

ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРА ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 8 ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕРИОДОНТА

КАЗЕКО Л.А., ЗАХАРОВА В.А., АНФИНОГЕНОВА Е.А., ЧЕРСТВЫЙ Е.Д.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2019. – Том 18, №5. – С. 99-106.

THE PECULIARITIES AND PROGNOSTIC VALUE OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE 8 EXPRESSION CHARACTER IN PERIODONTAL PATHOLOGY

KAZEKO L.A., ZAKHARAVA V.A., ANFINOGENOVA E.A., CHERSTVOY E.D.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2019;18(5):99-106.

Резюме.

Цель – установление значения MMP8 для диагностики и определения характера течения периодонтитов на этапе манифестации заболевания путем морфометрической оценки характера ее экспрессии в биопсийном материале. Материал и методы. Проанализирован биопсийный материал десен 156 пациентов: группы сравнения (гингивиты $n=7$), быстро прогрессирующего ($n=64$), хронического простого ($n=23$) и хронического сложного ($n=62$) периодонтитов. Морфометрический и статистический анализ экспрессии MMP8 выполнен с использованием Aperio Image Scope v 9.0 и Statistica 10.0, $p<0,05$.

Результаты. Экспрессия MMP8 имела место во всех группах патологии периодонта в виде цитоплазматического окрашивания фагоцитов и очагово фибробластов. Выявлена прямая взаимосвязь позитивности ($\rho=0,59$) и интенсивности ($\rho=0,52$) стромальной экспрессии MMP8 с вовлеченностью эпителиального компонента в процесс воспаления. Наибольшая вариабельность с максимальной позитивностью и интенсивностью экспрессии MMP8 была выявлена в группе пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом (до 83%), уменьшалась до 63% и 54% в группе сравнения и хронического сложного периодонтита и не превышала 20% в группе хронического простого периодонтита. При комплексной оценке биопсийного материала в 4-6 случайных полях зрения в каждом случае позитивность и интенсивность экспрессии MMP8 была наибольшей в группе пациентов с признаками гингивитов, уменьшалась при хроническом простом и быстро прогрессирующем периодонтитах и была наименьшей в группе хронического сложного периодонтита.

Заключение. Наиболее информативными показателями для определения характера течения периодонтита на стадии манифестации заболевания и дифференциальной диагностики быстро прогрессирующего с хроническим простым и сложным периодонтитами являются интенсивность и позитивность экспрессии MMP8 соответственно.

Ключевые слова: периодонтит, матриксная металлопротеиназа 8, иммуногистохимия, экспрессия, прогноз.

Abstract.

Objectives. To establish the significance of matrix metalloproteinase 8 (MMP8) for the diagnosis and prognosis of the periodontal pathology in patients with periodontitis at the disease manifestation stage using morphometric analysis of the MMP8 expression in biopsy material.

Material and methods. A gingival biopsy material from 156 patients was analysed: control group (gingivitis only, $n=7$), rapidly progressive ($n=64$), chronic simple ($n=23$) and chronic complex ($n=62$) periodontitis. The data were processed using the AperioImageScope v 9.0 and Statistica 10.0, $p<0.05$.

Results. The expression of the MMP8 occurred in all samples in the form of cytoplasmic staining of the inflammatory infiltrate cells and fibroblasts. The correlation of the MMP8 stromal expression (positivity – $\rho=0.59$ and intensity – $\rho=0.52$) with the epithelial component damage in the process of inflammation was revealed. The highest variability of the

MMP8 expression («hot points» analysis) was in the group of patients with rapidly progressive periodontitis (up to 83%), decreased up to 63% and 54% in the groups of control and chronic complex periodontitis, respectively, and did not exceed 20% in the group of chronic simple periodontitis. At the same time, complex analysis of biopsy material in 4-6 random fields of view in each case showed the highest positivity and intensity of the MMP8 expression in the group of patients with the signs of gingivitis, with the decrease in the groups of chronic simple and rapidly progressive periodontitis and the lowest parameters in the group of chronic complex periodontitis.

Conclusions. For the prognosis and differential diagnosis of rapidly progressive periodontitis in comparison with chronic simple and chronic complex periodontitis at the disease manifestation stage the intensity and positivity of the MMP8 expression can be considered to be the most informative indicators.

Key words: periodontitis, matrix metalloproteinase 8, immunohistochemistry, expression, prognosis.

Патология периодонта представлена весьма разнообразными как в клинических, так и в морфологических проявлениях формами заболеваний, которые могут являться как самостоятельными нозологическими единицами, так и одним из проявлений той или иной системной патологии. В последние годы все чаще встречаются заболевания периодонта, имеющие «агрессивное», быстропрогрессирующее течение [1]. С позиций клинической и лучевой диагностики наиболее сложно дифференцировать быстропрогрессирующий и хронический сложный периодонтит из-за схожести их клинических, рентгенологических и морфологических проявлений. Поэтому многочисленными исследователями во всем мире предпринимаются попытки поиска новых маркеров, которые позволили бы прогнозировать течение заболевания на этапе его диагностики.

Одними из таких маркеров в последние годы выступают матриксные металлопротеиназы (MMPs), способные специфически гидролизовать основные белки внеклеточного матрикса, в том числе периодонтальных тканей. На сегодняшний день в литературе описано около 30 различных MMPs, которые обладают схожими свойствами и различаются по субстратной специфичности и структурной организации. Матриксная металлопротеиназа-8 (MMP8), или нейтрофильная коллагеназа 2, считается одним из ведущих маркеров воспаления периодонта и выявляется в пораженных участках десны, десневой жидкости и жидкости полости рта [2, 3]. Она содержится в специфических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов в виде неактивного профермента, а также может синтезироваться и такими клетками, как фибробласты десны, эндотелий, одонтобласты, плазматические клетки и фибробласты пульпы [4]. Из интерстициальных коллагеназ I (MMP1), II (MMP8), III (MMP13), которые могут вызывать повреждение интактного

трехспирального коллагена, MMP8 проявляет в 3 раза большую ферментативную активность по сравнению с другими интерстициальными коллагеназами в отношении коллагена I и III типа, I тип которого преобладает во внеклеточном матриксе периодонта [5]. В условиях патологии любой дисбаланс между MMPs и их тканевыми ингибиторами вызывает разрушение коллагена десны, в том числе необратимое [2], что в итоге приводит к развитию периодонтита [6, 7].

В настоящее время наиболее рациональным методом при мониторинге периодонтита принято считать регулярное измерение потери прикрепления в процессе динамического наблюдения, однако это не позволяет прогнозировать течение заболевания. Глубина зондирования, потеря прикрепления и данные лучевых методов исследования отражают лишь «историю» повреждения периодонта. Это справедливо и в отношении кровоточивости при зондировании (индекса кровоточивости), которая зачастую зависит от степени давления на зонд и субъективных ощущений, что влияет на интерпретацию данного теста. Гистологическое исследование биопсийного материала наиболее достоверно отражает действительное состояние периодонта, однако несколько затруднительно в клиническом использовании в виду своей инвазивности и, в большинстве случаев, не позволяет прогнозировать характер течения заболевания.

Определение же уровней экспрессии биомолекулярных маркеров в биопсийном материале потенциально значимо как с фундаментальных позиций, так и прикладного значения и позволяет не только изучить вопросы патогенеза различных форм периодонтитов, но и выделить наиболее информативные маркеры для диагностики и определения прогноза течения данной патологии, своевременного выбора оптимальной тактики лечения пациентов с различными формами перио-

донтитов и оценки эффекта проводимой терапии.

Целью настоящего исследования является установление значения MMP8 для диагностики и определения характера течения периодонтитов на этапе манифестации заболевания путем морфометрической оценки характера ее экспрессии в биопсийном материале.

Материал и методы

Исследование выполнено на базах 1-ой кафедры терапевтической стоматологии (ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника») и патологической анатомии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Критериями включения в исследование явились клинико-рентгенологические признаки деструкции периодонта и возраст пациентов для быстро прогрессирующего периодонтита от 18 до 35 лет, для хронического (простого и сложного) периодонтита 36-60 лет. Проведено клинико-инструментальное обследование и лечение пациентов с патологией периодонта, включенных в исследование, с получением у каждого из них информированного согласия.

Стоматологическое обследование включало оценку гигиены полости рта (ОHI-S), оценку тяжести воспаления десны (GI), определение глубины зондирования периодонтальных карманов и утери прикрепления (LA), также фиксировались рецессия десны, поражение фуркации, патологическая миграция зубов, их подвижность, наличие окклюзионной травмы. Результаты обследования регистрировали в периодонтальной карте. Уровень и характер резорбции костной ткани оценивали при помощи панорамной рентгенографии или компьютерной томографии. С целью исключения соматической патологии, влияющей на состояние периодонта, были проведены лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, анализ крови на гормоны щитовидной железы), остеоденситометрия. Всем пациентам проведена профессиональная гигиена и закрытый кюретаж, во время которого выполнена биопсия мягких тканей периодонта с последующим его морфологическим исследованием.

Для последующего анализа морфологических и иммуногистохимических (ИГХ) признаков сформированы следующие группы: группы исследования – биопсийный материал пациентов с хроническим простым (ХПП, n=23), храни-

ческим сложным (ХСП, n=62) и быстро прогрессирующим (БПП, n=64) периодонтитом, группа сравнения – гингивиты (n=7).

Отработан протокол ИГХ выявления MMP8 с подбором оптимального режима демаскировки антигена (2,5 мин при температуре 125°C в нагреваемой барокамере Pascal (DAKO, Дания) в буфере pH 9,0), разведения первичных моноклональных кроличьих антител к MMP-8 (клон EP1252Y, Abcam, Великобритания, 1:1000), выбором визуализирующей системы (полимерной системы визуализации Rabbit UnoVue™ HRP/DAB Detection System (DIAGNOSTIC BIOSYSTEMS, США), времени экспозиции хромогена (рис. 1А). В качестве хромогена использовался диаминобензидин (DAKO, Дания), в качестве контрокрашивания – гематоксилин Майера. Позитивным контролем выступали ткани и органы, рекомендованные производителем, негативным – исключение первичного антитела. Дальнейшему анализу подвергались препараты с отсутствием ИГХ реакции в негативном контроле.

В рамках морфометрического исследования производилась съемка гистологических препаратов в 4-6 случайных непересекающихся полях зрения (объектив 20) с последующей оценкой ИГХ реакции в строме десны с использованием программного обеспечения для морфометрии Aperio Image Scope v 9.0. В процессе программного анализа экспрессии MMP8 в ткани десны интенсивность коричневой окраски (продуктов реакции ДАБ-хромогена) измерялась Aperio Image Scope автоматически и разделялась на 3 уровня интенсивности и негативную реакцию. Результат программной оценки интенсивности экспрессии имел обратную взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Для анализа исследуемых групп по характеру экспрессии MMP8 с использованием программы Aperio Image Scope рассчитывались следующие параметры (объектив 20):

- позитивность (отношение числа позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей $\times 100\%$),
- индекс интенсивности в иммунопозитивных участках (отношение суммы интенсивностей пикселей с высокой, средней, низкой интенсивностью к числу позитивных пикселей),
- общий индекс интенсивности ИГХ реакции (отношение суммы интенсивностей негативных и позитивных пикселей к общему числу позитивных и негативных пикселей).

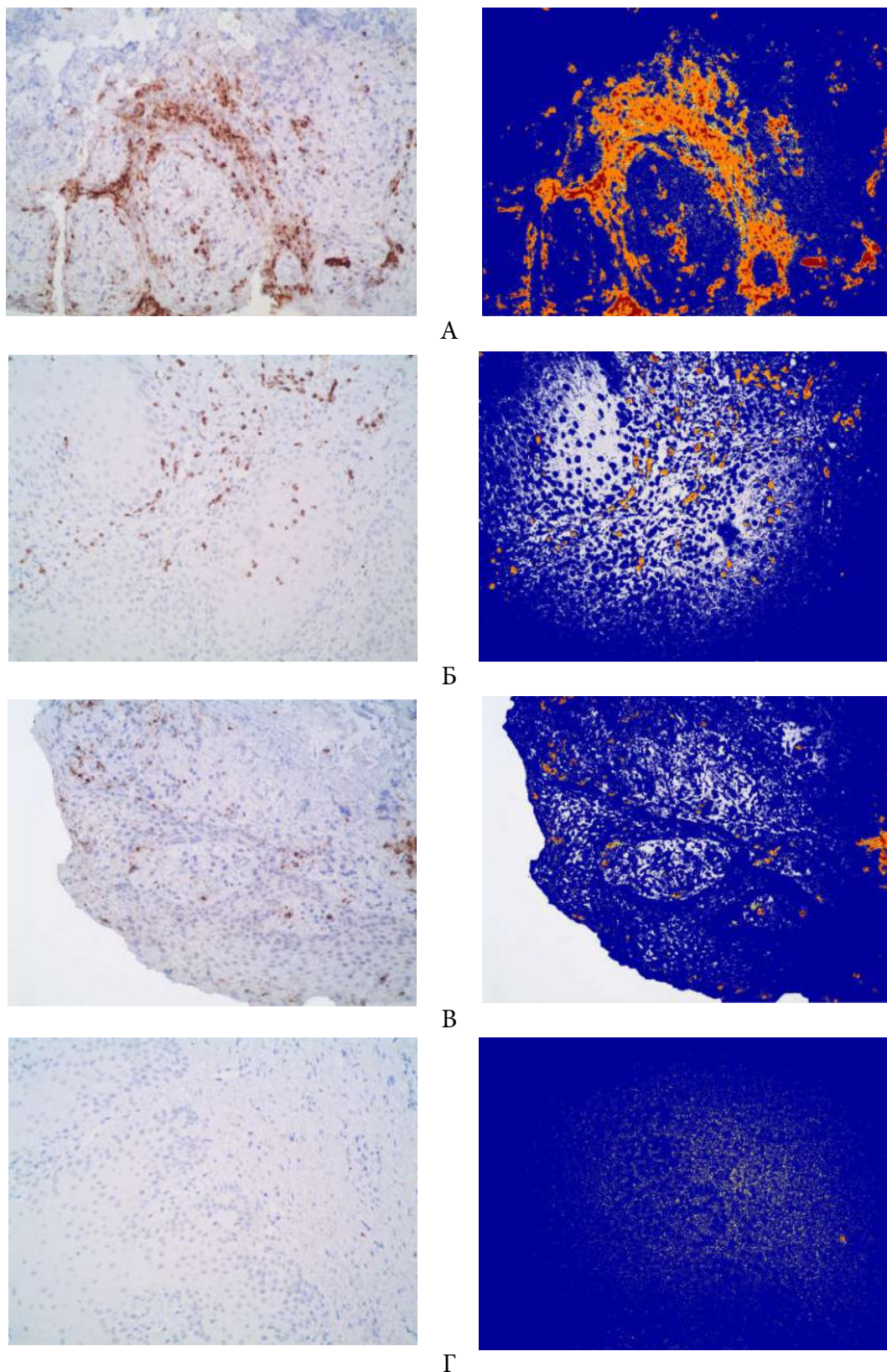


Рисунок 1 – Иммуногистохимическое окрашивание с антителами к MMP8, x200 (хромоген – DAB, контрокрасивание гематоксилином Майера) и результат работы алгоритма «positive pixel count» программы Aperio Image Scope. Характер экспрессии MMP8 в биопсийном материале десны в группах пациентов с признаками: А – гингивита, Б – быстро прогрессирующего, В – хронического простого, Г – хронического сложного периодонтитов.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA 10.0 с вычислением медианы (Me), интерквартильного (25% и 75% процентиля) и 95% доверительного интервалов (ДИ), максимального и минимального значения. Для оценки характера распределения полученных данных использовался критерий Шапиро-Уилка (W). Сравнение независимых выборок по количественным признакам проводилось с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критериев Краскела-Уоллиса (H-критерий) для 3-х и более выборок и Манна-Уитни (U-критерий) с целью парного сравнения выборок. Корреляционные взаимосвязи между анализируемыми признаками вычислялись с использованием рангового коэффициента корреляции непараметрических данных Спирмена (ρ). Уровень статистической значимости устанавливался $p < 0,05$.

Результаты

В рамках морфологического исследования биопсийного материала десен пациентов с различными формами периодонтитов учитывались такие параметры, как наличие поражения эпителия (в виде изъязвления, десквамации, гидропической дистрофии, акантоза, межэпителиальных лейкоцитов), изменения в сосочковом и сетчатом слое десны (в виде сохранности, разрушения или гипертрофии коллагеновых волокон, наличия кровоизлияний, воспалительной инфильтрации с преобладанием сегментоядерных лейкоцитов и с преобладанием мононуклеарной инфильтрации) с ранговой оценкой признаков, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

Экспрессия MMP8 имела место во всех исследуемых случаях в виде цитоплазматического окрашивания клеток воспалительного инфильтрата и очагово фибробластов как в группе пациентов с признаками гингивитов, так и в группах быстро прогрессирующего и хронических форм периодонтитов (рис. 1). При этом выявлена прямая взаимосвязь позитивности ($\rho = 0,59$) и интенсивности ($\rho = 0,52$) стромальной экспрессии MMP8 с вовлеченностью эпителиального компонента в процесс воспаления.

Согласно полученным результатам (рис. 2), наибольшая вариабельность с максимальной позитивностью экспрессии MMP8 до 83% была

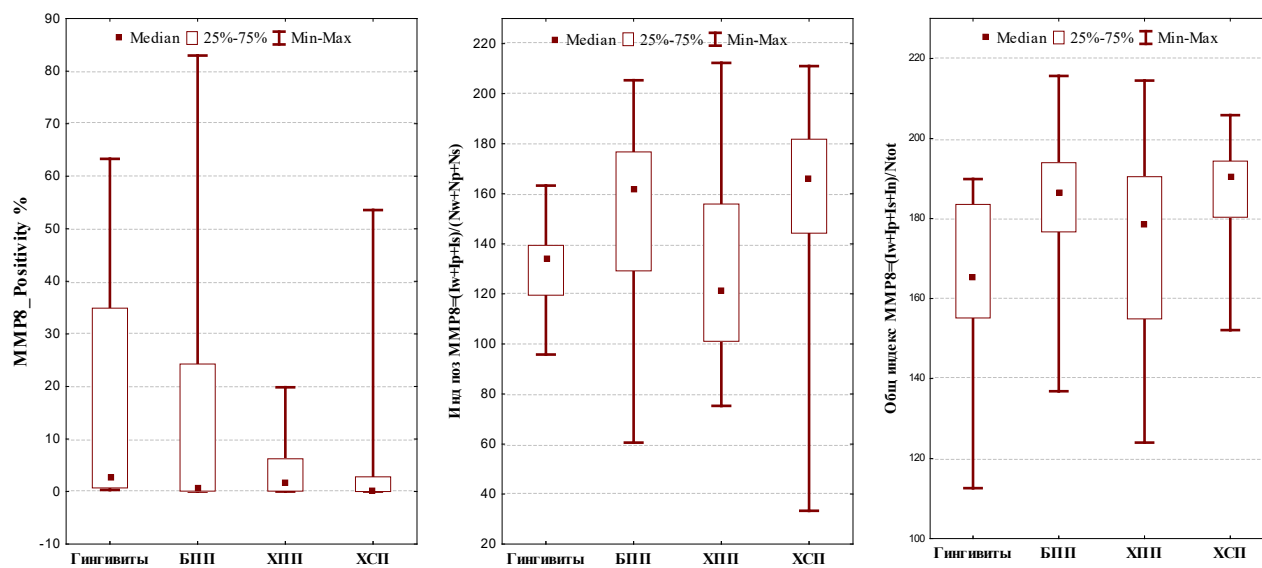
выявлена в группе пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом, до 63% и 54% варьировала площадь экспрессии MMP8 в группе сравнения и хронического сложного периодонтита и не превышала 20% в группе хронического простого периодонтита, однако различия групп по «hot points» были статистически незначимы. Комплексная же оценка биопсийного материала в 4-6 случайных полях зрения в каждом случае показала несколько иные результаты с наибольшей позитивностью экспрессии MMP8 в группе пациентов с признаками гингивита, уменьшением площади экспрессии при различных формах периодонтита и наименьшими значениями в группе хронического сложного периодонтита.

При этом в группе пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом площадь экспрессии MMP8 не имела статистически значимых различий с таковой в группе хронического простого периодонтита, но была значимо большей, чем в группе хронического сложного периодонтита.

Анализ интенсивности экспрессии MMP8 показал, что наибольшая вариабельность от слабой до выраженной с максимальной интенсивностью позитивных пикселей до 33 и 61 отмечалась в группах пациентов с хроническим сложным и быстро прогрессирующим периодонтитами. В группах же пациентов с признаками гингивитов и хронического простого периодонтита интенсивность экспрессии MMP8 в иммунопозитивных участках изменялась в меньшей степени (от умеренно выраженной до выраженной) и не превышала 96 и 75 единиц соответственно. Дисперсионный анализ «hot points» также, как и с показателем позитивности экспрессии, не выявил статистически значимых различий между исследуемыми группами. Анализ же индекса интенсивности экспрессии MMP8 при комплексной оценке 4-6 случайных полей зрения в каждом случае в иммунопозитивных участках (рис. 2) и общего индекса интенсивности (рис. 2) выявил наибольшие показатели интенсивности экспрессии MMP8 в группах пациентов с признаками гингивита и хронического простого периодонтита и наименьшие в группах пациентов с быстро прогрессирующим и хроническим сложным периодонтитом, которые не имели значимых различий по данному показателю.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования результа-



А

	Группа сравнения	БПП	ХПП	ХСП
Позитивность экспрессии MMP8				
Me (25-75%)	2,72 (0,7-34,9)	0,55 (0,07-24,3)	1,93 (0,08-6,2)	0,09 (0-2,8)
Группа сравнения		p=0,057	p=0,14	p=0,004*
БПП			p=0,87	p=0,002*
ХПП				p=0,048*
Индекс интенсивности экспрессии MMP8 в иммунопозитивных участках				
Me (25-75%)	126 (105-151)	160 (118-178)	101 (97-116)	147 (130-176)
Группа сравнения		p=0,039*	p=0,018*	p=0,033*
БПП			p<0,001*	p=0,75
ХПП				p<0,001*
Общий индекс интенсивности экспрессии MMP8				
Me (25-75%)	158 (135-166)	185 (176-190)	159 (142-178)	185 (178-194)
Группа сравнения		p<0,001*	p=0,84	p<0,001*
БПП			p<0,001*	p=0,25
ХПП				p<0,001*

Б

Рисунок 2 – Дисперсионный анализ показателей экспрессии MMP8 в биопсийном материале десен в группах пациентов с различным клиническим течением периодонтитов (А – Краскела-Уоллиса, Б – Манна-Уитни).

ты по показателям наибольшей позитивности и интенсивности экспрессии MMP8 в биопсийном материале в группах быстропрогрессирующего и хронического сложного периодонтитов согласуются с литературными данными, в которых показана взаимосвязь уровней MMP8 с тяжестью и характером течения периодонтита [8-11], увеличением глубины периодонтального кармана, кровоточивостью при зондировании, утерей эпителиального прикрепления [12], прогрессирующим разрушением коллагеновых волокон десевой и периодонтальной связки [13] и степенью повреждения альвеолярного отростка при пери-

одонтитах [14]. В то же время в рамках комплексного анализа биопсийного материала пациентов с различными формами периодонтитов нами получены новые данные о том, что при увеличении анализируемых полей зрения, в большей степени отражающих истинную картину экспрессии MMP8, распределение показателей позитивности и интенсивности экспрессии и их медиан в вышеуказанных группах с тяжелым и агрессивным течением оказалось наименьшим, но значимым как для дифференциальной диагностики, так и для определения характера течения периодонтитов на этапе манифестации заболевания.

Заключение

Выявленные особенности экспрессии MMP8 с учетом показателей позитивности и интенсивности экспрессии можно использовать как дополнительный дифференциально-диагностический признак между изученными формами периодонтитов и фактором прогноза течения периодонтита на стадии манифестации заболевания. Согласно полученным результатам, с целью дифференциальной диагностики быстропрогрессирующего периодонтита с хроническим сложным наиболее информативным показателем можно считать площадь экспрессии маркера (которая в группе хронического сложного периодонтита имеет значимо меньшие показатели) с сопоставимой между группами интенсивностью экспрессии, а с хроническим простым периодонтитом – интенсивность экспрессии (которая имеет значимо более высокие показатели в группе хронического простого периодонтита) при сопоставимой между группами площади экспрессии данного маркера.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработать и внедрить метод диагностики быстропрогрессирующего периодонтита, основанный на определении в тканях периодонта матричных металлопротеиназ» подпрограммы «Внутренние болезни» ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики» ГР №20180436.

The research work was conducted within the frames of the project «To elaborate and introduce into practice the method of diagnosing of rapidly progressive periodontitis on the basis of the determination of matrix metalloproteinases in the periodontium tissues», the subprogram «Internal medicine» of the SSTP «New technologies of diagnosing, treatment and prevention», SR №20180436.

Литература

1. Albandar, J. M. Aggressive periodontitis: case definition and diagnostic criteria / J. M. Albandar // Periodontol. 2000. – 2014 Jun. – Vol. 65, N 13. – P. 13–26.
2. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis / N. Gupta [et al.] // Front. Med. – 2015 Mar. – Vol. 9, N 1. – P. 72–76.
3. The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study / N. Gupta [et al.] // J. Oral. Biol. Craniofac. Res. – 2016 Nov. – Vol. 6, suppl. 1. – P. S39–S43.
4. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates / J. Wahlgren [et al.] // Int. Endod. J. – 2002 Nov. – Vol. 35, N 11. – P. 897–904.
5. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review / L. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2018 Jan. – Vol. 97, N 3. – e9642.
6. Kessenbrock, K. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment / K. Kessenbrock, V. Plaks, Z. Werb // Cell. – 2010 Apr. – Vol. 141, N 1. – P. 52–67.
7. Sorsa, T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases / T. Sorsa, L. Tjäderhane, T. Salo // Oral. Dis. – 2004 Nov. – Vol. 10, N 6. – P. 311–318.
8. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracycline / T. Sorsa [et al.] // Pharmacol. Res. – 2011 Feb. – Vol. 63, N 2. – P. 108–113.
9. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis / A. Salminen [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2014 May. – Vol. 41, N 5. – P. 442–450.
10. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study / N. Rathnayake [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2013 Feb. – Vol. 40, N 2. – P. 140–147.
11. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study / C. S. Miller [et al.] // J. Am. Dent. Assoc. – 2006 Mar. – Vol. 137, N 3. – P. 322–329.
12. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients / M. Kraft-Neumärker [et al.] // J. Periodontol. Res. – 2012 Feb. – Vol. 47, N 1. – P. 121–128.
13. Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics / A. E. Herr [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007 Mar. – Vol. 104, N 13. – P. 5268–5273.
14. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis / U. K. Gursoy [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2013 Jan. – Vol. 40, N 1. – P. 18–25.

Поступила 25.06.2019 г.

Принята в печать 27.09.2019 г.

References

1. Albandar JM. Aggressive periodontitis: case definition and diagnostic criteria. Periodontol 2000. 2014 Jun;65(1):13-26. doi: 10.1111/prd.12014
2. Gupta N, Gupta ND, Gupta A, Khan S, Bansal N. Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic

periodontitis diagnosis. Front Med. 2015 Mar;9(1):72-6. doi: 10.1007/s11684-014-0347-x

3. Gupta N, Gupta ND, Goyal L, Moin S, Khan S, Gupta A, et al. The influence of smoking on the levels of matrix metalloproteinase-8 and periodontal parameters in smoker and nonsmoker patients with chronic periodontitis: A clinicobiochemical study. J Oral Biol Craniofac Res. 2016

- Nov;6(Suppl 1):S39-S43. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.08.004
4. Wahlgren J, Salo T, Teronen O, Luoto H, Sorsa T, Tjäderhane L. Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in pulpal and periapical inflammation and periapical root-canal exudates. *Int Endod J*. 2002 Nov;35(11):897-904. doi: 10.1046/j.1365-2591.2002.00587.x
5. Zhang L1, Li X2, Yan H1, Huang L. Salivary matrix metalloproteinase (MMP)-8 as a biomarker for periodontitis: a PRISMA-compliant systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jan;97(3):e9642. doi: 10.1097/MD.00000000000009642
6. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*. 2010 Apr;141(1):52-67. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.015
7. Sorsa T, Tjäderhane L, Salo T. Matrix metalloproteinases (MMPs) in oral diseases. *Oral Dis*. 2004 Nov;10(6):311-8. doi: 10.1111/j.1601-0825.2004.01038.x
8. Sorsa T, Tervahartiala T, Leppilähti J, Hernandez M, Gamonal J, Tuomainen AM, et al. Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker in periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracycline. *Pharmacol Res*. 2011 Feb;63(2):108-13. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.005
9. Salminen A, Gursoy UK, Paju S, Hyvärinen K, Mäntylä P, Buhlin K, et al. Salivary biomarkers of bacterial burden, inflammatory response, and tissue destruction in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2014 May;41(5):442-50. doi: 10.1111/jcpe.12234
10. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B, Lundegren N, Jansson H, Tryselius Y, et al. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*. 2013 Feb;40(2):140-7. doi: 10.1111/jcpe.12038
11. Miller CS, King CP Jr, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc*. 2006 Mar;137(3):322-9. doi: 10.14219/jada.archive.2006.0181.
12. Kraft-Neumärker M, Lorenz K, Koch R, Hoffmann T, Mäntylä P, Sorsa T, et al. Full-mouth profile of active MMP-8 in periodontitis patients. *J Periodontol Res*. 2012 Feb;47(1):121-8. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01416.x
13. Herr AE, Hatch AV, Throckmorton DJ, Tran HM, Brennan JS, Giannobile WV, Singh AK. Microfluidic immunoassays as rapid saliva-based clinical diagnostics. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007 Mar;104(13):5268-73. doi: 10.1073/pnas.0607254104
14. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, et al. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013 Jan;40(1):18-25. doi: 10.1111/jcpe.12020

Submitted 25.06.2019

Accepted 27.09.2019

Сведения об авторах:

Казеко Л.А. – к.м.н., доцент, заведующая 1-й кафедрой терапевтической стоматологии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-0366>;

Захарова В.А. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-9800>;

Анфиногенова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2696-1374>;

Черствый Е.Д. – д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2554-1431>.

Information about authors:

Kazeko L.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Restorative Dentistry No.1, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0821-0366>;

Zakharava V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2050-9800>;

Anfinogenova E.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2696-1374>;

Cherstvoy E.D. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2554-1431>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83, Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра терапевтической стоматологии. E-mail: 1kaf.terstom@gmail.com – Казеко Людмила Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220116, Minsk, 83 Dzerzhinskogo ave., Belarusian State Medical University, Chair of Restorative Dentistry No.1. E-mail: 1kaf.terstom@gmail.com –Lyudmila A. Kazeko.