

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Кочурова Е.В.<sup>1</sup>, Кудасова Е.О.<sup>1</sup>, Подольский Ю.С.<sup>1</sup>, Гаврюшова Л.В.<sup>2</sup>, Ижнина Е.В.<sup>3</sup>

## ГЕНДЕРНОЕ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ БИОМАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119435, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410012, г. Саратов, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

**Цель** — определение уровня экспрессии в ротовой жидкости матриксных металлопротеиназ (ММП) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (ТИМП) типов 1 и 2 в зависимости от наличия или отсутствия ряда составляющих стоматологического статуса.

**Материал и методы.** Представлены результаты исследования уровня экспрессии биомаркеров ротовой жидкости 19 пациентов с разным уровнем стоматологического здоровья, не имеющих отягощенного анамнеза. Предварительно был проведен стоматологический осмотр пациентов и определена встречаемость признаков стоматологического статуса.

**Результаты и обсуждение.** Анализ уровней экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов показал значительные различия параметров.

**Заключение.** Полученные данные позволяют предположить значительное влияние состояния стоматологического здоровья преимущественно на уровень ММП-2 и ММП-9, показатели которых отличаются в 2 раза от аналогичных у противоположного пола при прочих практически равных условиях (возраст, общее состояние здоровья).

**Ключевые слова:** биомаркеры; ротовая жидкость; стоматологический статус.

**Для цитирования.** Кочурова Е.В., Кудасова Е.О., Подольский Ю.С., Гаврюшова Л.В., Ижнина Е.В. Гендерное влияние на уровень экспрессии биомаркеров ротовой жидкости. Российский стоматологический журнал. 2020; 24(2): 92-94. <http://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-92-94>

Kochurova E.V.<sup>1</sup>, Kudasova E.O.<sup>1</sup>, Podolskii Yu.S.<sup>1</sup>, Gavryushova L.V.<sup>2</sup>, Izhnina E.V.<sup>3</sup>

### GENDER INFLUENCE ON THE LEVEL OF EXPRESSION OF ORAL FLUID BIOMARKERS

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 410012, Saratov, Russian Federation;

<sup>3</sup>Kuban State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

**The purpose** — to determine the level of expression in the oral fluid of matrix metalloproteinases (MMPs) of types 2, 8 and 9, as well as their tissue inhibitors (TIMPs) of types 1 and 2, depending on the presence or absence of a number of components of the dental status.

**Material and methods.** The results of a study of the level of expression of oral fluid biomarkers of 19 patients with different levels of dental health who do not have a history of history are presented. Previously, a dental examination of patients was carried out and the occurrence of signs of dental status was determined.

**Results and discussion.** Analysis of expression levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors showed significant differences in performance.

**Conclusions.** The data obtained suggest a significant impact of the state of dental health mainly on the level of MMP-2 and MMP-9, the indicators of which differ 2 times from the same in the opposite sex, with other conditions being almost the same (age, general health).

**Keywords:** biomarkers; oral fluid; dental status.

**For citation:** Kochurova E.V., Kudasova E.O., Podolskii Yu.S., Gavryushova L.V., Izhnina E.V. Gender influence on the level of expression of oral fluid biomarker. Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2020; 24(2): 92-94. <http://doi.org/10.17816/1728-2802-2020-24-2-92-94>

**For correspondence:** Kochurova Ekaterina V., MD, DMD, PhD, Professor of the Department of prosthetic dentistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; E-mail: [evkochurova@mail.ru](mailto:evkochurova@mail.ru)

**Acknowledgements.** The study was funded by the Russian Federation President Grant for young scientists — doctors of sciences. MD-36.2020.7.

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

Received 05.01.2020

Accepted 17.02.2020

**Для корреспонденции:** Кочурова Екатерина Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), E-mail: [evkochurova@mail.ru](mailto:evkochurova@mail.ru)

## Введение

Ротовая жидкость (РЖ) является ценным диагностическим материалом, с помощью которого возможно диагностирование ряда патологий полости рта [1-4]. На сегодняшний день проведены десятки исследований, посвященных диагностике состояния полости рта путем исследования РЖ на предмет онкомаркеров, фактора некроза опухоли, генома (микро-РНК) [5, 6], гормонального фона (кортизол), иммунного статуса ротовой полости (IL-8, IL-10 $\beta$ , s-IgA, IGF-1, лактоферрин, лизоцим) [7, 8], кристаллической структуры слюны, микробиоты [9-11]. Также некоторые авторы предполагают наличие взаимосвязи между уровнем N-ацетилнейраминаовой кислоты и распространением новообразования [12, 13].

Рядом исследований подтверждено, что при пародонтите уровень экспрессии IL-1 $\beta$  значительно возрастает [2, 4, 14, 15], что может быть использовано в качестве средства дополнительной диагностики данного заболевания. Также наблюдаются изменения кристаллической структуры РЖ при наличии кариозных поражений или воспалительных заболеваний пародонта. При наличии кариозных поражений наблюдается обогащение слюны минеральными компонентами, в то время как при пародонтите повышается содержание белков [7, 12, 16, 17]. Одним из таких белков является белок лактоферрин, увеличение уровня которого отражает степень тяжести пародонтита. При множественных кариозных поражениях также наблюдаются преобразования и в составе микробиоты РЖ, а также возрастает содержание липидов в секрете околоушных слюнных желез [1, 5, 18].

**Целью** работы стало определение уровня экспрессии в РЖ матриксных металлопротеиназ (ММПs) типов 2, 8 и 9, а также их тканевых ингибиторов (ТИМПs) типов 1 и 2 в зависимости от наличия или отсутствия ряда составляющих стоматологического статуса.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 19 человек без общесоматических патологий, медиана возраста составила  $21 \pm 2,4$  года, соотношение мужчин и женщин — 1 : 4,75. Клинико-стоматологическое исследование включало осмотр челюстно-лицевой области, полости рта, пальпацию, перкуссию, зондирование,

**Средние показатели признаков стоматологического статуса пациентов в зависимости от пола**

Признак	Мужчины	Женщины
Кариозные зубы	2,5	2,46
Пломбированные зубы	2,25	4,1
OHI-s	0,375	0,244
Silness-Loe	0,86	0,24
PHP	1	0,35
PMA	0,25	0,15
PDI	0,5	0,3
CPITN	0,5	0
Нави	0,96	0,13

при необходимости рентгенологическое исследование ЧЛО. Также были изучены гигиенические (OHI-s, Silness-Loe, PHP, Нави) и пародонтальные (PMA, PDI и CPITN) индексы. Дополнительно проанализирован уровень матриксинов в РЖ — матриксные металлопротеиназы (ММПs) 2, 8 и 9, а также их тканевые ингибиторы (ТИМПs) 1 и 2. Забор РЖ производили за 2 ч до или после приема пищи, центрифугировали в течение 15 мин при 300 об/мин с охлаждением +5 °С. Аликвотировали надосадочную жидкость в объеме 500 мкл. Исследование биомаркеров MMP-2, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 выполняли методом иммуноферментного анализа на плашке с использованием наборов HumanTotalMMP-8, HumanMMP-9, HumanTIMP-1, HumanTIMP-2 (R&DSystems).

## Результаты и обсуждение

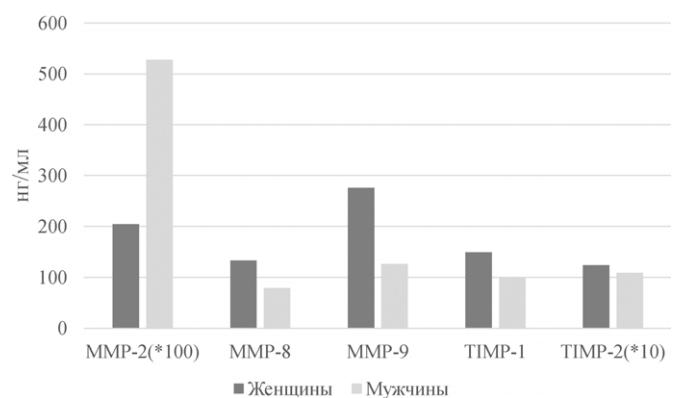
Полученные данные показали, что у мужчин наблюдается худшая гигиена полости рта, чем у женщин. Это отражается в результатах всех гигиенических и, следовательно, пародонтальных индексов (см. таблицу).

Анализ уровней экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов выявил значительные различия показателей, например, уровень MMP-2 у мужчин вдвое выше, чем аналогичный показатель у женщин (см. рис.); при этом значения MMP-8, 9 и TIMP-1, 2 выше у женщин.

Очевидно, что на уровни биомаркеров РЖ оказывает влияние целый ряд факторов. К ним можно отнести как стоматологический статус, так и общее состояние организма, возраст, пол и многие другие.

## Заключение

Полученные данные позволяют предполагать значительное влияние состояния стоматологического здоровья преимущественно на уровень MMP-2 и MMP-9, показатели которых отличаются в 2 раза от аналогичных у противоположного пола при прочих практически равных условиях (возраст, общее состояние здоровья).



Уровень исследуемых биомаркеров ротовой жидкости у мужчин и женщин (нг/мл).

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых — докторов наук № МД-36.2020.7.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bostanci N., et al. Targeted proteomics guided by label-free quantitative proteome analysis in saliva reveal transition signatures from health to periodontal disease. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2018; 17(7): 1392–409.
- Jenson L., et al. Clinical protocols for caries management by risk assessment. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2007; 35(10): 714–23.
- Кочурова Е.В., Николенко В.Н., Деменчук П.А., Утюж А.С. и др. Стоматологическая реабилитация в комплексном лечении пациентов с новообразованиями челюстно-лицевой области. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 2 (151): 88–93.
- Young D.A., et al. New directions in interorganizational collaboration in dentistry: The CAMBRA Coalition model. *J. Dental Education*. 2007; 71(5): 595–600.
- Beech N., et al. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Austral. dental J.* 2014; 59(1): 20–8.
- Таценко Е.Г., Лапина Н.В., Скорикова Л.А. Прогнозирование адаптации пациентов к съемным зубным конструкциям. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014; 2(1): 182–8.
- Horiot J. C., et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: a 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother. Oncol.* 1983; 1(1): 77–82.
- Николенко В.Н., Козлов С.В., Сдвижков А.М., Шацкая Н.Х., Кочурова Е.В. Способ качественной дифференциальной экспресс-диагностики новообразований слизистой оболочки губы по содержанию биомаркеров в ротовой жидкости пациента. *Патент РФ на изобретение 2535076/10.12.2014*.
- Козлов С.В., Гуйтер О.С., Кочурова Е.В. Усовершенствование зуботехнической кюветы при изготовлении obturating протезов нестандартных размеров у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти. *Клиническая стоматология*. 2013; 67(3): 66–70.
- Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Николенко В.Н., Петрова М.М. и др. *Очерки интегративной антропологии: учебное пособие*. Красноярск: КрасГМУ; 2015.
- Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(1): 87–91.
- Быков И.М., Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Лапина Н.В. Радиоиндуцированные изменения слюноотделения у пациентов со злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области. *Стоматология*. 2018; 97(1): 67–70.
- Лапина Н.В., Скорикова Л.А. Ортопедическое лечение больных с заболеваниями пародонта. *Современная ортопедическая стоматология*. 2011; 15: 90–2.
- Ижнина Е.В., Кочурова Е.В., Сеферян К.Г. Влияние противоопухолевого лечения на стоматологический статус пациентов со злокачественными новообразованиями орфарингеальной зоны. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(5): 111–9.
- Скорикова Л.А., Волков В.А., Баженова Н.П., Лапина Н.В., Еричев И.В. *Пропедевтика стоматологических заболеваний: Учебное пособие*. Ростов-на-Дону: ФЕНИКС; 2002.
- Пиголкин Ю.И., Николенко В.Н., Золотенкова Г.В., Даллакян В.Ф. Возможности использования морфологических методов при установлении общих и специфических признаков в судебно-медицинской идентификации личности. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8(4): 900–5.
- Коннов В.В., Николенко В.Н., Гоге Л.А., Музурова Л.В., Анисимова Е.А., Николенко Л.В. Морфометрические характеристики височно-нижнечелюстного сустава у людей зрелого возраста с ортогнатическим прикусом. *Морфологические ведомости*. 2005; 3-4: 181–2.
- McGarry L.M., Packer A.M., Fino E., Nikolenko V., Sippy T., Yuste R. Quantitative classification of somatostatin-positive neocortical interneurons identifies three interneuron subtypes. *Frontiers Neural Circuits*. 2010; 4(12): 19.

## REFERENCES

- Bostanci N., et al. Targeted proteomics guided by label-free quantitative proteome analysis in saliva reveal transition signatures from health to periodontal disease. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2018; 17(7): 1392–409.
- Jenson L., et al. Clinical protocols for caries management by risk assessment. *J. Calif. Dent. Assoc.* 2007; 35(10): 714–23.
- Kochurova E.V., Nikolenko V.N., Demenchuk P.A., Utyuzh A.S., et al. Dental rehabilitation in a complex of patients with tumors of the maxillofacial region. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2015; 2(151): 88–93. (in Russian)
- Young D.A., et al. New directions in interorganizational collaboration in dentistry: The CAMBRA Coalition model. *J. Dental Education*. 2007; 71(5): 595–600.
- Beech N., et al. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Austral. dental J.* 2014; 59(1): 20–8.
- Tatsenko E.G., Lapina N.V., Skorikova L.A. Prediction of Patient Adaptation to Removable Dental Designs. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014; 2(1): 182–8. (in Russian)
- Horiot J. C., et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: a 10-year experience with topical fluoride and a randomized trial between two fluoridation methods. *Radiother. Oncol.* 1983; 1(1): 77–82.
- Nikolenko V.N., Kozlov S.V., Sdvizhkov A.M., Shatskaya N.H., Kochurova E.V. A method of high-quality differential rapid diagnosis of tumors of the mucous membrane of the lips according to the content of biomarkers in the oral fluid of the patient. *RF patent 2535076/10.12.2014*. (in Russian)
- Kozlov S.V., Guiter O.S., Kochurova E.V. Improvement of the dental cuvette in the manufacture of non-standard size obstructive prostheses in patients with acquired defects of the upper jaw. *Klinicheskaya stomatologiya*. 2013; 67(3): 66–70. (in Russian)
- Nikolaev V.G., Medvedeva N.N., Nikolenko V.N., Petrova M.M., et al. *Essays on integrative anthropology*. Krasnoyarsk: Krasnoyarsk State Medical University; 2015.
- Kochurova E.V., Nikolenko V.N. Estimation of expression of oral fluid biomarkers in the diagnosis of pretumor diseases of oral mucosa. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017; 163(1): 87–91.
- Bykov I.M., Izhnina E.V., Kochurova E.V., Lapina N.V. Radio-induced changes in salivation in patients with malignant neoplasms of the maxillofacial region. *Stomatologiya*. 2018; 97(1): 67–70. (in Russian)
- Lapina N.V., Skorikova L.A. Orthopedic treatment of patients with periodontal diseases. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya*. 2011; 15: 90–2. (in Russian)
- Izhnina E.V., Kochurova E.V., Seferyan K.G. The effect of antitumor treatment on the dental status of patients with malignant neoplasms of the oropharyngeal region. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2017; 24(5): 111–9. (in Russian)
- Skorikova L.A., Volkov V.A., Bazhenova N.P., Lapina N.V., Yerichev I.V. *Propaedeutics of dental diseases*. Rostov-on-Don: Feniks; 2002. (in Russian)
- Pigolkin Yu.I., Nikolenko V.N., Zolotenkova G.V., Dallakyan V.F. Possibilities of using morphological methods in establishing general and specific features in forensic identification of a person. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; 8(4): 900–5. (in Russian)
- Konnov V.V., Nikolenko V.N., Goge L.A., Muzurova L.V., Anisimova E.A., Nikolenko L.V. Morphometric characteristics of the temporomandibular joint in people of mature age with an orthognathic bite. *Morfologicheskiye vedomosti*. 2005; 3-4: 181–2. (in Russian)
- McGarry L.M., Packer A.M., Fino E., Nikolenko V., Sippy T., Yuste R. Quantitative classification of somatostatin-positive neocortical interneurons identifies three interneuron subtypes. *Frontiers Neural Circuits*. 2010; 4(12): 19.