

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-5-10

УДК: 616.314.17-002-085.355:577.152.3

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Аллуш Н. С.^{1,2,3}, Мухамеджанова Л. Р.^{3,4}

¹ ООО «Стоматология Ева Дент», г. Казань, Россия

² ООО «Хирургический центр Майя Клиник», г. Казань, Россия

³ Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия

⁴ Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия

Аннотация

Пародонтит — наиболее распространенное воспалительное заболевание, которое приводит к разрушению поддерживающих тканей зуба. Терапевтическое лечение, направленное на снижение эффектов матриксных металлопротеиназ (ММП), может быть эффективным дополнением к лечению пародонтита. В аналитическом научном обзоре рассматривается роль ингибиторов протеолитических ферментов в лечении воспалительных заболеваний пародонта. Обсуждаются общие сведения о способности тетрациклинов ингибировать ММП.

Целью исследования явилось изучение литературных источников, посвященных применению ингибиторов ММП в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Материал и методы исследования. Осуществлен научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed и Scopus. Поиск осуществлялся по ключевым словам: *матриксные металлопротеиназы; заболевания рта; тканевые ингибиторы металлопротеиназ*. Из 55 первоначально выявленных статей после первичного анализа были отобраны 19 публикаций, посвященных изучению ингибиторов ММП, ассоциированных с заболеваниями пародонта.

Результаты исследования. Анализ литературы позволяет сделать выводы, что устранение местных раздражающих факторов тканей пародонта, применение лечебно-профилактического комплекса мероприятий с применением ингибиторов ММП будет иметь преимущество перед традиционными методами лечения, способствовать более длительной ремиссии и предотвращать прогрессирование воспалительного процесса в пародонте, положительно влиять на его течение и сокращать сроки лечения. Применение ингибиторов металлопротеиназ является эффективной терапевтической стратегией в лечении заболеваний пародонта.

Выводы. Терапевтический потенциал ингибиторов металлопротеиназ может помочь предотвратить повреждение тканей при воспалительных заболеваниях пародонта.

Ключевые слова: *матриксные металлопротеиназы, заболевания пародонта, внеклеточный матрикс, противовоспалительная терапия, тканевые ингибиторы металлопротеиназ*

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Наталья Сергеевна АЛЛУШ ORCID ID 0009-0001-8934-9780

челюстно-лицевой хирург, ООО «Стоматология Ева Дент», ООО «Хирургический центр Майя Клиник»; заочный аспирант 4 года подготовки кафедры терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань, Россия
allushstom@mail.ru

Любовь Рустемовна МУХАМЕДЖАНОВА ORCID ID 0000-0003-0752-6497

д.м.н., профессор; зав. кафедрой терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, г. Казань; профессор кафедры пропедевтики стоматологических заболеваний и новых технологий, Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия
lr71@bk.ru

Адрес для переписки: Наталья Сергеевна АЛЛУШ

420111, г. Казань, ул. Островского, 21/8, ООО «Майя Клиник», для Аллуш Н.С.

+7 (927) 4757153

allushstom@mail.ru

Образец цитирования:

Аллуш Н. С., Мухамеджанова Л. Р.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА. Проблемы стоматологии. 2024; 1: 5-10.

© Аллуш Н. С. и др., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-5-10

Поступила 05.02.2024. Принята к печати 21.03.2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-5-10

THE USE OF METALLOPROTEINASE INHIBITORS IN DENTISTRY. TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES USING PROTEOLYTIC ENZYME INHIBITORS

Allush N.S.^{1,2,3}, Mukhamedzhanova L.R.^{3,4}

¹ LLC «Dentistry Eva Dent», Kazan, Russia

² LLC «Maya Clinic Surgical Center», Kazan, Russia

³ Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia

⁴ Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia

Annotation

Periodontitis is the most common inflammatory disease that leads to the destruction of the supporting tissues of the tooth. Therapeutic treatments aimed at reducing the effects of matrix metalloproteinases (MMPs) may be an effective adjunct to the treatment of periodontitis. The review examines the role of proteolytic enzyme inhibitors in the treatment of inflammatory periodontal diseases. General information about the ability of tetracyclines to inhibit MMPs is discussed.

The purpose of the study was to examine the use of MMP inhibitors as a treatment for periodontal disease.

Material and research methods. A scientific review of studies was carried out in Russian and English using information portals and platforms eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed and Scopus. The search was carried out using the following keywords: matrix metalloproteinases; oral diseases; tissue inhibitors of metalloproteinases. Of the 55 initially identified articles, after the initial analysis, 19 publications devoted to the study of MMP inhibitors associated with periodontal diseases were selected.

Results of the study. Analysis of the literature allows us to conclude that the elimination of local irritants of periodontal tissues, the use of a therapeutic and prophylactic complex of measures using MMP inhibitors will have an advantage over traditional methods of treatment, will contribute to longer remission and prevent the progression of the inflammatory process in periodontal tissues, positively influence its course and reduce treatment time. The use of metalloproteinase inhibitors is an effective therapeutic strategy in the treatment of periodontal diseases.

Conclusions. The therapeutic potential of metalloproteinase inhibitors may help prevent tissue damage in inflammatory periodontal diseases.

Keywords: matrix metalloproteinases, periodontal diseases, extracellular matrix anti-inflammatory treatment, tissue metalloproteinase inhibitors

The authors declare no conflict of interest.

Natalia S. ALLUSH ORCID ID 0009-0001-8934-9780

Maxillofacial Surgeon, Eva Dent Dentistry LLC, Maya Clinic Surgical Center LLC; Correspondence Postgraduate Student of the 4th year of preparation, Department of Therapeutic, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russia
allushstom@mail.ru

Lyubov R. MUKHAMEDZHANOVA ORCID ID 0000-0003-0752-6497

Grand PhD in Medical sciences, Professor, Head of the Department of Therapeutic, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan; Professor of the Department of Propaedeutics of Dental Diseases and New Technologies, Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia
lr71@bk.ru

Correspondence address: Natalia S. ALLUSH

420111, Kazan st. Ostrovsky, 21/8 Maya Clinic LLC

+7 (927) 4757153

allushstom@mail.ru

For citation:

Allush N.S., Mukhamedzhanova L.R.

THE USE OF METALLOPROTEINASE INHIBITORS IN DENTISTRY. TREATMENT OF INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES USING PROTEOLYTIC ENZYME INHIBITORS. *Actual problems in dentistry.* 2024; 1: 5-10. (In Russ.)

© Allush N.S. et al., 2024

DOI: 10.18481/2077-7566-2024-20-1-5-10

Received 05.02.2024. Accepted 21.03.2024

Воспалительные заболевания пародонта являются одной из наиболее сложных проблем современной стоматологии, что объясняется многокомпонентностью, упорством течения, недостаточной эффективностью предлагаемых терапевтических средств и методов лечения.

Целью исследования явилось изучение литературных источников, посвященных применению ингибиторов ММП в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Материал и методы исследования: осуществлен научный обзор исследований на русском и английском языках с использованием информационных порталов и платформ eLIBRARY.ru, Web of Science, PubMed и Scopus. Поиск осуществлялся по ключевым словам: *матриксные металлопротеиназы; заболевания рта; тканевые ингибиторы металлопротеиназ*. Из 55 первоначально выявленных статей после первичного анализа были отобраны 19 публикаций, посвященных изучению ингибиторов ММП, ассоциированных с заболеваниями пародонта.

Основные методики лечения включают санацию рта, медикаментозную терапию, целью которой является элиминация пародонтопатогенной микрофлоры и устранение воспаления в десне. Хирургическое лечение предусматривает устранение либо значительное уменьшение глубины пародонтального кармана и реабилитационный этап, целью которого является восстановление жевательной функции зуба. На всех этапах курации пациента применяется комплекс лекарственных средств: антибиотики широкого и ультраширокого спектра действия, нестероидные противовоспалительные препараты, витамины, ингибиторы костной резорбции (антирезорбенты) и препараты, способствующие реминерализации [14].

Основным этиологическим фактором, оказывающим механическое, химическое и биологическое действие, является зубная бляшка — скопление микроорганизмов, которое характеризуется постоянным и быстрым ростом и прочным прикреплением к тканям зубов и пародонта [5]. Активированные микроорганизмами моноциты и макрофаги выделяют спектр противовоспалительных цитокинов, сопровождающийся их дисбалансом. Каскад реакций вызывает деструкцию пародонта вследствие увеличения секреции цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, увеличение секреции биологически активных веществ, участвующих в миграции лимфоцитов в очаг воспаления, пролиферации фибробластов, стимулирует образование матриксных металлопротеиназ и угнетает синтез их ингибиторов, активирует остеокласты [16].

В последние десятилетия появились существенные достижения в изучении патогенеза заболеваний пародонта [29]. Одним из таких достижений является открытие роли протеолитических ферментов в пато-

генезе воспалительных заболеваний пародонта, что послужило толчком к изысканию новой группы лекарственных препаратов — ингибиторов протеаз [22].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой большое семейство кальций-зависимых цинксодержащих эндопептидаз, которые отвечают за ремоделирование тканей и деградацию внеклеточного матрикса.

В 1962 г. Gross J. и Lapierre C. впервые была обнаружена металлопротеиназа. С тех пор было охарактеризовано более 20 ферментов этого семейства, а также подробно изучены их функции [1, 3].

Семейство ММП насчитывает, по меньшей мере, 25 белков. ММП представляют собой высоко гомологичные многодоменные металлопротеиназы, содержащие Zn^{2+} , которые расщепляют различные белковые компоненты внеклеточного матрикса [8].

Описана многогранная роль ММП, ТИМП (тканевые ингибиторы металлопротеиназ) при некоторых заболеваниях посредством их клеточных функций, таких как протеолиз, деградация и ремоделирование внеклеточного матрикса. Нарушение регуляции ММП может оказать влияние на многие физиологические процессы, такие как морфогенез, ангиогенез, ремоделирование тканей, эмбриональное развитие, регуляция роста и гибели клеток и заживление ран [10, 25]. В большинстве тканей взрослого человека ММП остаются на довольно низком уровне экспрессии, а баланс между ММП и ТИМП поддерживает равновесие внеклеточного матрикса [1]. Однако при воспалении экспрессия ММП увеличивается, вызывая дисбаланс уровней ММП и ТИМП [2, 23]. ММП способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [7].

Продуцировать ММП способны нейтрофилы, моноциты, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, фибробласты, остеокласты, хондроциты, кератиноциты, эндотелиальные, эпителиальные и гладкомышечные клетки, а также клетки опухолей. Деградация компонентов внеклеточного матрикса обеспечивает ремоделирование ткани, поддержание ее архитектуры и гомеостаза, а также освобождает пространство для миграции клеток, что особенно важно для эмбриогенеза, имплантации эмбриона, роста и развития, ангиогенеза, заживления ран [15]. ММП тесно связаны с развитием и регуляцией воспаления посредством протеолитической регуляции воспалительных цитокинов и хемокинов [19].

Связь повышенной экспрессии ММП с заболеваниями различного генеза привела к интенсивным исследованиям по разработке ингибиторов ММП. Поскольку доказана роль ММП в патогенезе пародонтита, необходимо воздействие, возможно фармакотерапевтическое, для минимизации или полного устранения их действия на воспаленные ткани [26].

Так, впервые для воздействия на ММП был применен тетрациклин [11, 19]. В настоящее время в клинической медицине ингибиторы металлопротеиназ

используются для этиотропного лечения заболеваний пародонта [20]. Тетрациклины представляют собой антибиотики широкого спектра действия, которые могут хелатировать ион Zn^{2+} и тем самым ингибировать активность ММП.

Метронидазол — синтетическое производное нитроимидазола, тормозящее размножение бактерий. Это противомикробное средство, используемое против анаэробных бактерий и простейших. Назначается для медикаментозной поддержки традиционной пародонтальной терапии [6]. Результаты исследований показали, что метронидазол ингибирует продукцию IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 и TNF- α цитокинов. Этот факт указывает на то, что метронидазол может помочь уменьшить скопление воспалительных клеток в пораженных участках, предотвращая деструкцию пародонта, в том числе остеокласт-опосредованную резорбцию альвеолярной кости, без цитотоксического действия на клетки пульпы и периодонтальных связок [24].

По данным исследований, ни один антибиотик не ингибирует все предполагаемые пародонтопатогены. Однако выбор одного антибиотика или комбинации антибиотиков является спорным при лечении пародонтита. Ни один конкретный противомикробный препарат не показал статистически значимой эффективности над другим при использовании у пациентов с хроническим пародонтитом [28].

Действие тетрациклинов и их производных включает взаимодействие с ММП, тканевыми ингибиторами ММП, факторами роста и цитокинами. Они влияют на последовательность воспаления и, как следствие, на иммуномодуляцию, клеточную пролиферацию и ангиогенез. Химически модифицированные тетрациклины обладают противовоспалительным, антиапоптотическим, антипротеолитическим действием. Ограничение чрезмерной активности ММП особенно важно при агрессивных формах пародонтита. Эти свойства антибиотиков тетрациклинового ряда возможно использовать при лечении пациентов с пародонтитом, у которых встречаются сопутствующие заболевания [32].

Тетрациклины (а также периостат, известный как доксициклин) — полусинтетические соединения, которые, помимо антибактериальной активности, могут остановить разрушение внеклеточного матрикса при заболеваниях рта, хроническом риносинусите, миокардите [21]. Доксициклин был разрешен FDA в 1998 г., и до сих пор остается единственным зарегистрированным ингибитором ММП-9 [3]. Ингибирование ММП тетрациклинами происходит главным образом за счет экспрессии соответствующего гена. Механизм действия тетрациклина заключается в следующем: он ингибирует синтез белка, блокируя прикрепление заряженных мРНК и рРНК к Р-участку пептидной цепи. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т. ч. *Staphylococcus aureus*, включая штаммы, продуцирующие пенициллиназу), *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria* spp., *Bacillus*

anthracis, *Clostridium* spp., *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Bordetella pertussis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp. (включая *Enterobacter aerogenes*), *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Bartonella bacilliformis*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio fetus*, *Rickettsia* spp., *Brucella* spp. (в комбинации со стрептомицином); в случае противопоказаний к применению препаратов группы пенициллинов — *Clostridium* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Actinomyces* spp; активен также в отношении *Calymmatobacterium granulomatis*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema* spp., *Entamoeba* spp.

Исследования на экспериментальных животных показали, что ингибиторы ММП могут быть эффективны в предотвращении развития и прогрессирования заболевания на ранних стадиях, но могут иметь незначительный эффект на поздних стадиях заболевания.

Продолжается дальнейшая разработка более селективных ММП для пародонтологического лечения (с целью уменьшения потенциальных побочных эффектов) путем изучения подходов к комбинированной терапии, учитывающих целевые антимикробные препараты и реакцию организма. В фармакологии идет постоянный поиск новых соединений, оригинальных по строению и фармакологическому эффекту [4]. Таким методом может стать и применение ингибиторов ММП, которые явно обладают потенциалом для применения в комплексном лечении заболеваний пародонта.

Существует класс препаратов, которые избирательно воздействуют на протеиназы. Одним из представителей этого класса препаратов является апротинин. Данный препарат используется в медицине для контроля кровотечений во время хирургических вмешательств [18, 31]. Он специфически блокирует протеазы, такие как трипсин, химотрипсин и плазмин, которые играют роль в разрушении фибриновых сгустков и образовании тромбов. История разработки апротинина началась в 1954 году, когда немецкий исследователь Герберт Браун и его коллеги начали исследования по изучению механизмов свертывания крови и поиску новых препаратов против фибринолиза. Они обратили внимание на плазминоген — предшественник плазмина, фермента, отвечающего за разрушение свертывающих фибриновых коагулов.

В ходе исследования было обнаружено, что в некоторых организмах существует природный ингибитор плазмина, который препятствует его активации. Исследователи смогли выделить этот ингибитор и дали ему название апротинин. В 1963 году препарат начали использовать в медицинской практике как противовоспалительный и антифибринолитический препарат. Он стал широко применяться в кардиохирургии для предотвращения кровотечений и улучшения результатов операций. В последующие годы были проведены многочисленные исследования, подтвердившие эффек-

тивность апротинина и его безопасность в использовании. Препарат был зарегистрирован во многих странах, в том числе и в России, и его использование стало стандартной практикой в кардиохирургии [13].

Апротинин подавляет действие протеолитических ферментов, что приводит к снижению фибринолизующей активности плазмы и ингибции активации каскада реакций гемокоагуляции [30]. Это позволяет предотвратить гиперфибринолиз и снизить риск кровотечений [9, 17].

Кроме того, апротинин обладает противовоспалительным эффектом, который проявляется в снижении синтеза противовоспалительных цитокинов и факторов некроза опухоли, а также в уменьшении активности воспалительных медиаторов [12, 27].

Также стоит отметить, что апротинин обладает противоаллергическим эффектом, который проявляется в снижении выделения гистамина и других медиаторов аллергической реакции.

Способность апротинина уменьшать симптомы воспаления, улучшать микроциркуляцию, заживлять после-

операционные раны и положительно влиять на гемодинамику делает его альтернативой дексаметазону при лечении боли и отека. Все вышеизложенное служит основой для более широкого применения апротинина в практике стоматолога при лечении пародонтита.

Заключение

Анализ литературы позволяет сделать выводы, что при отсутствии общесоматических заболеваний устранение местных раздражающих факторов для пародонта, соблюдение рациональной гигиены рта, проведение профессиональной гигиены и применение лечебно-профилактического комплекса мероприятий с применением ингибиторов ММП будет иметь преимущество перед традиционными методами лечения, способствовать длительной ремиссии и предотвращать прогрессирование воспалительного процесса в пародонте, положительно влиять на его течение и сокращать сроки лечения. Применение ингибиторов металлопротеиназ является эффективной терапевтической стратегией в лечении заболеваний пародонта.

Литература/References

1. Абдугафаров С.О.У., Рахимжонов С.С.У., Бобкулов А.У.У., Акромов А.Р.У. Роль матричных металлопротеиназ в организме человека. Eurasia Science: сборник статей XXXI международной научно-практической конференции. Москва. 2020:55-57. [S.O.U. Abdugaffarov, S.S.U. Rakhimzhonov, A.U.U. Bobokulov, A.R.U. Akromov. The role of matrix metalloproteinases in the human body. Eurasia Science: collection of articles of the XXXI international scientific and practical conference. Moscow. 2020:55-57. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43938210>
2. Бакумова А.П., Рогова Л.Н. Матричные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах зубочелюстной области. Стоматология — наука и практика, перспективы развития. Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 55-летию стоматологического факультета ВолГМУ. Волгоград. 2017:33-36. [A.P. Bakumova, L.N. Rogova. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes in the dentofacial area. Dentistry - science and practice, development prospects. Materials of the anniversary scientific and practical conference dedicated to the 55th anniversary of the Faculty of Dentistry of Volgograd State Medical University. Volgograd. 2017:33-36. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=28976423>
3. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2019;(2):3-16. [O.S. Grigorkevich, G.V. Mokrov, L.Yu. Kosova. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. 2019;(2):3-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2587-7836-2019-10040>
4. Давыдов Б.Н., Доменюк Д.А., Кочконян Т.С. Анализ профиля системы матричных металлопротеиназ и их эндогенных ингибиторов у детей с заболеваниями пародонта и различными диспластическими фенотипами. Пародонтология. 2023;8(4):323-335. [B.N. Davydov, D.A. Domenyuk, T.S. Kochkonyan. Analysis of the profile of the matrix metalloproteinase system and their endogenous inhibitors in children with periodontal diseases and various dysplastic phenotypes. Periodontology. 2023;8(4):323-335. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2023-814>
5. Дзампаева Ж.В. Особенности этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний пародонта. Кубанский научный медицинский вестник. 2017;5:103-110. [Zh.V. Dzampaeva. Features of the etiology and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2017;5:103-110. (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-5-103-110.
6. Заливская А.В., Жилиякова Е.Т. Анализ основ стоматологических гелей для лечения гингивита. Научные результаты биомедицинских исследований. 2016;2(1):53-58. [A.V. Zalivskaya, E.T. Zhilyakova. Analysis of the fundamentals of dental gels for the treatment of gingivitis. Scientific results of biomedical research. 2016;2(1):53-58. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-53-58
7. Казеко Л.А., Бенеш Ю.Д., Захарова В.А. Особенности экспрессии тканевых ингибиторов матричных металлопротеиназ в биоптатах здоровой слизистой оболочки полости рта. Global Science and Innovations: Central Asia. 2021;2(12):133-135. [L.A. Kazeko, Yu.D. Benesh, V.A. Zakharova. Features of the expression of tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in biopsy samples of healthy oral mucosa. Global Science and Innovations: Central Asia. 2021;2(12):133-135. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46395950>
8. Кандыба А.А., ГрищенкоВ.И., Храмова К.А. Матричные металлопротеиназы. Студент года 2021. Сборник статей XVII Международного научно-исследовательского конкурса. Пенза. 2021:130-132. [A.A. Kandyba, V.I. Grishchenko, K.A. Khramtova. Matrix metalloproteinases. Student of the Year 2021. Collection of articles from the XVII International Research Competition. Penza. 2021:130-132. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44711281>
9. Карахалис Н.Б., Карахалис М.Н. Факторы риска тромботических осложнений и антитромботическая терапия кардиохирургических пациентов детского возраста. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(2):81-91. [N.B. Karahalis, M.N. Karahalis. Risk factors for thrombotic complications and antithrombotic therapy in pediatric cardiac surgical patients. Acta Biomedica Scientifica. 2021;6(2):81-91. (In Russ.)]. doi 10.29413/ABS.2021-6.2.9.
10. Марданов А.Э. Диагностическое значение анализа матричных металлопротеиназ у детей с расщелиной губы и неба : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : специальность 14.01.14. Москва, 2018:24. [A.E. Mardanov. Diagnostic value of matrix metalloproteinase analysis in children with cleft lip and palate : abstract dis. ... candidate of medical sciences : specialty 01.14.14. Moscow, 2018:24. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36430252>
11. Орлова Е.С. Этиопатогенетические факторы возникновения и развития воспалительных заболеваний пародонта. Университетская медицина Урала. 2022;8(2):83-85. [E.S. Orlova. Etiopathogenetic factors in the occurrence and development of inflammatory periodontal diseases. University medicine of the Urals. 2022;8(2):83-85. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=49343197>
12. Патерега Н.И., Огоновский Р.З., Пограничная К.Р., Лаповец Л.Е. Особенности динамики изменения содержания провоспалительных цитокинов ротовой жидкости после удаления ретенционных нижних моляров на фоне применения апротинина и флюктулирующего тока. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2019;8(1):58-63. [N.I. Paterega, R.Z. Ogonovsky, K.R. Pogranichnaya, L.E. Lapovets. Features of the dynamics of changes in the content of pro-inflammatory cytokines in the oral fluid after removal of impacted lower molars against the background of the use of aprotinin and fluctuating current. Laboratory diagnostics. Eastern Europe. 2019;8(1):58-63. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=38237023>
13. Самсонова Н.Н., Андреев Н.В., Климович Л.Г., Козар Е.Ф., Серёгин К.О. Исследование эффективности и безопасности транексамовой кислоты при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2009;6:63-70. [N.N. Samsonova, N.V. Andreev, L.G. Klimovich, E.F. Kozar, K.O. Seregin. Study of the effectiveness and safety of tranexamic acid during heart surgery under artificial circulation. Thoracic and cardiovascular surgery. 2009;6:63-70. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=13571368>
14. Хайдарова Н.Б. Анализ современных методов лечения хронического генерализованного пародонтита. Актуальные научные исследования в современном мире. 2020;7:55-59. [N.B. Khaidarova. Analysis of modern methods of treatment of chronic generalized periodontitis. Current scientific research in the modern world. 2020;7:55-59. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=43837649>
15. Шадрина А.С. Матричные металлопротеиназы: структура, функции и генетический полиморфизм. Патогенез. 2017;15(2):14-23. [A.S. Shadrina. Matrix metalloproteinases: structure, functions and genetic polymorphism. Pathogenesis. 2017;15(2):14-23. (In Russ.)]. Doi: 10.25557/GM.2017.2.7297.

16. Шерстобитов В.А. Анализ научных данных взаимосвязи полиморфизма генов матричных металлопротеиназ с атрофией костной ткани челюстей. Современные достижения хирургической стоматологии. Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Москва. 2021:75-78. [V.A. Sherstobitov. Analysis of scientific data on the relationship between matrix metalloproteinase gene polymorphism and jaw bone atrophy. Modern achievements of surgical dentistry: a collection of materials from the II All-Russian Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists. Moscow. 2021:75-78. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=47485826>
17. Abramic M., Agic D. Survey of dipeptidyl peptidase III inhibitors: from small molecules of microbial or synthetic origin to aprotinin // *Molecules*. – 2022;27(9):3006. doi: 10.3390/molecules27093006.
18. Aggarwal N.K., Subramanian A. Antifibrinolytics and cardiac surgery: The past, the present, and the future // *Ann Card Anaesth*. – 2020;23(2):193-199. doi: 10.4103/aca.ACA_205_18.
19. Bassiouni W., Ali M.A.M., Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease // *FEBS J*. – 2021;288(24):7162-7182. doi: 10.1111/febs.15701.
20. Bharadwaj P., Chouhan A.S. Periostat as a host modulating agent in the downregulation of matrix metalloproteinase (MMP) activity: A review // *IP International Journal of Periodontology and Implantology*. – 2021;4(4):192-194. scholar.google.ru
21. Chan D., Ooi E., Khalid O. A systematic review and meta-analysis of the role of doxycycline in chronic rhinosinusitis // *J Laryngol Otol*. – 2023;137(5):474-483. doi: 10.1017/S0022215122001803.
22. Cekici A., Kantarci A., Hasturk H., Van Dyke T.E. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease // *Periodontol 2000*. – 2014;64(1):57-80. doi: 10.1111/prd.12002.
23. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. – 2017;147:1-73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
24. Da Rocha H.A., Silva C.F., Santiago F.L., Martins L.G., Dias P.C., De Magalhães D. Local drug delivery systems in the treatment of periodontitis: a literature review // *J. Int. Acad. Periodontol*. – 2015;17(3):82-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373225/>
25. Fischer T., Senn N., Riedl R. Design and structural evolution of matrix metalloproteinase inhibitors // *Chemistry*. – 2019;25(34):7960-7980. doi: 10.1002/chem.201805361.
26. Franco C., Patricia H.R., Timo S., Claudia B., Marcela H. Matrix metalloproteinases as regulators of periodontal inflammation // *Int J Mol Sci*. – 2017;18(2):440. doi: 10.3390/ijms18020440
27. Ivachtchenko A.V., Ivashchenko A.A., Shkil D.O., Ivashchenko I.A. Aprotinin-Drug against Respiratory Diseases // *Int. J. Mol. Sci*. – 2023;24(13):11173. doi: 10.3390/ijms241311173.
28. Keestra J.A., Grosjean I., Coucke W., Quirynen M., Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Periodontal Research*. – 2015;50(3):294-314. doi: 10.1111/jre.12221.
29. Könönen E., Gursoy M., Gursoy U.K. Periodontitis: A Multifaceted Disease of Tooth-Supporting Tissues // *J Clin Med*. – 2019;8(8):1135. doi: 10.3390/jcm8081135.
30. Lisman T., Adelmeijer J., Huskens D., Meijers J.C.M. Aprotinin inhibits thrombin generation by inhibition of the intrinsic pathway, but is not a direct thrombin inhibitor // *TH Open*. – 2021;5(3):363-375. doi: 10.1055/s-0041-1735154.
31. Ma E., Chen W., Zhang C., Liu C., Lan J., Yan X. Ulinastatin in combination with aprotinin improves systemic inflammation in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Am J Transl Res*. – 2023;15(11):6505-6513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38074829/>
32. Tilakaratne A., Soory M. Anti-inflammatory actions of adjunctive tetracyclines and other agents in periodontitis and associated comorbidities // *Open. Dent. J*. – 2014;8:109-124. doi: 10.2174/1874210601408010109.