

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

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

14

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 I

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.

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 metal-

loproteinases (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.

Сахарный диабет (СД) – клинический синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящий к нарушению обмена веществ, поражению сосудов, нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях (определение ВОЗ, 2007). В детском и подростковом возрасте СД I типа, практически во всех странах мира, является одной из наиболее сложных и социально значимых проблем современного здравоохранения и медицины. Драматизм СД I типа в популяции детей и подростков обусловлен клиническим полиморфизмом эндокринопатологии, выраженными нарушениями качества жизни, широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости, хроническим течением, устанавливающим кумулятивный характер заболевания в популяции, тяжелыми осложнениями, ранней инвалидизацией в наиболее активном жизненном периоде, снижением продолжительности жизни, повышением уровня летальности, целесообразностью совершенствования системы специализированной помощи. При недостаточной компенсации углеводного обмена у детского населения преждевременно нарушается половое и физическое развитие, что в дальнейшем приводит к нарушению репродуктивной функции и ограничивает трудоспособность больных с эндокринопатией. Важно отметить, что частота развития наиболее опасного осложнения СД – кетоацидоза не только вследствие нарушения тактики лечения, но и в дебюте патологии, остается крайне высокой [1, 3, 6, 10, 17, 26].

Данные Международной диабетической федерации (IDF) свидетельствуют, что за последние 15 лет число больных СД в России удвои-

лось и превысило два с половиной миллиона. Это послужило основанием для принятия международных нормативных актов (Сент-Винсентская декларация ВОЗ, 1989; Веймарская инициатива, 1997; Резолюция ООН, 2007), нацеленных на борьбу с СД. По состоянию на 2016 год, в России зарегистрировано более 18,7 тыс. детей и 10,8 тыс. подростков с данной эндокринной патологией, причем ежегодный прирост заболеваемости составляет: у детей дошкольного возраста – 5%, у подростков – 3%. Усредненные показатели распространенности аутоиммунного СД по России на 100 тыс. детского населения составляют 55-58 случаев, заболеваемости – 9-10 случаев, летальности – 0,04-0,08 случаев. Среди основных причин манифестации СД I типа у детей специалисты выделяют наличие эмоциональных стрессов, начало процессов социализации, увеличение контакта с инфекцией, наследственную отягощенность. Важно отметить, что окончательные причины запуска аутоиммунного процесса и селективного органоспецифического разрушения инсулинпродуцирующих β -клеток островков Лангерганса поджелудочной при данной патологии остаются до конца не выясненными [4].

Разработка и внедрение патогенетически обоснованных методов диагностики и лечения, базирующихся на исследовании молекулярных звеньев патоморфологических и патофизиологических состояний, являются одной из актуальных задач современной медицинской науки. По данным экспертов комиссии ВОЗ (2011), более 94% детей с СД I типа имеют заболевания тканей пародонта воспалительного, дегенеративно-дистрофического и опухолевого генеза. Этиологические и патогенетические особенности развития заболеваний пародонта

в детском возрасте обусловлены тем, что патологические изменения формируются в постоянно перестраивающихся, быстро растущих, морфологически и функционально неполноценных (незрелых) тканях пародонтального комплекса, не способных к адекватной реакции даже на малозначительные повреждающие (бактериальные, вирусные, травматические) факторы. Кроме того, пародонтопатии могут развиваться (прогрессировать) на фоне гомеостатических нарушений при расстройстве эндокринной и нейрогуморальной регуляции, а также при несогласованности (дисбалансе) между процессами роста и созревания элементов, входящих в структуру пародонтального комплекса [9, 16, 21, 25, 27].

Целесообразность планирования вопросов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у детского населения с позиций подхода к организму как к единому целому не вызывает сомнений [2, 5, 7, 11, 13-15].

Лежащее в основе патологических механизмов явление воспаления представляет собой сложную реакцию макроорганизма, которая развивается в ответ на повреждающее действие патогенных факторов. В ходе воспалительного процесса при наличии факторов риска (иммунологических, генетических, экологических), а также высокой вирулентности возбудителя, отмечается максимальная мобилизация иммунобиохимических реакций, сочетающаяся с необратимыми патоморфологическими изменениями в органах (тканях). Достоверно установлено, что наиболее существенным фактором, провоцирующим развитие воспалительной реакции в тканях пародонта, является усиленная микробная атака за счет аккумуляции в составе биопленки условно-патогенной и патогенной

микрофлоры при снижении неспецифических и специфических механизмов общей (местной) резистентности [8, 12, 19, 24].

Результаты, полученные российскими и зарубежными исследователями, свидетельствуют, что систему протеолиза, занимающую ключевое место в реализации большинства биохимических процессов, целесообразно рассматривать как особую форму биологического контроля. Протеиназы, как основные составляющие системы протеолиза, не только самостоятельно выполняют большинство функций, но и осуществляют контроль на субмолекулярном, молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях за большинством биологических процессов. В организме сбой в работе протеолитических механизмов проявляется следующими нарушениями: повреждение базовых защитных систем; неконтролируемое расщепление функционально значимых белков; образование (поддержание) патологических состояний, обусловленных усиленным ферментативным распадом белков (гиперпротеолизом), которые сочетаются со снижением активности и высвобождением внутриклеточных протеаз [18].

Матриксные металлопротеиназы (Matrix metalloproteinases, ММП) – внеклеточные цинксодержащие эндопептидазы (регуляторные и деградационные ферменты), имеющие способность к разрушению всех типов белков внеклеточного матрикса. Из-за функциональных возможностей и особенностей доменных структур ММП оказывают влияние на экстрацеллюлярный матрикс и его составляющие. К ММП и их ингибиторам, играющим важную роль в развитии хронического воспаления, ученые проявляют особый интерес с целью изучения особенностей течения и обоснования современных методов лечения патологии пародонта. В настоящий момент в семействе ММП насчитывается 25 изоформ. Цинксодержащие эндопептидазы в активном центре содержат ионы металлов (цинк), являющиеся интегральной частью ферментной структуры. Вместе с другими внеклеточными протеиназами, ММП в физиологических условиях играют ключевую роль в реализации следующих процессов: морфогенез (эмбриогенез); резорбция и ремоделирование тканей; пролиферация; расщепление мембранных рецепторов; воспале-

ние; метаболизм белков соединительной ткани; выброс апоптозных лигандов; миграция и дифференцировка клеток; нормальное развитие и функционирование белкового матрикса; онкогенная трансформация (сдерживании роста опухолевых клеток); ангиогенез; реализация иммунного ответа; коагуляция; деактивации и активации цитокинов и хемокинов [29].

При воспалительных заболеваниях ММП участвуют в деструкции (катаболизме, расщеплении) всех типов белков внеклеточного матрикса. В семействе ММП, по результатам исследований субстратной специфичности и структурной организации, выделены четыре подсемейства: коллагеназы – ММП-1 (интестинальная коллагеназа), ММП-8 (нейтрофильная коллагеназа), ММП-13 (коллагеназа-3); стромелиезины – ММП-3 (стромилезин-1), ММП-10 (стромилезин-2), ММП-11 (стромилезин-3); желатиназы – ММП-2 (желатиназа А, коллагеназа IV типа), ММП-9 (желатиназа В); мембрано-связанные ММП – ММП-14 (MT1-MMP), ММП-15 (MT2-MMP), ММП-16 (MT3-MMP), ММП-17 (MT4-MMP), ММП-24 (MT5-MMP), ММП-25 (MT6-MMP). ММП функционируют при нейтральном pH, секретируются фибробластами, нейтрофилами, макрофагами, эпителиоцитами, гладкомышечными клетками эндотелия сосудов, остеобластами во внеклеточном пространстве в неактивной форме в виде проферментов и активируются каскадом установленных биохимических реакций (cysteine switch). Регуляция цитологической активности ММП осуществляется на различных уровнях, включая активацию белка, транскрипцию и взаимодействие со специфическими эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП). Среди ТИМП установлено четыре основных вида, причем ТИМП-1 относится к универсальному ингибитору ММП. Активность ММП у здоровых людей минимальная, а экспрессии (повышению уровня активности) способствуют факторы роста (эпидермальный, трансформирующий, фактор роста тромбоцитов) и провоспалительные цитокины (ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6). Наоборот, гепарин и ИЛ-4 потенцируют снижение уровня активности ММП, причем исход модуляции уровня активности ММП будет определяться видом ткани и изоформы ММП [20, 22, 23, 28, 30].

Скорость метаболизма коллагена, относящегося к постоянно обновляющимся белкам, определяется двумя антагонизирующими процессами – биосинтеза и биодеградацией. Результаты современных исследований, базирующиеся на применении молекулярных и клеточных методологий, указывают на взаимосвязь между уровнем ММП, ТИМП и потерей коллагена, как маркера функциональной активности остеобластов и воспалительной деструкции костной ткани пародонта. Мониторинг содержания коллагена по уровню ММП и их тканевых ингибиторов у детей с СД I типа позволит детализировать ранние диагностические критерии эндокринопатии, установить ММП, обладающие прогностической значимостью, объективно оценить выраженность дисбаланса между активностью ММП и ТИМП в проекции на пародонтологический статус больных. Это облегчит идентификацию пациентов с высоким риском развития заболеваний пародонта, позволит спрогнозировать характер течения пародонтопатии, а также определить объем лечебных мероприятий, направленных на профилактику осложнений и улучшение стоматологического здоровья в детском возрасте.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить корреляционную зависимость между экспрессией матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов и состоянием пародонтологического статуса у детей с сахарным диабетом I типа в различные фазы компенсации эндокринной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования с участием детей соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., ст. 24 Конституции РФ, «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 и этическим стандартам Комитета по экспериментам, стандартам проведения клинических исследований (ГОСТ Р 52379-2005). Клинические и лабораторно-диагностические исследования

129 детей второго периода детства, проведенные после получения информированного согласия родителей (опекунов), осуществлялись на базе кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета и кафедры медицинской биохимии, клинической лабораторной диагностики и фармации Института живых систем Северо-Кавказского Федерального университета. Согласно возрастной периодизации постнатального онтогенеза (индивидуального развития человека), принятой на VII Всесоюзной научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (Москва, 1965 г.), вторым периодом детства для мальчиков является возраст 8-12 лет, для девочек – 8-11 лет. Согласно периодам развития ребенка после рождения (схема А.Ф. Тура, 1955), данная возрастная категория относится к III периоду функционального становления зубочелюстно-лицевой системы – сменному прикусу (V период по схеме А.Ф. Тура). Объективизация пародонтологического статуса у детей в сменном прикусе проводилась с учетом номенклатуры и классификации патологии пародонта, которые приняты на заседании Президиума пародонтологической секции Стоматологической ассоциации России (2001) на основе МКБ-10 (ВОЗ, 1997), с использованием рентгенологических критериев оценки тяжести заболевания по Рабухиной Н. А., Аржанцеву А. П. (2003). Оценка гигиенического состояния полости рта у пациентов исследуемых групп складывалась из показателей пародонтального индекса гигиены полости рта Грина-Вермилльона (Oral Hygiene Index-Simplified, OHI-S, Green-Vermillion, 1964) и гигиенического индекса (ГИ, Ю.А. Федоров, В.В. Володкина, 1976). Клиническая оценка состояния тканей пародонтального комплекса суммировалась из следующих величин: пародонтальный индекс Рассел (PI Russel, 1956); папиллярно-маргинально-альвеолярный пародонтальный индекс (PMA, Schour, Massler, 1948) в модификации Парма (С. Parma, 1960); пародонтальный индекс зубного налета Силнесс-Лоэ (ИЗН J. Silness, H. Loe; 1964); пародонтальный индекс кровоточивости десневой борозды (SBI Muhlemann и Son, 1971) в модификации Cowell (1975); проба Шиллера-Писарева и йодное число Свракова (Д. Свраков, Ю. Пи-

Таблица 1. Критерии компенсации углеводного обмена при сахарном диабете I типа

HbA1c, (%)		6,0–7,0	7,1–7,5	>7,5
Самоконтроль глюкозы в капиллярной крови, ммоль/л (мг%)	Гликемия натощак	5,0–6,0	6,1–6,5	> 6,5
		(90–109)	(110–120)	(> 120)
	Постприандиальная гликемия (2 ч после еды)	7,5–8,0	8,1–9,0	> 9,0
		(136–144)	(145–160)	(> 160)
	Гликемия перед сном	6,0–7,0	7,1–7,5	> 7,5
		(110–126)	(127–135)	(> 135)

сарев, 1963); коммунальный индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта (Community Periodontal Index of treatment Needs, CPITN, ВОЗ, 1989). В качестве индикаторов зубного налета использован 2% р-р метиленового синего и 5% р-р эритрозина розового.

Кроме медицинской карты стоматологического больного (форма №043/у) на каждого ребенка заполнялась электронная пародонтологическая карта, содержащая сведения о состоянии пародонта при обследовании автоматизированной системой Florida probe (Florida Probe Corporation, США). Для определения интенсивности воспалительной патологии пародонта проводилась ортопантомография панорамным рентгеновским аппаратом ORTHOPHOS XG 5 DS (Sirona, Германия). Обследованные дети были разделены на две группы. Группу сравнения составили 38 «здоровых – I группа здоровья» и «практически здоровых – II группа здоровья» детей (Ю.Е. Вельтищев, 1994). Диагноз пациентам группы сравнения поставлен по результатам заключения врача-педиатра. Основную группу (91 человек) составили дети с диагнозом «СД I типа», проходящие лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ СК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя в период с 2010-го по 2017 год. В зависимости от фазы компенсации

эндокринной патологии, пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 43 человека (47,3%) с диагнозом «СД I типа» в фазе компенсации, вторую подгруппу – 48 человек (52,7%) с диагнозом «СД I типа» в фазе декомпенсации. По данным клинической истории болезни, детей основной группы у 26 человек (28,6%) длительность заболевания составляет до 1 года; у 44 человек (48,3%) – от 1 года до 5 лет; у 21 человека (23,1%) – свыше 5 лет. Важно отметить, что в категории с давностью эндокринной патологии до 1 года преобладают дети с декомпенсированной формой СД I типа (19 человек – 73,1%), а компенсированная форма установлена у 7 детей (26,9%). Деление по степени компенсации эндокринопатии пациентов основной группы на подгруппы опиралось на критерии компенсации углеводного обмена (Дедов И. И., 2007). Параметры уровня гликемии регистрировались из клинической истории болезни ребенка (табл. 1).

Диагноз «СД I типа» детям исследуемых групп установлен по результатам лабораторных исследований (общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови с определением уровня гликированного гемоглобина) и клинического обследования врачом-эндокринологом, в соответствии с клинико-лабораторными критериями ВОЗ

Рис. 1. Замороженная нестимулированная ротовая жидкость

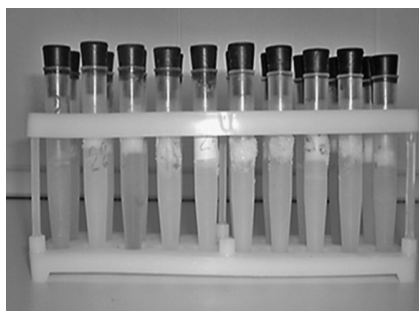


Рис. 2. Центрифугирование биологических материалов



(1999), в условиях ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя.

Материалом для исследования ММП и их тканевых ингибиторов являлись сыворотка крови и нестимулированная ротовая жидкость (НРЖ). Забор крови из локтевой вены проводился с помощью вакуумной системы (венепункция) в соответствии с общеустановленным алгоритмом забора крови из вены утром после 12-часового голодания (натошак). Забор НРЖ также проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов) натошак, до чистки зубов, после предварительного полоскания полости рта дистиллированной водой ($t = 20-24^{\circ}$). У каждого ребенка забор НРЖ осуществлялся в течение 5-15 минут путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку по достижению $V = 2$ мл. Собранная НРЖ была разлита на аликвоты по 200-250 мкл в пластиковые пробирки и хранилась в замороженном состоянии при $t = -76^{\circ}\text{C}$ до начала исследования (рис. 1).

Далее аликвоты НРЖ размораживались и центрифугировались при 5000 об./мин. в течение двух минут на высокоскоростной настольной лабораторной микроцентрифуге «SIGMA 1-14K» (Германия).

Уровень ММП их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и в супернатанте (надосадочной жидкости) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с требованиями фирм-производителей. Принцип ИФА: количественное определение изучаемых антигенов в исследуемом субстрате при их послойном связывании со специфическими моноклональными антителами, фиксированными на поверхности лунок микропланшет. В работе были использованы следующие стандартные наборы: для ММП-1 – RayBio® Human Fas ELISA; для ММП-2 – «Human/Mouse/Rat ММП-2 (total)» («Quantikine», Research & Diagnostics Systems, Inc., США); для ММП-8 – «Human ММП-8 (total)» («Quantikine», Research & Diagnostics Systems, Inc., США); для ММП-9 – «Human ММП-9» («Quantikine», Research & Diagnostics Systems, Inc., США); для ТИМП-1 – «Human ТИМП-1» («Quantikine», Research & Diagnostics Systems, Inc., США); для ТИМП-2 – «Human ТИМП-2» («Quantikine», Research & Diagnostics Systems, Inc., США). Применяемые в работе стандартные наборы реактивов являются классическими тест-системами «сэндвич-варианта» для прямого иммуноферментного

Рис. 3. Стандартные наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа



определения ММП их тканевых ингибиторов (рис. 3).

Этапы исследования. Исследуемые образцы сыворотки крови и НРЖ перед внесением в лунки микропланшет были разведены буферными растворами, входящими в состав стандартных наборов. Начальная фаза реакции включает в себя связывание исследуемого белка в биологическом субстрате с адсорбированными на поверхности лунок микропланшет специфическими антителами. Параллельно с изучаемыми пробами сыворотки крови и НРЖ в плашку внесено восемь калибровочных стандартов. Вслед за двухчасовой инкубацией при $t = 20-24^{\circ}$ и четырехкратной отмывкой лунок моющими растворами, было добавлено конъюгированное с пероксидазой хрена второе специфическое антитело, осуществляющее цветную реакцию для выявления определенного маркера. Далее проводилась повторная инкубация и отмывка плашек с последующим добавлением стабилизированного тетраметилбензидина с H_2O_2 (хромогенного реагента). Инкубация проб проводилась в темноте в течение времени, указанного в инструкции фирмы-производителя. Остановка реакции достигалась путем добавления 2N H_2SO_4 (стоп-реагента). Измерение оптической плотности проводили на автоматическом универсальном микропланшетном ридере Sunrise (Tecan, Австрия) при $\lambda = 450$ нм с коррекцией при $\lambda = 540$ нм, с последующей обработкой данных специализированным программным обеспечением Magellan™. Расчет измерений проводился по формуле:

$$Y = a + bX + cX^2$$

где Y – оптическая плотность; X – уровень ММП и тканевых ингибиторов.

Статистическая обработка материала проведена с использованием методов параметрической статистики (Г.Ф. Лакин, 1990) и пакета статистического анализа Microsoft Excel и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США), Med Calc (версия

9.3.5.0). Характер распределения выборки устанавливали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнение групп с нормальным распределением количественных признаков оценивалось согласно t -критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Исследование взаимосвязи показателей активности ММП и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и НРЖ, а также индексной оценки состояния пародонта проводилось с использованием параметрического корреляционного анализа Пирсона для нормально распределенных количественных признаков. Сравнение количественных признаков в попарно не связанных группах проводилось с использованием U -критерия Манна-Уитни. Критерий Вилкоксона применяли при анализе результатов в двух связанных группах. Групповые различия считали статистически значимыми при вероятности безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$), то есть вероятность ошибочного суждения составляла менее 5%.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М., Кремская В. М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: руководство. – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
Balabolkin M. I., Klebanova E. M., Kremiskaya V. M. Differentsialnaya diagnostika i lecheniye endokrinnykh zabolevaniy: rukovodstvo. – M.: Meditsina, 2002. – 752 s.
2. Безруких М. М., Сонькин В. Д., Фарбер Д. А. Возрастная физиология (физиология развития ребенка). – М.: Academia. – 2003. – 416 с.
Bezrukih M. M., Sonkin V. D., Farber D. A. Vozrastnaya fiziologiya (fiziologiya razvitiya rebenka). – M.: Academia. – 2003. – 416 s.
3. Давыдов Б. Н., Доменюк Д. А., Гильмиева Ф. Н. и др. Оптимизация диагностики сахарного диабета I типа у детей по результатам цитоморфологических исследований буккального эпителия и процессов окислительного стресса в ротовой полости // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т. XVI. №3 (62). С. 9–18.
Davydov B. N., Domenyuk D. A., Gil'miyarova F. N. i dr. Optimizatsiya diagnostiki saharnogo diabeta I tipa u detey po rezul'tatam citomorfologicheskikh issledovaniy bukkal'nogo ehpiteliya i

processov okislitel'nogo stressa v rotovoy polosti // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2017. T. XVI. №3 (62). S. 9-18.

4. Дедов И. И., Кураев Т. К., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.

Dedov I. I., Kurayev T. K., Peterkova V. A. Sakharny diabet u detey i podrostkov: rukovodstvo. 2-e izd. – M.: GEOTAR-Media, 2013. – 272 s.

5. Доменюк Д. А., Ведешина Э. Г., Дмитриенко С. В. и др. Влияние зубочелюстных аномалий на элементный состав и уровень резистентности смешанной слюны у детей и подростков // Стоматология детского возраста и профилактика. 2015. Т. XIV. №2 (53). С. 19-25.

Domenyuk D. A., Vedeshina E. G., Dmitriyenko S. V. i dr. Vliyaniye zubochelystnykh anomaly na elementnyy sostav i uroven rezistentnosti smeshannoy slyny u detey i podrostkov // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2015. T. XIV. №2 (53). S. 19-25.

6. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиyarova Ф. Н. и др. Влияние тяжести течения сахарного диабета I типа у детей на стоматологический статус и иммунологические, биохимические показатели сыворотки крови и ротовой жидкости. Часть I // Пародонтология. 2017. Т. XXII. №2 (83). С. 53-60.

Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. i dr. Vliyaniye tyazhesti techeniya saharnogo diabeta I tipa u detey na stomatologicheskiy status i immunologicheskie, biokhimicheskie pokazateli syvorotki krovi i rotovoy zhidkosti. Chast I // Parodontologiya. 2017. T. XXII. №2 (83). S. 53-60.

7. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиyarova Ф. Н. и др. Диагностическое и прогностическое значение кристаллических структур ротовой жидкости у детей с аномалиями окклюзии // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т. XVI. №2 (61). С. 9-16.

Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. i dr. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie kristallicheskiy struktur rotovoy zhidkosti u detey s anomaliami okklyuzii // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2017. T. XVI. №2 (61). S. 9-16.

8. Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Зеленский В. А. и др. Использование метода полимеразно-цепной реакции для идентификации маркерных пародонтопатогенов при оценке выраженности зубочелюстных аномалий у детского населения // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. №3 (50). С. 26-33.

Domenyuk D. A., Karsliyeva A. G., Zelenskiy V. A. i dr. Ispolzovaniye metoda polimerazno-tsepnoy reaktsii dlya identifikatsii markernykh parodontopatoginov pri otsenke vyrazhennosti zubochelystnykh anomaly u detskogo naseleniya // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №3 (50). S. 26-33.

9. Доменюк Д. А., Гильмиyarova Ф. Н., Ведешина Э. Г. и др. Использование низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении генерализованного катарального гингивита у женщин // Пародонтология. 2017. Т. XXII. №1 (82). С. 45-51.

Domenyuk D. A., Gilmiyarova F. N., Vedeshina E. G. i dr. Ispolzovaniye nizkointensivnoy lazernoy terapii v kompleksnom lechenii generalizovannogo kataralnogo gingivita u zhenshchin // Parodontologiya. 2017. T. XXII. №1 (82). S. 45-51.

10. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиyarova Ф. Н. и др. Особенности цитокинового профиля ротовой жидкости у детей с сахарным диабетом I типа на различных стадиях компенсации заболевания // Стоматология детского возраста и профилактика. 2017. Т. XVI. №1 (60). С. 68-76.

Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. i dr. Osobennosti tsitokinovogo profilya rotovoy zhidkosti u detey s sakharnym diabetom I tipa na razlichnykh stadiyakh kompensatsii zabolevaniya // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2017. T. XVI. №1 (60). S. 68-76.

11. Доменюк Д. А., Карслиева А. Г., Зеленский В. А. и др. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы (часть I) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. №3 (50). С. 40-47.

Domenyuk D. A., Karsliyeva A. G., Zelenskiy V. A. i dr. Sistemnyy analiz faktorov riska vozniknoveniya i razvitiya kariesa u detey s anomaliami zubochelystnoy sistemy (chast I) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №3 (50). S. 40-47.

12. Доменюк Д. А., Давыдов Б. Н., Гильмиyarova Ф. Н. и др. Системный анализ факторов риска возникновения и развития кариеса у детей с аномалиями зубочелюстной системы (часть II) // Стоматология детского возраста и профилактика. 2014. Т. XIII. №4 (51). С. 51-60.

Domenyuk D. A., Davydov B. N., Gilmiyarova F. N. i dr. Sistemnyy analiz faktorov riska vozniknoveniya i razvitiya kariesa u detey s anomaliami zubochelystnoy sistemy (chast II) // Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2014. T. XIII. №4 (51). S. 51-60.

13. Метаболические и микробиологические особенности биотопов полости рта у детей с зубочелюстной патологией: монография / Д.А. Доменюк, Ф.Н. Гильмиyarova, Н.И. 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 chelyustno-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 meditsinskiykh vuzov. Izd. 5-e, pererab. i dop. – M.: 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.S. Cameron, R.P. Widmer; per. s angl. pod red. T.F. Vinogradovoy, N.V. Ginali, O.Z. Topolnitskogo. – M.: 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 metabolismm. T. 2. / per. s angl. pod red. F. Fleminga, Dzh.D. Bakstera, A.E. Brodusa, L.A. Fromena. – M.: 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**