП-8 при генералізованому пародонтиті. Ступінь кореляції між рівнем ММП-8 у слині та показниками стану пародонта зростає у хворих на пародонтит, які мають в анамнезі паління, цукровий діабет 2 типу, що особливо виражене при комбінації цих патогенетичних чинників [19].

Про суттєву роль ММП-8 у патогенезі генералізованого пародонтиту на тлі загальної патології свідчать результати дослідження, що здійснили серед 103 здорових осіб і 104 хворих на ревматоїдний артрит. Генералізований пародонтит середнього та тяжкого ступенів діагностували у 65 % хворих на ревматоїдний артрит та у 79 % здорових. Цікаво, що на тлі майже однакового кількісного та якісного складу мікрофлори ($p > 0,05$) у хворих на ревматоїдний артрит спостерігали вірогідне збільшення ММП-8 у вмісті зубоясенних кишень порівняно зі здоровими ($15,3 \pm 3,8$ нг/мл проти $9,1 \pm 1,1$ нг/мл при захворюванні середнього ступеня тяжкості та $21,7 \pm 4,0$ нг/мл при $13,1 \pm 3,0$ нг/мл при тяжкій його формі, $p < 0,001$) [20]. Отже, можна припустити, що збільшення секреції ММП-8 ілюструє патогенетичний механізм, через який загальні порушення позначаються на перебігу запально-дистрофічного процесу в пародонті.

У хворих на ревматоїдний артрит лікування генералізованого пародонтиту призводить до зниження рівня ММП-8, простагландину E2 та інтерлейкіну-6 в ясенній рідині [21,22].

Також ММП-8 була показана як проміжна ланка патогенезу генералізованого пародонтиту, що погіршує перебіг захворювання у курців, за результатами дослідження 60 хворих із захворюванням різного ступеня тяжкості [23].

У хворих на генералізований пародонтит при цукровому діабеті 2 типу рівень матриксних металопротеїназ, зокрема ММП-8, у ясенних біоптатах вірогідно вищий, аніж у взятих для порівняння курців ($p < 0,05$), що дає можливість зробити висновок про більший ступінь деградації сполучної тканини в цих хворих [24]. Результати, котрі отримали, дають можливість розглядати ММП-8 як маркер тяжкого, прогресуючого процесу в навколозубних тканинах.

Вивчення активності ММП-8 і характеру пародонтальної мікрофлори у 110 хворих на генералізований пародонтит середнього та тяжкого ступенів до та після трансплантації печінки дало змогу встановити відсутність суттєвих змін у складі мікрофлори. Рівень ММП-8 зростає, що було пов'язано з вживанням імуносупресивних препаратів [25].

Вміст ММП-8 у слині поряд з рівнями IgA та ІЛ-1 β є вельми показовим не тільки для діагностики та моніторингу результатів лікування, але й щодо контролю над якістю здійснення профілактичних заходів щодо розвитку захворювань пародонта. Такий висновок зробили дослідники після вивчення динаміки показників серед 50 осіб (30 хворих на пародонтит середнього та тяжкого ступенів тяжкості та 20 осіб, які мали здоровий пародонт) до проведення професійної гігієни порожнини рота, через 6 і 12 тижнів. Встановлено, що

на відміну від здорових осіб, серед яких майже відсутні зміни біохімічних показників, що вивчали, у хворих на пародонтит відбувається їх зниження протягом усього терміну лікування ($p < 0,05$) [26].

Розглядаючи аутопротеолітичну природу деградації сполучнотканинного матриксу пародонта, невивченим залишається питання про регуляторні механізми підвищення активності металопротеїназ. У зв'язку з цим надзвичайно актуальною є проблема пошуку прогностично значущих генетичних маркерів схильності до пародонтиту, а також розробка діагностичних тест-систем для визначення транскриптів на тлі конкретного біоценозу [27,28].

Відомо про провідну роль генетичної схильності до розвитку захворювань пародонта, яка може реалізуватись, зокрема, через систему імунного захисту. Так, однією з гіпотез є те, що генетичним підґрунтям щодо розвитку пародонтиту на початкових стадіях є зміни у рівні ММП-8. Здійснили дослідження ДНК, що взята у 29 фінських підлітків віком 15–17 років, які схильні до розвитку запального процесу в тканинах пародонта. Встановлено, що наявність 3 і більше пародонтальних кишень глибиною понад 4 мм була пов'язана з рецептором вітаміну D (VDR). Жодний інший однонуклеотидний поліморфізм із тих, які вивчали, не показав залежність від рівня ММП-8. У результаті, по-перше, генетичні поліморфізми поєднані з початковими стадіями пародонтиту; по-друге, тестування на ММП-8 може бути маркером на донозологічних стадіях розвитку патологічного процесу, бо має генетичне тло, яке сприяє цьому [27]. Оцінювання експресії генів IL8, TNF- α , ММП-8 і ММП-9, котре здійснене серед 288 пацієнтів із генералізованим пародонтитом без тяжкої соматичної патології віком 21–63 роки, диференційованих залежно від глибини пародонтальних кишень і тяжкості запально-дистрофічного процесу, дало можливість стверджувати: патологічна рухомість зубів не асоційована з кількістю транскриптів генів ММП-8 і геномної ДНК людини [28].

Крім названих діагностичних аспектів підвищений рівень матриксних металопротеїназ, зокрема ММП-8, пов'язують з активною стадією запально-дистрофічного процесу у тканинах пародонта та, відповідно, стрімкою деструкцією кісткової тканини [29]. Це дає можливість вважати її маркером переходу запального процесу в яснах, що спостерігається при гінгівіті, до деструкції альвеолярної кістки, яка є прогностичною ознакою пародонтиту [30].

Розглядаючи етіопатогенетичні чинники пародонтиту, відзначимо, що до зростання рівня металопротеїназ на тлі розвитку клініки пародонтиту здатна призвести й оклюзійна травма, наприклад, внаслідок ортодонтичного лікування [31]. Так, в експериментальній моделі пародонтиту на мишах показано, що усунення лігатур, які використовували для запуску патологічного процесу, нормалізує рівень ММП-8. Периімплантит характеризується збереженням збільшеної концентрації цього ферменту в сироватці крові [32].

Між патогенезом пародонтиту та периімплантиту доволі часто проводять паралелі. Однак в експерименті на мишах продемонстрована більша тяжкість запально-дистрофічного процесу навколо імплантатів, аніж навколо зубів, що характеризувалась відповідно більшою концентрацією ММП-8 [33].

За результатами дослідження 89 пацієнтів, яким вживили 171 внутрішньокістковий імплантат, рівень ММП-8 не відрізнявся при мукозиті та периімплантиті на відміну від гінгівіту та пародонтиту [34].

Висновки

За результатами аналізу джерел фахової літератури, можна стверджувати показовість динаміки ММП-8 щодо виникнення та розвитку запально-деструктивного процесу у тканинах пародонта. Неоднозначність і суперечливість даних, що зумовлені різним контингентом обстежених, різними методиками проведення дослідження, а також відсутність критеріїв норми утруднює можливість практичного застосування цього маркера у хворих на генералізований пародонтит.

Перспективи подальших досліджень. Наступні дослідження дадуть змогу конкретизувати методику не тільки ранньої діагностики, але й прогнозування перебігу генералізованого пародонтиту для визначення своєчасної адекватної терапії та індивідуалізації протоколу лікування пацієнтів із захворюваннями пародонта.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Фастовець О. О., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. ортопедичної стоматології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Лукаш А. Ю., асистент каф. терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Фастовец Е. А., д-р мед. наук, доцент, зав. каф. ортопедической стоматологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр.

Лукаш А. Ю., ассистент каф. терапевтической, ортопедической и детской стоматологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Fastovets O. O., MD, PhD, DSci, Associate Professor, Head of the Department of Prosthetic Dentistry, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Lukash A. Yu., MD, Assistant of the Department of Therapeutic, Prosthetic and Pediatric Dentistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 28.03.2018

Після доопрацювання / Revised: 03.04.2018

Прийнято до друку / Accepted: 04.04.2018

Список літератури

- [1] Nazir M.A. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention / M.A. Nazir // International Journal of Health Sciences. – 2017. – Vol. 11. – Issue 2. – P. 72–80.
- [2] Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015 / A.J. Righolt, M. Jevdjevic, W. Marcenes, S. Listl // Journal of Dental Research. – 2018. – Vol. 97. – Issue 5. – P. 501–507.
- [3] Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action / M.S. Tonetti, S. Jepsen, L. Jin, J. Otomo-Corgel // Journal of Clinical Periodontology. – 2017. – Vol. 44. – Issue 5. – P. 456–462.
- [4] Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases / S. Hyde, V. Dupuis, B.P. Mariri, S. Darteville // International Dental Journal. – 2017. – Vol. 67. – Issue 2. – P. 19–25.

- [5] Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / L. Zhang, X. Li, H. Yan, L. Huang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – Issue 3. – P. e9642.
- [6] Стоматологічні захворювання: терапевтична стоматологія / А.В. Борисенко, М.Ю. Антоненко, Л.В. Линовицька та ін.; за ред. А.В. Борисенка. – К.: Медицина, 2017. – 664 с.
- [7] Жигулина В.В. Матриксные металлопротеиназы при пародонтите / В.В. Жигулина, В.А. Румянцев // *Вестник Тверского государственного университета. Серия «Химия»*. – 2016. – №3. – С. 134–144.
- [8] Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation / C. Franco, H.R. Patricia, S. Timo, et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – Issue 2. – pii: E440.
- [9] Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. – 2016. – №2. – С. 11–22.
- [10] Analysis of salivary protease spectrum in chronic periodontitis / L. Qian, Z. Xuedong, F. Yaping, et al. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2017. – Vol. 35. – issue 1. – P. 37–42.
- [11] Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases / T. Sorsa, U.K. Gursoy, S. Nwhator, et al. // *Periodontology*. – 2000. – 2016. – Vol. 70. – Issue 1. – P. 142–163.
- [12] Escalona L.A. Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis / L.A. Escalona, P. Mastromatteo-Alberga, M. Correnti // *Investigacion Clinica*. – 2016. – Vol. 57. – Issue 2. – P. 131–142.
- [13] Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay / N. Johnson, J.L. Ebersole, R.J. Kryscio, et al. // *Oral Diseases*. – 2016. – Vol. 22. – Issue 7. – P. 681–687.
- [14] Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation / K. Lorenz, T. Keller, B. Noack, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 2. – P. 277–284.
- [15] Matrix metalloproteinase-8 activity in gingival crevicular fluid: development of a novel assay / M.T.C. Mc Crudden, C.R. Irwin, I. El Karim, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 3. – P. 556–561.
- [16] Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds / U.K. Gursoy, P.J. Pussinen, V. Salomaa, et al. // *Acta Odontologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 76. – P. 1–4.
- [17] Periodontal Dressing as an Adjunct after Scaling and Root Planing – A Useful Preventive Tool? / H.F. Jentsch, G.U. Knöfler, R.E. Purschwitz, S. Eick // *Oral Health & Preventive Dentistry*. – 2016. – Vol. 14. – Issue 2. – P. 101–109.
- [18] Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status / B. Noack, T. Kipping, T. Tervahartiala, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 5. – P. 824–831.
- [19] The effect of type 2 diabetes mellitus and smoking on periodontal parameters and salivary matrix metalloproteinase-8 levels / N. Gupta, N.D. Gupta, S. Garg, et al. // *Journal of Oral Sciences*. – 2016. – Vol. 58. – Issue 1. – P. 1–6.
- [20] Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis / A. Kirchner, J. Jäger, B. Krohn-Grimbergh, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 4. – P. 745–754.
- [21] The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis / Ş. Kurgan, Ö. Fentoğlu, C. Önder, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2016. – Vol. 51. – Issue 5. – P. 586–595.
- [22] MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression. First results of a cross-sectional study / G. Schmalz, I. Davarpanah, J. Jager, et al. // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2017. – Vol. 4. – pii: S1684-1182(17)30192-5.
- [23] The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study / N. Gupta, N.D. Gupta, L. Goyal, et al. // *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. – 2016. – Vol. 6. – Suppl 1. – P. 39–43.
- [24] Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis / M.F. Bastos, M.A. Tucci, A. de Siqueira, et al. // *Journal of Periodontal Research*. – 2017. – Vol. 52. – Issue 2. – P. 292–299.
- [25] Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation / D. Ziebolz, G. Schmalz, A. Kauffels, et al. // *Clinical Oral Investigation*. – 2017. – Vol. 21. – Issue 3. – P. 745–752.
- [26] Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patient / V. Rangbulla, A. Nirola, M. Gupta, et al. // *The Chinese Journal of Dental Research*. – 2017. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 43–51.
- [27] Pilot Study on the Genetic Background of an Active Matrix Metalloproteinase-8 Test in Finnish Adolescents / A.M. Heikkinen, T. Raivisto, K. Kettunen, et al. // *Periodontology*. – 2017. – Vol. 88. – Issue 5. – P. 464–472.
- [28] Взаимосвязь молекулярно-генетических маркеров с клиническими признаками и факторами риска развития пародонтита / О.А. Зорина, Н.К. Аймадинова, А.А. Басова, Д.В. Ребриков // *Стоматология*. – 2016. – Т. 95. – №5. – С. 12–18.
- [29] Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents / A.M. Heikkinen, S.O. Nwhator, N. Rathnayake, et al. // *Journal of Periodontology*. – 2016. – Vol. 87. – Issue 1. – P. 36–40.
- [30] Morin M.P. Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts / M.P. Morin, D. Grenier // *Archives of Oral Biology*. – 2017. – Vol. 75. – P. 89–99.
- [31] Головин И.Ю. Анализ показателей матриксных металлопротеиназ при воспалительных осложнениях в тканях пародонта при ортодонтическом лечении несъемными аппаратами / И.Ю. Головин, В.Е. Красников, Ю.Ю. Первов // *Цитокины и воспаление*. – 2017. – Т. 16. – №3. – С. 36–38.
- [32] Early intervention of peri-implantitis and periodontitis utilizing a mouse model / R.L. Wong, S. Hiyari, A. Yaghsejian, et al. // *Journal of Periodontology*. – 2018. – Vol. 89. – Issue 2. – P. 81–84.
- [33] Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice / S. Hiyari, R.L. Wong, A. Yaghsejian, et al. // *Journal of Clinical Periodontology*. – 2018. – Vol. 45. – Issue 1. – P. 89–99.
- [34] Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy / D. Ziebolz, G. Schmalz, D. Gollasch, et al. // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2017. – Vol. 88. – Issue 1. – P. 47–52.

References

- [1] Nazir, M. A. (2017). Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *International Journal of Health Sciences*, 11(2), 72–80.
- [2] Righolt, A. J., Jevdjevic, M., Marcenes, W., & Listl, S. (2018). Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *Journal of Dental Research*, 97(5), 501–507. doi: 10.1177/0022034517750572.
- [3] Tonetti, M. S., Jepsen, S., Jin, L., & Otomo-Corgel, J. (2017). Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Journal of Clinical Periodontology*, 44(5), 456–462. doi: 10.1111/jcpe.12732.
- [4] Hyde, S., Dupuis, V., Mariri, B. P., & Dartevelle, S. (2017). Prevention of tooth loss and dental pain for reducing the global burden of oral diseases. *International Dental Journal*, 67(2), 19–25. doi: 10.1111/idj.12328.
- [5] Zhang, L., Li, X., Yan, H., & Huang, L. (2018). Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 97(3), e9642. doi: 10.1097/MD.00000000000009642.
- [6] Borysenko, A. V., Antonenko, M. Yu., Lynovytska, L. V., et al. (2017). *Stomatoholichni zakhvoriuvannia: terapeutychna stomatoholiiia [Stomatological diseases: therapeutic stomatology]*. Kyiv: Medytyna. [in Ukrainian].
- [7] Zhigulina, V. V., & Rumyantsev, V. A. (2016). Матриксные металлопротеиназы при пародонтите [Matrix metalloproteinases in periodontal disease]. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Khimiya»*, 3, 134–144. [in Russian].
- [8] Franco, C., Patricia, H. R., Timo, S., Claudia, B., & Marcela, H. (2017) Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2). pii: E440. doi: 10.3390/ijms18020440.
- [9] Markelova, E. V., Zdor, V. V., Romanчук, A. L., & Birko, O. N. (2016). Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, alergologiya, infektologiya*, 2, 11–22 [in Russian]. doi: 10.14427/ijpai.2016.2.23.
- [10] Qian, L., Xuedong, Z., Yaping, F., Tengyu, Y., Songtao, W., Yu, Y., et al. (2017). Analysis of salivary protease spectrum in chronic periodontitis. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*, 35(1), 37–42. doi: 10.7518/hxq.2017.01.005.

- [11] Sorsa, T., Gursoy, U. K., Nwhator, S., Hernandez, M., Tervahartia, T., Leppilähti, J. et al. (2016). Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 70(1), 142–163. doi: 10.1111/prd.12101.
- [12] Escalona, L. A., Mastromatteo-Alberga, P., & Correnti, M. (2016). Cytokine and metalloproteinases in gingival fluid from patients with chronic periodontitis. *Investigacion Clinica*, 57(2), 131–142.
- [13] Johnson, N., Ebersole, J. L., Kryscio, R. J., Danaher, R. J., Dawson, D., Al-Sabbagh, M., & Miller, C. S. (2016). Rapid assessment of salivary MMP-8 and periodontal disease using lateral flow immunoassay. *Oral Diseases*, 22(7), 681–687. doi: 10.1111/odi.12521.
- [14] Lorenz, K., Keller, T., Noack, B., Freitag, A., Netuschil, L., & Hoffmann, T. (2017). Evaluation of a novel point-of-care test for active matrix metalloproteinase-8: agreement between qualitative and quantitative measurements and relation to periodontal inflammation. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 277–284. doi: 10.1111/jre.12392.
- [15] Mc Crudden, M. T. C., Irwin, C. R., El Karim, I., Linden, G. J., & Lundy, F. T. (2017). Matrix metalloproteinase-8 activity in gingival crevicular fluid: development of a novel assay. *Journal of Periodontal Research*, 52(3), 556–561. doi: 10.1111/jre.12423.
- [16] Gürsoy, U. K., Pussinen, P. J., Salomaa, V., Syrjäläinen, S., & Könönen, E. (2018). Cumulative use of salivary markers with an adaptive design improves detection of periodontal disease over fixed biomarker thresholds. *Acta Odontologica Scandinavica*, 20, 1–4. doi: 10.1080/0016357.2018.1441436.
- [17] Jentsch, H. F., Knöfler, G. U., Purschwitz, R. E., & Eick, S. (2016). Periodontal Dressing as an Adjunct after Scaling and Root Planing – A Useful Preventive Tool? *Oral Health & Preventive Dentistry*, 14(2), 101–109. doi: 10.3290/j.ohpd.a35612.
- [18] Noack, B., Kipping, T., Tervahartia, T., Sorsa, T., Hoffmann, T., & Lorenz, K. (2017). Association between serum and oral matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal health status. *Journal of Periodontal Research*, 52(5), 824–831. doi: 10.1111/jre.12450.
- [19] Gupta, N., Gupta, N. D., Garg, S., Goyal, L., Gupta, A., Khan, S., & Moin, S. (2016). The effect of type 2 diabetes mellitus and smoking on periodontal parameters and salivary matrix metalloproteinase-8 levels. *Journal of Oral Sciences*, 58(1), 1–6. doi: 10.2334/josn.15.1.
- [20] Kirchner, A., Jäger, J., Krohn-Grimberghe, B., Patschan, S., Kottmann, T., Schmalz, G., et al. (2017). Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria depending on periodontal status in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 52(4), 745–754. doi: 10.1111/jre.12443.
- [21] Kurgan, Ş., Fentoğlu, Ö., Önder, C., Serdar, M., Eser, F., Tatakis, D. N., & Günhan, M. (2016). The effects of periodontal therapy on gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, interleukin-6 and prostaglandin E2 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Periodontal Research*, 51(5), 586–595. doi: 10.1111/jre.12337.
- [22] Schmalz, G., Davarpanah, I., Jäger, J., Mausberg, R. F., Krohn-Grimberghe, B., Schmidt, J., et al. (2017). MMP-8 and TIMP-1 are associated to periodontal inflammation in patients with rheumatoid arthritis under methotrexate immunosuppression. First results of a cross-sectional study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 4, pii: S1684-1182(17)30192-5. doi: 10.1016/j.jmii.2017.07.016.
- [23] Gupta, N., Gupta, N. D., Goyal, L., Moin, S., Khan, S., Gupta, A., & Garg, S. (2016). The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 6(1), 39–43. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.08.004.
- [24] Bastos, M. F., Tucci, M. A., de Siqueira, A., de Faveri, M., Figueiredo, L. C., Vallim, P. C., & Duarte, P. M. (2017). Diabetes may affect the expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors more than smoking in chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 52(2), 292–299. doi: 10.1111/jre.12394.
- [25] Ziebolz, D., Schmalz, G., Kauffels, A., Widmer, F., Widmer, K., Slotta, J. E., et al. (2017). Periodontal pathogenic bacteria and aMMP-8 findings depending on periodontal conditions of patients before and after liver transplantation. *Clinical Oral Investigation*, 21(3), 745–752. doi: 10.1007/s00784-016-1821-4.
- [26] Rangbulla, V., Nirola, A., Gupta, M., Batra, P., & Gupta, M. (2017). Salivary IgA, Interleukin-1 β and MMP-8 as Salivary Biomarkers in Chronic Periodontitis Patients. *The Chinese Journal of Dental Research*, 20(1), 43–51. doi: 10.3290/j.cjdr.a37741.
- [27] Heikkinen, A. M., Raivisto, T., Kettunen, K., Kovanen, L., Haukka, J., Pakbaznejad Esmaili, E., et al. (2017). Pilot Study on the Genetic Background of an Active Matrix Metalloproteinase-8 Test in Finnish Adolescents. *Periodontology*, 88(5), 464–472. doi: 10.1902/jop.2016.160441.
- [28] Zorina, O. A., Aïmadinova, N. K., Basova, A. A., & Rebrikov, D. V. (2016). Vzaimosvyaz' molekulyarno-geneticheskikh markerov s klinicheskimi priznakami i faktorami riska razvitiya parodontita [The relationship of molecular genetic markers with clinical signs and risk factors of periodontitis]. *Stomatologiya*, 95(5), 12–18 [in Russian]. doi: 10.17116/stomat201695512-18.
- [29] Heikkinen, A. M., Nwhator, S. O., Rathnayake, N., Mäntylä, P., Vatanen, P., & Sorsa, T. (2016). Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents. *Journal of Periodontology*, 87(1), 36–40. doi: 10.1902/jop.2015.150377.
- [30] Morin, M. P., & Grenier, D. (2017). Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts. *Archives of Oral Biology*, 75, 89–99. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.035.
- [31] Golovin, I. Yu., Krasnikov, V. E., & Pervov, Yu. Yu. (2017). Analiz pokazatelej matriksnykh metalloproteinaz pri vospalitel'nykh oslozhnennykh v tkanyakh parodonta pri ortodonticheskom lechenii nes'emnymi apparatami [Matrix metalloproteinases levels in inflammatory complications in periodontal tissues during orthodontic treatment with non-removable devices]. *Citokiny i vospalenie*, 16(3), 36–38. [in Russian].
- [32] Wong, R. L., Hiyari, S., Yaghseziyan, A., Davar, M., Casarin, M., Lin, Y. L., et al. (2018). Early intervention of peri-implantitis and periodontitis utilizing a mouse model. *Journal of Periodontology*, 89(2), 81–84. doi: 10.1002/JPER.17-0541.
- [33] Hiyari, S., Wong, R. L., Yaghseziyan, A., Naghibi, A., Tetradis, S., Camargo, P. M., & Piri, F. Q. (2018). Ligature-induced peri-implantitis and periodontitis in mice. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(1), 89–99. doi: 10.1111/jcpe.12817.
- [34] Ziebolz, D., Schmalz, G., Gollasch, D., Eickholz, P., & Rinke, S. (2017). Microbiological and aMMP-8 findings depending on peri-implant disease in patients undergoing supportive implant therapy. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 88(1), 47–52. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.02.008.