

## **ЭКСПРЕССИЯ ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-2 ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИОДОНТА**

**Казеко Л.А., Бенеш Ю.Д., Захарова В.А.**

*Белорусский государственный медицинский университет*

*Минск, Беларусь*

*lkaf.terstom@gmail.com, julia.benesh@gmail.com*

*Активированные металлопротеиназы ингибируются четырьмя ингибиторами тканевых матриксных металлопротеиназ (TIMPs). Дисбаланс внеклеточной активности ММП и ТИМП вызывает дисбаланс в процессах ремоделирования ЭЦМ, что приводит к патологическому разрушению тканей, наблюдаемому при патологии пародонта. Цель исследования: изучить особенности экспрессии TIMP-2 у пациентов с различными формами пародонтита. Объекты и методы. Биопсийный материал был собран у 67 пациентов с различными типами пародонтита: агрессивным (AgP, n=19), хроническим симплексным (CSP, n=10) и хроническим комплексным (CCP, n=38). Было проведено иммуногистохимическое исследование биоптатов. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0. Результаты. Экспрессия TIMP-2 наблюдалась во всех анализируемых группах исследования по сравнению с контрольной группой. В эпителии преобладала умеренная и высокая экспрессия. Заключение. Изучение природы экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ и выявление закономерностей их взаимной регуляции является перспективным направлением исследований и в будущем может быть использовано в качестве диагностического маркера для определения характера течения патологии пародонта.*

**Ключевые слова:** *пародонтит; TIMP; иммуногистохими; экспрессия.*

## **FEATURES OF THE EXPRESSION OF TISSUE INHIBITOR OF MATRIX METALLOPROTEINASES-2 IN PERIODONTAL PATHOLOGY**

**Kazeko L.A., Benesh J.D., Zakharova V.A.**

*Belarusian State Medical University*

*Minsk, Belarus*

*Activated metalloproteinases are inhibited by four tissue matrix metalloproteinase inhibitors (TIMPs). The imbalance of extracellular activity of MMP and TIMP causes an imbalance in the processes of ECM remodeling, which leads to the pathological destruction of tissues observed in periodontal pathology. Objective: to study the features of TIMP-2 expression in patients with various forms of periodontitis. Objects and methods. The biopsy material was collected in 67 patients with different types of periodontitis: aggressive (AgP, n=19), chronic simplex (CSP, n=10) and chronic complex (CCP, n=38). An immunohistochemical study of the biopsies was performed. Statistical data analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software. Results. Expression of TIMP-2 was observed in all the analyzed study groups, compared with control group. Moderate and high expression prevailed in the epithelium. Conclusion. The study of the nature of the expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases and the identification of patterns of their mutual regulation is a promising area of research and in the future*

*can be used as a diagnostic marker to determine the nature of the course of periodontal pathology.*

**Keywords:** *periodontitis; TIMP; immunohistochemistry; expression.*

Быстропрогрессирующий периодонтит характеризуется активным разрушением опорных тканей зубов у практически здоровых молодых людей и при отсутствии своевременной диагностики и лечения может приводить к их ранней утере. Несомненно, залогом успешного лечения быстропрогрессирующего периодонтита является ранняя диагностика. Она помогает в профилактике прогрессирования заболевания, позволяя избежать ускоренной деструкции костной ткани и потери альвеолярной кости. В настоящее время активно разрабатываются методы диагностики, основанные на оценке экспрессии различных биомаркеров.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинк-зависимых эндопептидаз, отвечающих за деградацию экстрацеллюлярного матрикса. ММП секретируются в неактивной форме, в виде проферментов, и поэтому требуют протеолитической активации. Активированные металлопротеиназы ингибируются четырьмя тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (ТИМП). Семейство ТИМП состоит из четырех полипептидов: ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 и ТИМП-4. Эти эндогенные, секретируемые белки ингибируют все ММП. Каждый из ТИМП способен ингибировать несколько ферментов, в свою очередь, каждая металлопротеиназа способна расщеплять несколько субстратов. Следовательно, ТИМП-опосредованное ингибирование управляет мощным пирамидальным каскадом, регулирующим гомеостаз. Нарушение динамического баланса ММП-ТИМП сопровождается деструкцией экстрацеллюлярного матрикса.

Согласно современным литературным источникам, в настоящее время нет однозначных данных о характере экспрессии ТИМП-2 при патологии слизистой оболочки полости рта и периодонта. Тканевый ингибитор металлопротеиназы-2 (ТИМП-2) представляет большой интерес к изучению, так как имеет двойную регуляцию по отношению к ММП-2. С одной стороны, ТИМП-2 является ингибитором ММП, с другой, кофактором, связывающимся с проферментом ММП-2 и активирующим его [1]. Установлено, что одними из ведущих протеаз, участвующих в деструкции тканей периодонта, являются желатиназы. ТИМП-2 контролирует активность ММП-2 (желатиназы А). При прогрессировании периодонтита высвобождение и активность ММП увеличивается, и концентрация ТИМП снижается [2]. Согласно данным Oyarzún, A. et al. (2010), уровни экспрессии МТ1-ММП, и ТИМП-2 значительно увеличены в тканях десны при периодонтите в сравнении со здоровым контролем, причем баланс между МТ1-ММП и его ингибитором ТИМП-2 изменен в тканях, пораженных периодонтитом. Иммуногистохимический анализ выявил экспрессию МТ1-ММП в фибробластах и макрофагах в тканях десны. МТ1-ММП обнаружен в клетках, тесно связанных с коллагеновой матрицей десны. Экспрессия ТИМП-2 была обнаружена в фибробластах, макрофагах и эпителиальных клетках [3].

Несмотря на то, что микробная биопленка является основным фактором в развитии периодонтита, степень ее влияния может зависеть от индивидуальной

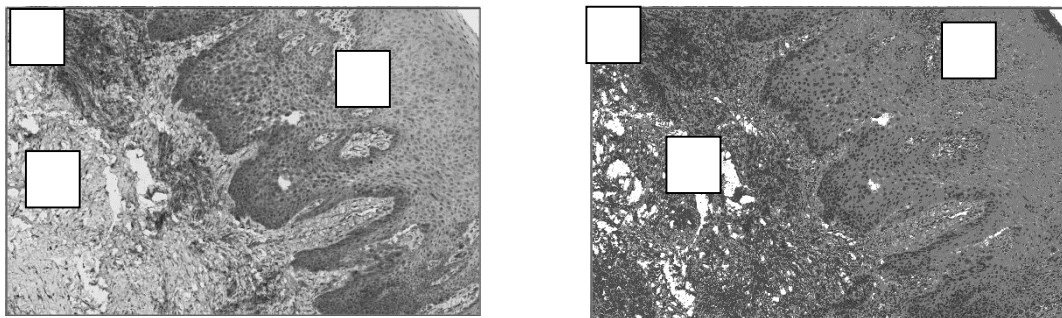
генетической предрасположенности. Помимо исследований характера и уровня экспрессии ТИМП, активно изучается полиморфизм генов, кодирующих ТИМП и ММП. Предполагается, что полиморфизм генов ТИМП-2 ассоциирован с предрасположенностью пациента к агрессивному течению периодонтита [4]. Исследователи предполагают, что полиморфизм может подавлять экспрессию ТИМП-2 и, следовательно, вызвать дисбаланс между деятельностью ТИМП-2 и ММП-2, которые, как считается, оказывают значительное влияние на развитие и прогрессирование периодонтита [1].

**Цель работы** – изучить особенности экспрессии ТИМП-2 у пациентов с различными формами периодонтитов.

**Объекты и методы.** Исследование выполнено на базах 1-ой кафедры терапевтической стоматологии (ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника») и кафедры патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Объект исследования: биоптат десны 67 пациентов. Пациенты разделены на 3 группы, в зависимости от характера течения периодонтита: группа с быстро прогрессирующим (БПП, n=19), хроническим простым (ХПП, n=10) и хроническим сложным периодонтитом (ХСП, n=38). Диагноз был выставлен на основании клинического и рентгенологического исследований. Контрольную группу составили пациенты, биоптаты десны которых были получены во время процедуры дентальной имплантации, забор материала производился в участках без видимых признаков воспаления и патологических изменений. Выполнено иммуногистохимическое окрашивание биоптатов. Дальнейшая оценка иммуногистохимической реакции выполнялась отдельно в эпителиальном и стромальном компоненте десны с использованием программного обеспечения для морфометрии Aperio Image Scope v12.4.0.5043. Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0.

**Результаты.** Эпителиальная и стромальная экспрессия ТИМП-2 наблюдалась во всех проанализированных группах исследования. Умеренная и высокая экспрессия преобладала в эпителии. Наименьшие уровни эпителиальной и стромальной экспрессии ТИМП-2 были обнаружены в группе хронического простого периодонтита (ХПП), увеличивались в группе хронического сложного периодонтита (ХСП) и были наибольшими в группе быстро прогрессирующего периодонтита (БПП). Контрольная группа имела низкие уровни параметров интенсивности экспрессии по сравнению с остальными группами.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований. Изучение характера экспрессии тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ и выявление закономерностей их взаиморегуляции является перспективным направлением, которое в будущем может быть использовано в качестве диагностического маркера для определения характера течения патологии периодонта.



*Рис. Результат иммуногистохимического окрашивания биоптата десны (А), преобразование изображения в программе Aperio Image Scope (Б), где 1 – экспрессия ТИМП-2 при быстропрогрессирующем периодонтите в эпителии, 2 – экспрессия ТИМП-2 при быстропрогрессирующем периодонтите в строме.*

### **Список литературы**

1. Hsiao Y.-F., [et al.] Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of MMP-2 gene polymorphisms in Taiwanese periodontitis patients. *Journal of Dental Sciences*, 2016, 11(4), p. 411–418.
2. Ejeil A.L., [et al.] Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *J Periodontol*, 2003, 74(2), p.188–195.
3. Oyarzún A., [et al.] Involvement of MT1-MMP and TIMP-2 in human periodontal disease. *Oral Diseases*, 2010, 16(4), p. 388–395.
4. Chen D., [et al.] MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 2007, 34(5), p. 384–389.