

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.11

Давидович Н.В., Галиева А.С., Вайгачев И.В., Башилова Е.Н., Соловьева Н.В.

Роль MMP-8 и MMP-9 в патогенезе хронического пародонтита

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ,
163000, Архангельск, Россия, пр. Троицкий, д.51

Введение. Основным патогенетическим аспектом развития и прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта является дисбаланс микробиоты биотопов полости рта и воспалительная реакция, одним из неспецифических компонентов которой является активация матриксных металлопротеиназ. **Цель исследования** – установить роль матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 в патогенезе хронического пародонтита.

Методика. Клиническим материалом послужило отделяемое зубодесневого (пародонтального) кармана пациентов с хроническим пародонтитом (54 образца) и с интактным пародонтом (28 образцов). С помощью ИФА определяли содержание матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9. Маркеры пародонтопатогенных бактерий выделяли в ходе ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v.14 с использованием непараметрических методов.

Результаты. В группе пациентов с хроническим пародонтитом уровни MMP-8 и MMP-9 были значительно выше, чем у лиц с интактным пародонтом (медиана – 8,52 [7,45; 9,5] нг/мл против 2,23 [0,843; 3,32], $p < 0,001$ и медиана 18,33 [16,32; 18,95] нг/мл против 3,3 [2,13; 4,28], $p < 0,001$ соответственно). У большинства (60,7%) обследованных контрольной группы пародонтопатогены не выделялись, в то время как у всех пациентов с хроническим пародонтитом была выделена пародонтопатогенная микрофлора. Наиболее часто встречались *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* – пародонтопатогенные бактерии I порядка, *T. denticola* – пародонтопатоген II порядка, а также их ассоциации. Количественное содержание обоих металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 положительно коррелировало с выделением *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, а также ассоциаций пародонтопатогенов. У обследованных групп с интактным пародонтом значимых корреляций выявлено не было.

Заключение. Активность матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 совместно с действием протеолитических ферментов пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* может отражать синергидный эффект, направленный на деградацию экстрацеллюлярного матрикса и приводящий к разрушению тканей пародонта.

Ключевые слова: матриксные металлопротеазы; пародонтопатогенные бактерии; хронический пародонтит

Для цитирования: Давидович Н.В., Галиева А.С., Вайгачев И.В., Башилова Е.Н., Соловьева Н.В. Роль MMP-8 и MMP-9 в патогенезе хронического пародонтита. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 105–112.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.105-112

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Давидович Н.В., Соловьева Н.В.; сбор и обработка материала – Галиева А.С., Вайгачев И.В.; подготовка иллюстративного материала – Башилова Е.Н.; статистическая обработка материала – Галиева А.С., Вайгачев И.В.; написание текста – Давидович Н.В., Башилова Е.Н.; редактирование – Соловьева Н.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Давидович Наталья Валерьевна, e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке «Внутреннего конкурса грантов для молодых ученых по приоритетным направлениям развития ФГБОУ ВО СГМУ г. Архангельск» № 162 от 05.02.2021, проект «Мониторинг формирования антибиотикорезистентности микробных биотопов полости рта и оптимизация патогенетических подходов в лечении воспалительных заболеваний пародонта».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 17.03.2025

Принята к печати 03.06.2025

Опубликована 27.03.2026

Davidovich N.V., Galieva A.S., Vaigachev I.V., Bashilova E.N., Solovieva N.V.

The role of MMP-8 and MMP-9 in the pathogenesis of chronic periodontitis

FSBEI HE Northern State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 51 Troitsky avenue, Arkhangelsk, 163000, Russia.

Introduction. The main pathogenetic aspect of the development and progression of inflammatory periodontal diseases is the imbalance of the microbiota of oral biotopes and the inflammatory response, one of the nonspecific components of which is the activation of matrix metalloproteinases. **The aim** of the study was to establish the role of matrix metalloproteases MMP-8 and MMP-9 in the pathogenesis of chronic periodontitis.

Methods. The clinical material was the discharge of the periodontal pocket of patients with chronic periodontitis (54 samples) and with an intact periodontium (28 samples). Using ELISA, the content of matrix metalloproteases MMP-8 and MMP-9 was determined. Markers of periodontopathogenic bacteria were isolated using real-time PCR. Statistical data processing was carried out using the software package for statistical data processing STATA v.14 using nonparametric methods.

Results. In the group of patients with chronic periodontitis, the levels of MMP-8 and MMP-9 were significantly higher than in individuals with intact periodontium (median 8.52 [7.45; 9.5] ng/ml versus 2.23 [0.843; 3.32], $p < 0.001$ and median 18.33 [16.32; 18.95] ng/ml versus 3.3 [2.13; 4.28], $p < 0.001$, respectively). In the majority (60.7%) of the examined control group, periodontopathogens were not isolated, while in all patients with chronic periodontitis, periodontopathogenic microflora was isolated. The most common were *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* – periodontopathogenic bacteria of the first order, *T. denticola* – periodontopathogen of the second order, as well as their associations. The quantitative content of both metalloproteases MMP-8 and MMP-9 positively correlated with the isolation of *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, as well as periodontopathogen associations. No significant correlations were found in the examined group with intact periodontium.

Conclusion. The activity of matrix metalloproteases MMP-8 and MMP-9 together with the action of proteolytic enzymes of periodontopathogens *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* may reflect a synergistic effect aimed at the degradation of the extracellular matrix and leading to the destruction of periodontal tissues.

Keywords: matrix metalloproteases; periodontopathogenic bacteria; chronic periodontitis

For citation: Davidovich N.V., Galieva A.S., Vaigachev I.V., Bashilova E.N., Solovieva N.V. The role of MMP-8 and MMP-9 in the pathogenesis of chronic periodontitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 105–112. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.105-112

Author's contribution: concept and design of the study – Davidovich N.V., Solovieva N.V.; collection and processing of material – Galieva A.S., Vaigachev I.V.; preparation of illustrative material – Bashilova E.N.; statistical processing of material – Galieva A.S., Vaigachev I.V.; writing of the text – Davidovich N.V., Bashilova E.N.; editing – Solovieva N.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

For correspondence: *Natalia V. Davidovich*, cand.med.sciences, ass. prof., Department of clinical biochemistry, microbiology and laboratory diagnostics; e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Information about the authors:

Davidovich N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>

Galieva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-7037-7730>

Vaigachev I.V., <https://orcid.org/0009-0006-9535-120X>

Bashilova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>

Solovieva N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>

Financing. The work was carried out with the financial support of the «Internal grant competition for young scientists in priority areas of development of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education SSMU in Arkhangelsk» No. 162 dated 02/05/2021, the project "Monitoring the formation of antibiotic resistance of microbial biotopes of the oral cavity and optimization of pathogenetic approaches in the treatment of inflammatory periodontal diseases."

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.03.2025

Accepted 03.06.2025

Published 27.03.2026

Введение

Актуальность. Основным патогенетическим аспектом развития и прогрессирования пародонтита является дисбаланс микробиоты биотопов полости рта и воспалительная реакция, неспецифические компоненты которой приводят к повреждению тканей. Патогенность микрофлоры пародонта определяется протеолитическими ферментами в клеточной стенке бактерий и эндотоксинами, которые непосредственно участвуют в разрушении тканей пародонта. Пародонтопатогенные бактерии первого порядка (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia*) считаются наиболее агрессивными патобионтами [1, 2]. Установлено, что протеолитические ферменты являются факторами вирулентности *P. gingivalis* [3]. Так, протеолитические ферменты *P. gingivalis* расщепляют фибриноген и разрушают или трансформируют цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерферон гамма (ИФН- γ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8), а также расщепляют или инактивируют рецептор C5a фагоцитов, вызывают хемотаксис нейтрофилов, активируют протромбин, С-реактивный белок и нейтрофилы. Благодаря явлению хемотаксиса нейтрофилы появляются в инфицированной ткани, способствуя тканевой деструкции и нарушению иммунного гомеостаза посредством генерирования реактивных форм кислорода, включающих супероксиданион-радикал [1, 3].

Персистенция микробных представителей в полости рта индуцирует выработку широкого спектра макромолекул, среди которых ведущая роль в деградации соединительной ткани и альвеолярного отростка принадлежит группе протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММП). ММП (или матриксин) представляют собой важное семейство кальций-зависимых цинксо-держащих эндопептидаз, способных разрушать не только белки внеклеточного матрикса, но и нематриксные белки, включая цитокины [4]. Разрушение белков внеклеточного матрикса протеазами как микробного, так и клеточного происхождения является ключевой особенностью заболеваний пародонта. Предыдущие исследования показали, что протеазы, продуцируемые как микробными, так и клеточными источниками, могут способствовать каскаду активации ММП, приводя к разрушению тканей пародонта [5]. Более того, микробные протеазы стимулируют протеолитические активаторы латентных человеческих про-ММП, что может увеличить их секрецию резидентными клетками десны, вызывая деградацию внеклеточных матриксных белков, включая превалирующий гликопротеин внеклеточного матрикса – коллаген. Поскольку коллаген I

типа является основным компонентом внеклеточного матрикса пародонта, особое внимание уделяется роли коллагеназы, особенно ММП-8 и ММП-13, а также желатиназы, ММП-2 и ММП-9, в заболеваниях пародонта. Фактически, ММП-8 (или коллагеназа 2) упоминается как один из наиболее перспективных биомаркеров пародонтита в жидкостях полости рта [6]. Кроме того, было обнаружено, что десневая жидкость, представляющая собой фильтрат слюворотки, расположенный в точном месте контакта бактериальной биопленки с тканями хозяина, является наиболее подходящим местом для поиска потенциальных компонентов воспалительной реакции [6, 7]. Однако исследования в области взаимосвязи матриксных металлопротеаз десневой жидкости с маркерными пародонтопатогенами немногочисленны, а данные, отражающие прогностическую значимость матриксинов в патогенезе прогрессирования хронического пародонтита разрознены. В связи с этим, **целью** нашего исследования было установить роль матриксных металлопротеаз ММП-8 и ММП-9 в патогенезе хронического пародонтита.

Методика

Объекты исследования. В анализ включены данные лабораторного обследования 82 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 45 лет («молодой возраст» по критериям ВОЗ), проходящих лечение у врача-стоматолога в «ГАУЗ АО Северодвинская стоматологическая поликлиника», из которых 54 человека с установленным диагнозом «хронический пародонтит» (по МКБ-10 – K05.3) и 28 пациентов группы контроля с интактным пародонтом. По дизайну исследование – поперечное. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, последний пересмотр Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 8/11 от 28.11.2018).

Критериями включения в исследование являлись: письменное информированное согласие, возраст от 18 до 45 лет, установленный диагноз «хронический пародонтит», отсутствие приема антибактериальных препаратов в течение последних 6 месяцев, удовлетворительный уровень гигиены полости рта. Критерии невключения: отсутствие информированного согласия пациента, возраст до 18 лет и старше 45 лет, проведение ортодонтического лечения на момент исследования. Критериями исключения стали: другие воспалительные заболевания полости рта, сопутствующая соматическая пато-

логия в стадии декомпенсации, беременность и период лактации, прием антибактериальных препаратов в течение последних 6 месяцев.

Клиническим материалом послужила десневая жидкость, которая собиралась с помощью бумажного абсорбирующего штифта в ходе стоматологического обследования. Полученные пробы центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 минут. Аликвоты образцов замораживали и хранили при $t = -80^{\circ}\text{C}$ до проведения молекулярно-генетических и иммунологических исследований.

Лабораторные исследования. Содержание матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 в десневой жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа в одномоментно размороженных пробах согласно инструкциям к наборам производителя Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. (Китай). Оптическую плотность содержимого ячеек планшета измеряли и регистрировали на фотометре «Multiscan EX» («Thermo Fisher Scientific», США). Результаты рассчитывали в соответствии с прилагаемыми к наборам инструкциями по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов. Молекулярно-генетические методы включали определение маркерных пародонтопатогенов *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* (пародонтопатогены I порядка), *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* (пародонтопатогены II порядка), грибы *Candida albicans* с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (РТ-ПЦР) в соответствии с инструкциями к набо-

рам производителя («ПародонтоСкрин», ООО «ДНК-Технология», Россия).

Методы анализа данных Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведен с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA v.14 (College Station, TX: StataCorp LP, USA). Оценка нормальности распределения проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Статистическая оценка для сравнения уровней MMP-8 и MMP-9 между двумя независимыми группами была выполнена с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для исследования внутригрупповых связей между уровнями отдельных параметров. Критический уровень значимости был принят как $p \leq 0,05$.

Результаты

В исследуемых группах нами были определены средние концентрации матриксных металлопротеаз. Так, в группе пациентов с хроническим пародонтитом уровень MMP-8 был значительно выше (медиана – 8,52 [7,45; 9,5] нг/мл против 2,23 [0,843; 3,32], $p < 0,001$). Аналогично, концентрация MMP-9 также была значительно выше у лиц с хроническим пародонтитом, чем у лиц с интактным пародонтом (медиана 18,33 [16,32; 18,95] нг/мл, против 3,3 [2,13; 4,28], $p < 0,001$) (рис.). При определении концентраций матриксных металлопротеаз в зависимости от глубины пародон-

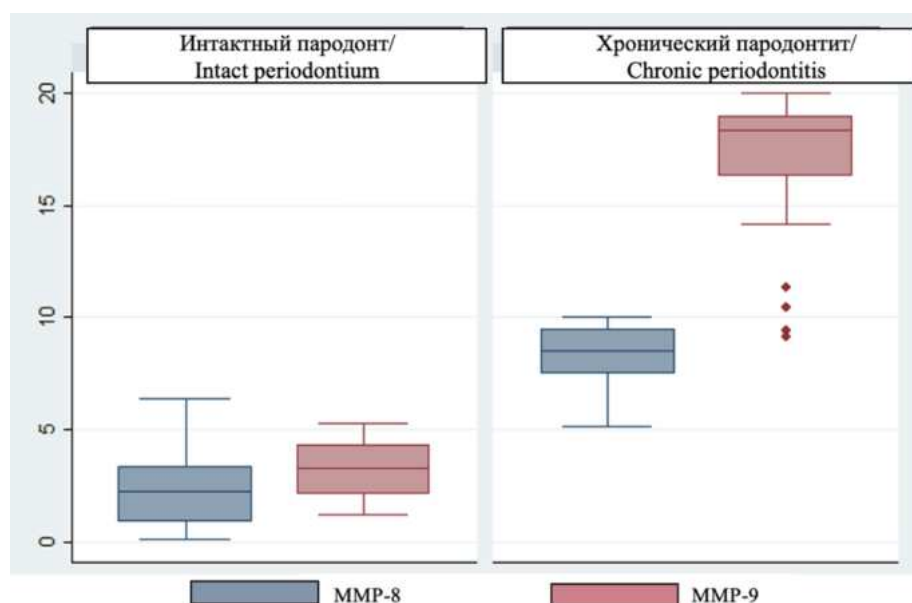


Рис. Концентрации уровней MMP-8 и MMP-9 (нг/мл) у лиц с хроническим пародонтитом и интактным пародонтом (Me [Q1; Q3]).

Fig. Concentrations of MMP-8 and MMP-9 levels (ng/ml) in individuals with chronic periodontitis and intact periodontitis (Me [Q1; Q3]).

тального кармана в группе пациентов с хроническим пародонтитом было выявлено, что средние концентрации уровней MMP-8 в десневой жидкости в глубоких карманах (глубина более или равна 6 мм) были в 1,4 раза выше, чем в неглубоких карманах (глубина 4 – 5 мм) ($p = 0,006$). Также как и уровень желатиназы MMP-9 был в 1,3 раза выше у пациентов с глубокими пародонтальными карманами ($p = 0,037$). Были установлены корреляции уровней MMP-8 и MMP-9 с глубиной пародонтального кармана: $r = 0,482$ ($p = 0,025$) и $r = 0,302$ ($p = 0,031$) соответственно.

Результаты анализа частоты встречаемости пародонтопатогенной микробиоты выявили значимые различия в определяемых патобионтах по группам обследованных. В группе пациентов с хроническим пародонтитом частота выделения пародонтопатогенов составила 100,0% (54 пациента), тогда как в группе с интактным пародонтом пародонтопатогены выделялись лишь у 11 человек (39,3%). У пациентов с хроническим пародонтитом наиболее часто встречались *P. gingivalis* (87,0%), *A. actinomycetemcomitans* (77,7%), *T. forsythia* (35,2%) – пародонтопатогенные бактерии I порядка, а также *T. denticola* (85,2%), *P. intermedia* (46,3%) и *C. albicans* (13,0%) – пародонтопатогены II порядка. Также были выявлены ассоциации пародонтопатогенов у 32 (59,3%) обследованных с хроническим пародонтитом. Наиболее часто встречались следующие ассоциации: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* и *T. denticola* у 12 человек (37,5%), *P. gingivalis* и *T. denticola* у 9 человек (28,1%), *P. gingivalis* и *A. actinomycetemcomitans* у 8 человек (25,0%). Тогда как в группе с интактным пародонтом ассоциации пародонтопатогенов отсутствовали, а по встречаемости преобладали пародонтопатогенные бактерии II порядка – *T. denticola* – 17,9% и *P. intermedia* – 10,7%. Также у двух обследованных определялись *A. actinomycetemcomitans*, у одного – грибы *C. albicans*.

Для более глубокого патогенетического анализа взаимосвязей между выявленными видами пародонтопатогенов и содержанием матриксных металлопротеаз десневой жидкости проведён корреляционный анализ полученных данных (табл.).

Так, наибольшее количество значимых корреляционных взаимосвязей было выявлено в группе пациентов с хроническим пародонтитом. Умеренно выраженные прямые корреляционные зависимости содержания MMP-8 установлены с определением следующих пародонтопатогенных бактерий: *P. gingivalis* ($r = 0,634$; $p = 0,002$), *A. actinomycetemcomitans* ($r = 0,531$; $p = 0,015$), *T. denticola* ($r = 0,618$; $p = 0,008$). Содержание MMP-9 в десневой жидкости коррелировало с выделением *P. gingivalis* ($r = 0,817$; $p < 0,001$) – корреляция сильной степени, *A. actinomycetemcomitans* ($r = 0,418$; $p = 0,006$), *T. denticola*

($r = 0,775$; $p = 0,03$), а также, в отличие от MMP-8, с *T. forsythia* ($r = 0,537$; $p = 0,002$). Количественное содержание обоих металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 положительно коррелировало с выделением ассоциаций пародонтопатогенов ($r = 0,589$; $p = 0,002$ и $r = 0,683$; $p = 0,01$ соответственно). У обследованных группы с интактным пародонтом значимых корреляций выявлено не было.

Обсуждение

Неспецифический компонент воспалительного ответа считается основным фактором, влияющим на деструкцию тканей пародонта. Инфильтрация макрофагов и нейтрофилов в очаг инфекции должна приводить к повышению концентрации провоспалительных медиаторов [8, 9]. Поскольку матриксные металлопротеазы отвечают за деградацию всех белков внеклеточного матрикса, необходима точная информация об их количественном содержании и влиянии на степень выраженности воспалительного процесса. MMP-8 и MMP-9 участвуют в деградации коллагена I, III и IV типа, включая коллаген базальной мембраны, необходимые для поддержания целостности соединительной ткани пародонта [5]. Оценка уровней коллагеназ и желатиназ в десневой жидкости во время воспаления пародонта эффективно отражает степень патологического метаболизма пародонтального коллагена и может иметь диагностическое значение. Выявленные в нашем исследовании повышенные концентрации матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9 в десневой жидкости больных с хроническим пародонтитом, по сравнению с обследованными с интактным пародонтом, демонстрируют проявление повышенной активности иммунокомпетентных клеток и соотносятся с данными предыдущих исследований [10 – 12].

Глубина пародонтального кармана, свидетельствующая о длительной альтерации на фоне воспалительно-деструктивного процесса, также может иметь взаимосвязь с содержанием медиаторов воспаления, в том числе матриксных металлопротеаз. Данные проведенных ранее исследований демонстрируют наличие корреляций между провоспалительными цитокинами IL-1 β , IL-6 с глубиной пародонтального кармана [12]. В нашем исследовании выявлены значимые корреляции глубины пародонтального кармана с содержанием MMP-8 и MMP-9. Вероятно, данные матриксины играют роль в поддержании и прогрессировании воспалительного процесса и могут отражать степень деструкции тканей пародонта.

Однако в развитии неспецифического компонента воспалительной реакции и прогрессировании деструкции пародонта, ведущую роль играет микробный фактор: смещается динамическое равновесие биоразнообразия микробиоценоза десневой борозды, определяется по-

Таблица / Table

Корреляционная матрица матричных металлопротеаз и пародонтопатогенных бактерий десневой жидкости
Correlation matrix of matrix metalloproteinases and periodontopathogenic bacteria in gingival crevicular fluid

Показатели Indicators	MMP-8	MMP-9
Хронический пародонтит / Chronic periodontitis		
<i>P. gingivalis</i>	$r = 0,634$ ($p = 0,002$)	$r = 0,817$ ($p < 0,001$)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$r = 0,531$ ($p = 0,015$)	$r = 0,418$ ($p = 0,006$)
<i>T. forsythia</i>	$r = 0,482$ ($p = 0,52$)	$r = 0,537$ ($p = 0,002$)
<i>T. denticola</i>	$r = 0,618$ ($p = 0,008$)	$r = 0,775$ ($p = 0,03$)
<i>P. intermedia</i>	$r = 0,158$ ($p = 0,08$)	$r = 0,184$ ($p = 0,79$)
<i>C. albicans</i>	$r = 0,134$ ($p = 0,26$)	$r = 0,168$ ($p = 0,13$)
Ассоциации пародонтопатогенов / Associations of periodontopathogens	$r = 0,589$ ($p = 0,002$)	$r = 0,683$ ($p = 0,01$)
Контрольная группа (интактный пародонт) / Control group (intact periodontium)		
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$r = 0,118$ ($p = 0,46$)	$r = 0,134$ ($p = 0,16$)
<i>T. denticola</i>	$r = 0,284$ ($p = 0,22$)	$r = 0,188$ ($p = 0,52$)
<i>P. intermedia</i>	$r = 0,224$ ($p = 0,62$)	$r = 0,218$ ($p = 0,48$)
<i>C. albicans</i>	$r = 0,212$ ($p = 0,83$)	$r = 0,118$ ($p = 0,06$)

Примечание. Жирным цветом выделены статистически значимые корреляции.

Note. Statistically significant correlations are highlighted in bold.

вышенное содержание пародонтопатогенных бактерий [13, 14]. У большинства (60,7%) обследованных контрольной группы пародонтопатогены не выделялись, в то время как у всех пациентов с хроническим пародонтитом была выделена пародонтопатогенная микрофлора. Наиболее часто встречались *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* – пародонтопатогенные бактерии I порядка, *T. denticola* – пародонтопатоген II порядка, а также их ассоциации. Патогенность выделенной из десневой жидкости микрофлоры определяется протеолитическими ферментами клеточной стенки бактерий и эндотоксинами, которые напрямую и косвенно участвуют в разрушении тканей пародонта [14].

Установлено, что протеолитические ферменты являются факторами вирулентности *P. gingivalis* и *T. denticola* [2, 3]. Так, протеолитические ферменты *P. gingivalis* расщепляют фибриноген и разрушают или трансформируют цитокины, такие как ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6 и ИЛ-8, а также расщепляют или инактивируют рецептор C5a фаго-

цитов, вызывают хемотаксис нейтрофилов и активируют протромбин, С-реактивный белок и нейтрофилы. Также было выявлено, что *P. gingivalis* секретирует большое количество пептидил-аргинин дезаминазы, которая подавляет факторы врожденного иммунитета, включая фагоцитоз и активность антимикробных пептидов полости рта. Более того, *P. gingivalis* способен продуцировать широкий спектр гингипаинов, которые обладают потенциалом разрушать компоненты комплемента (C3, C5) и иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG) [3, 4]. Еще один пародонтопатоген I порядка *A. actinomycetemcomitans* способен продуцировать лейкотоксин А, который связывается с антигеном-1, ассоциированным с функцией лимфоцитов (LFA-1), и вызывает β -гемолиз эритроцитов. Пародонтопатоген II порядка *T. denticola* имеет множество факторов вирулентности, таких как продукция протеолитических ферментов (олигопептидаза, дентипаин, дентилизин и т.д.), оказывающих деструктивное действие на ткани пародонта [2 – 4].

Вероятно, помимо прямого разрушения тканей пародонта пародонтопатогенной микробиотой и ингибирования иммунновоспалительного ответа, другим механизмом патогенности является способность пародонтопатогенов проникать в ткани пародонта и, за счет своих протеолитических ферментов, активировать уровни продукции про-MMP, выделяемые в неактивной форме клетками пародонтальной связки. Взаимосвязи пародонтопатогенных бактерий с уровнями синтеза матриксных металлопротеаз, выявленные в нашем исследовании у пациентов с хроническим пародонтитом, могут отражать сдвиги в процессах репаративной регенерации слизистой оболочки ротовой полости и регуляции местного иммунитета в ответ на микробную инвазию. Прямые корреляции средней и высокой степени были установлены у пациентов с хроническим пародонтитом между содержанием уровней MMP-8 и MMP-9 с выделением *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, а также их ассоциаций, что может свидетельствовать о ведущей роли данных микроорганизмов и их токсинов в развитии воспаления, индукции апоптоза, подавлении дифференциации остеобластов и деструкции тканей пародонта.

Заключение

Таким образом, развитие и прогрессирование хронического пародонтита модулируется несколькими факторами, включающими взаимодействие пародонтопатогенных бактерий и их токсинов с клетками десневого эпителия, что приводит к усиленной продукции в очаге воспаления протеолитических ферментов, в том числе матриксных металлопротеаз MMP-8 и MMP-9. Матриксные ме-

таллопротеазы MMP-8 и MMP-9 могут воздействовать на пути передачи сигнала в клетке, на межклеточные взаимодействия, а также обладают способностью денатурировать основные компоненты соединительнотканного матрикса, такие как коллаген и эластин, способствуя деградация пародонтальной ткани. С другой стороны, протеолитические ферменты клеточной стенки пародонтопатогенных бактерий и их эндотоксины вызывают нарушение гомеостаза тканей пародонта, ингибируют функции клеток пародонтальных связок, индуцируют секрецию макрофагами окиси азота, воспалительных медиаторов десневыми фибробластами, способствующими резорбции костей. Выявленные в нашем исследовании взаимосвязи маркерных пародонтопатогенов *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola* с уровнями секреции MMP-8 и MMP-9 могут отражать сдвиги в процессах репаративной регенерации слизистой оболочки ротовой полости и регуляции местного иммунитета в ответ на микробную инвазию.

Вероятно, персистирующий воспалительный процесс, деградация экстрацеллюлярного матрикса, а также активность остеокластов и резорбция кости, лежащие в основе прогрессирования хронического пародонтита, отражают синергидный эффект влияния матриксных металлопротеаз и протеолитических бактериальных ферментов на ткани пародонта.

Также матриксные металлопротеазы MMP-8 и MMP-9 могут являться ценными диагностическими инструментами в комплексной оценке состояния полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта, отражая степень прогрессирования патологического процесса.

Литература

(п.п. 1 – 7, 10 – 12, см. References)

8. Шинкаренко Т.В., Румянцев В.А., Егорова Е.Н., Елисеева Т.И. Матриксные металлопротеиназы при заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2013; 92(2): 77–80.
9. Теблосева Л.М., Гуревич К.Г. Остеоиммунология и пародонтит. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 58(3): 67–72. <https://pfiet.ru/article/view/1020>
13. Давидович Н.В., Соловьёва Н.В., Галиева А.С., Лепёшкин С.Ю., Башилова Е.Н., Писарева С.Н. и др. Роль системы антимикробных пептидов в неспецифической защите полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(7): 422–7. <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427>
14. Царёв В.Н., Николаева Е.Н., Ипполитов Е.В. Пародонтопатогенные бактерии – основной фактор возникновения и развития пародонтита. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; 94(5): 101–12. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112>

References

1. Aronova E., Dmitrienko M., Ivanova A. et al. Express Diagnostics of Proteolytic Activity of Periodontopathogens—Methodological Approach. *Dent J (Basel)*. 2022; 10(11): 217 <https://doi.org/10.3390/dj10110217> PMID: 36421404; PMCID: PMC9689137.
2. Travis J., Potempa J. The Biphasic Virulence Activities of Gingipains: Activation and Inactivation of Host Proteins. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2003; 4(6): 443–50. <http://dx.doi.org/10.2174/1389203033487027>

3. Mezyk-Kopec R., Bzowska M., Potempa J. et al. Inactivation of Membrane Tumor Necrosis Factor Alpha by Gingipains from Porphyromonas gingivalis. *Infect. Immun.* 2005; 73(3): 1506–14. <https://doi.org/10.1128/iai.73.3.1506-1514.2005>
4. Zhang Z., Yang X., Zhang H. et al. The Role of Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer Glycosylation in Regulating Matrix Metalloproteinases in Periodontitis. *J. Periodontol Res.* 2018; 53(3): 391–402. <https://doi.org/10.1111/jre.12524>
5. Yakob M., Meurman J.H., Sorsa T., Soder B. Treponema Denticola Associates with Increased Levels of MMP-8 and MMP-9 in Gingival Crevicular Fluid. *Oral Dis.* 2013; 19(7): 694–701. <https://doi.org/10.1111/odi.12057>
6. Verstappen J., Von den Hoff J.W. Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs): Their Biological Functions and Involvement in Oral Disease. *J. Dent. Res.* 2006; 85(12): 1074–84. <https://doi.org/10.1177/154405910608501202>
7. Luchian I., Goriuc A., Sandu D., Covasa M. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMP-8, MMP-9, MMP-13) in Periodontal and Peri-Implant Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(3): 1806. <https://doi.org/10.3390/ijms23031806>
8. Shinkarenko T.V., Rumiantsev V.A., Egorova E.N., Eliseeva T.I. Matrix metalloproteinases in periodontitis. *Stomatologiya.* 2013; 92(2): 77 – 80. (In Russian)
9. Teblova L.M., Gurevich K.G. Osteoimmunology and Periodontitis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy).* 2014; 58(3): 67–72. <https://pfiet.ru/article/view/1020> (In Russian)
10. Lomba K.S., Beiler T.F., Sete M.R., Pires F.R., Figueredo C.M. Use of minimally invasive gingival biopsies in the study of inflammatory mediators expression and their correlation with gingival fluid in patients with chronic periodontitis. *Indian J Dent Res.* 2015; 26(2): 126 – 30. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.159134>
11. Leppilahti J.M., Sorsa T., Kallio M.A. et al. The utility of gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 response patterns in prediction of site-level clinical treatment outcome. *J Periodontol.* 2015; 86(6): 777–87. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140421>
12. Nędzi-Góra M., Gorska R., Kostrzewa-Janicka J., Kowalski J. Concentration of MMP-8 and IL-1β in gingival crevicular fluid in patients with chronic and aggressive periodontitis. *Central-European journal of immunology.* 2017; 42(4): 342 – 46. <https://doi.org/10.5114/ceji.2017.72824>
13. Davidovich N.V., Solovieva N.V., Galieva A.S., Lepeshkin S.Yu., Bashilova E.N., Pisareva S.N. et al. Role of antimicrobial peptides system in inflammatory periodontal diseases non-specific oral cavity protection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2021; 66(7): 422 – 7 <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427> (in Russian)
14. Tsarev V.N., Nikolaeva E.N., Ippolitov E.V. Periodontopathogenic bacteria are the main factor in the occurrence and development of periodontitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. (Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology).* 2017; 94(5): 101 – 12. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-101-112> (in Russian)

Сведения об авторах:

Давидович Наталия Валерьевна, канд. мед. наук, доцент каф. клинической биохимии, микробиологии и лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: nvdauidovich@gmail.com

Галиева Александра Сергеевна, канд. мед. наук, доцент каф. терапевтической стоматологии, ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: alexgalieva@yandex.ru

Вайгачев Илья Владимирович, врач-ординатор ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (г. Москва), e-mail: vaygachev.1999@mail.ru

Башилова Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент каф. гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: ebashilova@mail.ru

Соловьева Наталия Владиславовна, доктор мед наук, доцент, зав. каф. патологической физиологии, ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет (г. Архангельск) Минздрава России; e-mail: patophiz@yandex.ru