

ТКАНЕВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИОДОНТА

Казеко Людмила Анатольевна

*Кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой, доцент,
Белорусский государственный медицинский университет,
Беларусь, Минск
lkaf.terstom@gmail.com*

Ключевыми ферментами деградации и ремоделирования внеклеточного матрикса при периодонтите являются матриксные металлопротеиназы, активность которых регулируется на различных уровнях, а также эндогенными белковыми ингибиторами, получившими название «тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ»

Ключевые слова: периодонтит, матриксные металлопротеиназы; тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

TISSUE INHIBITORS OF METALLOPROTEINASES IN PATHOLOGY OF PERIODONTIUM

Kazeko Lyudmila Anatolevna

*PhD, Head of the Department, Associate Professor
Belarusian State Medical University,
Belarus, Minsk
lkaf.terstom@gmail.com*

Matrix metalloproteinases, the activity of which is regulated at the different levels, as well as endogenous protein inhibitors, called “tissue inhibitors of matrix metalloproteinases”, are key enzymes for the degradation and remodeling of the extracellular matrix.

Key words: periodontitis, matrix metalloproteinases; tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.

Периодонтит представляет собой воспалительное заболевание бактериального происхождения, приводящее к прогрессирующему разрушению опорных тканей зуба. Он возникает в результате сложных взаимодействий между периопатогенными бактериями, защитной иммунной системой хозяина и факторами окружающей среды. Несмотря на то, что периодонтопатогенные бактерии и продукты их жизнедеятельности являются основными этиологическими агентами в развитии периодонтита, генетические и внешние факторы также имеют важное значение в патогенезе заболевания. Первоначальный ответ хозяина включает в себя врожденное распознавание комплекса микробных компонентов - липополисахаридов клетками-хозяевами и последующую продукцию медиаторов воспаления, таких как эйкозаноиды, активные формы кислорода, хемокины и цитокины, матриксные

металлопротеиназы (ММР). Среди перечисленных факторов ключевыми ферментами деградации и ремоделирования внеклеточного матрикса являются ММР, получившие название за способность специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса. На сегодняшний день в литературе описано около 30 различных ММР, которые обладают схожими свойствами и различаются по субстратной специфичности и структурной организации [1].

Активность ММР регулируется на нескольких уровнях (транскрипционном, посттранскрипционном и посттрансляционном), а также эндогенными индуцибельными белковыми ингибиторами, получившими название «тканевые ингибиторы металлопротеиназ» (ТИМР) [2]. Предполагается, что семейство белков ТИМР регулирует деградацию матрикса как путем необратимого подавления ферментативной активности ММР, так и путем блокирования автокаталитической активации ММР [1]. Транскрипция ТИМР регулируется теми же цитокинами и факторами роста, которые контролируют экспрессию ММР, а именно TGF β , TNF α , IL-1, IL-6, а также посредством других механизмов [1]. ММР и ТИМР регулярно экспрессируются в здоровых тканях периодонта, где они должны контролировать физиологическое обновление экстрацеллюлярного матрикса [3]. Однако несбалансированные соотношения ММР / ТИМР, вероятно, вызывают разрушение мягких и минерализованных тканей при воспалении периодонта и описаны при его поражении во многих источниках [3, 4]. Соотношение металлопротеиназ и их ингибиторов напрямую зависит от состояния макроорганизма, от его реактивности и от степени поражения периодонта.

Первый ТИМР был описан в 1975 году как белок в культуральной среде человеческих фибробластов и в сыворотке человека, который способен ингибировать активность коллагеназы. С тех пор у человека и некоторых видов животных были обнаружены еще 3 новых ТИМР, которые обозначаются как ТИМР-2, -3 и -4 соответственно [4].

Почти все ММР могут быть ингибированы всеми 4 белками ТИМР, хотя сообщается о различиях в аффинности связывания. Среди всех белков ТИМР наибольшую активность в ингибировании коллагеназ проявляет ТИМР-1. Он представляет собой гликопротеин, который синтезируется и секретируется большинством клеток соединительной ткани, а также макрофагами, и может быть выделен из большинства жидкостей организма. ТИМР-1 ингибирует преимущественно ММР-1, а также ММР-3, -8, -9 и -13. Его уровень изменяется до и после лечения периодонта. Так, в исследовании Popat R. P. et al. (2014) выявлено, что у пациентов с периодонтитом было обнаружено значительное повышение уровня ММР-1 и снижение уровня ТИМР-1 в десневой жидкости по сравнению со здоровым контролем. После проведения процедур scaling и root planning уровень ММР-1 в десневой жидкости снизился, а ТИМР-1 увеличился по сравнению с уровнем до лечения. Cifcibasi E. et al. (2015) при лечении генерализованного периодонтита определили, что комбинация амоксициллина и метронидазола наряду с разрушением бактериальной биопленки приводит к стабилизации соотношения ММР-1 / ТИМР-1. Повышение уровня ТИМР-1,

вероятно, отражает его участие в процессе заживления периодонта. Таким образом, баланс между MMP-1 и TIMP-1 играет важную роль в процессах разрушения/восстановления периодонта.

Изменение уровней TIMP-1 до и после периодонтального лечения объясняется следующим:

- снижение уровня TIMP-1 у пациентов с периодонтальными заболеваниями до лечения может быть связано с избирательной деградацией TIMP-1 под действием нейтрофильной эластазы или инактивация TIMP-1 самими нейтрофилами,
- после лечения снижается уровень MMP-1, которая связывалась со свободным TIMP; однако, регуляция уровня TIMP-1 может не зависеть исключительно от уровня MMP-1,
- предполагаются неизученные механизмы элиминации комплексов MMP/TIMP.

TIMP-2 ингибирует все MMP, особенно сильное ингибирующее действие он оказывает на MMP-2 и MMP-8. TIMP-2 играет роль не только в ингибировании MMP, но и в процессах их активации. Экспрессия TIMP-2 была выявлена в фибробластах, макрофагах и эпителиальных клетках. В литературе имеются противоречивые результаты исследований уровней TIMP-2 в группах пациентов с периодонтитом и у здоровых людей (в контрольных группах). По данным Meschiari C.A. et al. (2013) MMP-8 и TIMP-2 обнаруживаются в большем количестве у пациентов с периодонтитом и уменьшаются после периодонтальной терапии. Marcaccini et al. (2009) установили, что уровень MMP-8 был повышен при периодонтите и ниже после его лечения, но изменений в уровнях TIMP-2 до и после терапии периодонтита не было. Таким образом, на данный момент роль TIMP-2 в патологии тканей периодонта недостаточно изучена.

Кроме регуляции продукции MMP TIMP-2 имеет уникальную способность подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток, что очень важно для поддержания гомеостаза ткани путем подавления ангиогенеза в ответ на ангиогенные факторы.

TIMP-3 и TIMP-4 изучены в меньшей степени, однако известно, что они также способны регулировать все MMP. TIMP-3 локализован исключительно во внеклеточном матриксе и является нерастворимым белком, что указывает на его потенциал в предотвращении лизиса матрикса соединительной ткани. Экспрессия TIMP-4 наиболее характерна для нервной ткани, гонад, молочных желез и скелетной мускулатуры. В литературе имеются единичные публикации о роли TIMP-3 и TIMP-4 в регуляции воспалительных процессов периодонта [5].

Из вышеизложенного следует, что баланс между матриксными металлопротеиназами и их ингибиторами TIMP детерминирует целостность или разрушение матрицы соединительной ткани как при физиологических, так и при патологических состояниях. Определение уровней экспрессии белков TIMP имеет значение для выявления степени тяжести периодонтита, а также для контроля результатов проведенного лечения. Тем не менее, полный спектр

взаимодействий между MMP и TIMP остается не полностью изученным.

Список литературы:

1. Ярмолинская, М. И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, №1. – С. 113-125.
2. Preshaw, P. M. Periodontal pathogenesis / P. M. Preshaw, J. J. Taylor // Clinical Periodontology. 11th ed. New Delhi: Elsevier. – 2012. – P. 269-70.
3. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies / L. D. R. Gonsalves [et al.] // Journal of periodontal research. – Vol. 43, № 5. – 2008. – P. 570- 577.
4. Verstappen, J. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): their biological functions and involvement in oral disease / J. Verstappen, J. W. Von den Hoff // Journal of dental research. –2006, –Vol. 85, №. 12.–P. 1074-1084.
5. Differential gene and protein expression of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)- 3 and TIMP-4 in gingival tissues from drug induced gingival overgrowth / N. Nakasone [et al.] // Archives of oral biology. – 2009. – Vol. 54, №. 7. – P. 634-641.