

Клинико-диагностическое значение активности матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в оценке состояния тканей пародонта у детей с сахарным диабетом первого типа. Часть II¹

Д.А. ДОМЕНЮК*, д.м.н., доцент

Б.Н. ДАВЫДОВ**, д.м.н., профессор

Ф.Н. ГИЛЬМИЯРОВА***, д.м.н., профессор

Л.Г. ИВЧЕНКО****, аспирант

*Кафедра стоматологии общей практики и детской стоматологии
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

**Кафедра детской стоматологии и ортодонтии с курсом детской стоматологии ФПДО
ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава РФ

***Кафедра фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

****Кафедра фундаментальной и клинической биохимии
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

37

Clinical-diagnostic value of activity of matrix metal proteinasees and their tissue inhibitors in assessment of the state of paronont tissue in children with sugar diabetes of the first type. Part II

D.A. DOMENYUK, B.N. DAVYDOV, F.N. GILMIYAROVA, L.G. IVCHENKO

Резюме

У 91 ребенка с сахарным диабетом I типа в сыворотке крови и ротовой жидкости на различных стадиях компенсации заболевания с использованием индексных показателей изучен пародонтологический статус, уровень матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9), их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2), а также исследована взаимосвязь между экспрессией факторов воспаления и клинической картиной состояния пародонта. Результаты сопоставлены с аналогичными параметрами 38 детей без эндокринной патологии. Полученные результаты указывают, что у детей с компенсированным СД I типа отмечается сбалансированность процессов синтеза матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов при наличии обратимых воспалительных изменений в тканях пародонта. При декомпенсированной форме СД I типа отмечается дисбаланс между синтезом матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, провоцирующий нарушения процессов ремоделирования и структурной организации внеклеточного матрикса в тканях пародонта необратимого характера.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, пародонтологический статус, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы, детское население, маркеры воспаления.

¹Часть I см. №4/2017

Abstract

In 91 children with diabetes mellitus of the first type in the blood serum and oral fluid at various stages of disease compensation using index indicators, the periodontological status, the level of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9), their tissue Inhibitors (TIMP-1, TIMP-2), and the relationship between the expression of inflammation factors and the clinical picture of periodontal disease. Results are compared with similar parameters of 38 children without endocrine pathology. The obtained results indicate that in children with compensated type 1 diabetes mellitus, the processes of synthesis of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors are balanced in the presence of reversible inflammatory changes in periodontal tissues. With the decompensated form of type 1 diabetes mellitus, there is an imbalance between the synthesis of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, which provokes disturbances in remodeling processes and the structural organization of the extracellular matrix in periodontal tissues of irreversible nature.

Key words: type 1 diabetes mellitus, periodontal status, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors, children's population, markers of inflammation.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 2.

Результаты анализа гигиенического состояния полости рта у пациентов исследуемых групп представлены на рисунке 4.

Анализ гигиенического состояния полости рта у пациентов исследуемых групп указывает, что у здоровых детей «очень плохой» и «плохой» уровень гигиены отмечался у 3 (7,9%) и 7 (18,4%) человек соответственно. У детей с аутоиммунным СД в компенсаторной стадии «очень плохой» и «плохой» уровень гигиены установлен у 6 (14,0%) и 9 (20,9%) человек, а в фазе декомпенсации – у 4 (8,3%) и 8 (16,7%) человек соответственно. Важно отметить, что «хороший» уровень гигиены в категории «здоровые дети» отмечается наиболее часто – 15 (39,5%) человек, в то время как в категории «дети с СД I типа» данный показатель снижается, и зарегистрирован: в компенсаторной фазе у 14 (32,6%)

Таблица 2. Индексная оценка гигиенического состояния полости рта у пациентов исследуемых групп (баллы), ($M \pm m$), ($p \leq 0,05$)

Индексы	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД I типа	Декомпенсированный СД I типа
ОHI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion)	$1,27 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,04^*$	$2,29 \pm 0,07^*$
ГИ (Ю.А. Федоров, В.В. Володкина)	$1,74 \pm 0,16$	$2,08 \pm 0,13^*$	$2,43 \pm 0,12^*$

* $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена Кейлса, критерий Данна)

человек, в стадии декомпенсации – у 9 (18,8%) человек. Таким образом, при увеличении степени тяжести эндокринопатии у детей с диагнозом «СД I типа» гигиеническое состояние ухудшается незначительно, что, с нашей точки зрения, обусловлено невозможностью (затрудненностью) у ребенка полноценной индивидуальной гигиены в результате болезненных ощущений в полости рта, снижением защитной, секреторной функции слюнных желез, а

также ослаблением мотивированного контроля. Полученные данные согласуются с результатами исследований авторов (Хитров В. Ю., 2002; Гажва С. И., 2009; Соболева Н. Н., 2010; Молоков В. Д., 2012), указывающих, что у детей с диагнозом «СД I типа» показатели гигиены ротовой полости рта имеют прямую корреляционную зависимость с клиническим состоянием тканей пародонта, и только частично зависят от степе-

Рис. 4. Гигиеническое состояние полости рта у здоровых детей (а), детей с СД I в фазе компенсации (б) и детей с СД I типа в фазе декомпенсации (в)



Таблица 3. Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов исследуемых групп ($M \pm m$), ($p \leq 0,05$), ($p \leq 0,01$)

Индексы, параметры оценки	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД I типа	Декомпенсированный СД I типа
PI (Russel), баллы	$1,44 \pm 0,13$	$2,91 \pm 0,28^{**}$	$3,86 \pm 0,17^{**}$
PMA (Parma C.), %	$18,21 \pm 1,07$	$27,56 \pm 1,73^*$	$43,97 \pm 3,09^*$
ИЗН (J. Silness, H. Loe), баллы	$0,43 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,04^{**}$	$2,17 \pm 0,07^{**}$
SBI (Muhlemann-Cowell), баллы	$0,76 \pm 0,04$	$1,23 \pm 0,06^{**}$	$2,08 \pm 0,13^{**}$
CRITN (ВОЗ), баллы	$0,24 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,07^{**}$	$1,36 \pm 0,16^*$
Проба Шиллера-Писарева (йодное число Свракова), баллы	$1,29 \pm 0,08$	$1,76 \pm 0,13^*$	$3,62 \pm 0,21^*$

* $p \leq 0,05$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения; ** $p \leq 0,01$ статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена Кейлса, критерий Данна)

ни компенсации и продолжительности основной патологии.

Индексная оценка состояния тканей пародонта у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 3.

Состояние тканей пародонта у пациентов исследуемых групп представлено на рисунке 5.

Анализ структуры патологии пародонта у пациентов исследуемых групп свидетельствует, что в группе сравнения соотношение детей с пародонтопатиями (11 человек – 29,0%) и детей, имеющих интактный пародонт (27 человек – 71,0%), составляет 0,4 единицы. У здоровых детей хронический катаральный гингивит диагностируется у 7 (18,4%) человек, превышая распространенность гипертрофического гингивита (2 человека – 5,3%) в 3,5 раза. В подгруппе детей с компенсированным СД I типа у 13 (65,1%) детей отмечаются пародонтопа-

тии, в то время как у 25 (34,9%) человек заболевания пародонта не выявлены. Соотношение детей с пародонтопатиями к числу детей с интактным пародонтом в 1-й подгруппе (1,8 единицы) превышает аналогичный показатель в основной группе в 4,5 раза. У детей с компенсированным СД I типа выявлены только обратимые воспалительные изменения, протекающие без нарушения целостности зубодесневого соединения (хронический катаральный и гипертрофический гингивит), причем встречаемость хронического катарального гингивита (19 человек – 44,2%) превышает встречаемость гипертрофического гингивита (4 человека – 9,3%) в 4,7 раза. У 7 (35,4%) детей с декомпенсированным СД I типа диагностированы воспалительно-деструктивные поражения пародонта необратимого характера: хрониче-

ский локализованный пародонтит легкой степени тяжести выявлен у 4 (8,3%) человек; хронический локализованный пародонтит средней степени тяжести – у 7 (14,6%) человек; хронический генерализованный пародонтит – у 6 (12,5%) человек. У детей 2-й подгруппы основной группы встречаемость хронического катарального гингивита (18 человек – 37,5%) превышает встречаемость гипертрофического гингивита (5 человек – 10,4%) в 3,6 раза, в то время как в сопоставлении с аналогичными параметрами детей 1-й подгруппы основной группы отмечается снижение данных величин в 1,2 и 1,1 раза соответственно. Наличие апикальной миграции маргинальной десны (рецессии), как нозологической формы пародонтопатии, зафиксировано у 8 (16,7%) детей с декомпенсированным СД I типа, в сравнении с 5 (11,6%) детьми с компенсированной формой эндокринной патологии и 2 (5,3%) детьми группы сравнения.

Систематизируя данные о пародонтологическом статусе пациентов исследуемых групп, можно утверждать, что у детей с диагнозом «СД I типа» ухудшение состояния тканей пародонта отмечается по мере увеличения продолжительности и степени тяжести эндокринопатии. У детей с продолжительностью патологии до 1 года и от 1 года до 5 лет с компенсированным течением СД диагностируется преимущественно рецессия десны, а также хронический катаральный и гипертрофический гингивит. Для детей, имеющих продолжительность эндокринной патологии свыше 5 лет и декомпенсированное течение СД, характерна прогрессирующая тенденция перехода обратимых воспалительных форм к необратимым воспалительно-деструктивным процессам поражения тканей пародонтально-

Рис. 5. Состояние тканей пародонта у здоровых детей (а), детей с компенсированным СД I типа (б) и детей с декомпенсированным СД I типа (в)



го комплекса. По нашему мнению, факторами, определяющими прогрессирующее ухудшение пародонтологического статуса у детей с диагнозом «СД I типа» на фоне хронической гипергликемии, являются:

– «Диабетические микроангиопатии». Плазморрагии, лежащие в основе микроциркуляторных расстройств, проявляются первичными плазматическими повреждениями базальной мембраны сосудистого русла, а также гиалинозом и склерозом сосудистой стенки. Данные морфологические изменения на фоне неизмененного сосудистого просвета сокращают интенсивность трансапикалярного обмена, способствуют утолщению стенок кровеносных сосудов, снижая при этом их проницаемость. Это значительно замедляет транспорт питательных веществ, снижает резистентность тканей к продуцируемому условно-патогенной (патогенной) микрофлорой десневой борозды эндотоксинам, усугубляя тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта.

– Дисбиотические нарушения. Гипосаливация, повышение уровня глюкозы в зубодесневой жидкости и слюне, происходящие на фоне декомпенсации углеводного обмена, изменяют качественный и количественный состав микроорганизмов. Данные изменения, сочетающиеся с повышением процессов неферментативного гликирования белков (иммуноглобулинов, медиаторов иммунной защиты и воспаления), снижают иммунную защиту ротовой полости. Это сопровождается значительным микробиологическим сдвигом (дисбиозом), обусловленным уменьшением уровня нормальных симбиотов полости рта с последующим заселением данной ниши условно-патогенной микрофлорой. Важно отметить, что у больных с декомпенсированным СД и сниженным иммунитетом повышается уровень локализующихся в апикальной части пародонтальных карманов спирохет и подвижных бактерий. На фоне усиления фагоцитоза бактероид *Porphyromonas gingivalis* и спирохета *Treponema denticola*, относящиеся к резидентной микрофлоре, активируют нейтрофильный матрикс ММП, усугубляя, таким образом, течение воспалительного процесса в пародонте.

– Нарушение иммунного ответа. На фоне декомпенсации углеводного обмена снижается функция моноцитов/макрофагов, нейтрофилов,

полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов, увеличивается содержание IgA, IgG, уменьшается уровень IgM, Т и В лимфоцитов, а также сокращается синтез гликозамингликанов и коллагена. Кроме того, за счет действия процесса неферментативного гликирования происходит существенное ослабление функций клеток, включенных в систему иммунной защиты.

– Наличие оксидативного стресса. Сокращение продукции активных форм кислорода, снижение скорости активации кислородозависимого метаболизма фагоцитов, незавершенность механизмов фагоцитоза, коррелирующая с увеличением площади поражения (деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток) поджелудочной железы у больных с декомпенсированным СД, свидетельствует о наступлении третьей фазы (стадии истощения) оксидативного стресса. У детей с декомпенсированным СД I типа изменения в системе «Переокисление липидов – Антиокси-

дантная защита», обусловленные интенсификацией процессов липопероксидации на фоне активизации механизмов антиоксидантной защиты, соответствуют синдрому хронического системного воспалительного ответа, который протекает с максимальным напряжением защитно-компенсаторных механизмов организма.

Научно доказано, что изучение сбалансированности между активностью ММП и их тканевых ингибиторов при СД I типа у детей в различные стадии компенсации эндокринопатии позволяет объективно оценить состояние ферментативного гидролиза белков (протеолиза), спрогнозировать развитие обратимых (гингивит) и необратимых (пародонтит) воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта, а также провести сравнительный анализ диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на повышение эффективности терапии и уменьшение частоты осложнений

Таблица 4. Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп (нг/мл), (M $\pm$ m), (p $\leq$ 0,05)

Показатель	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД I типа	Декомпенсированный СД I типа
ММП-1	8,68 $\pm$ 0,11	9,27 $\pm$ 0,52*	12,03 $\pm$ 0,94*
ММП-2	231,96 $\pm$ 14,27	234,41 $\pm$ 17,13*	249,82 $\pm$ 13,67*
ММП-8	9,27 $\pm$ 1,08	11,06 $\pm$ 2,74*	27,48 $\pm$ 6,41*
ММП-9	326,13 $\pm$ 18,53	339,48 $\pm$ 32,28*	386,35 $\pm$ 24,31*
ТИМП-1	161,35 $\pm$ 12,84	174,06 $\pm$ 8,97*	213,16 $\pm$ 17,36*
ТИМП-2	116,74 $\pm$ 8,73	129,64 $\pm$ 10,69*	187,43 $\pm$ 16,28*

Таблица 5. Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп (нг/мл), (M $\pm$ m), (p $\leq$ 0,05)

Показатель	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД I типа	Декомпенсированный СД I типа
ММП-1	0,21 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,03*	0,58 $\pm$ 0,11*
ММП-2	0,97 $\pm$ 0,33	2,14 $\pm$ 0,19*	7,73 $\pm$ 2,86*
ММП-8	187,62 $\pm$ 16,71	241,91 $\pm$ 19,44*	352,47 $\pm$ 24,06*
ММП-9	294,83 $\pm$ 21,23	370,63 $\pm$ 41,71*	533,29 $\pm$ 47,88*
ТИМП-1	190,54 $\pm$ 14,68	217,36 $\pm$ 20,32*	261,83 $\pm$ 31,27*
ТИМП-2	19,36 $\pm$ 3,04	26,58 $\pm$ 4,29*	41,66 $\pm$ 7,01*

*p $\leq$ 0,05 статистически достоверно в сравнении с показателями пациентов группы сравнения (критерий Ньюмена Кейлса, критерий Данна)

при воспалительной патологии пародонта.

Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлен в таблице 4.

Уровень матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в ротовой жидкости у пациентов исследуемых групп представлен в таблице 5.

ММП-1 (коллагеназа-1, интестинальная коллагеназа), получившая название из-за способности к расщеплению коллагена I типа, синтезируется фибробластами, кератиноцитами, макрофагами, хондроцитами, остеобластами, моноцитами, эндотелиальными клетками и некоторыми опухолевыми клетками в латентной форме 52 kDa. Дальнейшая активация ММП-1 происходит с помощью ММП-2 (ММП-7) в форму с молекулярной массой 42 kDa. Активированная форма ММП-1 участвует в расщеплении коллагенов I, II, III, VII, VIII, X типов, казеина, желатина, энтактина, агрекана, внутриклеточных протеинов, перлекана. Вместе с ММП-2, ММП-1 участвует в процессе деградации коллагеновых нитей при remodelировании экстрацеллюлярного матрикса пародонта. Опубликованные научные данные указывают, что ингибирование ММП-1 осуществляется $\alpha 2$ -макроглобулином, специфическими TIMP-1, TIMP-2, а продуцирование ММП-1 стимулируется интерлейкинами, эпидермальным фактором роста, фактором некроза опухоли (TNF α), эфирами форбола, цАМФ. Результаты наших исследований свидетельствуют, что у детей с СД I типа в сыворотке крови и НРЖ отмечается гиперпродукция ММП-1 в сравнении со здоровыми детьми, причем прирост показателей при декомпенсированном СД I типа ($38,6 \pm 3,7\%$ и $176,2 \pm 10,4\%$ соответственно) достигает наиболее высокого уровня по отношению к приросту при компенсированном СД I типа ($6,8 \pm 0,9\%$ и $14,3 \pm 1,3\%$). С нашей точки зрения, увеличение содержания сывороточных и слюварных ММП-1 при усилении декомпенсации эндокринопатии, коррелирующее с ухудшением пародонтологического статуса, обусловлено усиленным расщеплением коллагеновых фибрилл и развитием хронического воспалительного процесса в тканях пародонтального комплекса.

ММП-2 (желатиназа-А) синтезируется в период роста, развития и регенерации тканей в мезенхимальных клетках (в основном в фибробластах), а также продуцируется одонтобластами, остеобластами, нейтрофилами, моноцитами и макрофагами в форме предшественника 72 kDa. На поверхности клеток коллагенолитическая активность ММП-2 идентична активности ММП-1, но в связи с тем, что активация ММП-2 связана с мембраноассоциированными ММП, ее активность в жидкой среде значительно ниже. Активация про-ММП-2 происходит по следующим механизмам: первый – автолиз, имеющий концентрационно определяющий характер, где степень активности увеличивается при наличии гепарина; второй – взаимодействие про-ММП-2 с двумя активными TIMP-2 и ММП-14. Важно отметить, что все ММП, за исключением ММП-2, относят к «индуцируемыми» ферментам, так как их транскрипция контролируется различными химическими соединениями и цитокинами. Экспрессия ММП-2 осуществляется по конститутивному пути, причем разница в регуляции транскрипции связана с отличиями в структуре промоторов ММП. ММП-2 участвует в ингибировании процесса ангиогенеза в опухолевых образованиях, процессинге (процессе формирования зрелых молекул РНК из их предшественников – пре-РНК) путем модуляции различными способами их функций. ММП-2 принимает участие в деминерализации дентина, а также, совместно с ММП-9, разрушает основной компонент базальных мембран и желатина (сетеобразующий коллаген IV типа). Доказана роль ММП-2 в деградации фибронектина, эластина и других разновидностей коллагенов (V типа – фибриллярных; VII типа – формирующих якорные фибриллы; X типа – сетеобразующих). В проведенных нами исследованиях выявлено, что в сравнении со здоровыми детьми, у детей с СД I типа статистически значимое повышение уровня ММП-2 фиксируется только в ротовой жидкости (стадия компенсации – $120,6 \pm 8,3\%$; фаза декомпенсации – $696,9 \pm 37,2\%$). Статистически достоверного прироста содержания сывороточных ММП-2 у детей с компенсированным и декомпенсированным СД I типа отмечено не было. По нашему мнению, повышение уровня ММП-2 в НРЖ, адекватно отражающей выраженность воспалительно-деструктив-

ных процессов в тканях пародонта в различные фазы компенсации эндокринопатии, связано с активацией компенсаторно-регуляторных механизмов, направленных на восстановление (регенерацию) тканей пародонта. Также динамика изменения содержания ММП-2 может использоваться на клиническом приеме в качестве прогностического маркера эффективности стоматологического лечения.

ММП-8 (коллагеназа 2, нейтрофильная коллагеназа) – маркер хронического пародонтита и маркер нарушения секреции нейтрофилов. ММП-8 продуцируется в костном мозге дифференцированными гранулоцитами и затем аккумулируется в специфических гранулах циркулирующих нейтрофилов в виде неактивного профермента. Данная форма (профермент) обладает высокой способностью к инфильтрации соединительной ткани и играет ключевую роль в фагоцитозе. Также источниками ММП-8 являются фибробласты десны и периодонтальной связки, клетки эпителия десневой борозды, моноциты/макрофаги, плазматические клетки. При патологических состояниях (воспаление) стимуляторами высвобождения из нейтрофилов ММП-8, инициирующих разрушение экстрацеллюлярного матрикса, являются протеины TNF α , ИЛ-8, ИЛ-1, GM-CSF и др. Необходимо отметить, что непосредственно ММП-8 принимает участие в активировании миелопероксидаз, TIMP-1, активных форм кислорода, ММП-14. Варьирование молекулярной массы ММП-8 в пределах 20–85 kDa определяется типом клеток. Так, молекулярная масса ММП-8, продуцируемой гранулоцитами, до активации составляет 75–80 kDa, после активации – 65 kDa. При этом молекулярная масса ММП-8, синтезируемой не гранулоцитами, до активации составляет 55 kDa, после активации – 45 kDa. О сложном характере процесса повреждения тканей ММП-8 свидетельствуют данные, что гингивальные и синовиальные фибробласты, стимулированные цитокинами, а также клетки эпителия, моноциты/макрофаги, хондроциты суставов способны к синтезу ММП-8 мезенхимального типа в условиях de novo (заново, с самого начала). Действие ММП-8 направлено на расщепление протеогликанов, коллагенов (I–III, V, VII, VIII, X типа), фибронектина, хрящевого агрекана, ангиотензина I, серпина, брадикинина, желатина, субстанции

Р, фибриногена, цитокинов (противо- и провоспалительных). Установлено участие ММП-8 – ММП-9 комплекса в процессах формирования зубной бляшки и зубного налета, деминерализации дентина и воспалительных реакциях в тканях десны. Научно подтверждено, что активность ММП-8 при хроническом пародонтите составляет не менее 92% от активности всех коллагеназ в десневой жидкости. Блокирование активности ММП-8 осуществляется производным тетрациклинов – доксициклином и ТИМП-1, ТИМП-2. Существенное увеличение уровня ММП-8 и переход в активную форму отмечается при хроническом генерализованном пародонтите в стадии обострения (абсцедирования), а также при агрессивном течении (быстро прогрессирующая форма). Полученные нами результаты позволяют заключить, что по отношению к здоровым детям, у детей с СД I типа в сыворотке крови и НРЖ отмечается гиперпродукция ММП-8, причем прирост величин при декомпенсированном СД I типа ($196,4 \pm 10,4\%$ и $87,8 \pm 6,1\%$ соответственно) достигает наиболее существенного уровня в сравнении с приростом при компенсированном СД I типа ($19,3 \pm 1,7\%$ и $28,9 \pm 1,9\%$). С нашей точки зрения, при прогрессировании эндокринной патологии повышение уровня слюварной и сывороточной ММП-8, как основного разрушающего фактора, обусловлено активностью воспалительного процесса в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, сопровождающегося резорбцией и деструкцией остеοидной ткани альвеолы на фоне активации функции остеокластов.

ММП-9 (коллагеназа-4, желатиназа-B) локализуется в фибробластах, хондроцитах, макрофагах, нейтрофилах, Т-лимфоцитах, одонтобластах, инфицированных клетках. ММП-9 синтезируется в латентной форме как зимоген с молекулярной массой 92 kDa и переходит в активную форму с массой 68-82 kDa. Субстратами для ММП-9 являются нативные коллагены IV, V, VII, X, XI типов; желатин (денатурированный коллаген I типа); фибриноген; фибронектин; витронектин; остеонектин; агрекан; эластин; плазминоген; ИЛ-1; энтактин, соединяющий коллаген IV типа и ламинин. ММП-9 участвует в процессах репарации, ремоделирования и остеокластической резорбции костной ткани, воспаления, про-

цессинга цитокинов и мобилизации матрикс-связанных факторов роста. Продукция ММП-9 коррелирует с неправильной ориентацией коллагена (десмоплазией), сопровождающей процессы малигнизации. Научно доказано, что усилению проницаемости твердых тканей зубов и возникновению кариеса способствуют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, TNF- α), которые стимулируют избыточный синтез ММП-9 при недостаточном контроле тканевого ингибитора ТИМП-1. При отсутствии стоматологической патологии отмечаются только неактивные (про-ММП-9) формы, в то время как при воспалении пародонта в ротовой (десневой) жидкости, микробном налете выявляются активные формы ММП-9. Клинико-экспериментальные данные, базирующиеся на высокой выявляемости ММП-9 в десневой жидкости при воспалительной патологии пародонта (до 99%) и плоскоклеточном раке (до 93%), позволяют считать ММП-9 маркером риска прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта и маркером классификации плоскоклеточного рака. Результаты собственных исследований указывают, что у детей с СД I типа в сыворотке крови и НРЖ отмечается гиперпродукция ММП-9, в сравнении со здоровыми детьми, причем прирост параметров при декомпенсированной стадии ($18,5 \pm 1,4\%$ и $80,9 \pm 6,3\%$ соответственно), по отношению к приросту при компенсированной форме ($4,1 \pm 0,3\%$ и $25,7 \pm 1,6\%$), достигает наиболее значительного уровня. По нашему мнению, повышение концентрации ММП-9 на местном и системном уровнях при снижении компенсации эндокринопатии является высокоинформативным диагностическим признаком (маркером), адекватно отображающим сокращение числа продуктов дегградации коллагена, что свидетельствует об усилении интенсивности воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта при несостоятельности защитно-компенсаторных механизмов.

ТИМП-1 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-1) и ТИМП-2 (тканевой ингибитор металлопротеиназы-2) участвуют в регуляции ферментативной активности ММП, а также и их активации в условиях *in vivo*. При нормальном протекании физиологических процессов происходит поддержание равновесного состояния между активностью ММП

и их тканевых ингибиторов, а нарушение равновесия оказывает патогенное влияние на межклеточный матрикс, воздействуя, тем самым, на клеточные функции (адгезия, миграция, дифференцировка). Ингибирование синтеза (активности) ММП происходит путем стехиометрического связывания ТИМП с активными и латентными формами за счет блокады их автокаталитической активации. ТИМП, посредством замедления ангиогенеза, блокируют разрушение экстрацеллюлярного матрикса, тормозят развитие инвазий, опухолей, метастазов. В то же время инактивация тканевых ингибиторов возможна при воздействии следующих протеиназ: стромелизина-3, химотрипсина, трипсина, эластазы нейтрофилов. Выработка ТИМП-1 и ТИМП-2 регулируется гормонами, факторами роста и цитокинами. Необходимо отметить, что усиление антигенной нагрузки, приводящее к развитию воспалительной реакции и дегградации тканей пародонтального комплекса, является результатом разбалансировки (дисбаланса) между содержанием матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Структура тканевых ингибиторов идентична и представлена двумя доменами, которые закрепляются шестью дисульфидными связями. Функция одного домена заключается в блокировании (ингибировании), другого – в стимулировании клеточной пролиферации и связывании с про-желатиназами. На этапе процессинга ТИМП от молекулы пропептида происходит отщепление лидерной последовательности, включающей 29 аминокислотных остатка. Формирование комплекса (ММП + ТИМП) происходит при помощи нековалентных связей, причем фермент и ингибитор при диссоциации данного соединения высвобождаются в интактном виде. Структурной особенностью ТИМП-1, состоящего из 184 а.о., является клиновидная форма и два сегмента – Cys1-Thr-Cys-Val4 и Ser68-Val69. Длинный край ТИМП-1, включающий пять участков цепи, целиком блокирует активный центр ММП. Сегменты (звенья) доменов, соединенные дисульфидными связями, полностью блокируют Zn каталитического центра, при этом первый сегмент (Cys1) связывается с Zn активного центра, а второй сегмент (Thr2) внедряется в углубление ММП («карман»). На этапе ингибирования вначале происходит обратимое

соединение ТИМП-1 с С-концевой последовательностью ММП-1, а только потом образуется устойчивый комплекс. Структурной особенностью ТИМП-2 является наличие 12 остатков цистеина, образующих шесть дисульфидных связей (три в С- и три в N-концевых доменах), причем N-концевой домен отвечает за нековалентное, но устойчивое связывание с активными ММП в стехиометрическом соотношении 1:1. Индивидуальные свойства ТИМП-2 обусловлены взаимодействием С-концевого домена с гемопексин-подобным доменом про-ММП-2, которое необходимо для активации на клеточной поверхности про-ММП-2 активной ММП-14. Кроме ингибирования ММП, ТИМП-2, за счет прерывания активации EGF R, подавляет EGF-опосредованный митогенный сигнал. ТИМП-1 и ТИМП-2 входят в состав всех соединительных тканей, а важнейшими местами секреции ТИМП-1 являются костная ткань и яичники. Анализ полученных данных показал, что у больных детей с СД I типа в сыворотке крови и НРЖ происходит повышение уровня тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2), что является признаком аккумуляции внеклеточного коллагена и предрасполагающим фактором к прогрессированию воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта. Наиболее значительное повышение ТИМП-1 (сыворотка крови – $32,1 \pm 1,8\%$; НРЖ – $37,4 \pm 2,1\%$) и ТИМП-2 (сыворотка крови – $60,6 \pm 3,4\%$; НРЖ – $115,2 \pm 6,3\%$) зафиксировано при декомпенсированном СД I типа, что объективно отражает степень прогрессирования эндокринопатии и приводит к разрушению целостности морфологической структуры пародонта с нарушением его защитной, барьерной, трофической, пластической и амортизирующей функций. При снижении степени компенсации эндокринопатии у детей наиболее существенный прирост показателей ТИМП-2 в сыворотке крови и ротовой жидкости, в сравнении с ТИМП-1, обусловлен, с нашей позиции, следующими факторами:

- продукция ТИМП-1, участвующего в расщеплении нативного коллагена, превалирует у пациентов основной группы 1-й подгруппы в связи с тем, что у детей с компенсированным СД I типа отмечаются только обратимые воспалительные изменения в тканях пародонта (катаральный и гипертрофический гингивит);

Таблица 6. Величина соотношения (ММП / ТИМП) в сыворотке крови и НРЖ у пациентов исследуемых групп

Соотношение	Группа сравнения (здоровые дети)	Дети с СД I типа	
		Компенсированный СД I типа	Декомпенсированный СД I типа
Сыворотка крови			
ММП-1/ТИМП-1	0,053 (1:18,7)	0,053 (1:18,7)	0,056 (1:17,7)
ММП-2/ТИМП-1	1,44 (1,4:1)	1,34 (1,3:1)	1,17 (1,1:1)
ММП-8/ТИМП-1	0,057 (1:17,4)	0,063 (1:15,7)	0,129 (1:7,8)
ММП-9/ТИМП-1	2,021 (2,0:1)	1,950 (1,9:1)	1,812 (1,8:1)
ММП-1/ТИМП-2	0,074 (1:13,4)	0,071 (1:13,9)	0,064 (1:15,6)
ММП-2/ТИМП-2	1,987 (1,9:1)	1,808 (1,8:1)	1,332 (1,3:1)
ММП-8/ТИМП-2	0,079 (1:12,6)	0,085 (1:11,7)	0,146 (1:6,8)
ММП-9/ТИМП-2	2,793 (2,8:1)	2,618 (2,6:1)	2,061 (2,0:1)
Нестимулированная ротовая жидкость			
ММП-1/ТИМП-1	0,001 (1:904,8)	0,001 (1:904,1)	0,002 (1:450,0)
ММП-2/ТИМП-1	0,005 (1:196,4)	0,009 (1:101,6)	0,029 (1:33,8)
ММП-8/ТИМП-1	0,98 (1:1,1)	1,11 (1,1:1)	1,34 (1,3:1)
ММП-9/ТИМП-1	1,55 (1,5:1)	1,71 (1,7:1)	2,03 (2,0:1)
ММП-1/ТИМП-2	0,011 (1:92,2)	0,009 (1:110,7)	0,014 (1:71,8)
ММП-2/ТИМП-2	0,05 (1:19,9)	0,08 (1:12,4)	0,18 (1:5,4)
ММП-8/ТИМП-2	9,69 (9,7:1)	9,10 (9,1:1)	8,46 (8,5:1)
ММП-9/ТИМП-2	15,23 (15,2:1)	13,94 (13,9:1)	12,80 (12,8:1)

– экспрессия ТИМП-2, участвующего в расщеплении денатурированного коллагена, преобладает у пациентов основной группы 2-й подгруппы в связи с тем, что у детей с декомпенсированным СД I типа, наряду с обратимыми воспалительными изменениями, диагностируются и воспалительно-деструктивные поражения необратимого характера (хронический локализованный пародонтит легкой (средней) тяжести и хронический генерализованный пародонтит). Вероятно, наиболее выраженная реакция ТИМП-2 обусловлена содержанием высокомолекулярного коллагена и продуктов его деградации, а также продолжительностью и хроническим характером течения воспалительного процесса.

Величина соотношения (матриксные металлопротеиназы / тканевые ингибиторы) в сыворотке крови и НРЖ у пациентов исследуемых групп представлена в таблице 6.

При анализе соотношения количественных показателей матриксных металлопротеиназ, их тканевых ингибиторов в норме и при эндокринной патологии необходимо отметить, что в физиологических

условиях активные ММП в тканях отсутствуют, а уровень форм предшественников (про-ММП) – минимальный. При увеличении степени тяжести СД I типа (фазы декомпенсации углеводного обмена) выявлена разнонаправленная динамика: сыворотка крови – увеличение соотношения ММП-1/ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-2; уменьшение соотношения ММП-2/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, ММП-1/ТИМП-2, ММП-2/ТИМП-2, ММП-9/ТИМП-2; ротовая жидкость – увеличение соотношения ММП-1/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-1, ММП-9/ТИМП-1, ММП-1/ТИМП-2, ММП-2/ТИМП-2; уменьшение соотношения ММП-8/ТИМП-8, ММП-9/ТИМП-2. Дисбаланс равновесного состояния «ММП – ТИМП» приводит к активации системы протеолиза, что сопровождается нарушением белкового метаболизма соединительной ткани, усилением процессов резорбции и ремоделирования костной ткани, протеолитической деградацией коллагена I типа (главного фактора неконтролируемого разрушения межклеточного матрикса) с последующей дезорганизацией структуры пародонта.

У детей с компенсированным СД I типа активность тканевых ингибиторов и ММП, выполняющих ключевую роль в развитии и поддержании хронического воспаления, находится, преимущественно, на ранних стадиях: экспрессия (выработка); активация проферментов (форм предшественников); аккумуляция активных формы матриксинов. У пациентов 1-й подгруппы основной группы, в сравнении со здоровыми детьми, в сыворотке крови и ротовой жидкости изменение соотношений ММП/ТИМП, отражающее подавление активности зрелых форм ферментов тканевыми (эндогенными) ингибиторами путем непосредственного взаимодействия с их активными центрами, незначительное (табл. 6). Компенсаторная продукция ТИМП, достаточная для инактивации активных форм ММП, поддерживает ингибирование процесса протеолитической активности и препятствует деградации белков межклеточного матрикса у детей с компенсированной формой СД I типа.

У детей с декомпенсированным СД I типа в сыворотке крови и НРЖ выявлено значительное системное увеличение содержания (гиперпродукция) активных форм матриксинов и их тканевых ингибиторов. Существенная разница соотношений (ММП/ТИМП) в сыворотке крови и ротовой жидкости у пациентов 2-й подгруппы основной группы, в сравнении со здоровыми детьми, указывает на выраженный дисбаланс между продукцией металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (табл. 6). Избыточная или недостаточная экспрессия тканевых ингибиторов у детей с декомпенсированной формой СД I типа, в том числе и за счет блокады саливарными протеолитическими ферментами, не позволяет адекватно блокировать активные формы ММП. Аккумуляция белков экстраклеточного матрикса, свидетельствующая об активации процесса протеолиза и перенапряжении компенсаторно-регуляторных механизмов, подтверждает ключевое значение морфологических нарушений межклеточного матрикса в патогенезе воспалительно-деструктивных изменений тканей пародонта в стадии декомпенсации при СД I типа.

Выводы

1. У детей с диагнозом «СД I типа» состояние тканей пародонта в значительной степени определяется длительностью и степенью компен-

сации углеводного обмена и не зависит от гигиенического состояния полости рта. Характер поражения тканей пародонта у детей с продолжительностью эндокринопатии до пяти лет и компенсированным течением выражается появлением рецессии десны, а также хроническим катаральным и гипертрофическим гингивитом. При длительности эндокринопатии свыше пяти лет и декомпенсированном течении характер поражений тканей пародонта у детей с СД I типа изменяется в сторону необратимых воспалительно-деструктивных процессов – хронический локализованный пародонтит легкой (средней) степени тяжести и хронический генерализованный пародонтит. Комплекс данных клинических проявлений может применяться в качестве дополнительного диагностического признака при постановке основного диагноза.

2. У детей с СД I типа в условиях гипергликемии на стадии декомпенсации эндокринопатии выявлены нарушения регуляции синтеза матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2), что обусловлено расстройствами в многокомпонентной системе катаболизма межклеточного матрикса, сбоями в работе ее регуляторных механизмов при неспособности к адекватным фазовым изменениям.

3. Экспрессия матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и ротовой жидкости имеет значительную индивидуальную вариабельность, не только у здоровых детей, но и у детей с СД I типа.

4. Сбалансированность процессов синтеза матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с компенсированным СД I типа подтверждается отсутствием статистически значимых отличий в сравнении с аналогичными показателями здоровых детей.

5. В сыворотке крови и ротовой жидкости у детей с декомпенсированным СД I типа на фоне хронической гипергликемии и снижении продукции инсулина островковыми β -клетками поджелудочной железы отмечается существенное, статистически достоверное увеличение содержания матриксных металлопротеиназ (1,1–7,9 раз) и их тканевых ингибиторов (1,3–2,2 раза), по отношению к параметрам здоровых

детей, что указывает на активацию системы протеолиза.

6. У детей с диагнозом «СД I типа» при увеличении степени тяжести эндокринопатии в сыворотке крови и ротовой жидкости выявлен значительный прирост изучаемых параметров (ММП-1, ММП-2, ММП-8, ММП-9, ТИМП-1, ТИМП-2), имеющих корреляционную зависимость с прогрессирующим ухудшением состояния тканей пародонтального комплекса в направлении воспалительно-деструктивных изменений. Это связано с дисбалансом между синтезом (активностью) матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, провоцирующим нарушения процессов ремоделирования и структурной организации внеклеточного матрикса в тканях пародонта.

7. Индексные соотношения (сыворотка крови – ММП-8/ТИМП-1, ММП-8/ТИМП-2; ротовая жидкость – ММП-2/ТИМП-1, ММП-2/ТИМП-1) у детей с декомпенсированным СД I типа существенно превышают нормативные величины здоровых детей. Незначительные изменения индексных показателей в сторону увеличения могут рассматриваться в качестве ранних диагностических критериев (предикторов) воспалительного процесса при эндокринопатии на местном и системном уровне.

8. Содержание в сыворотке крови и ротовой жидкости ММП-8, ММП-9 адекватно отображает тяжесть воспалительно-деструктивных изменений в тканях пародонта у детей с СД I типа. Прирост активности саливарной и сывороточной ММП-9 является информативным, диагностически значимым маркером прогрессирования необратимых структурных изменений в тканях пародонтального комплекса при эндокринной патологии.

9. Увеличение интегральных индексных соотношений (ММП/ТИМП) в сыворотке крови и ротовой жидкости при снижении степени компенсации эндокринной патологии, указывающих на снижение рецепторного контроля тканевых ингибиторов, свидетельствует о прогрессировании процессов протеолитической деградации внеклеточного матрикса в тканях пародонтального комплекса. Модификация и совершенствование информативных интегральных индексных величин, как маркеров прогноза течения (исхода) эндокринных заболеваний и дифференциальной диагностики

Быкова и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2017. – 312 с.

Metabolicheskiye i mikrobiologicheskiye osobennosti biotopov polosti rta u detey s zubochelystnoy patologiyey: monografiya / D.A. Domenyuk, F.N. Gilmiyarova, N.I. Bykova i dr. – Stavropol: Izd-vo StGMU, 2017. – 312 s.

14. Микроэкология полости рта детей с врожденным несращением нёба: монография / Д.А. Доменюк, И.А. Базиков, М.Г. Гевандова и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 160 с.

Mikroekologiya polosti rta detey s vrozhdynnym nesrashcheniyem nyoba: monografiya / D.A. Domenyuk, I.A. Bazikov, M.G. Gevandova i dr. – Stavropol: Izd-vo StGMU, 2016. – 160 s.

15. Особенности морфогенеза челюстно-лицевой области в сменном прикусе: монография / Д.А. Доменюк, А.А. Коробкеев, Э.Г. Ведешина и др. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 124 с.

Osobennosti morfogeneza chelystno-litsevoy oblasti v smennom prikuse: monografiya / D.A. Domenyuk, A.A. Korobkeyev, E.G. Vedeshina i dr. – Stavropol: Izd-vo StGMU, 2016. – 124 s.

16. Персин Л. С., Елизарова В. М., Дьякова С. В. Стоматология детского возраста // Учебная литература для медицинских вузов. Изд. 5-е, перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 640 с.

Persin L. S., Elizarova V. M., Dyakova S. V. Stomatologiya detskogo vozrasta // Uchebnaya literatura dlya meditsinskikh vuzov. Izd. 5-e, pererab. i dop. – М.: Meditsina, 2006. – 640 s.

17. Справочник по детской стоматологии / под ред. А.С. Cameron, R.P. Widmer; пер. с англ. под ред. Т.Ф. Виноградовой, Н.В. Гинали, О.З. Топольницкого. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 288 с.

Spravochnik po detskoj stomatologii / pod red. A.C. Cameron, R.P. Widmer; per. s angl. pod red. T.F. Vinogradovoy, N.V. Ginali, O.Z. Topolnitskogo. – М.: MEDpress-inform, 2003. – 288 s.

18. Эндокринология и метаболизм. Т. 2 / пер. с англ. под ред. Ф. Флеминга, Дж.Д. Бакстера, А.Е. Бродуса, Л.А. Фромена. – М.: Медицина, 1985. – 416 с.

Endokrinologiya i metabolizm. T. 2. / per. s angl. pod red. F. Fleminga, Dzh.D. Bakstera, A.E. Brodusa, L.A. Fromena. – М.: Meditsina, 1985. – 416 s.

19. Alves C., Brandao M., Andion J., Menezes R. Oral health knowledge and habits in children with type 1 diabetes mellitus // Braz Dent J. 2009. Vol. 20. №41. P. 70-73.

20. Anderson S.S., Wu K., Nagase H. et al. Effect of matrix glycation on expression of type IV collagen, MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 by human mesangial cells // Cell Adhes Commun. 1996. №4. 2. P. 89-101.

21. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diab. Care. 2011. Vol. 34. Suppl. 1. P. S62-S69.

22. Brew K., Dinakarpandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function // Biochim. Biophys. Acta. 2000. Vol. 1477 (1-2). P. 267-283.

23. Chung A. W., Yang H. H., Sigrist M. K. et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 exacerbate arterial stiffening and angiogenesis in diabetes and chronic kidney disease. Cardiovasc Res. 2009. №84. 3. P. 494-504.

24. Chandna S., Bathla M., Madaan V., Kalra S. Diabetes Mellitus – a risk factor for periodontal disease // Internet J Family Prac. 2010. Vol. 9. №1.

25. Lalla E., Bin C., Shantanu L. et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. №2. P. 295-299.

26. Cooke D. W., Plotnick L. Type 1 diabetes mellitus in pediatrics // Pediatr Rev. 2008. Vol. 29 (11). P. 374-384.

27. Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C. Definition epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. 2009. 10 (Suppl. 12). P. 3-12.

28. Makela M., Salo T., Uitto V. J., Larjava H. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and TIMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status // J. Dent. Res. 1994. Vol. 73. №8. P. 1397-1406.

29. Nagase H., Woessner J. F. Matrix metalloproteinases // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. №31. P. 21491-21494.

30. Sorsa T., Tjaderhane L., Salo T. Matrix metalloproteinases in oral diseases // Oral. Dis. 2004. Vol. 10. №6. P. 311-318.

Поступила 05.09.2017

Координаты для связи с авторами:
355017, г. Ставрополь,
ул. Мира, д. 310



«Болезни пародонта» (пособие для пациентов)

Автор: А.Ю. Февралева

КНИЖНАЯ ПОЛКА

представляет брошюру в помощь врачу при работе с пациентом

(издание четвертое)

48 страниц,

более 50 фотографий.

Брошюра содержит страницу пациента, где размещаются график посещений, рекомендации и назначения врача. Врач наглядно может объяснить причины возникновения, профилактику и этапы лечения заболеваний пародонта.

**Издание максимально
повысит знания вашего пациента
о заболеваниях пародонта.**

ООО «Поли Медиа Пресс»

Заказ: +7 (495) 781-28-30, 956-93-70, +7 (499) 678-26-58, +7 (903) 969-07-25

E-mail: dostavka@stomgazeta.ru