

**ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ПРОФІЛАКТИКИ
КАРІЕСУ ЗУБІВ НА ТЛІ ЕНДЕМІЧНОГО ФЛЮОРОЗУ
(огляд літератури)**

В.П. Труфанова, О.В. Шешукова, В.І. Шинкевич

Українська медична стоматологічна академія

Резюме.

Літературний огляд присвячений пошуку взаємопов'язаних патогенетичних механізмів флюорозу зубів і карієсу. Сучасний рівень науки дозволяє припустити в них роль механізмів, опосередкованих матриксними металопротеїназами, в обох патологічних процесах. Так, при карієсі дентину руйнування органічного матриксу відбувається під впливом матриксних металопротеїназ (ММП) макроорганізму, які після демінералізації практично контролюють прогресування карієсу. Підсумовано також і відомі стратегії пригнічення ММП натуральними та синтетичними інгібіторами, які показали ефективність обмеження деструкції при карієсі. Роль же ММП при флюорозі емалі полягає в їх кальцій-залежному пригніченні, що викликає надлишок фтору, внаслідок чого може уповільнюватись деградація емалевих протеїнів у ході первинної біомінералізації. Отже, актуальне значення становить дослідження певних матриксних протеїназ та їх інгібіторів для встановлення ролі при карієсі зубів, уражених флюорозом.

Ключові слова:

матриксні металопротеїнази, карієс, флюороз.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ
КАРИЕСА ЗУБОВ НА ФОНЕ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ФЛЮОРОЗА
(обзор литературы)**

В.П. Труфанова, О.В. Шешукова, В.И. Шинкевич

Резюме

Литературный обзор посвящен поиску взаимосвязанных патогенетических факторов флюороза зубов и кариеса. Современный уровень науки позволяет предположить в этих патологических процессах роль механизмов, опосредованных матриксными металлопротеиназами. Так, при кариесе дентина разрушение органического матрикса происходит под воздействием матриксных металлопротеиназ (ММП) макроорганизма, которые после деминерализации практически контролируют прогрессирование кариеса. Подытожены также известные стратегии угнетения ММП натуральными и синтетическими ингибиторами, которые проявили эффективность в ограничении деструкции при кариесе. Роль же ММП при флюорозе эмали состоит в их кальций-зависимом угнетении, которое вызывает избыток фтора, в результате чего может замедляться деградация эмалевых протеинов в ходе первичной биоминерализации. Таким образом, актуальное значение имеет исследование определенных матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов для установления роли при кариесе зубов, пораженных флюорозом.

Ключевые слова:

матриксные металлопротеиназы, кариес, флюороз.

**PATHOGENETIC BASES OF CARIES PROPHYLAXIS
AT THE ENDEMIC FLUOROSIS. Review of literature**

V. Trufanova, O. Sheshukova, V. Shinkevich

Summary

The objective of this review is to search of associated pathogenesis factors of teeth fluorosis and caries. In recent years, scientists have noted the role of matrix metalloproteinases-mediated mechanisms in these pathological processes. Matrix metalloproteinases (MMP) have been suggested to play an important role in the destruction of dentin organic matrix following demineralization by bacterial acids and, therefore, in the control or progression of carious decay. This review also explores the different available MMP inhibitors, natural or synthetic, and suggests that MMP inhibition by several inhibitors, particularly by natural substances, could provide a potential therapeutic pathway to limit caries progression in dentin. The fluoride-induced effects might be involved in the aetiology of fluorosis, it now appears that inhibition of enzymatic MMP-mediated degradation of amelogenins, which may delay their removal from the developing enamel and impair crystal growth. Therefore, it is important to research of certain matrix metalloproteinases and their inhibitors to determine a role at the dental caries with fluorosis.

Key words:

matrix metalloproteinases, dental caries, fluorosis

АКТУАЛЬНІСТЬ

Ендемічний флюороз становить проблему в багатьох частинах світу, де кількість фтору в питній воді перевищує оптимальну концентрацію. Полтавщина відома як регіон, ендемічний за флюорозом зубів, що подекуди проявляється майже тотально й часто у вигляді деструктивних форм [2]. Важливо, що недавні дослідження показали, що поширеність карієсу та його ускладнень у зонах, ендемічних за флюорозом зубів, перевищує таку в зонах з оптимальним вмістом фтору в питній воді. Так, середнє значення КПВ+кп у зоні флюорозу в дітей віком 3–5 і 6–7 років складає $1,65 \pm 0,5$ та $2,97 \pm 0,57$ відповідно [2]. Важливим є й той факт, що прогресування карієсу на тлі флюорозу емалі перевищує глибину ураження в зубах без флюорозу [38]. Тож постає питання раціональної профілактики карієсу зубів у дітей, які проживають в ендемічних за флюорозом регіонах. Із цією метою ми провели літературний пошук взаємопов'язаних факторів ризику та можливих патогенетичних механізмів ендемічного флюорозу емалі й карієсу зубів. Надлишок фтору в організмі впливає на склад кісток, сечі, плазми крові, на деякі гормональні зміни [1, 3].

Підвищені концентрації фтору порушують синтез колагену та мінералізацію кісток. Великі дози можуть призвести й до глибоких розладів, таких як інвалідизуюча деформація кісток, компресія хребта, обмеження рухливості суглобів [7].

Фтор пригнічує багато ферментів, залучених у пентозофосфатний шлях, міозин-АТФазний процес [35, 44]. Фтор здатний вільно потрапляти у клітини крізь мембрани: так, порушення функціонування м'яких тканин було показано на тваринах при експериментальній фтор-інтоксикації. Фтор негативно впливає на мозок, м'язи, пригнічуючи ферменти енергоутворення, синаптичної передачі, транспортні мембранні ферменти [44]. Яким же чином фтор, що має карієс статичний ефект, може призводити до таких деструктивних наслідків? Дослідження флюорозної емалі людини підтверджують, що надходження фтору відбувається протягом формування зуба. Фтор абсорбується у шлунково-кишковому тракті і транспортується через циркулюючу кров у не дисоційованій або дисоційованій формі: HF, F⁻. Максимальна кількість фторидів міститься в емалевій тканині, тож очевидно, що він починає надходити на ранніх стадіях формування. Дослідження, проведені на культурі клітин емалевого органу, показали, що надходження фтору не залежить від захоплення кальцію й не контролюється безпосередньо амелобластами.

Концентрація фтору в емалі, яка розвивається, прямо пропорційна концентрації фтору у плазмі крові [37]. Вбудова під час мінералізації емалі надлишкового фтору та його стабілізація проходять завдяки фтор-індукованому прискоренню кінетики преципітації. Отже, розуміння кінетики надходження фтору в емаль, яка розвивається, досить повне, хоча не вистачає даних про концентрацію вільного фтору в точках мінералізації при його різних дозах [9]. Фтор, як добре відомо, має унікальні властивості серед регуляторів росту солей фосфату кальцію *in vivo* [43]. Включення фтору в низьких концентраціях, очевидно, є обов'язковим для мінералізації емалі. Цікавим запитанням є можливість нормального утворення емалевих кристалів за умов повної відсутності іонів фтору. Однак достатня кількість фторидів у їжі, солі та інших натуральних продуктах робить неможливим створення подібних експериментальних умов, або тваринних моделей [17]. У нормі іони фтору заміщують гідроксил-групу у структурі апатиту (фторування кристалічної решітки), створюючи можливість зменшення об'єму кристалу та підвищуючи структурну й хімічну стабільність кристалів апатиту. Установленим є той факт, що гіпомінералізаційний дефект флюорозної емалі — це не результат загального впливу фтору на

метаболізм кальцію чи токсичного впливу, який пригнічує метаболізм усього організму, а результат ефектів *in situ* поглиненого фтору в локальному мікрооточенні. Від фтору залежить зміна концентрації кальцію в мінералізуючому середовищі. Експерименти показали, що високі дози фторидів, введені за короткий час, призводять до гіпермінералізації та гіпомінералізації в уражених емалі й дентині. Такий подвійний ефект пояснюється перерваними подіями, коли захоплення фтору індукує моментальний ріст кристалів (гіпермінералізаційна реакція), але прискорене використання іонів кальцію веде до зниження ступеня перенасичення позаклітинної рідини й тимчасово уповільнює кінетику мінералізації до тих пір, доки ступінь перенасичення не відновиться за рахунок клітинно-залежного транспорту іонів кальцію в позаклітинну рідину [9]. Однак, крім цього важливим є факт, що надлишок фтору порушує кальцій-залежну активність протеаз, відповідальних за деградацію емалевих протеїнів, що є ключовою подією первинної біомінералізації. Whitford G.M. (1997) установив, що пригнічення ензиматичної деградації амелогенинів, яке може уповільнюватись в емалі під час її розвитку, призводить до порушення росту кристалів [46]. Активаційний каскад біомінералізації приблизно такий: серинові амелогенінази активуються посередництвом матриксних металопротеїназ, які потребують Ca^{2+} для своєї власної активації та роботи *in situ*, а підвищена кількість фтору опосередковано впливає на протеази, знижуючи концентрацію вільних іонів Ca^{2+} у мінералізуючому середовищі. Більшість секретованих емалевих протеїнів, як й інтактні амелогеніни, мають адсорбційну афінність до кристалів апатиту і, як показано в експерименті, у присутності кристалів апатиту мають більшу стійкість до ензиматичного розщеплення порівняно з умовами за відсутності кристалів. Підвищення фторування емалевих кристалів може посилювати зв'язок кристалів із протеїнами й вести до уповільнення росту кристалів і видалення протеїнів, присутніх на поверхні кристалів [47]. Таким чином, флюороз на емаль вміщує високу пропорцію незрілих матриксних протеїнів, що встановлено на основі високого вмісту проліну і свідчить про неповну елімінацію амелогенінових протеїнів під впливом надлишку фтору [9]. Зокрема, відомо, що в патогенез флюорозу емалі залучена металопротеїназа ММП-20, яка уповільнює гідролізує амелогеніни під час первинної мінералізації [27].

Структурні матриксні протеїни та протеази емалі на стадії розвитку

Отже, формування емалі — це комплекс процесів, який включає проліферацію та диференціацію клітин на межі епітеліально-мезенхімальної взаємодії, секрецію тканинно-специфічних матриксних протеїнів, транспорт іонів, преципітацію та пошарове відкладення емалевих кристалів через численні взаємодії з органічними та неорганічними молекулами. Перебіг цих процесів триває протягом тривалого періоду в рідкому мікрооточенні, яке походить із циркулюючої крові [10, 31]. Сучасна література підтверджує, що позаклітинні емалеві протеїни деградують під впливом різних протеаз, які присутні в емалі у специфічні часові проміжки розвитку. Емалеві резидентні протеази та їх активність установлені для розчинних фракцій, виділених з емалі, що формується, отже, реакції ензим-субстрат найбільш вірогідно проходять на межі агрегованих або кристал-асоційованих протеїнів і рідини або в рідині, яка містить розчинні протеїнові молекули [18, 30]. Серед неколагенових протеїнів органічного матриксу емалі й дентину сучасні дослідження ідентифікували й матриксні металопротеїнази (ММП): ММП-9, ММП-8, ММП-2 та ММП-20 [28, 41, 48]. ММП у структурі емалі й дентину необхідні під час одонтогенезу для розщеплення й елімінації протеїнів під час первинної мінералізації цих тканин. ММП-2 та ММП-20 формують дентин, розщеплюючи його протеїни з певною різноманітністю [32]. Матриксні металопротеїнази здатні гідролізувати позаклітинний матрикс і відіграють центральну роль у багатьох біологічних процесах: розвитку, репарації нормальних тканин, ангіогенезі, міграції імунних клітин, а також у патологічних процесах порушення регенерації, захворюваннях, таких як атерома, артрит, рак і виразкування [14,

45]. У людини ідентифіковано 24 гени ММП, а 26 членів родини ММП добре охарактеризовані. Більшість із ММП — мультидоменні протеїни, які працюють після активації, мають специфічну амінокислотну послідовність і регулюються ендogenousними тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMP) -1-4 [29]. ММП класифікують на шість груп за їх структурною гомологією та специфічністю субстратів: 1) колагенази (ММП-1, -8, -13, -18), 2) желатинази (ММП-2, -9), 3) стромелізини (ММП-3, -10, -11), 4) трансмембранні ММП (МТ-ММП: MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25), 5) матрилізини (MMP-7, -26) і 6) «інші» (MMP-12, -19, -20, -21, -22, -23, -27, -28) [45].

Роль матриксних металопротеїназ при карієсі зубів

Центральним патогенетичним механізмом карієсу дентину є руйнування органічного матриксу під впливом протеаз. Раніше вважалося, що основна роль у цьому процесі належить мікробним протеазам, однак ряд досліджень підтвердили, що ММП макроорганізму беруть участь у деструкції дентину після демінералізації бактеріальними кислотами й тому практично контролюють або зумовлюють прогресування карієсу дентину. Під час каріозного процесу мінеральні компоненти дентину розчиняються, демаскуючи органічний матрикс для деструкції матриксними металопротеїназами, які присутні у дентині й у ротовій рідині [42]. ММП дентину та слини, як припускали ще 30 років тому, здатні активуватись під впливом бактеріальних протеїназ [15]. Показана можливість активації ММП цистеїновими протеїназами — катепсинами В та L, які присутні у кривікулярній рідині пацієнтів із захворюванням пародонту. Ці ензими активуються у м'яких ацидогенних умовах (рН = 5,9–6,6) і здатні розщеплювати колаген I типу у складі нативного матриксу. Тому ці ферменти при низьких рН можуть ініціювати деградацію матриксу й активувати власні ММП макроорганізму шляхом протеолітичного розщеплення. Недавні дослідження показали кореляційні співвідношення між желатиназами й активністю катепсину В у слині, що підтверджує роль останнього в активації латентних ММП [20]. Низькі значення рН і нагрівання можуть прямо активувати ММП. Зміни рН середовища можуть порушувати конформацію пропептидів та індукувати цистеїнові переключення, що є критичним кроком у процесі активації. При карієсі вивільнення кислот бактеріями веде до зниження рН, що спричиняє активацію власних про-ММП дентину та слини. Здатність ряду кислих показників рН (від 4,5 до 6) активувати *in vitro* ММП слини людини була оцінена за желатинолітичною активністю кількох проб слини. Результати показали найвищу активність при найнижчих показниках рН — 4,5. Показано також, що саме зниження рН унаслідок вивільнення лактату карієсогенними бактеріями активує ММП [20]. Однак активовані ММП не можуть розщеплювати органічний дентинний матрикс за кислих умов. Так, при каріозному процесі рН нейтралізується за рахунок буферної ємності слини. Тому момент підвищення рН, що відбувається при процесах демінералізації дентину, призводить до рН-активації ММП і деградації органічного матриксу. Крім того, фосфорильовані протеїни, які вивільняються під час демінералізації дентинного матриксу під впливом бактеріальних кислот, можуть взаємодіяти з TIMP, які пригнічують ММП макроорганізму всередині ураження, та реактивувати їх, що посилює активність деградації. ММП-2, ММП-9, ММП-8 виявлені в розм'якшеному дентині методом Western-блотингу та желатинової зимографії. Желатинази були знайдені у двох своїх формах — латентній та активній [38]. Шляхом імуногістохімічного аналізу ММП-20 була виявлена в дентинних тубусах каріозних осередків, однак не в розм'якшеному дентині. Тож автори дійшли висновку, що ММП-20 продукується під час первинного дентиногенезу дентино-пульпарним комплексом, вбудовується в дентин і може вивільнитись і, можливо, активуватись під час каріозного процесу [41]. Витримання зразків демінералізованого дентину в обробленій кислотою слині призводило до розпаду органіки, що було показано за допомогою трансмісійної скануючої електронної мікроскопії. Цей факт є беззаперечним свідоцтвом, що активовані кислотою ММП слини здатні руйнувати дентинний матрикс. ММП-9 — основна серед

тих, що знайдені в каріозному дентині та слині, як виявилось, особливо важлива в цьому аспекті, оскільки активна форма саме цього ензиму чітко визначалася при желатиновій зимографії, проведеної на зразках із багатьох каріозних вогнищ [38].

Регуляція матриксних металопротеїназ

Тканинні інгібітори металопротеїназ — основні фізіологічні пригнічувачі цих ферментів. Вони мають неспецифічний ефект проти різних членів родини ММП. Експресія TIMP установа в різних тканинах і також може регулюватись [12]. Чотири TIMP: TIMP-1, -2, -3, -4 — це протеїни, які утворюють комплекси з ММП і пригнічують активні форми останніх. TIMP-1, TIMP-2 та TIMP-4 виявлені на поверхні клітин і тісно пов'язані з мембрано з'єднуючими протеїнами. TIMP-3, навпаки, знаходиться в міжклітинному матриксі у зв'язку з компонентами, які містять гепарин-сульфат [34]. Тенденція сучасних пошуків зосереджується на встановленні значення балансу між ММП та їх інгібіторами у прогресуванні захворювань [12]. Так, показано, що використання рекомбінантних TIMP, або базових генних трансферних систем (плазмід чи ретровіруси), при ракових, серцево-судинних захворюваннях обмежувало прогресування захворювань [8, 19, 21]. Показано також, що TIMP-1, що походить зі слини, зберігає стабільність при низьких значеннях рН і тому може мати потенційний пригнічуючий вплив на ММП каріозного дентину [39]. При активному каріозному процесі рівень тканинних інгібіторів може бути недостатнім для пригнічення деструкції, а підвищення їх локальної концентрації в каріозному осередку може обмежувати деструкцію та сприяти ремінералізації, що відкриває нові стратегії терапевтичного впливу, як наведено далі. Наразі відомо про синтетичні інгібітори металопротеїназ. Дослідження *in vivo* на щурах показали, що пригнічення ММП кількома синтетичними інгібіторами зменшувало прогресування фісурного карієсу [40]. Більшість інгібіторів ММП першого покоління мали структуру колаген-мімікрічних пептидів, які містили колагенову амінокислотну послідовність місць, де він розщеплюється колагеназою, у сполученні з пов'язуючою цинк-гідроксаматною частиною для пригнічення ензиматичної активності. Інші цинк-хелаторні групи, такі як сукцинати, зараз розробляються. Колаген-мімікрічні гідроксамати: батімастат і марімастат, розроблені British Biotech Pharmaceuticals, є найбільш дослідженими у преклінічних і клінічних випробуваннях [36]. Батімастат — один з перших інгібіторів, який був вивчений на пацієнтах зі злоякісними пухлинами, однак не набув широкого застосування через погану розчинність у воді. Друге покоління — представник марімастат — мало такі недоліки: низьку ефективність у пригніченні метастазування й побічні ефекти — міалгію, артралгію [5, 6, 33]. Кілька нових препаратів, наприклад, СТ 1166, пригнічують ММП значно ефективніше [26]. Використання цих препаратів, які переважно розроблені для лікування раку на системному рівні, очевидно, неможливе для пригнічення активності карієсу дентину, оскільки викликає серйозні побічні ефекти. Однак їх локальне застосування може бути прийнятним, тим більше, що зараз розробляються нові селективні та нетоксичні інгібітори ММП.

Цикліни та біфосфонати

Досліджено, що препарати неантимікробні хімічно-модифіковані тетрацикліни (ХМТ) пригнічують активність і секрецію ММП та, як вважають, діють через хелатування Ca^{2+} . Так, група тетрациклінів та їх напівсинтетичні форми доксициклін і міноциклін, як показано, пригнічують ММП-1, ММП-2 й ММП-12 *in vitro* та *in vivo*. Препарати вважають безпечними й ефективними при оральному прийомі. Для прояснення ролі ММП при карієсі дентину було досліджено ефекти кількох інгібіторів ММП: ХМТ-3, золедронат та їх поєднання *in vivo* на молодих щурах [40]. Ці інгібітори застосовували *per os* протягом 7-и тижнів, у той самий час щури отримували карієсогенну дієту з

інокуляцією свіжої суспензії *Streptococcus sobrinus*. Спостерігалось зменшення прогресування карієсу саме у групі тварин, які отримували інгібітори ММП. Усі інгібітори, застосовані в дослідженні, були ефективними, однак пригнічення карієсу досить варіювало: найбільшу активність пригнічення отримали при застосуванні ХМТ-3, одного з найбільш досконально вивчених препаратів серед хімічно-модифікованих тетрациклінів. Золедронат — біфосфонат третього покоління, який пригнічує протеолітичну активність металопротеїназ без порушення їх синтезу, — також показав зменшення карієсу в дентині в ділянці фісур, однак сполучене застосування ХМТ-3 та золедронату не підвищувало ефект. На основі успішного доклінічного дослідження та відносно невеликих сторонніх ефектів ХМТ-3 зараз проходить оцінку у клінічних випробуваннях у пацієнтів з раком при оральному прийомі [14]. Експериментальні дослідження намагаються винайти аналоги ХМТ-3 та інших ХМТ із кращою активністю та специфічністю *in vivo* на тваринних моделях. Такі властивості нещодавно знайдені для гідроксамату [4]. Ці молекули є досить перспективним новим класом ліків для пригнічення прогресування карієсу дентину. Нещодавно досліджено вплив речовин природного походження — екстракту авокадо й неомилюваного залишку соєвих бобів на баланс ММП/ТІМР при кількох захворюваннях. Було показано їх ММП-пригнічувальну дію *in vitro*. Особливо ефективними вони виявились у пригніченні ІЛ1Я-індукованих ММП-2, ММП-3 та ТІМР-1, що вивільняються ясенними фібробластами [11]. Олеїнова кислота проявляє пригнічувальну активність на кілька ММП, а також на активацію ММП-3 плазмінном [23, 25]. Нещодавно показано *in vitro*, що натуральна речовина, екстрагована з насіння люпину білого (*Lupinus albus*) — LU105, виявилася здатною зменшувати експресію ММП-2 та ММП-9 фібробластами ясен при їх запаленні, не змінюючи при цьому кількості ТІМР-2, що експресувалася цими ж клітинами [16]. ТІМР-1 та ММП-1 були також достовірно зниженими. Тому LU105 є альтернативою для відновлення правильного балансу між ММП та їх натуральними інгібіторами в запалених яснах людини, при якому деструкція позаклітинного матриксу великою мірою забезпечується ММП макроорганізму. Очищений екстракт із кори в'яза (*Ulmus macrocarpa* Hance) та його активний інгредієнт олігомер процианідину є можливими діючими речовинами при запальних захворюваннях пародонту, оскільки мають інгібіторний вплив на ММП макроорганізму та протеази основних пародонтопатогенних мікроорганізмів [24]. Хемопреентивна активність зеленого чаю відносно раку підтверджена епідеміологічними дослідженнями. Поліфеноли зеленого чаю, особливо епігалокатехін галат (EGCG), як було встановлено, мають інгібіторну активність проти МТ1-ММП, що призводить до зниження активації про ММП-2. EGCG безпосередньо пригнічує ММП-2, ММП-9, а також ММП-12 нейтрофільного й макрофагального походження [22]. Інгібіторна дія на ММП зазначених натуральних речовин підтверджує, що вони можуть бути корисними для пригнічення прогресування карієсу дентину. Відсутність побічних ефектів порівняно із синтетичними препаратами робить їх практично придатними при лікуванні карієсу. Тому їх можна включати у продукти щоденного вживання, а також у склад зубних паст, ополіскувачів або для безпосередніх аплікацій, наприклад, у склад зубних лаків. Отже, пригнічення ММП певними інгібіторами, головним чином природного походження, є потенційним терапевтичним напрямом для запобігання прогресуванню карієсу. Підбиваючи підсумки огляду, слід відмітити, що при ендемічному флюорозі зубів відносно більший рівень органічних речовин матриксу є потенційним субстратом для деградації при каріозному процесі за рівнозначних факторів ризику. Крім того, не виключено, що серед цих органічних речовин може бути й більша доля ММП, активація яких при карієсі зубів уважається відносно новим патогенетичним механізмом.

ВИСНОВКИ

1. Наразі змінилось наукове розуміння патогенезу карієсу дентину й доведена важлива участь у ньому власних універсальних механізмів тканинної деградації, зокрема механізмів, опосередкованих матриксними металопротеїназами.
2. Доведені можливості використання інгібіторів ММП синтетичного та природного походження для попередження деструкції дентину при карієсі зубів.
3. Питання уточнення взаємозв'язків між каріозним процесом і флюорозом, які можуть замикатись на активності ММП, є актуальним. Важливість у цьому аспекті становить дослідження певних матриксних протеїназ та їх інгібіторів для встановлення ролі в каріозному процесі в зубах, уражених флюорозом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у морських свинок при фтористій інтоксикації / Т.М. Матвієнко, О.І. Цебржинський, В.Л. Філатова та ін. // Проблеми екології та медицини. — 2000. — №2-3. — С. 4–7.
2. Труфанова В.П., Шешукова О.В. Профілактика карієсу в дітей, які проживають у зоні ендемічного флюорозу, з використанням полівітамінного препарату // Український стоматологічний альманах. — 2008. — №1. — С. 38–41.
3. Цебржинский О.И. Биохимические механизмы токсичности фторид иона // Фтор: Пробл. екол. биол. мед.: Тез докл. науч. практ. конф. 4–5 червня 1993 г. — Полтава, 1993. — С. 95–98.
4. A comparative QSAR study on carbonic anhydrase and matrix metalloproteinase inhibition by sulfonylated amino acid hydroxamates / S.P. Gupta, V. Maheswaran, V. Pande, D. Kumar // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. — 2003. — Vol.18, N 1. — P. 7–13.
5. A double-blind placebo-controlled, randomised study comparing gemcitabine and marimastat with gemcitabine and placebo as first line therapy in patients with advanced pancreatic cancer / S.R. Bramhall, J. Schulz, J. Nemunaitis et al. // Br. J. Cancer. — 2002. — Vol.87, N 2. — P. 161–167.
6. A phase II trial of marimastat in advanced pancreatic cancer / J.D. Evans, A. Stark, C.D. Johnson et al. // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 85.N 12. — P. 1865–1870.
7. Antioxidant Defense System and Lipid Peroxidation in Patients with Skeletal Fluorosis and in Fluoride-Intoxicated Rabbits / G.B. Redd, A.L. Khandare, I. Srivalli et al. // Toxicological Sciences. — 2003. — Vol.72, N 2. — P. 363–368.
8. Antitumor activity and bystander effect of adenovirally delivered tissue inhibitor of metalloproteinases-3 / M. Ahonen, R. Ala-Aho, A.H. Baker et al. // Mol. Ther. — 2002. — Vol. 5, N 6 — P. 705-715.
9. Aoba T., Fejerskov O. Dental fluorosis: chemistry and biology // Crit. Rev. Oral Biol. Med. — 2002. — Vol. 13, N 2. — P. 155–170.
10. Aoba T., Moreno E.C. The enamel fluid in the early secretory stage of porcine amelogenesis. Chemical composition and saturation with respect to enamel mineral // Calcif. Tissue Int. — 1987. — Vol. 41, N 2. — P. 86–94.
11. Avocado/soybean unsaponifiables increase aggrecan synthesis and reduce catabolic and proinflammatory mediator production by human osteoarthritic chondrocytes / Y.E. Henrotin, C. Sanchez, M.A. Deberg et al. // J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 30, N 8. — P. 1825–1834.
12. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities // J. Cell Sci. — 2002. — Vol. 115. — Pt. 19. — P. 3719–3727.
13. Brinckerhoff C.E., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: a tail of a frog that became a prince // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. — 2002. — Vol. 3, N 3. — P. 207–214.
14. Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases / M.R. Acharya, J. Venitz, W.D. Figg, A. Sparreboom // Drug. Resist. Updat. — 2004. — Vol. 7, N 3. — P. 195–208.

15. Dayan D., Binderman I., Mechanic G.L. A preliminary study of activation of collagenase in carious human dentine matrix // *Arch. Oral Biol.* — 1983. — Vol. 28, N 2 — P. 185–187.
16. Effects of a vegetable extract from *Lupinus albus* (LU105) on the production of matrix metalloproteinases (MMP1, MMP2, MMP9) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP1, TIMP2) by human gingival fibroblasts in culture / F. Gaultier, A. Foucault-Bertaud, E. Lamy et al. // *Clin Oral Investig.* — 2003. — Vol. 7, N 4. — P. 198–205.
17. Effects of fluoride on precipitation and hydrolysis of octacalcium phosphate in an experimental model simulating enamel mineralization during amelogenesis / M.J. Mura-Galelli, H. Narusawa, T. Shimada et al. // *Cells Mater.* — 1992. — Vol. 2. — P. 221–230.
18. Enamelysin mRNA displays a developmentally defined pattern of expression and encodes a protein which degrades amelogenin / J.D. Bartlett, O.H. Ryu, J. Xue et al. // *Connect Tissue Res.* — 1998. — Vol. 39. — P. 101–109.
19. George S.J. Therapeutic potential of matrix metalloproteinase inhibitors in atherosclerosis // *Expert Opin Investig. Drugs.* — 2000. — Vol.9, N 5. — P. 993–1007.
20. Host-derived proteinases and degradation of dentine collagen in situ / A.J. van Strijp, D.C. Jansen, J. DeGroot et al. // *Caries Res.* — 2003. — Vol. 37, N 1. — P. 58–65.
21. Inhibition of invasion and induction of apoptotic cell death of cancer cell lines by overexpression of TIMP-3 / A.H. Baker, S.J. George, A.B. Zaltsman et al. // *Br. J. Cancer* — 1999. — Vol. 79, N 9 — 10. — P. 1347–1355.
22. Inhibition of matrix-proteases by polyphenols: chemical insights for anti-inflammatory and anti-invasion drug design / L. Sartor, E. Pezzato, I. Dell Aica et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 64, N 2. — P. 229–237.
23. Inhibition of plasmin-mediated prostromelysin-1 activation by interaction of long chain unsaturated fatty acids with kringle 5 / E. Huet, J.H. Cauchard, A. Berton et al. // *Biochem. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 67, N 4. — P. 643–654.
24. Inhibitory effect of procyanidin oligomer from elm cortex on the matrix metalloproteinases and proteases of periodontopathogens / S.E. Song, B.K. Choi, S.N. Kim et al. // *J Periodontal Res.* — 2003. — Vol. 38, N 3. — P. 282–289.
25. Involvement of fibronectin type II repeats in the efficient inhibition of gelatinases A and B by long-chain unsaturated fatty acids / A. Berton, V. Rigot, E. Huet et al. // *J Biol Chem.* — 2001. — Vol. 276, N 23. — P. 20458–20465.
26. Involvement of matrix metalloproteinases in the onset of dentin mineralization / S. Fanchon, K. Bourd, D. Septier et al. // *Eur. J. Oral Sci.* — 2004. — Vol.112, N2. — P. 171–176.
27. JNK/c-Jun signaling pathway mediates the fluoride-induced down-regulation of MMP-20 in vitro / Y. Zhang, W. Li, H.S. Chi et al. // *Matrix Biol.* — 2007. — Vol. 26, N 8. — P. 633–41.
28. Martin-De Las Heras S., Valenzuela A., Overall C.M. The matrix metalloproteinase gelatinase A in human dentine // *Arch. Oral Biol.* — 2000. — Vol. 45, N 9. — P. 757–765.
29. Matrix metalloproteinases: a review / Birkedal-Hansen H., Moore W.G., Bodden M.K. et al. // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* — 1993. — Vol.4, N 2. — P. 197–250.
30. Molecular cloning and mRNA tissue distribution of a novel matrix metalloproteinase isolated from porcine enamel organ / J.D. Bartlett, J.P. Simmer, J. Xue et al. // *Gene.* — 1996. — Vol. 183, N 1 — 2. — P. 123–128.
31. Moreno E.C., Aoba T. Calcium binding in enamel fluid and driving force for enamel mineralization in the secretory stage of amelogenesis // *Adv Dent Res.* — 1987. — Vol. 1. — P. 245–251.
32. Odontoblasts enhance the maturation of enamel crystals by secreting EMSP1 at the enamel-dentin junction / M. Fukae, T. Tanabe, T. Nagano et al. // *J. Dent. Res.* — 2002. — Vol. 81. — P. 668–672.
33. Overall C.M., Lopez — Отн C. Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era // *Nat. Rev. Cancer.* — 2002. — Vol. 2, N 9. — P. 657–672.
34. Overall C.M., McQuibban G.A., Clark-Lewis I. Discovery of chemokine substrates for matrix metalloproteinases by exosite scanning: a new tool for degradomics // *Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 383, N 7–8. — P.1059–1066.
35. Park S., Ajtai K., Burghardt P. Inhibition of myosin ATPase by metal fluoride complexes // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1999. — Vol. 1430. — P. 127–140.
36. Rasmussen H.S., McCann P.P. Matrix metalloproteinase inhibition as a novel anti-cancer strategy: a review with special focus on batimastat and marimastat // *Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol.75, N 1. — P.69-75.
37. Speirs R.L. The relationship between fluoride concentrations in serum and in mineralized tissues in the rat // *Arch. Oral Biol.* — 1986. — Vol. 31. — P. 373–381.
38. The activation and function of host matrix metalloproteinases in dentin matrix break-

- down in caries lesions / L. Tjäderhane, H. Larjava, T. Sorsa et al. // *J. Dent. Res.* — 1998. — Vol. 77, N 8. — P. 1622–1629.
39. The effect of MMP inhibitor metastat on fissure caries progression in rats / L. Tjäderhane, M. Sulkala, T. Sorsa et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1999. — Vol. 878. — P. 686–688.
40. The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats / M. Sulkala, J. Wahlgren, M. Larmas et al // *J. Dent. Res.* — 2001. — Vol. 80. — P. 1545–1549.
41. The localization of matrix metalloproteinase-20 (MMP-20, enamelysin) in mature human teeth / M. Sulkala, M. Larmas, T. Sorsa et al. // *J. Dent. Res.* — 2002. — Vol. 81, N 9. — P. 603–607.
42. The Role of Matrix Metalloproteinases (MMPs) in Human Caries / C. Chaussain-Miller, F. Fioretti, M. Goldberg, S. Menashi // *J. Dent. Res.* — 2006. — Vol. 85, N1. — P. 22–32.
43. Two discrete environments of calcium on the surface of enamel and synthetic apatites / T. Aoba, S. Ohkubo, K. Sato, H. Yagishita // *Jpn. J. Oral Biol.* — 1999. — Vol. 41. — P. 53–60.
44. Vani M.L., Reddy K.P. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice // *Fluoride.* — 2000. — Vol. 33. — P. 17–26.
45. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* — 2003. — Vol. 2; 92, N 8. — P. 827–839.
46. Whitford GM. Determinants and mechanisms of enamel fluorosis // *Ciba Found Symp.* — 1997. — Vol. 205. — P. 226–241.
47. Yamazaki M., Sato K., Aoba T. Mechanistic understanding of the maturation of developing enamel: plausible interactions among crystals, matrix proteins and proteases // *Jpn. J. Oral Biol.* — 2001. — Vol. 43. — P. 60–71.
48. Zymographic analysis and characterization of MMP-2 and -9 forms in human sound dentin / A. Mazzoni, F. Mannello, F.R. Tay et al. // *Dent. Res.* — 2007. — Vol. 86, N 5. — P. 436–440