

Взаимосвязь изменений уровней матриксных металлопротеиназ - 8 и - 9 с аллергией на зубопротезные материалы

И.Ю. Карпук

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Interrelation of changes of levels matriksny metalproteinases - 8 and - 9 with the allergy to dentoprosthetic materials

I.Yu. Karpuk

Vitebsk State Medical University

Аннотация

Представлены результаты сравнительного иммуноферментного исследования содержания матриксных металлопротеиназ (ММП)-8 и -9 в ротовой жидкости людей с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов.

Система протеолиза, включающая в себя семейство матриксных металлопротеиназ, характеризуется увеличением активности ММП-8 и -9 в слюне пациентов с непереносимостью зубопротезных материалов соответственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл).

Выявлено, что ММП-8 и -9 в ротовой жидкости может служить маркером аллергии на зубопротезные материалы на что указывает корреляционный анализ полученных данных между результатами РАПЛ и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявивший следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ ($ZnCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,76$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,8$; $p=0,001$); 2) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CrCl_3$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,49$; $p=0,0019$) и ММП-9 ($R=0,34$; $p=0,04$); 3) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($NiCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,52$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,57$; $p=0,001$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CoCl_2$ 0,005%) и уровнями ММП-8 ($R=0,53$; $p=0,005$) и ММП-9 ($R=0,36$; $p=0,02$).

Выполненные исследования актуально для дальнейшей разработки экспресс-методов выявления пациентов с высоким риском возникновения аллергии на зубопротезные материалы.

Ключевые слова

Ротовая жидкость, аллергия, матриксные металлопротеиназы

Summary

Results of comparative immunoferramental research of the contents the matriksnykh metalproteinases (MMP)-8 and-9 in oral liquid of people with various constructional materials of restorations of teeth and tooth alignments are presented.

The system of a proteoliz including family the matriksnykh of metalproteinases is characterized by increase in activity of MMP-8 and-9 in a saliva of patients with intolerance of dentoprosthetic materials respectively 33,3 mg/ml and 37,3 mg/ml (in control group – 9 mg/ml and 14 mg/ml).

It is revealed that MMP-8 and-9 can serve in oral liquid as a marker of an allergy to dentoprosthetic materials on what specifies the correlation analysis of the obtained data between results of RAPL and the MMP-8 and MMP-9 levels of vyavshiya the following dependences: 1) direct strong correlation of RAPL ($ZnCl_2$ 0,01%) and MMP-8 levels ($R=0,76$; $p=0,001$) and MMP-9 ($R=0,8$; $p=0,001$); 2) direct moderate correlation of RAPL ($CrCl_3$ 0,01%) and MMP-8 levels ($R=0,49$; $p=0,0019$) and MMP-9 ($R=0,34$; $p=0,04$); 3) direct moderate correlation of RAPL ($NiCl_2$ 0,01%) and MMP-8 levels ($R=0,52$; $p=0,001$) and MMP-9 ($R=0,57$; $p=0,001$); 4) direct moderate correlation of RAPL ($CoCl_2$ 0,005%) and MMP-8 levels ($R=0,53$; $p=0,005$) and MMP-9 ($R=0,36$; $p=0,02$).

Executed researches it is actual for further development of express methods of identification of patients with high risk of developing of an allergy to dentoprosthetic materials.

Keywords

Oral liquid, allergy, matriks metalproteinases

Комплексное и комбинированное воздействие вредных факторов окружающей среды и зубопротезных материалов, приводит к возникновению и развитию их непереносимости различного генеза. Состав и структурное состояние металлических сплавов, являются определяющими свойствами оказывающие влияния на организм человека [1, 2].

Катионы металлов, выделяемые из сплавов, могут оказывать неблагоприятное воздействие на организм в целом, что проявляется в виде субъективных и объективных признаков [3,4].

В настоящее время не теряют своей актуальности исследования по изучению механизмов развития аллергии на зубопротезные материалы (АЗМ), изысканию возможностей для ранней диагностики и представлению новых подходов к лечению данной патологии.

Современный уровень развития аллергологии и стоматологии определяет необходимость поиска диагностических критериев, позволяющих достоверно выявить пациентов с высоким риском развития НЗМ, прогнозировать вероятность ее возникновения.

Диагностика аллергии на зубопротезные материалы, традиционно, основана на данных клинического (постановка аппликационных проб) и лабораторного (оценка состояния альвеолярной кости) обследования, которые позволяют оценить степень тяжести уже развившейся патологии. Слизистая оболочка полости рта у пациентов с АЗМ подвержена широкому спектру деструктивных воздействий, способных вызывать схожие клинические проявления и симптомы, что и определяет необходимость поиска дополнительных диагностических критериев, которые позволят получить информацию о конкретных причинных биомаркерах в возникновении АЗМ.

Особого внимания заслуживает исследование ротовой жидкости, как основной биологической среды. Деструкция тканей рта происходит вследствие деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Важную роль в этом процессе играют матриксные металлопротеиназы (ММП).

Семейство ММП рассматривается в качестве одних из основных действующих ферментов системы протеолиза, участвующих в различных патогенетических вариантах воспаления, сердечнососудистых заболеваниях, инфекционных, аутоиммунных и аллергических реакций, злокачественной трансформации клеток [5-9].

ММП, благодаря специфике доменных структур и особенностям функциональных возмож-

ностей, воздействуют непосредственно на экстрацеллюлярный матрикс (ЕСМ) и его составляющие [10,11]. Наши знания относительно роли ММП в механизме действия и степени их участия в процессах развития НЗМ в значительной степени остаются малоизученными [12,13].

Несмотря на внедрение в клиническую практику широкого спектра методов диагностики аллергии на ЗМ, соответствующих тем или иным звеньям патогенеза, важной и нерешенной проблемой остается поиск лабораторных маркеров, сопровождающих воспалительно-деструктивные изменения в тканях при АЗМ. Современный уровень развития лабораторной диагностики дает основание для формирования нового научного и перспективного диагностического направления – оценке активности системы протеолиза.

Хотя протеиназы являются известной группой ферментов, их биологические функции, механизм действия и клинко-диагностическое значение практически не изучены. До настоящего времени не исследована роль семейства ММП и их ингибиторов при различных патогенетических вариантах АЗМ, не определена их связь с аллергией на ЗМ. Однако показано, что наличие у пациентов в полости рта ортопедических конструкций из хромокобальтового или хромоникелевого сплавов ведет к увеличению содержания ММП-2 в ротовой жидкости [4]. Изучение новых звеньев патогенеза позволит установить особенности течения протеолитических процессов при различных патогенетических вариантах воспаления, и послужит важным этапом диагностики, как с научной, так и практической точки зрения.

Цель работы - изучение роли системы металлопротеиназ в патогенезе АЗМ для расширения представления о патогенетических механизмах ее формирования с целью разработки биохимических критериев оценки риска развития АЗМ.

Определение IgE-антител к металлам

Для выявления IgE-антител к ионам металлов мы использовали стандартную иммуноферментную тест-систему фирмы EUROIMMUN (Германия).

В качестве аллергенов были использованы аллергодиски с Ni-HSA, Cr-HSA, Co-HSA, Zn-HSA.

Кровь забирали из вены в пробирку и получали сыворотку. Сыворотку хранили в течение 2-3 дней при температуре 2-8°C. Специфические IgE-антитела, присутствующие в сыворотке па-

циента с аллергией на металлы, при внесении сыворотки в планшету и инкубации 1 час при 37°C присоединялись к ионам металлов (аллергенам), ковалентно связанным с целлюлозными дисками. Неспецифические IgE удаляли при промывке. Фермент-меченые анти- IgE добавляли в систему и инкубировали 1 час при 37°C, после чего образовывался комплекс аллерген-IgE-анти-IgE-щелочная фосфатаза. После последующей промывки добавляли хромогенный субстрат (раствор п-нитрофенилфосфата – p-NPP), что приводило к развитию желтой окраски реакционной смеси, интенсивность которой измеряли фотометрически (405 нм).

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов и исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты ИФА выражали в условных единицах (EU, Elisa Units):

Положительной реакцию считали: при визуальной оценке результатов: окраска опытной пробы была более желтая, чем пробы отрицательного контроля, и легко различима. По окрашенной шкале – оценка от «+» до «++++». В других случаях реакцию трактовали как сомнительную; при фотометрической оценке результатов: оптическая плотность опытной пробы превышала оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем вдвое, и она не менее 0,600. При превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза, а также в других случаях результат считали сомнительным [14].

Определение сенсibilизации лейкоцитов осуществляли с использованием РАПЛ, а IgE зависимой аллергии с использованием нРДТК.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами были сформированы группы пациентов с непереносимостью металлических изделий, с резкоположительными, сильноположительными и положительными реакциями по результатам АП, к солям NiCl₂ (n=40), CrCl₃ (n=40), CoCl₂ (n=40), ZnCl₂ (n=40). Контрольную группу составили 20 практически здоровых человек сопоставимых по полу и возрасту с пациентами исследуемой группы.

Определение MMP-8 и 9

В качестве материала для исследований использовалась ротовая жидкость. Содержание в слюне матричных металлопротеиназ, нейтро-

фильной эластазы, ингибитора металлопротеиназ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «RsD Systems» (США) с оценкой результатов на вертикальном фотометре «Multiscan» с последующей обработкой результатов компьютерной программой «Genesis».

Для статистической обработки результатов исследования использована прикладная программа Statistica 6.0.

Результаты исследования

Результаты выявления сенсibilизации к Ni²⁺, Cr³⁺, Co²⁺ и Zn²⁺ in vitro

Результаты диагностики аллергии к Ni²⁺ in vitro

В опытную группу (n=40) были включены 10 (25%) пациентов с резкоположительными и 30 (75%) с сильноположительными реакциями к NiCl₂ по данным АП.

По спектру положительных результатов к Ni-HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 24 (60%) пациентов в ИФА, к раствору соли NiCl₂ в РДТК – у 22 (55%), а РАПЛ была положительна у 32 (80%) пациентов (таблица 1).

При обследовании сывороток крови пациентов контрольной группы IgE-антитела к Ni-HSA выявлены не были; к раствору соли NiCl₂ в РДТК у 2 (5%) пациентов; сенсibilизация лейкоцитов к раствору соли NiCl₂ по РАПЛ установлена у 2 (5%) пациентов (таблица 2).

Результаты диагностики аллергии к Cr³⁺ in vitro

В группу с непереносимостью хрома вошли 12 (30%) пациентов с резкоположительными и 28 (70%) пациентов сильноположительными реакциями к раствору соли CrCl₃ по данным АП.

По спектру положительных результатов к Cr-HSA в опытной группе IgE-антитела встречались у 28 (70%) пациентов по ИФА и у 16 (40%) к раствору соли NiCl₂ по РДТК, а РАПЛ была положительна у 34 (85%) пациентов (таблица 3).

У пациентов контрольной группы обнаружены IgE-антитела к Cr-HSA методом ИФА у 2 (5%) пациентов; сенсibilизация к раствору солей CrCl₃ в РДТК и по РАПЛ обнаружена у 2 (5%) пациентов (таблица 4).

Результаты диагностики аллергии к Co²⁺ in vitro

В группу пациентов с непереносимостью кобальта вошли ранее обследованные 14 (35%) пациентов с резкоположительными, 16 (40%)

пациентов с сильноположительными и 10 (25%) пациентов с положительными реакциями к раствору соли CoCl_2 по данным АП.

Методом ИФА IgE-антитела к Co-HSA выявлены у 22 (55%) пациентов, с помощью РДТК сенсibilизация к раствору соли CoCl_2 обнаружена у 28 (70%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 36 (90%) пациентов (таблица 5).

В контрольной группе пациентов (n=40) IgE-антитела к Co-HSA методом ИФА выявлены не

были; к раствору соли CoCl_2 по РДТК сенсibilизация отмечена у 4 (10%) пациентов; по РАПЛ сенсibilизация лейкоцитов к раствору соли CoCl_2 выявлена у 2 (5%) пациентов (таблица 6).

Результаты диагностики аллергии к Zn^{2+} in vitro

С использованием РДТК сенсibilизация к раствору соли ZnCl_2 обнаружена у 22(55%) пациентов, а РАПЛ была положительна у 30 (75%) пациентов (таблица 7).

Таблица 1. Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Ni^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	24 (60%)	16 (40%)
РДТК	22 (55%)	18 (45%)
РАПЛ	32 (80 %)	8 (20%)

Таблица 2. Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Ni^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	0	40(100%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

Таблица 3. Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Cr^{3+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	28 (70%)	12 (30%)
РДТК	16 (40%)	22 (60%)
РАПЛ	34 (85%)	6 (15%)

Таблица 4. Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Cr^{3+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	2 (5%)	38 (95%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

Таблица 5. Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к Co^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	22 (55%)	18 (45%)
РДТК	28 (70%)	12 (30%)
РАПЛ	36 (90%)	4 (10%)

По РАПЛ и РДТК положительными были 10 (25%) пациентов; по РАПЛ положительными и отрицательными по РДТК были 20 (50%) пациентов; по РАПЛ отрицательными и положительными по РДТК были 6 (15%) пациентов и 2 (5%) пациентов с отрицательными реакциями по РАПЛ и РДТК (таблица 8).

В контрольной группе по РДТК и по РАПЛ сенсibilизация к раствору соли $ZnCl_2$ выявлена у 2 (5%) пациентов (таблица 9).

Методом ИФА IgE-антитела к Zn-HSA были выявлены у 2(5%) пациентов, а в контрольной группе пациентов IgE-антитела выявлены не были.

Результаты исследования слюны от пациентов с АЗМ на наличие матричных металлопротеиназ 8 и 9 (ММП-8 и 9)

Деструкция тканей поддерживающего аппарата зуба происходит вследствие деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и приводит к необратимой потере соединительной ткани периодонта и альвеолярной кости.

По данным ряда авторов [18-22] важную роль в данном патологическом процессе играют матричные металлопротеиназы (ММП). ММП – цинкзависимые эндопептидазы, выделяемые, в основном, полиморфноядерными лейкоцитами в активной фазе периодонтита и ответственные за деградацию матрикса [23].

Описано более 20 членов семейства ММП. В биопсиях пораженных тканей периодонта обнаружены ММП – 1, 2, 3, 8, 9, в то время как здоровая десна содержит только proMMP – 2, а ткани периодонта защищены тканевым ингибитором металлопротеиназ (ТИМП) [24]. Входе выполнения поставленной задачи нами был изучен уровень матричных металлопротеиназ 8 и 9 (Таблица 10).

Нами было обследовано 40 пациентов с аллергией на зубопротезные материалы. Анализ изученных показателей выявил наиболее выраженные изменения в группах больных с аллергией на зубопротезные материалы: достоверно высокие уровни металлопротеиназ-8 и 9. В группе пациентов с НЗМ уровни ММП-8 и ММП-9 составили соот-

Таблица 6. Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к Co^{2+} , определяемой в РАПЛ, РДТК и ИФА (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
ИФА	0	40 (100%)
РДТК	4 (10%)	36 (90%)
РАПЛ	2 (5%)	28 (95%)

Таблица 7. Результаты обследования пациентов с непереносимостью металлических изделий на наличие сенсibilизации к раствору соли $ZnCl_2$, определяемой в РДТК и РАПЛ (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК	22(55%)	18(45%)
РАПЛ	30 (75%)	10(25%)

Таблица 8. Соотношение результатов обследования пациентов опытной группы на наличие сенсibilизации к раствору соли $ZnCl_2$, определяемой в РАПЛ и РДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК+	14 (35%)	10 (25%)
РДТК–	14 (35%)	2 (5%)

Таблица 9. Результаты обследования пациентов контрольной группы на наличие сенсibilизации к раствору соли $ZnCl_2$, определяемой в РАПЛ и РДТК (n=40)

Методы диагностики in vitro	Положительные реакции n(%)	Отрицательные реакции n(%)
РДТК	2 (5%)	38 (95%)
РАПЛ	2 (5%)	38 (95%)

ветственно 33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл) (таблица 11).

Корреляционный анализ полученных данных между результатами РАПЛ и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявил следующие зависимости: 1) прямую сильную корреляцию РАПЛ ($ZnCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,76$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,8$; $p=0,001$); 2) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CrCl_3$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,49$; $p=0,0019$) и ММП-9 ($R=0,34$; $p=0,04$); 3) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($NiCl_2$ 0,01%) и уровнями ММП-8 ($R=0,52$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,57$; $p=0,001$); 4) прямую умеренную корреляцию РАПЛ ($CoCl_2$ 0,005%) и уровнями ММП-8 ($R=0,53$; $p=0,005$) и ММП-9 ($R=0,36$; $p=0,02$) (таблица 12).

Корреляционный анализ полученных данных между результатами клинического обследования пациентов и уровнями ММП-8 и ММП-9 выявил следующие зависимости: 1) прямую умеренную корреляцию между наличием соматической патологии и уровнем ММП-8 ($R=0,46$; $p=0,01$); 2) прямую сильную корреляцию между количеством зубопротезных единиц и уровнем ММП-8 ($R=0,72$; $p=0,001$) и прямую умеренную с ММП-9 ($R=0,63$; $p=0,002$); 3) прямую умеренную корреляцию между КПУ и уровнями ММП-8 ($R=0,73$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,57$; $p=0,002$); 4) прямую умеренную корреляцию Сроки пользования зубными протезами за всю жизнь и уровнями ММП-8 ($R=0,52$; $p=0,001$) и ММП-9 ($R=0,61$; $p=0,0001$) (табл. 13).

Таблица 10. Субстратная специфичность известных матриксных металлопротеиназ

ММП	Альтернативные названия	Субстраты
ММП-8	нейтрофильная коллагеназа	Коллагены (I, II, III, V, VII, VIII и X); желатин; агрекан; $\alpha 1$ -АТ; $\alpha 2$ - антиплазмин;
ММП-9	• коллагеназа 1 желатиназы >92 kDa • желатиназа В	фибронектин Коллагены (IV, V, VII, X, XIV); желатин; эластин; галектин-3; агрекан; протеогликан-связанный белок; фибронектин; остеоонектин; $\alpha 1$ -АТ; MBP; GST-TNF/TNF пептид; IL-1 β ; Ab1-40; плазминоген

Таблица 11. Среднее значение уровней ММП-8 и ММП-9 в слюне у пациентов с АЗМ (n=40) и пациентов контрольной группы (n=40)

	Пациенты с АЗМ	Пациенты контрольной группы
ММП-8 (мг/мл)	33,3	9
ММП-9 (мг/мл)	37,3	14

Таблица 12. Значимые корреляции (Spearman) ММП-8 и ММП-9 в слюне с результатами РАПЛ у пациентов с АЗМ

Аллергены в РАПЛ	ММП-8 (мг/мл)	p-level	ММП-9 (мг/мл)	p-level
$ZnCl_2$ 0,01%	0,76	0,001	0,8	0,001
$CrCl_3$ 0,01%	0,49	0,0019	0,34	0,04
$NiCl_2$ 0,01%	0,52	0,001	0,57	0,001
$CoCl_2$ 0,005%	0,53	0,005	0,36	0,02

Таблица 13. Значимые корреляции (Spearman) ММП-8 и ММП-9 в слюне с другими параметрами у пациентов с АЗМ

Исследуемые параметры	ММП-8 (мг/мл)	p-level	ММП-9 (мг/мл)	p-level
Наличие соматической патологии	0,46	0,01	0,2	0,3
Количество зубопротезных единиц	0,72	0,001	0,63	0,002
КПУ	0,73	0,001	0,57	0,002
Сроки пользования зубными протезами за всю жизнь	0,52	0,001	0,61	0,0001

Таким образом, проведенные исследования по изучению состояния системы «протеолиз-антипротеолиз» на уровне матричных металлопротеиназ и их ингибиторов расширяют представления о роли ограниченного и неограниченного протеолиза и свидетельствуют о патогенетической значимости данной системы в НЗМ. Проведенные исследования выявили изменения соотношения между содержанием ММП у пациентов с НЗМ и пациентов контрольной группы, что свидетельствует об особенностях патогенетических механизмов ее развития.

Выводы

1. Система протеолиза, включающая в себя семейство матричных металлопротеиназ, характеризуется увеличением активности ММП-8 и -9 в слюне пациентов с АЗМ соответственно

33,3 мг/мл и 37,3 мг/мл (в контрольной группе – 9 мг/мл и 14 мг/мл).

2. Выявлена взаимосвязь между увеличением активности матричных металлопротеиназ и результатами лабораторной диагностики аллергии на ЗМ.
3. Показатели системы протеолиза, иммуно-биохимических маркеров воспаления имеют существенное клинико-диагностическое значение при различных патогенетических вариантах НЗМ.
4. Изучение качественных и количественных характеристик ММП и их ингибиторов в ротовой жидкости представляет собой новое направление научных исследований, которое позволит разработать новые подходы к диагностике, прогнозированию и научному обоснованию выбора наиболее информативных критериев оценки индивидуальной предрасположенности к развитию АЗМ.

Литература

1. Lygre H. Prosthodontic biomaterials and adverse reactions: a critical review of the clinical and research literature. *Acta Odontol. Scand.* 2002; Vol.60, №1: 1-9.
2. Максимовский Ю.М., Гринин В.М., Горбов С.И. Биосовместимость сплавов, используемых в стоматологии. *Стоматология* 2000; №4: 73-76
3. Лебедев К.А., Митронин А.В., Понякина И.Д. Непереносимость зубопротезных материалов. М.: Кн. дом «ЛИБРОКОМ», 2010, 208 с.
4. Кушлинский Н.Е., Караогланова Т.Б., Соловых Е.А. Матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в ротовой жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом с различными конструкционными материалами реставраций зубов и зубных рядов. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2012; №10: 47-51.
5. Ardans J., Economou A., Martinson J. et al. Oxidised low density and high density lipoproteins regulate the production of matrix metalloproteinases 1 and 9 by activated monocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2002; 71: 1012-1018.
6. Bakos S.R., Schwob J.E., Costanzo R.M. et al. Matrix Metalloproteinase-9 and -2 Expression in the Olfactory Bulb Following Methyl Bromide Gas Exposure. *Chem. Senses* 2010; 35(8): 655-661.
7. Chow A.K., Cena J., Schulz R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. *British Journal of Pharmacology* 2007; 152(2): 189-205.
8. Kiili M. et al. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J. Clin. Periodontol.* 2002; Vol. 29: 224-232.
9. Maesco G., Bravo M., Bascones F. Levels of metalloproteinase-2 and -9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis, gingivitis, and healthy gingival. *Quintessence Int.* 2007; №38: 247-252.
10. Makela M. et al. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) of the oral cavity: cellular origin and relationship to periodontal status. *J. Dent. Res.* Vol. 73: 1397-1406.
11. Pozo P. et al. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *J. Periodontol. Res.* 2005; Vol. 40: 199-207.
12. Seguir S. et al. Is collagen breakdown during periodontitis linked to inflammatory cells and expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in human gingival tissue. *J. Periodontol.* 2001; Vol. 72: 1398-1406.
13. Verstappen J., Von den Hoff J.W. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease. *J. Dent. Res.* 2006; Vol. 85, №12: 1074-1084.
14. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Лекарственная аллергия. М.: Нац. акад. микологии, 2001, 313 с.
15. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.-Витебск, 1996, 282 с.
16. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология. М.-Витебск, 2006, 366 с.
17. Новиков П.Д. Иммунодиагностика. Витебск, 2006, 250 с.
18. Choi Y.A., Kim D.K., Bang O.S. et al. Secretory phospholipase A2 promotes MMP-9-mediated cell death by degrading type I collagen via the ERK pathway at an early stage of chondrogenesis. *Biology of the Cell* 2010; 102: 107-119.
19. Corry D.B., Kiss A., Song L.Z. et al. Overlapping and independent contributions of MMP2 and MMP9 to lung allergic inflammatory cell egression through decreased CC chemokines. *FASEB J.* 2004; 18(9): 995-997.
20. Creemers E.J.M., Cleutjens J.P.M., Smits J.F.M. et al. Matrix Metalloproteinase Inhibition after Myocardial Infarction. *Circulat. Res.* 2001; 89: 201-210.

21. Garvin P., Nilsson L., Carstensen J. et al. Circulating Matrix Metalloproteinase-9 Is Associated with Cardiovascular Risk Factors in a Middle-Aged Normal Population. *Oxford J. Med. (QJM)* 2008; 101(10): 785-791.

22. Cox S.W. et al. Collagen degradation by interleukin-1 stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *J. Oral Dis.* 2006; Vol. 12: 34-40.

23. Dahan M. et al. Expression of matrix metalloproteinases in healthy and diseased human gingiva. *J. Clin. Periodontol.* 2001; Vol. 28: 128-136.

24. Ingman T. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gingival crevicular fluid and saliva of periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.* 2008; Vol. 23: 1127-1132.

Сведения об авторе:

Карпук Иван Юрьевич – докторант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК «УО» ВГМУ, к.м.н, доцент. Контакты: 210029, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, кв. 112., тел. раб.: +375 212 22-53-80, тел. моб.: +375 29 711-97-36, e-mail: ikarpuk@mail.ru, Карпук Иван Юрьевич.

Поступила 29.08.2014 г.