



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.6.4.006>



Казеко Л.А.¹, Захарова В.А.²✉, Бенеш Ю.Д.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Роль матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в патогенезе быстро прогрессирующего периодонтита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка цели, концепции и дизайна исследования, набор пациентов в группы, их обследование и лечение, написание текста и утверждение финальной версии рукописи – Л.А. Казеко; согласование концепции и дизайна исследования, морфометрический анализ гистологических изображений, статистическая обработка, обобщение данных, критический анализ и корректировка текста рукописи, формата представления полученных результатов – В.А. Захарова; поиск публикаций по теме, статистическая обработка, написание текста рукописи – Ю.Д. Бенеш.

Подана: 14.10.2022

Принята: 24.10.2022

Контакты: zakharava.vikt@gmail.com

Резюме

Нарушение баланса между уровнями MMPs и TIMPs является одним из звеньев патогенеза патологии периодонта. Данные о том, какие именно MMPs играют решающую роль в определении характера течения периодонтитов, весьма противоречивы.

Цель. Установить роль параметров стромальной экспрессии MMPs и TIMPs в биопсийном материале десен пациентов в патогенезе быстро прогрессирующего периодонтита.

Материалы и методы. Исследован биопсийный материал десен 26 пациентов с быстро прогрессирующим характером течения периодонтита, окрашенный с использованием моноклональных антител к MMP (-1, -2, -8, -9, -13, -14) и TIMP (-1, -2). Морфометрический и статистический анализ выполнен с использованием AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica 10.0, $p < 0,01$.

Результаты. В группе пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом имеют место сопоставимые или более низкие параметры позитивности экспрессии MMP8 (5%), MMP9 (0,6%) и MMP13 (10%) по сравнению с таковыми TIMP1 (12,5%) и TIMP2 (42%). Высокие же параметры позитивности экспрессии MMP1 (78,5%), MMP2 (56,5%) и MMP14 (77,0%), которые в 4–9 раз превышали таковые TIMP1 и до 6 раз TIMP2, отражают низкую эффективность ингибирующего действия на них вышеназванных TIMPs и, вероятно, вносят основной вклад в агрессивное течение периодонтита.

Заключение. Сравнительный анализ уровней экспрессии MMPs и TIMPs показал, что в группе пациентов с быстро прогрессирующим течением периодонтита в ответ на рост параметров экспрессии MMPs значимо повышается экспрессия как TIMP1, так и TIMP2 с более эффективным ингибированием ими MMP8, MMP9 и MMP13. Сохранение же значимо более высоких параметров экспрессии MMP1, MMP2 и MMP14 по сравнению с таковыми TIMP1 и TIMP2 является отражением дисбаланса их экспрессии и,

вероятно, может иметь решающее значение в патогенезе быстро прогрессирующей деструкции периодонтальных тканей и утраты альвеолярной кости.

Ключевые слова: периодонтит, иммуногистохимия, MMP, TIMP, экспрессия

Kazeko L.¹, Zakharava V.² ✉, Benesh J.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

The Role of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in the Pathogenesis of Aggressive Periodontitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: development of the goal, concept and design of the study, recruitment of patients into groups, their examination and treatment, writing the text and approval of the final version of the manuscript – Kazeko L.; agreement on the concept and design of the study, morphometric analysis of histological images, statistical processing, generalization of data, critical analysis and correction of the text of the manuscript, format for presenting the results – Zakharava V.; search for publications on the topic, statistical processing, writing the text of the manuscript – Benesh J.

Submitted: 14.10.2022

Accepted: 24.10.2022

Contacts: zakharava.vikt@gmail.com

Abstract

The imbalance between MMPs and TIMPs levels is one of the links in the pathogenesis of periodontal pathology. The data on which MMPs play a crucial role in determining the type of periodontitis course are quite controversial.

Purpose. To determine the parameters of stromal expression of MMPs and TIMPs in the gingival biopsy material of patients with aggressive periodontitis.

Material and methods. The gingival biopsy from 26 patients with aggressive periodontitis (AgP, n=26) was analyzed. Morphometric and statistical analysis of MMPs (-1, -2, -8, -9, -13, -14) and TIMP1 expression was performed using AperioImageScope v12.4.0.5043, Statistica 10.0, p<0.05.

Results. In the AgP group, there are comparable or lower parameters of positive expression of MMP8 (5%), MMP9 (0.6%) and MMP13 (10%) compared with those of TIMP1 (12.5%) and TIMP2 (42%). The high parameters of the positive expression of MMP1 (78.5%), MMP2 (56.5%) and MMP14 (77.0%), which were 4–9 times higher than those of TIMP1 and up to 6 times TIMP2, reflect the low effectiveness of the inhibitory effect of the above-mentioned TIMPs on them and probably make the main contribution to the aggressive course of periodontitis.

Conclusion. Comparative analysis of MMPs and TIMPs expression levels showed that in the AgP group, in response to an increase in MMPs expression parameters, the expression of both TIMP1 and TIMP2 significantly increased with more effective inhibition of MMP8, MMP9 and MMP13. The preservation of significantly higher expression parameters of MMP1, MMP2 and MMP14 compared to those of TIMP1 and TIMP2 is a reflection of



the imbalance of their expression and, probably, may be crucial in the pathogenesis of progressive destruction of periodontal tissues and loss of alveolar bone.

Keywords: periodontitis, immunohistochemistry, MMPs, TIMPs, expression

■ ВВЕДЕНИЕ

Быстро прогрессирующий периодонтит – это заболевание, характеризующееся быстрой деструкцией поддерживающих тканей периодонта и, как следствие, ранней адентией у клинически здоровых пациентов молодого возраста (Armitage, 1999, Tonetti & Mombelli, 1999) [1].

Деструкция тканей периодонта связана с активностью протеаз, участвующих в воспалительном процессе [2, 3], индуцируется в основном ферментами, высвобождающимися при воспалении, в частности матриксными металлопротеиназами (MMPs). MMPs представляют группу эндогенных ферментов, играющих важную роль в развитии как физиологических, так и патологических процессов, воздействуя на ремоделирование и деградацию внеклеточного матрикса. Активность MMPs регулируется тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (TIMPs). Таким образом, изменения в гомеостазе между MMPs и TIMPs способствуют деградации тканей периодонта на разных стадиях заболевания.

MMPs также могут регулировать действие биологически активных нематриксных субстратов, таких как цитокины, хемокины, факторы роста и иммунные модуляторы, опосредуя тем самым как провоспалительные, так и противовоспалительные процессы [4, 5]. При бактериальной инфекции активированные лейкоциты мигрируют в очаг воспаления и высвобождают MMP8 и MMP9, которые активируются локально [4]. Тканевые ингибиторы MMPs регулируют активность этих ферментов, при этом TIMP1 более эффективен в отношении интерстициальных коллагеназ [6]. Дисбаланс между MMPs и TIMPs приводит к патологическому разрушению тканей, наблюдаемому при периодонтите [7].

MMP-1, -2, -3, -4, -7, -8, -9, -13, -25 и -26, а также TIMP1 и TIMP2 были выявлены в биоптатах десен и в десневой жидкости пациентов с различными заболеваниями периодонта. Повышение активности и уровней протеиназ во время экспериментального гингивита и снижение их экспрессии после периодонтальной и/или доксициклиновой терапии в низких дозах свидетельствуют об участии определенных MMPs в разрушении тканей периодонта [8].

Согласно данным Ingman T. et al. (1996), в десневой жидкости и слюне у пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом были обнаружены повышенные уровни MMP8 по сравнению с группой контроля. Также была установлена повышенная экспрессия TIMP1 в десневой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом по сравнению с группой лиц с быстро прогрессирующим периодонтитом и контрольной группой, где экспрессия была низкой [9].

MMP2 и MMP9 (желатиназы A и B), главным образом расщепляющие коллаген IV типа, также играют важную роль в разрушении тканей при периодонтите [10]. Повышенные уровни MMP2 и MMP9 в биоптатах и десневой жидкости были установлены Ejeil et al. (2003), Pozo et al. (2005) в очагах воспаления при периодонтите [10, 11].

Согласно исследованиям, повышение уровней экспрессии MMPs и TIMPs возможно при любой форме патологии периодонта, однако скорость развития и тяжесть течения заболевания могут значительно отличаться. Было высказано предположение, что быстро прогрессирующий периодонтит и его агрессивное течение связаны с реакциями гиперчувствительности организма и генетической предрасположенностью [12]. Согласно данным Chen D. et al. (2007), полиморфизм генов MMP2, MMP9 и TIMP2 является генетическим фактором риска развития быстро прогрессирующего периодонтита [1].

Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ 2 представляет особый интерес с точки зрения «двойного» регулирования активности MMP2. В отличие от остальных TIMPs, основной функцией которых является ингибирование MMPs, некоторые исследования показали, что TIMP2 также участвует в активации proMMP2 [13, 14]. Полиморфизм генов TIMP2 может нарушать регуляцию и снижать его экспрессию с дисбалансом между экспрессией TIMP2 и MMP2, который, как полагают, оказывает значительное влияние на развитие и прогрессирование периодонтита. Было установлено, что полиморфизмы генов MMP2 и MMP9 не показали какой-либо корреляции с быстро прогрессирующим характером течения периодонтита, в то время как анализ полиморфизма генов TIMP2 418G-C выявил статистически значимые различия между пациентами с периодонтитом и контрольной группой [1].

Несмотря на наличие многочисленных исследований, до сих пор неясно, какие из этих ферментов играют ключевую роль в развитии и прогрессировании периодонтита. Результаты же исследований экспрессии генов достаточно противоречивы в зависимости от используемого метода исследования и изучаемого материала (биопсийный материал десен, слюна, кровь, десневая жидкость).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить роль параметров стромальной экспрессии MMPs и TIMPs в биопсийном материале десен пациентов в патогенезе быстро прогрессирующего периодонтита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические данные

Группу исследования составили 26 пациентов с генерализованной формой быстро прогрессирующего периодонтита (Grade C), которым выполнено клиническое и инструментальное обследование и лечение на кафедре консервативной стоматологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», группу контроля – 15 условно здоровых пациентов (предимплантационные биопсии). Критериями включения в исследование явились клинко-рентгенологические признаки поражения периодонта и возраст пациентов 18–35 лет. У каждого из пациентов получено информированное согласие, форма которого разработана в рамках выполнения исследования. Объектом исследования явился биопсийный материал, взятый в процессе выполнения кюретажа периодонтальных карманов.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ)

Методика ИГХ окрашивания биомолекулярных маркеров выполнена с использованием первичных моноклональных антител с подбором оптимального режима демаскировки антигена, разведения первичных антител MMP1 (1:1000), MMP2 (1:100), MMP8 (1:1000), MMP9 (1:1600), MMP13 (1:250), MMP14 (1:500), TIMP1 (1:50), TIMP2 (1:800), использованием универсальной визуализирующей системы, выбором времени экспозиции хромогена диаминобензидина (ДАБ). В качестве позитивного и негативного контроля использовались ткани и органы, рекомендованные производителем, в качестве негативного контроля выполнялось исключение первичного антитела. Дальнейшему анализу подвергались ИГХ-препараты с отсутствием ИГХ-реакции в негативном контроле.

Морфометрический анализ

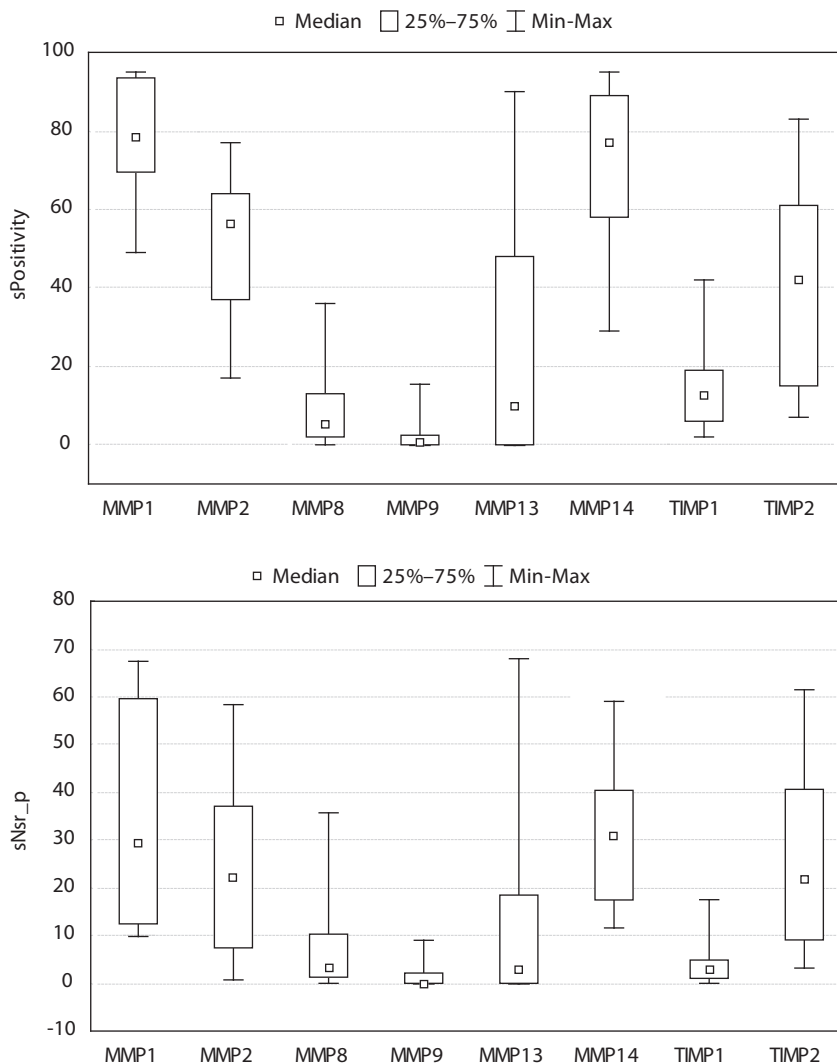
Программный анализ экспрессии MMPs и TIMPs в стромальном компоненте десны каждого случая выполнялся в 3 случайных непересекающихся полях зрения (цифровое увеличение $\times 20$) в AperioImageScope v12.4.0.5043 с расчетом позитивности (Positivity) и доли пикселей с высокой и умеренной интенсивностью (Nsr+p). Результат программной оценки вышеуказанных показателей имел прямую взаимосвязь с данными визуальной оценки.

Статистический анализ

Анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica 10.0 с вычислением медианы (Me) и интерквартильного (IQR) интервала. Сравнение независимых выборок 3 и более групп осуществляли с использованием дисперсионного анализа непараметрических данных ANOVA и определением критерия Манна – Уитни (U-критерий) при парном сравнении выборок. Уровень статистической значимости с учетом поправки Бонферрони составил $p < 0,01$.

Параметры стромальной экспрессии MMPs и TIMP1 в биопсийном материале десны пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом
The parameters of MMPs and TIMP1 stromal expression in the gingival biopsy from patients with aggressive forms of periodontitis

Маркеры, Me [IQR]	Positivity	Index MMPs/TIMP1 Index MMPs/TIMP2	Nsr+p	Index MMPs/TIMP1 Index MMPs/TIMP2
sMMP1	78,5 [69,5; 93,5]	3,9 [3,1; 5,4] 6,2 [5,4; 9,9]	29,5 [12,5; 59,6]	5,8 [2,8; 11,8] 2,4 [1,8; 3,2]
sMMP2	56,5 [37,0; 64,0]	5,42 [3,1; 10,1] 1,1 [0,9; 2,8]	22,2 [7,4; 37,1]	8,61 [3,7; 14,5] 1,0 [0,3; 1,4]
sMMP8	5,0 [2,0; 13,0]	0,50 [0; 1,4] 0,0 [0; 1,2]	3,1 [1,3; 10,3]	0,31 [0; 2,0] 0,0 [0; 1,7]
sMMP9	0,6 [0; 2,4]	0,07 [0; 0,3] 0,0 [0; 0,1]	0,0 [0; 2,2]	0,0 [0; 0,30] 0,0 [0; 0,1]
sMMP13	10,0 [0; 48,0]	0,88 [0; 4,0] 0,0 [0; 0,4]	2,9 [0; 18,5]	1,56 [0; 11,6] 0,0 [0; 0,1]
sMMP14	77,0 [58,0; 89,0]	6,31 [5,1; 16,8] 1,4 [0,8; 2,0]	31,0 [17,5; 40,4]	9,36 [7,4; 14,9] 0,9 [0,5; 1,4]
sTIMP1	12,5 [6,0; 19,0]	–	2,8 [1,0; 4,9]	–
sTIMP2	42 [15; 61]	–	21,8 [9,1; 40,6]	–



Параметры стромальной экспрессии MMPs и TIMPs в биопсийном материале десны пациентов с быстро прогрессирующим периодонтитом
The parameters of MMPs and TIMP1 stromal expression in the gingival biopsy from patients with aggressive forms of periodontitis

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При быстро прогрессирующем течении периодонтита ИГХ окрашивание биопсийного материала десен пациентов с моноклональными антителами к MMPs и TIMPs характеризовалось их цитоплазматической экспрессией как в эпителии, так и в строме десны, с преимущественной локализацией в области воспалительного инфильтрата, а также фокальным окрашиванием фибробластов и эндотелия. Параметры позитивности и интенсивности ИГХ окрашивания характеризовались вариабельностью как в



зависимости от определяемой MMPs или TIMPs, так и в пределах группы быстро прогрессирующего периодонтита (см. таблицу, рисунок) и были статистически значимо выше таковых в группе предимплантационных биопсий [15–18].

Стромальная экспрессия TIMP1 в группе пациентов с быстро прогрессирующим течением периодонтита варьировала от 2% до 42%. Одновременно дисперсионный анализ выявил 3 группы MMPs в зависимости от уровней их экспрессии по отношению к таковым TIMP1 (см. рисунок). Первую группу составили MMP8 и MMP9 со статистически значимо более низкими параметрами позитивности ($U_{MMP8}=689,5$, $p=0,0005$, и $U_{MMP9}=110,0$, $p<0,0001$) и доли пикселей с высокой и умеренной интенсивностью ($U_{MMP9}=419,5$, $p=0,0001$).

Промежуточное положение заняла MMP13 с сопоставимыми с TIMP1 позитивностью и долей пикселей с выраженной и умеренной интенсивностью экспрессии ($p=0,98$ и $p=0,51$ соответственно). Полученные нами результаты соответствуют литературным данным [6, 19, 20] о преимущественном ингибировании TIMP1 интерстициальных коллагеназ. Третью группу составили MMP1, MMP2 и MMP14, уровни экспрессии которых статистически значимо превышали таковые TIMP1 (см. таблицу, рисунок) – $U_{MMP1}=6,0$, $U_{MMP2}=60,5$, $U_{MMP14}=2,5$, $p<0,0001$.

Экспрессия TIMP2 в стромах десны в группе пациентов с быстро прогрессирующим течением периодонтита значимо превышала таковую TIMP1 ($U=301,0$, $p<0,0001$) и варьировала от 7% до 83%. Сравнительный анализ экспрессии MMPs показал (см. таблицу, рисунок), что параметры экспрессии TIMP2, такие как позитивность и доля пикселей с высокой и умеренной интенсивностью, статистически значимо превышали таковые MMP8 ($U=132,0$ и $U=211,0$, $p<0,0001$, соответственно), MMP9 ($U=11,0$ и $U=15,0$, $p<0,0001$, соответственно) и MMP13 ($U=379,0$, $p=0,014$, и $U=289,0$, $p<0,001$, соответственно). Одновременно позитивность экспрессии TIMP2 была значимо ниже по сравнению с таковой MMP1 ($U_{MMP1}=49,0$, $p<0,0001$), MMP2 ($U_{MMP2}=762,5$, $p=0,026$) и MMP14 ($U_{MMP14}=164,5$, $p<0,0001$), а доля пикселей TIMP2 с высокой и умеренной интенсивностью не имела значимых различий с таковой вышеуказанных MMPs ($p_{MMP1}=0,19$, $p_{MMP2}=0,88$ и $p_{MMP14}=0,08$ соответственно).

Таким образом, при быстро прогрессирующем течении периодонтита имеют место сопоставимые или более низкие уровни экспрессии MMP8, MMP9 и MMP13 по сравнению с таковыми TIMP1 и TIMP2, что может подтверждать эффективность их ингибирующего действия и незначительный вклад вышеуказанных MMPs в патогенез данной формы заболевания.

Высокие же уровни экспрессии MMP1, MMP2 и MMP14, которые в 4–9 раз превышали таковые TIMP1 и до 6 раз TIMP2 (см. таблицу), отражают низкую эффективность ингибирующего действия на них TIMP1 и TIMP2, а их дисбаланс с исследованными TIMPs имеет решающее значение в патогенезе быстро прогрессирующего периодонтита.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ уровней экспрессии MMPs и TIMPs показал, что в группе пациентов с быстро прогрессирующим течением периодонтита в ответ на рост параметров экспрессии MMPs значимо повышается экспрессия как TIMP1, так и TIMP2 с более эффективным ингибированием ими MMP8, MMP9 и MMP13. Сохранение же значимо более высоких параметров экспрессии MMP1, MMP2 и MMP14 по сравнению

с таковыми TIMP1 и TIMP2 является отражением дисбаланса их экспрессии и, вероятно, может иметь решающее значение в патогенезе быстро прогрессирующей деструкции периодонтальных тканей и утраты альвеолярной кости.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chen D., Wang Q., Ma Z.W., Chen F.M., Chen Y., Xie G.Y., Wang Q.T., Wu Z.F. MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 gene polymorphisms in Chinese patients with generalized aggressive periodontitis. *Journal of clinical periodontology*, 2007, vol. 34, no 5, pp. 384–389. doi: 10.1111/j.1600-051X.2007.01071.x.
2. Tuter G., Kurtiş B., Serdar M. Effects of phase I periodontal treatment on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Journal of clinical periodontology*, 2005, vol. 32, no 9, pp. 1011–1015. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00816.x.
3. Morais E.F., Pinheiro J.C., Leite R.B., Santos P.P.A., Barboza C.A.G., Freitas R.A. Matrix metalloproteinase-8 levels in periodontal disease patients: A systematic review. *Journal of periodontal research*, 2018, vol. 53, no 2, pp. 156–163. doi: 10.1111/jre.12495
4. Sorsa T., Tjaderhane L., Kontinen Y.T., Lauhio A., Salo T., Lee H.M., Golub L.M., Brown D.L., Mantyla P. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation. *Annals of medicine*, 2006, vol. 38, no 5, pp. 306–321. doi: 10.1080/07853890600800103
5. Kuula H., Salo T., Pirila E., Tuomainen A.M., Jauhiainen M., Uitto V.J., Tjaderhane L., Pussinen P.J., Sorsa T. Local and systemic responses in matrix metalloproteinase 8-deficient mice during *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis. *Infection and immunity*, 2009, vol. 77, no 2, pp. 850–859. doi: 10.1128/IAI.00873-08
6. Howard E.W., Bullen E. C., Banda M. J. Preferential inhibition of 72- and 92-kDa gelatinases by tissue inhibitor of metalloproteinases-2. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, vol. 266, no 20, pp. 13070–13075.
7. Nizam N., Gumuş P., Pitkanen J., Tervahartiala T., Sorsa T., Buduneli N. Serum and salivary matrix metalloproteinases, neutrophil elastase, myeloperoxidase in patients with chronic or aggressive periodontitis. *Inflammation*, 2014, vol. 37, no 5, pp. 1771–1778. doi: 10.1007/s10753-014-9907-0
8. Goncalves L.D., Oliveira G., Hurtado P.A., Feitosa A., Takiya C.M., Granjeiro J.M., Trackman P.C., Otazu I., Feres-Filho E.J. Expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors in inflamed gingival biopsies. *Journal of periodontal research*, 2008, vol. 43, no 5, pp. 570–577. doi: 10.1111/j.1600-0765.2008.01101.x.
9. Ingman T., Tervahartiala T., Ding Y., Tschesche H., Haerian A., Kinane D.F., Kontinen Y.T., Sorsa T. *Journal of clinical periodontology*, 1996, vol. 23, no 12, pp. 1127–1132. doi: 10.1111/j.1600-051x.1996.tb01814.x.
10. Ejeil A.L., Igondjo-Tchen S., Ghomrasseni S., Pellat B., Godeau G., Gogly B. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy and diseased human gingiva. *Journal of periodontology*, 2003, vol. 74, no 2, pp. 188–195. doi: 10.1902/jop.2003.74.2.188.
11. Pozo P., Valenzuela M.A., Melej C., Zaldivar M., Puente J., Martinez B., Gamonal J. Longitudinal analysis of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and clinical parameters in gingival crevicular fluid from periodontitis-affected patients. *Journal of periodontal research*, 2005, vol. 40, no 3, pp. 199–207. doi: 10.1111/j.1600-0765.2005.00786.x.
12. Nibali L., Parkar M., Brett P., Knight J., Tonetti M.S., Griffiths G.S. NADPH oxidase (CYBA) and FcγR polymorphisms as risk factors for aggressive periodontitis: A case–control association study. *Journal of clinical periodontology*, 2006, vol. 33, no 8, pp. 529–539. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00952.x.
13. Reynolds J.J. Collagenases and tissue inhibitors of metalloproteinases: a functional balance in tissue degradation. *Oral diseases*, 1996, vol. 2, no 1, pp. 70–76. doi: 10.1111/j.1601-0825.1996.tb00206.x.
14. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circulation research*, 2003, vol. 92, no 8, pp. 827–839. doi: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
15. Kazeko L.A., Zakharava V., Anfinanava E., Cherstvy E. Rol matriksnoj metalloproteinazy-1 v prognozirovani techeniya patologii periodontal [The role of matrix metalloproteinase 1 in predicting the course of periodontal pathology]. *Sovremennaya stomatologiya Modern dentistry*, 2020, no 2 (79), pp. 83–88.
16. Kazeko L.A., Zakharava V., Anfinanava E., Cherstvy E. Znachenie ehkspressii matriksnykh metalloproteinaz v differentsialnoy diagnostike patologii parodonta [The significance of the expression of matrix metalloproteinases in the differential diagnosis of periodontal diseases]. *Arkhiv patologii*, 2021, vol. 83, no 3, pp. 20–29.
17. Kazeko L.A., Kolb E.L. Matrix metalloproteinase-14 and matrix metalloproteinase-13 are the potential markers of the chronic periodontitis. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2018, vol. 2, no 2, pp. 98–99.
18. Kazeko L., Zakharava V., Anfinanava E., Liatkouskaya T. Features of matrix metalloproteinase-7,-8,-13,-14 expression in different types of periodontitis. *Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine*, 2019, vol. 3, no 1, pp. 51–52.
19. Hastbacka J., Freden F., Hult M., Bergquist M., Wilkman E., Vuola J., Sorsa T., Tervahartiala T., Huss F. Matrix metalloproteinases-8 and-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in burn patients. A prospective observational study. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no 5, p. e0125918. doi: 10.1371/journal.pone.0125918
20. Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Protein Structure and Molecular Enzymology*, 2000, vol. 1477, no 1–2, pp. 267–283. doi: 10.1016/s0167-4838(99)00279-4