

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ β -ДЕФЕНЗИНА-2 В ДЕСНЕВОЙ ЖИДКОСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА



Е.А. Тихомирова¹, В.Г. Атрушкевич¹, Е.В. Линник², М.В. Коноплева², И.В. Зудина³

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского Минобрнауки РФ, г. Саратов, Россия

Резюме. β -дефензин-2 (HBD-2) является белком врожденного иммунитета, обеспечивающим первую линию защиты слизистой оболочки полости рта от внедрения патобионтов. HBD-2 продуцируется эпителиальными клетками и фибробластами десны в условиях воспаления. Предполагается, что нарушение секреции этого дефензина может играть решающую роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП). Цель исследования состояла в сравнении уровней HBD-2 в десневой жидкости и/или содержимом пародонтальных карманов у пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и у лиц без клинических признаков ВЗП (Контроль). В исследовании приняли участие 142 человека (45,0±1,03 лет), проживающих в городе Москве, среди которых было 11 человек с КГ (35,7±3,69 лет), 43 человека с АП (35,4±0,84 лет), 71 человек с ХГП (54,4±0,86 лет) и 17 человек с клинически здоровым пародонтом (36,1±2,92 лет). Клиническое состояние тканей пародонта устанавливали в процессе пародонтологического и рентгенологического обследования пациентов. Образцы десневой жидкости и содержимого пародонтальных карманов собирали с помощью бумажных штифтов в зубодесневой борозде и в пародонтальных карманах 8 зубов обеих челюстей. Концентрацию (С) β -дефензина-2 определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Kit for Defensin Beta 2, Cloud-Clone Corp., США). Значимость различий между показателями устанавливали с помощью U-критерия Манна–Уитни (U), критерия Краскела–Уоллиса (H) с проведением апостериорного множественного попарного сравнения методом Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера (W). Наличие связи между показателями, а также ее тесноту оценивали используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости был принят $p \leq 0,05$. Настоящее исследование показало, что прогрессирование патологических воспалительных процессов в тканях пародонта сопровождается резким падением концентрации HBD-2 в клиническом материале пациентов ($H = 42,8$, $df = 3$, $p < 0,001$). Так, концентрация HBD-2 в десневой жидкости лиц с клинически здоровым пародонтом (группа

Адрес для переписки:

Тихомирова Екатерина Александровна
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., 20/1, ФГБОУ ВО
Московский государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ.
Тел.: 8 926 163-23-25.
E-mail: lukaly1990@mail.ru

Contacts:

Ekaterina A. Tikhomirova
127473, Russian Federation, Moscow, Delegatskaya str., 20/1,
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Phone: +7 926 163-23-25.
E-mail: lukaly1990@mail.ru

Для цитирования:

Тихомирова Е.А., Атрушкевич В.Г., Линник Е.В., Коноплева М.В.,
Зудина И.В. Снижение уровня β -дефензина-2 в десневой жидкости как
потенциальный предиктор развития воспалительных заболеваний
пародонта // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 288–298.
doi: 10.15789/2220-7619-DBD-1754

Citation:

Tikhomirova E.A., Atrushkevich V.G., Linnik E.V., Konopleva M.V., Zudina I.V.
Decreased beta-defensin-2 level in the gingival crevicular fluid as a potential
predictor for developing inflammatory periodontal diseases // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12,
no. 2, pp. 288–298. doi: 10.15789/2220-7619-DBD-1754

контроля) колебалась в пределах от 225 до 1720 пг/мл ($C = 738 [477; 1114]$ пг/мл). У больных КГ медианное значение концентрации HBD-2 составляло 242 [42,5; 610] пг/мл ($C_{\min} = 19$ пг/мл, $C_{\max} = 1000$ пг/мл). У пациентов с пародонтитом оно опускалось до критически низкого уровня: $C_{\text{АП}} = 54 [3; 195]$ пг/мл ($C_{\min} = 0$, $C_{\max} = 478$ пг/мл) и $C_{\text{ХГП}} = 25,5 [0; 125]$ пг/мл ($C_{\min} = 0$, $C_{\max} = 298$ пг/мл). Таким образом, уровень HBD-2 в десневой жидкости может рассматриваться в качестве потенциального предиктора развития ВЗП.

Ключевые слова: β -дефензины, HBD-2 (Human beta-defensin-2), пародонтит, гингивит, десневая жидкость, иммуноферментный анализ.

DECREASED BETA-DEFENSIN-2 LEVEL IN THE GINGIVAL CREVICULAR FLUID AS A POTENTIAL PREDICTOR FOR DEVELOPING INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES

Tikhomirova E.A.^a, Atrushkevich V.G.^a, Linnik E.V.^b, Konopleva M.V.^b, Zudina I.V.^c

^aA.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

^bGamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^cSaratov State University, Saratov, Russian Federation

Abstract. β -defensin-2 (HBD-2) is a peptide of innate immunity that provides the first defence line in the oral mucosa against invading pathogens. Under inflammatory conditions, epithelial cells and gingival fibroblasts produce HBD-2. The defective defensin secretion may play a crucial role in the development of inflammatory periodontal diseases. The study was aimed at comparing HBD-2 levels in the gingival fluid and/or periodontal pockets in patients with dental plaque-induced gingivitis (PG), aggressive periodontitis (AgP), chronic generalized periodontitis (CP) and in the periodontally healthy subjects (Control). We examined 142 patients (45.0±1.03 years) residing in Moscow, including 11 patients with PG (35.7±3.69 years), 43 patients with AgP (35.4±0.84 years), 71 patients with CP (54.4±0.86 years) and 17 controls (36.1±2.92 years). We assessed the periodontal tissue condition in all patients during the periodontal and X-ray examination. The samples of the gingival crevicular fluid and periodontal pocket contents were collected from the gingival sulcus and periodontal pockets at 8 teeth of both jaws by paper points. The concentration (C) of β -defensin-2 was determined by enzyme immunoassay (ELISA Kit for Defensin Beta 2, Cloud-Clone Corp., USA). Mann–Whitney U-test (U), the Kruskal–Wallis test (H) and the Dwass–Steel–Critchlow–Fligner post hoc test (W) analyzed a difference significance between the parameters. We estimated the parameter relationship and its power by using the Spearman's rank correlation coefficient (r_s). The critical significance level was $p \leq 0.05$. The current study showed that the progression of the periodontal inflammation is accompanied by sharply decreased HBD-2 concentration in patient samples ($H = 42.8$, $df = 3$, $p < 0.001$). Thus, the concentration of HBD-2 in the gingival crevicular fluid of the periodontally healthy subjects (control group) ranged from 225 to 1720 pg/ml ($C = 738 [477; 1114]$ pg/ml). In patients with PG, the median value of peptide concentration was 242 [42.5; 610] pg/ml ($C_{\min} = 19$ pg/ml, $C_{\max} = 1000$ pg/ml). In patients with periodontitis, it declined to critically low levels: $C_{\text{AgP}} = 54 [3; 195]$ pg/ml ($C_{\min} = 0$, $C_{\max} = 478$ pg/ml) and $C_{\text{CP}} = 25.5 [0; 125]$ pg/ml ($C_{\min} = 0$, $C_{\max} = 298$ pg/ml). Thus, we can consider the level of HBD-2 in the gingival crevicular fluid as a potential predictor for developing inflammatory periodontal diseases.

Key words: beta-defensins, HBD-2 (Human beta defensin-2), periodontitis, gingivitis, gingival crevicular fluid, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Введение

Главной причиной развития большинства воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) является неспособность системы врожденного (неспецифического) иммунитета адекватно и своевременно купировать воспалительную реакцию, возникшую в пародонтальном комплексе под влиянием различных экзогенных (травма, анатомо-топографические особенности строения зубочелюстной системы, биопленка, дефекты пломбирования и протезирования и др.) и эндогенных (гормональные расстройства, системные заболевания и др.) повреждающих факторов [8, 17].

Первая манифестация ВЗП протекает остро, но, как правило, ограничивается воспалением края десны и не сопровождается потерей

зубодесневого соединения или костной ткани (гингивит) [30]. Однако если в результате реализации иммунных эффекторных механизмов в очаге воспаления не удастся достичь полной элиминации повреждающего агента, то воспалительный процесс принимает затяжной или хронический характер. В этом случае накопление в зубодесневой борозде различных метаболитов, продуктов распада клеток и деградировавшего межклеточного вещества будет создавать благоприятные условия для размножения протеолитических грамотрицательных и условно-патогенных бактерий, что в конечном итоге приведет к массивной колонизации биопленок патобионтами и постепенному вытеснению ими грампозитивных сахаролитических комменсалов [25]. Возникший бактериальный дисбиоз становится основной

причиной дальнейшего прогрессирования воспаления десны, но уже за счет деструктивного воздействия на ткани различных факторов патогенности и продуктов жизнедеятельности бактерий [31]. У восприимчивых людей данный патологический процесс сопровождается необратимым разрушением структур прикрепления, формированием пародонтальных карманов и резорбцией костной ткани, приводящей к расшатыванию и потере зубов [22]. Заболевание приобретает типичные клинические и морфологические черты пародонтита. В зависимости от динамики и тяжести течения, а также локализации и масштабов вовлечения в процесс тканей пародонта выделяют агрессивную и хроническую формы пародонтита, которые могут иметь генерализованное или локализованное течение [3, 15].

Предполагается, что среди всего многообразия компонентов врожденного иммунного ответа, участвующих в поддержании гомеостаза пародонта, именно β -дефензины могут играть ключевую роль в обеспечении устойчивости к воспалительным заболеваниям полости рта. Эти катионные пептиды, благодаря своим антимикробным свойствам, способны подавлять колонизацию широкого спектра патогенных микроорганизмов, выступая своеобразным биохимическим барьером для микробной инвазии [13]. Кроме того, они выполняют ряд важных иммуотропных функций в очаге воспаления: являются хемоаттрактантами нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток, дендритных и тучных клеток [36]; модулируют хемокиновые и цитокиновые ответы [5]; активируют систему комплемента [37]; направляют процесс в сторону адаптивного иммунного Th1-, Th2- или Th17-ответа [28]. Такое мультимодальное действие β -дефензинов позволило им сохранять свою эффективность против инфекционных агентов на протяжении всей эволюции животного мира [35].

В последние десятилетия при проведении клинических исследований было установлено, что клетки десны конститутивно секретируют только β -дефензин-1 (HBD-1), тогда как продукция других β -дефензинов (HBD-2, -3 и -4) индуцируется в ответ на воздействие повреждающих факторов, на различные антигены и цитокины воспаления. Также было показано, что ткани пародонтального комплекса существенно различаются своими уникальными паттернами экспрессии HBD, а нарушение экспрессии β -дефензинов, как правило, приводит к развитию ряда патологических состояний [9].

Очевидно, что установление роли каждого из β -дефензинов в поддержании гомеостаза пародонта будет способствовать лучшему пониманию патогенеза ВЗП, выявлению пре-

дикторов риска развития патологических состояний и выбору новых терапевтических стратегий. В недавнем исследовании Costa L. и соавт. (2018) убедительно показали, что у пародонтологически здоровых людей концентрация HBD-1 в десневой жидкости была выше, чем у пациентов с хроническим пародонтитом, тем самым подтвердив гипотезу о важной роли HBD-1 в защите тканей десны при развитии пародонтита [7]. До настоящего времени нет единого мнения относительно роли и характера экспрессии HBD-2 при различных формах ВЗП. В связи с этим цель данного исследования состояла в сравнении содержания HBD-2 в десневой жидкости и/или содержимом пародонтальных карманов у пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и у лиц без клинических признаков ВЗП (Контроль).

Материалы и методы

В исследование включено 142 человека в возрасте от 22 до 70 лет, обратившихся за стоматологической помощью на кафедру пародонтологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва). При пародонтологическом обследовании определяли индекс гигиены (ИГ) по J. Silness и H. Loe (1967), индекс кровоточивости десневых сосочков (PBI) по H.R. Muhlemann (1975), потерю клинического прикрепления десны (CAL, мм) и подвижность зубов по шкале S.C. Miller (1938) в модификации T.J. Flezar (1980). Состояние костной ткани челюстей оценивали по ортопантограмме, при этом рассчитывали костный индекс (КИ) по M. Fuchs (1946). Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с нозологической Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, одобренной на 43 сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 1990 г. Диагностика хронического генерализованного пародонтита и агрессивного пародонтита проводилась на основании критериев классификации, принятой Американской академией пародонтологии в 1999 г. [3].

Критерии включения пациентов в группу КГ: наличие воспаления в десне с сохранением целостности зубодесневого прикрепления; отсутствие пародонтальных карманов; отсутствие резорбции костной ткани (КИ = 1). *Критерии включения пациентов в группу АП:* потеря клинического прикрепления более 4 мм; неравномерная резорбция костной ткани, как правило, вертикальная и блюдцеобразная, преимущественно у резцов и первых моляров; быстрое прогрессирование заболевания; возраст манифестации заболевания — до 35 лет. *Критерии включения пациентов в группу ХГП:* потеря кли-

нического прикрепления более 4 мм; наличие относительно равномерной резорбции костной ткани в области по крайней мере четырех участков $\frac{2}{3}$ длины корней и более; медленный или умеренный темп прогрессирования заболевания с самопроизвольной ремиссией; возраст пациентов — старше 35 лет. *Критерии включения пациентов в контрольную группу:* отсутствие воспалительных изменений в десне; отсутствие кровоточивости десен либо не более 10% кровоточащих при зондировании пародонтальным зондом участков; глубина зондирования в области зубодесневой борозды ≤ 3 мм; отсутствие патологической подвижности зубов; отсутствие резорбции костной ткани (КИ = 1); отсутствие в анамнезе воспалительных заболеваний пародонта. *Критерии невключения пациентов в исследование:* беременность и период лактации; сопутствующая общесоматическая патология в стадии декомпенсации; прием антибактериальных препаратов в последние 3 месяца. *Критерии исключения пациентов:* отказ пациента от участия в клиническом исследовании.

На основании результатов обследования, в соответствии с критериями включения, невключения, исключения все пациенты были распределены по группам, численность и возрастная структура которых представлены в табл.

Материалом для иммунологического исследования служили жидкость зубодесневой борозды и содержимое пародонтальных карманов. Забор образцов осуществляли с помощью стерильных бумажных штифтов способом, описанным в работе Türkoğlu O. и соавт. [38] с небольшими модификациями. Перед взятием материала тщательно удаляли наддесневой налет, а поверхность зубов и десны изолировали с помощью ватных валиков и подсушивали. Стандартные стерильные коммерческие штифты № 25 с конусностью 02 (Meta Biomed, Южная Корея) помещали в зубодесневую борозду или в пародонтальный карман 8 зубов обеих челюстей и оставляли на 1 мин. Затем штифты с адсорбированным материалом каждого из пациентов объединяли и взвешивали на калиброванных электронных весах Voyager V10640 (Ohaus, США) I класса точности с чувствительностью измерения 0,0001 мг. Массу абсорбированного на этих штифтах вещества определяли путем вычитания массы такого же количества чистых штифтов того же производителя из общей массы штифтов с материалом. Полученную величину преобразовывали в фактический объем (микролитры) по стандартной кривой. Штифты высушивали на воздухе при комнатной температуре, помещали в маркированные пластиковые пробирки (Eppendorf, Германия) и хранили при температуре -18°C без размора-

живания. Перед проведением анализа пробирки размораживали при комнатной температуре, белок элюировали в 0,5 мл стерильной дистиллированной воды, нейтрализованной фосфатным буфером.

Концентрацию НВД-2 (С, пг/мл) определяли в клинических образцах с помощью набора реагентов ELISA Kit for Defensin Beta 2 (Cloud-Clone Corp., США). Чувствительность набора, заявленная производителем, — ниже 13,2 пг/мл. Оптическую плотность (ОП) измеряли в одноволновом режиме (450 нм) относительно лунки с нулевой концентрацией аналита (бланк). Калибровочную кривую строили на основании ОП семи стандартных растворов: 2000 пк/мл; 1000 пк/мл; 500 пк/мл; 250 пк/мл; 125 пк/мл; 62,5 пк/мл; 31,2 пк/мл. Значения СНВД-2, выходящие за номинальный рабочий диапазон тест-системы (31,2–2000 пк/мл), определяли по калибровочной кривой путем простой экстраполяции.

Статистическую обработку данных осуществляли методами непараметрического анализа с использованием пакетов программ Statistica 13.3, Jamovi 1.1.9.0 и Microsoft Office Excel 2016. Данные были проанализированы на нормальное распределение с помощью теста Шапиро–Уилка. Количественные показатели, отражающие состояние тканей пародонта и возраст участников исследования, в работе представлены в виде $M \pm m$, где M — среднеарифметическое значение, а m — стандартная ошибка средней. Значения концентрации НВД-2 представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где Me — медиана, Q_1 — первый квартиль, Q_3 — третий квартиль.

Таблица. Численность и возрастная структура групп пациентов

Table. Number and age pattern of patients examined

Группа Group	Численность, абс. (%) Number, abs. (%)			Средний возраст, годы Mean age, years
	все total	муж. male	жен. female	
Контроль Control	17 (100)	4 (23,5)	13 (76,5)	36,1 \pm 2,92
ВЗП/IPD	125 (100)	58 (46,4)	67 (53,6)	46,2 \pm 1,06
КГ/PG	11 (100)	4 (36,4)	7 (63,6)	35,7 \pm 3,69
АП/AgP	43 (100)	22 (51,2)	21 (48,8)	35,4 \pm 0,84
ХГП/CP	71 (100)	32 (45,1)	39 (54,9)	54,4 \pm 0,86
Все обследованные All examined patients	142 (100)	62 (43,7)	80 (56,3)	45,0 \pm 1,03

Примечания. ВЗП — воспалительные заболевания пародонта, КГ — катаральный гингивит, АП — агрессивный пародонтит, ХГП — хронический генерализованный пародонтит.

Notes. IPD — inflammatory periodontal diseases, PG — plaque-induced gingivitis, AgP — aggressive periodontitis, CP — chronic generalized periodontitis.

Значимость различий между двумя независимыми выборками устанавливали с помощью U-критерия Манна–Уитни, между несколькими независимыми выборками — с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса с проведением апостериорного множественного попарного сравнения методом Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера (W-критерий). Для выявления связи между показателями и оценки ее тесноты использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Критический уровень значимости был принят за 0,05.

Результаты

Клинико-рентгенологическое обследование. К локальным факторам, провоцирующим развитие ВЗП, прежде всего относится плохая гигиена полости рта. При проведении осмотра оказалось, что гигиеническое состояние полости рта у пациентов с ВЗП ($ИГ_{КГ} = 1,14 \pm 0,14$, $ИГ_{АП} = 1,71 \pm 0,12$, $ИГ_{ХГП} = 1,77 \pm 0,09$) было существенно хуже, чем в группе контроля ($ИГ_{Контроль} = 0,31 \pm 0,07$) (рис. 1). Сравнение этих групп с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса выявило статистически значимые различия: $H = 43,3$, $df = 3$, $p < 0,001$. В ходе апостериорных попарных сравнений методом Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера было установлено, что значения ИГ

статистически значимо различались в группах Контроль и КГ ($W = -5,44$, $p < 0,001$), Контроль и АП ($W = -7,76$, $p < 0,001$), Контроль и ХГП ($W = 8,35$, $p < 0,001$), КГ и ХГП ($W = 3,86$, $p < 0,032$). Не было выявлено существенных различий по этому показателю между группами КГ и АП ($W = -3,11$, $p = 0,123$), АП и ХГП ($W = 0,595$, $p = 0,975$).

По сравнению с группой контроля у большинства пациентов с ВЗП отмечалась кровоточивость десны, причем степень выраженности данного симптома варьировала в зависимости от формы заболевания ($PBI_{КГ} = 0,75 \pm 0,13$; $PBI_{АП} = 1,33 \pm 0,12$; $PBI_{ХГП} = 1,50 \pm 0,09$). Однако анализ данных показал, что существенные различия в значениях PBI ($H = 52,4$, $df = 3$, $p < 0,001$) были выявлены только между группами КГ и ХГП ($W = 4,32$, $p < 0,012$).

Использование H-критерия Краскела–Уоллиса при сравнении групп по показателю патологической подвижности зубов, а также по индексу CAL подтвердило наличие статистически значимых различий: $H_{подвижность} = 57,2$, $df = 3$, $p < 0,001$ и $H_{CAL} = 67,9$, $df = 3$, $p < 0,001$. Так, у представителей группы контроля и у пациентов, страдающих КГ, патологическая подвижность зубов полностью отсутствовала, а наблюдаемая в отдельных случаях потеря клинического прикрепления десны выражалась в виде локальных

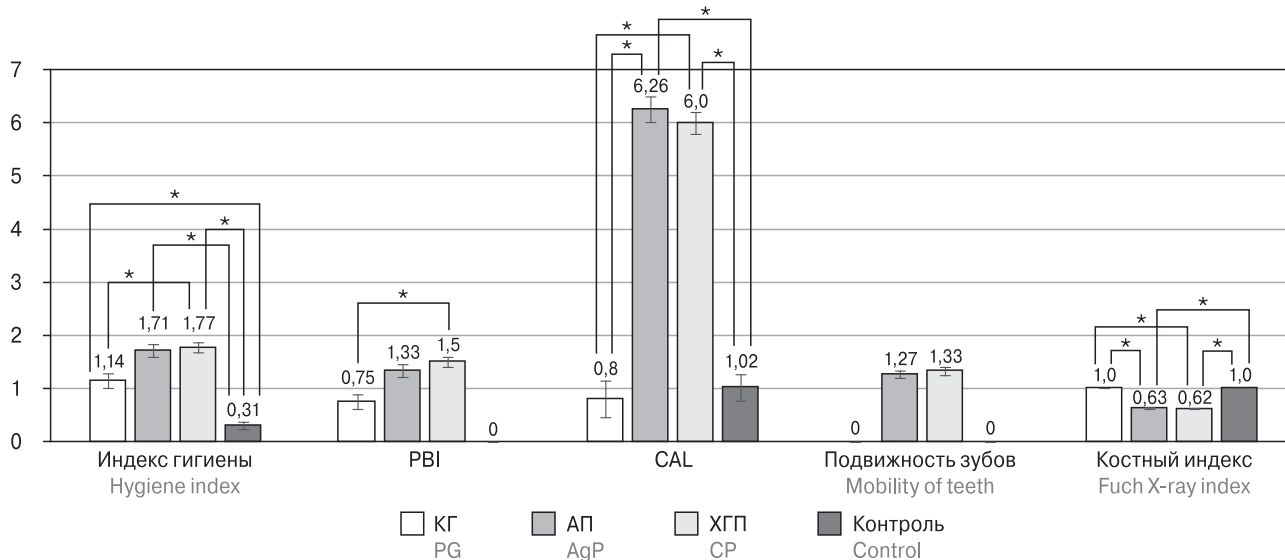


Рисунок 1. Усредненные по группам значения стоматологических показателей у пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и у лиц без клинических проявлений ВЗП (Контроль) до начала исследования
 Figure 1. Group-averaged values of dental parameters in patients with plaque-induced gingivitis (PG), aggressive periodontitis (AgP), chronic generalized periodontitis (CP) and in the periodontally healthy subjects (Control) before the study

Примечание. * — значимые различия между группами по критерию W, тест Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера ($p \leq 0,05$). PBI — папиллярный индекс кровоточивости; CAL — потеря клинического прикрепления десны.
 Note. * — significant differences between groups according to the W criterion, Dwass–Steel–Critchlow–Fligner test ($p \leq 0,05$). PBI — papilla bleeding index; CAL — clinical attachment loss.

рецессий ($CAL_{КГ} = 0,80 \pm 0,35$ мм; $CAL_{Контроль} = 1,02 \pm 0,25$ мм). Апостериорные сравнения этих двух групп не обнаружили статистически значимых различий по индексу CAL ($W = 0,80$, $p = 0,943$). В группах АП и ХГП, наоборот, отмечались высокие значения CAL ($6,26 \pm 0,24$ мм и $6,00 \pm 0,21$ мм соответственно) и патологической подвижности зубов ($1,27 \pm 0,07$ мм и $1,33 \pm 0,08$ мм соответственно). Различия данных показателей в группах пациентов с пародонтитом были незначительными ($W_{подвижность} = 0,70$, $p = 0,960$; $W_{CAL} = -1,65$, $p = 0,650$). Тем не менее статистически значимые различия наблюдались между следующими группами: Контроль и АП ($W_{подвижность} = -8,30$, $p < 0,001$; $W_{CAL} = -8,49$, $p < 0,001$); Контроль и ХГП ($W_{подвижность} = -8,30$, $p < 0,001$; $W_{CAL} = -9,02$, $p < 0,001$); КГ и АП ($W_{подвижность} = -6,72$, $p < 0,001$; $W_{CAL} = -7,19$, $p < 0,001$); КГ и ХГП ($W_{подвижность} = 6,60$, $p < 0,001$; $W_{CAL} = 7,52$, $p < 0,001$).

Участки резорбции костной ткани определялись на ортопантомограммах только у пациентов с АП и ХГП ($КИ_{АП} = 0,63 \pm 0,02$; $КИ_{ХГП} = 0,62 \pm 0,01$). Различия между этими двумя группами по данному показателю были статистически не значимы ($W = 0,15$, $p = 1,000$).

Определение уровня HBD-2 в клиническом материале. Концентрация HBD-2 в десневой жидкости у лиц с клинически здоровым пародонтом колебалась в пределах от 225 до 1720 пг/мл ($C = 738$ [477; 1114] пг/мл) (рис. 2). У лиц, страдающих ВЗП, наоборот, наблюдалось существенное падение уровня этого дефензина в клиническом материале. Так, если в образцах, полученных от пациентов с КГ, медианное значение концентрации HBD-2 составляло 242 [42,5; 610] пг/мл ($C_{min} = 19$ пг/мл, $C_{max} = 1000$ пг/мл), то у большинства пациентов с пародонтитом эта величина опускалась до критически низкого уровня: $C_{АП} = 54$ [3; 195] пг/мл ($C_{min} = 0$, $C_{max} = 478$ пг/мл) и $C_{ХГП} = 25,5$ [0; 125] пг/мл ($C_{min} = 0$, $C_{max} = 298$ пг/мл). В обследованных группах отмечались статистически значимые различия по этому показателю ($N = 42,8$, $df = 3$, $p < 0,001$). В частности, существенные различия в концентрации HBD-2 были выявлены между группами Контроль и АП ($W = 8,14$, $p < 0,001$); Контроль и ХГП ($W = -8,91$, $p < 0,001$); Контроль и КГ ($W = 4,02$, $p = 0,023$); КГ и ХГП ($W = -5,37$, $p = 0,018$). Не установлены статистически значимые различия между группами: КГ и АП ($W = 3,49$, $p = 0,065$); АП и ХГП ($W = -3,02$, $p = 0,141$).

Не обнаружена какая-либо связь между уровнем HBD-2 и полом обследованных ($U = 2233$, $p > 0,05$). Однако, в отличие от контрольной группы, у пациентов с ВЗП была выявлена слабая отрицательная корреляция между концентрацией HBD-2 и возрастом ($r_s = -0,2$, $p < 0,05$), индексом гигиены по Silness и Loe ($r_s =$

$-0,22$, $p < 0,05$), индексом кровоточивости ($r_s = -0,3$, $p < 0,05$) и подвижностью зубов ($r_s = -0,19$, $p < 0,05$). У пациентов с пародонтитом наблюдалась слабая отрицательная корреляция между концентрацией HBD-2 и индексом кровоточивости ($r_s = -0,25$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Клинико-рентгенологическое обследование 142 пациентов терапевтического отделения КДЦ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва) продемонстрировало значительное ухудше-

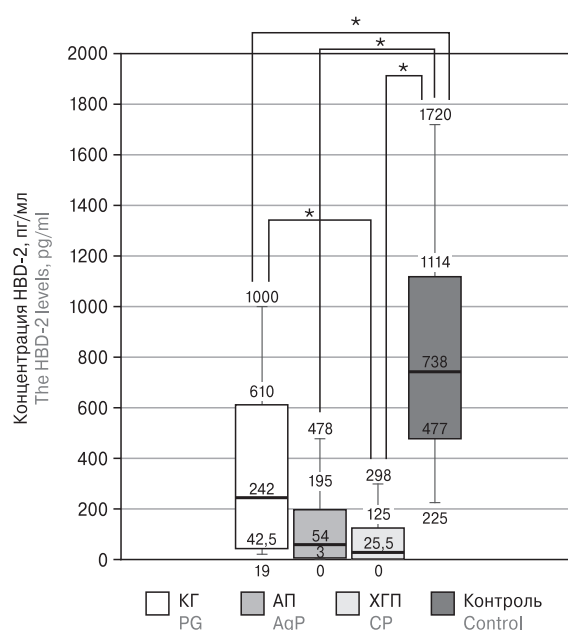


Рисунок 2. Концентрация HBD-2 (пг/мл) в клиническом материале пациентов с катаральным гингивитом (КГ), агрессивным пародонтитом (АП), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) и у лиц без клинических проявлений воспалительных заболеваний пародонта (Контроль)

Figure 2. The HBD-2 concentration (pg/ml) in samples from patients with plaque-induced gingivitis (PG), aggressive periodontitis (AgP), chronic generalized periodontitis (CP) and in the periodontally healthy subjects (Control)

Примечание. * — значимые различия между группами по критерию W , тест Дуасса–Стила–Кричлоу–Флигнера ($p \leq 0,05$). Верхняя и нижняя грани прямоугольников — значения верхних и нижних квартилей, пересекающая прямоугольники прямая — медиана, верхние и нижние отрезки — максимальные и минимальные значения.
Note. * — significant differences between groups according to the W criterion, Dwass–Steel–Critchlow–Fligner test ($p \leq 0.05$). The upper and lower edges of the rectangles denote the values of the upper and lower quartiles, the line intersecting the rectangle denotes the median, the upper- and lower-line segments denote the maximum and minimum values.

ние всех стоматологических показателей у лиц, страдающих ВЗП, по сравнению с группой контроля. Полученные данные логично укладываются в общие представления о типовом течении ВЗП и свидетельствуют о снижении иммунологической резистентности тканей пародонта у больных гингивитом и пародонтитом.

Иммунологическое исследование биологического материала (жидкости десневой борозды/содержимого пародонтальных карманов) позволило установить, что у пародонтологически здоровых людей уровень HBD-2 был значительно выше, чем у пациентов с ВЗП. Так, медианная концентрация HBD-2 у лиц из контрольной группы в 3 раза превышала таковую у пациентов с КГ, а также в 13,7 раз у пациентов с АП и в 25,5 раз у пациентов с ХГП (рис. 2). Максимальная концентрация HBD-2 у отдельных лиц из группы контроля достигала 1720 пг/мл, тогда как в группе АП эта величина, как правило, не превышала 478 пг/мл и практически полностью совпадала со значением концентрации нижней квартили группы контроля (477 пг/мл). В группе ХГП преобладали еще более низкие значения концентрации HBD-2. У 106 (93%) пациентов с АП и ХГП концентрация этого белка была ниже 500 пг/мл, а у 53 (46,5%) — ниже 31,2 пг/мл, то есть ниже первой калибровочной точки тест-системы, использованной в данной работе. Таким образом, есть основания полагать, что падение концентрации HBD-2 в десневой жидкости пациентов ниже 500 пг/мл является предиктором неблагоприятного исхода воспалительного процесса в тканях пародонта.

Полученные нами результаты полностью согласуются с данными целого ряда исследовательских групп, которые ранее уже сообщали о более высокой экспрессии мРНК HBD-2 в здоровых тканях десны по сравнению с тканями, пораженными ВЗП [4, 19, 26]. Настоящее исследование впервые показывает существование аналогичной закономерности относительно концентрации этого белка в десневой жидкости у пациентов с различным клиническим состоянием тканей пародонта.

В этом контексте следует заострить внимание на том факте, что Costa L. и соавт. (2018) выявили более высокий уровень β -дефензина-1 в десневой жидкости у пародонтологически здоровых людей по сравнению со страдающими ВЗП [7]. Аналогичные результаты были получены Brancatisano F. и соавт. (2011) в отношении β -дефензина-3 [6]. Для объяснения причин более низкой продукции β -дефенинов у больных ВЗП в настоящий момент предлагается несколько гипотез.

Прежде всего, это явление связывают с иммунным старением, когда у пожилых людей

с возрастом начинают развиваться структурно-функциональные изменения в иммунной системе [11]. В нашем исследовании действительно была выявлена слабая отрицательная корреляция между концентрацией HBD-2 и возрастом у пациентов с ВЗП ($r_s = -0,2$, $p < 0,05$). Особенно явно данная тенденция проявлялась в более старшей возрастной группе — у лиц, страдающих ХГП. Однако если обратиться к данным, представленным в табл., то станет очевидно, что низкая концентрация HBD-2 обнаруживалась также и у пациентов с КГ и АП, у которых средний возраст составлял лишь $35,7 \pm 3,69$ и $35,4 \pm 0,84$ лет соответственно.

Кроме того, необходимо учитывать, что при возрастном снижении эффективности адаптивного иммунного ответа реакция на длительную антигенную нагрузку осуществляется за счет усиленной стимуляции врожденного иммунитета [2], а, как известно, дефензины являются неотъемлемой частью именно врожденного иммунитета. Поэтому достаточно сложно, на наш взгляд, объяснить снижение уровня β -дефенина в тканях пародонта исключительно возрастными изменениями иммунного статуса больных ВЗП.

Согласно второй гипотезе, β -дефензины могут быть разрушены или инактивированы протеолитическими ферментами некоторых пародонтопатогенных бактерий [29]. Проведенный у больных ВЗП транскриптомный анализ поддесневых микробиомов показал повышенную экспрессию генов протеолитических ферментов, которые многие асахаролитические, анаэробные и грамотрицательные бактерии используют для обеспечения своих пищевых потребностей [10]. В частности, было показано, что по меньшей мере 85% всей протеолитической активности в отношении белков хозяина, в том числе и в отношении α - и β -дефенинов, у *P. gingivalis* приходится на трипсиноподобные протеазы и гингипаины. Комплекс протеиназ *T. denticola*, включающий белки PrtP, PcrA1 и PrcA2 и липопротеин PrcB, активен против биоактивных пептидов хозяина, сывороточного альбумина, трансферрина, IgA и IgG и различных провоспалительных цитокинов.

В нашем исследовании также была установлена умеренная связь между низким уровнем продукции HBD-2 и неудовлетворительным гигиеническим состоянием полости рта у пациентов с ВЗП ($r_s = -0,41$, $p < 0,05$). Тем не менее эта гипотеза требует более тщательного изучения, поскольку по данным многочисленных исследовательских групп приблизительно у 10–35% людей в полости рта могут длительное время персистировать различные виды пародонтопатогенных бактерий, не вызывая при этом каких-либо клинических проявлений ВЗП.

Наконец, существует мнение, что пациенты с ВЗП изначально имеют низкую секрецию β -дефензинов из-за различных вариаций в генах, ответственных за продукцию этих антимикробных пептидов. В пользу данной версии свидетельствуют результаты двух независимых исследований Jaradat S. и соавт. (2013) и Öztürk A. и соавт. (2021), которые показали, что концентрация HBD-2 в сыворотке крови у больных хроническим пародонтитом была статистически значимо ниже, чем у лиц с клинически здоровым пародонтом [21, 34]. Поскольку секреция β -дефензина-2 не является конституциональной, а индуцируется, как правило, инфекцией и воспалением, то при генерализованном поражении тканей пародонта, вызванным агрессией патобионтов, следовало бы ожидать возрастания уровня этого белка как в воспаленных тканях, так и в сыворотке крови пациентов. И если содержание β -дефензина-2 в пародонте может снижаться локально, как предполагают, из-за протеазной активности пародонтопатогенов, то в сыворотке крови его концентрация должна сохраняться на повышенном уровне. По всей видимости, наблюдаемое в обеих работах низкое содержание β -дефензина-2 в сыворотке крови больных ВЗП является отражением каких-то не установленных до настоящего времени генетических или эпигенетических модификаций ДНК.

В литературе представлены многочисленные доказательства того, что опосредованные генетическими причинами колебания уровня продукции β -дефензина-2 могут негативно отражаться на восприимчивости человека к различным заболеваниям [16, 21, 24].

Не так давно Kurt-Bayrakdar S. и соавт. (2020) выявили статистически значимую ассоциацию ($p = 0,0004$) нуклеотидной замены в гене DEFBA T→G (rs1339258595) с развитием хронического пародонтита, причем у лиц с мутантным аллелем G вероятность ВЗП была в 2,86 раза выше, чем у носителей аллеля T [23]. Исследователи подчеркнули, что эта ассоциация не зависела от специфической для пародонтита ковариаты — возраста ($p = 0,004$). Важность данного замечания обусловлена результатами ряда эпидемиологических исследований, в которых показано, что у более молодых пациентов среди всех причинных факторов развития ВЗП генетический вклад может достигать 50%, в то время как у пожилых пациентов он составляет не более 25% [27]. Поскольку средний возраст, при котором наблюдается первая клиническая манифестация агрессивного пародонтита, составляет 30 лет [32], то, по всей видимости, контрольные группы должны включать индивидуумов без клинических проявлений ВЗП и старше

данного возраста. Однако, по данным ВОЗ, заболеваемость ВЗП в группе «35–44 лет» крайне высока и в отдельных странах достигает 98% [33]. Поэтому перед исследователями регулярно встает проблема отбора в контрольные группы достаточного числа добровольцев, соответствующих этим критериям.

Kurt-Bayrakdar S. и соавт. (2020) решили данную проблему, включив в контрольную группу всех пациентов, у которых в анамнезе не было пародонтита и не выявлялись участки с уровнем потери клинического прикрепления и глубиной зондирования более 3 мм, но никаких ограничений в отношении количества налета или наличия клинических признаков гингивита не применялось. В результате такого отбора средний возраст пациентов из контрольной группы ($n = 100$) составлял $32,4 \pm 10,46$ года.

В большинстве работ других исследователей, также изучавших связь экспрессии β -дефензинов с риском развития ВЗП и наличием генетических модификаций, средний возраст пациентов в группе контроля, как правило,

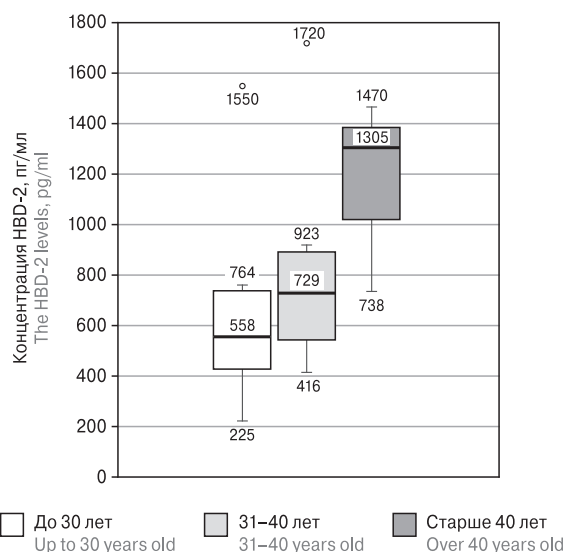


Рисунок 3. Уровень HBD-2 (пг/мл) в десневой жидкости у представителей группы контроля в зависимости от их возрастной категории: до 30 лет ($n = 7$), от 31 до 40 лет ($n = 7$) и старше 40 лет ($n = 3$)

Figure 3. The HBD-2 level (pg/ml) in the gingival crevicular fluid in the control group, according the members age: under 30 years ($n = 7$), aged 31 to 40 years ($n = 7$) as well as over 40 years ($n = 3$)

Примечание. Пересекающая прямоугольники прямая — медиана, верхние и нижние отрезки — максимальные и минимальные значения.

Note. The line intersecting the rectangle denotes the median, the upper- and lower-line segments denote the maximum and minimum values.

был значительно ниже 30 лет, что не исключает вероятности течения ВЗП на субклиническом уровне (латентного течения). Возможно, именно это стало причиной противоречивых сведений относительно экспрессии генов β -дефензинов в группах людей с клинически здоровым пародонтом и страдающих ВЗП. Так, некоторые исследователи показали, что экспрессия мРНК HBD-2 в здоровых тканях десны была выше, чем в пораженных пародонтитом [4, 18], другие, наоборот, регистрировали более высокие уровни экспрессии HBD-2 у пациентов с ВЗП [12, 34, 39, 40]. В нашем исследовании впервые показано, что наиболее высокие концентрации HBD-2 в биологическом материале отмечались у пациентов из контрольной группы. Средний возраст в этой группе составлял $36,1 \pm 2,92$ лет, а уровень HBD-2 в десневой жидкости в отдельных случаях достигал 1450–1720 пг/мл.

Для того чтобы более глубоко исследовать характер изменения уровня HBD-2 в десневой жидкости клинически здоровых лиц в зависимости от возраста, группу контроля ($n = 17$) разделили на 3 возрастные подгруппы (рис. 3).

Как видно из рис. 3, у более молодых лиц (возрастная подгруппа до 30 лет) концентрация HBD-2 в десневой жидкости оказалась самой низкой, причем значения этого показателя были более близки к таковым у пациентов из группы КГ ($U = 19, p > 0,05$) (рис. 2). Лишь у одного молодого человека (мужчина, 25 лет) концентрация HBD-2 достигала значения 1550 пг/мл. У представителей группы контроля в возрасте от 31 до 40 лет средний уровень HBD-2 в образцах был выше, чем у лиц в возрастной категории до 30 лет ($U = 16, p > 0,05$) и у пациентов из группы КГ ($U = 12, p < 0,05$). У лиц из группы контроля старше 40 лет средний уровень HBD-2 был выше, чем у лиц моложе 30 лет ($U = 4, p > 0,05$) и у лиц в возрасте от 31 до 40 лет ($U = 6, p > 0,05$), а также по сравнению с тем же показателем в группе КГ ($U = 12, p < 0,05$).

По всей видимости, причиной заниженных средних значений концентрации HBD-2 у более молодых участников группы контроля является присутствие среди них лиц с клинически здоровым пародонтом, но с высоким риском развития ВЗП в будущем. В этой связи следует отметить, что было бы вполне разумно установить возрастные ограничения для участников группы контроля, чтобы снизить ее неоднородность и гарантировать отсутствие лиц со скрытым течением ВЗП.

Таким образом, вполне вероятно, что существует связь между полиморфизмом генов β -дефензинов и предрасположенностью человека к ВЗП. Если данное предположение верно, то детальный анализ распределения аллельных вариантов в пределах этих генов позволит вы-

явить мутации, которые можно будет в дальнейшем использовать в качестве предикторов развития ВЗП.

Заключение

Настоящее исследование показало, что прогрессирование патологических воспалительных процессов в тканях пародонта сопровождается резким падением концентрации HBD-2 в десневой жидкости. Полученные результаты удачно дополняют данные Costa L. и соавт. (2018) и Brancatisano F. и соавт. (2011), установивших тот факт, что у пациентов с ВЗП уровень двух других β -дефензинов (HBD-1 и HBD-3) в десневой жидкости значительно ниже, чем у лиц с клинически здоровым пародонтом [6, 7]. Вероятно, что именно генетически обусловленное снижение концентрации β -дефензинов в тканях пародонта создает идеальные условия для разрушения десневого барьера, роста патобионтов и развития aberrантной воспалительной реакции.

Решить проблему дефицита этих антимикробных белков позволит применение синтетических аналоговых препаратов [20]. На данный момент в мире известны только три антимикробных пептида, которые были одобрены FDA: грамицидин, даптомицин и колистин. Критическими недостатками, с которыми сталкиваются фармакологические компании при разработке таких пептидов в качестве терапевтических средств, являются химическая нестабильность, склонность к агрегации, короткий период полувыведения, чувствительность к рН и к концентрации солей в биологических жидкостях, высокие затраты при производстве. В связи с этим более перспективным видится применение миметиков дефензинов, сконструированных на основе различных поликатионных гетеросахаридов, таких как хитозан [14]. В частности, в ряде клинических исследований уже доказан высокий лечебный эффект солевой формы хитозана, обусловленный как пролонгированной санацией пародонтальных карманов, так и иммуностропным действием на эффекторы врожденного иммунитета [1].

Не исключено, что именно компенсация дефицита β -дефензинов с помощью различного вида миметиков в ближайшем будущем станет ключевым терапевтическим методом, нацеленным на восстановление гомеостаза в пародонте, поддержание функциональной активности врожденного иммунитета и снижение бремени инфекционных заболеваний полости рта. Однако при этом не следует забывать, что в инициации ВЗП существенную роль также играют общее состояние здоровья, дурные привычки и факторы окружающей среды.

Список литературы/References

1. Зудина И.В., Булкина Н.В., Иванов П.В., Ведяева А.П., Иванова Е.В. Противовоспалительный эффект аскорбата хитозана в комплексной терапии заболеваний пародонта // Российский стоматологический журнал. 2013. Т. 17, № 2. С. 16–19. [Zudina I.V., Bulkina N.V., Ivanov P.V., Vedyayeva A.P., Ivanova E.V. Antiinflammatory effect of ascorbate chitosan in the periodontal disease treatment. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal = Russian Journal of Dentistry*, 2013, vol. 17, no. 2, pp. 16–19. (In Russ.)]
2. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Полиморбидность, старение иммунной системы и системное вялотекущее воспаление – вызов современной медицине // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22, № 4. С. 609–624. [Shirinsky V.S., Shirinsky I.V. Polymorbidity, ageing of immune system and lowgrade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 609–624. (In Russ.)] doi: 10.15789/15630625PAO20242
3. Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann. Periodontol.*, 1999, vol. 4, no. 1. doi: 10.1902/annals.1999.4.1.1
4. Bissell J., Joly S., Johnson G.K., Organ C.C., Dawson D., McCray P.B. Jr, Guthmiller J.M. Expression of beta-defensins in gingival health and in periodontal disease. *J. Oral Pathol. Med.*, 2004, vol. 33, no. 5, pp. 278–285. doi: 10.1111/j.0904-2512.2004.00143.x
5. Boniotto M., Jordan W.J., Eskdale J., Tossi A., Antcheva N., Crovella S., Connell N.D., Gallagher G. Human beta-defensin 2 induces a vigorous cytokine response in peripheral blood mononuclear cells. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2006, vol. 50, no. 4, pp. 1433–1441. doi: 10.1128/AAC.50.4.1433-1441.2006
6. Brancatisano F.L., Maisetta G., Barsotti F., Esin S., Miceli M., Gabriele M., Giuca M.R., Campa M., Batoni G. Reduced human beta defensin 3 in individuals with periodontal disease. *J. Dent. Res.*, 2011, vol. 90, no. 2, pp. 241–245. doi: 10.1177/0022034510385686
7. Costa L.C.M., Soldati K.R., Fonseca D.C., Costa J.E., Abreu M.H.N.G., Costa F.O., Zandim-Barcelos D.L., Cota L.O.M. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin 1 in individuals with and without chronic periodontitis. *J. Periodontal. Res.*, 2018, vol. 53, no. 5, pp. 736–742. doi: 10.1111/jre.12558
8. Cugini C., Ramasubbu N., Tsiagbe V.K., Fine D.H. Dysbiosis from a microbial and host perspective relative to oral health and disease. *Front. Microbiol.*, 2021, vol. 12: 617485. doi: 10.3389/fmicb.2021.617485
9. Dommisch H., Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol.* 2000, 2015, vol. 69, no. 1, pp. 96–110. doi: 10.1111/prd.12093
10. Duran-Pinedo A.E., Chen T., Teles R., Starr J.R., Wang X., Krishnan K., Frias-Lopez J. Community-wide transcriptome of the oral microbiome in subjects with and without periodontitis. *ISME J.*, 2014, vol. 8, no. 8, pp. 1659–1672. doi: 10.1038/ismej.2014.23
11. Ebersole J.L., Dawson D.A. 3rd, Emecen Huja P., Pandruvada S., Basu A., Nguyen L., Zhang Y., Gonzalez O.A. Age and periodontal health – immunological view. *Curr. Oral Health Rep.*, 2018, vol. 5, no. 4, pp. 229–241. doi: 10.1007/s40496-018-0202-2
12. Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N.Z., Bozdoğan A., Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. *J. Periodontal. Res.*, 2014, vol. 49, no. 3, pp. 282–289. doi: 10.1111/jre.12105
13. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2019, no. 88, pp. 163–172. doi: 10.1016/j.semdb.2018.02.023
14. Gegel N.O., Zhuravleva Y.Y., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels. *Polymers*, 2018, vol. 10, no. 3: 259. doi: 10.3390/polym10030259
15. Graetz C., Mann L., Krois J., Sälzer S., Kahl M., Springer C., Schwendicke F. Comparison of periodontitis patients' classification in the 2018 versus 1999 classification. *J. Clin. Periodontol.*, 2019, vol. 46, no. 9, pp. 908–917. doi: 10.1111/jcpe.13157
16. Groth M., Wiegand C., Szafranski K., Huse K., Kramer M., Rosenstiel P., Schreiber S., Norgauer J., Platzer M. Both copy number and sequence variations affect expression of human DEFB4. *Genes Immun.*, 2010, vol. 11, no. 6, pp. 458–466. doi: 10.1038/gene.2010.19
17. Hajishengallis G., Chavakis T., Lambris J.D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol.* 2000, 2020, vol. 84, no. 1, pp. 14–34. doi: 10.1111/prd.12331
18. Hamanaka Y., Nakashima M., Wada A., Ito M., Kurazono H., Hojo H., Nakahara Y., Kohno S., Hirayama T., Sekine I. Expression of human beta-defensin 2 (hBD-2) in Helicobacter pylori induced gastritis: antibacterial effect of hBD-2 against Helicobacter pylori. *Gut.*, 2001, vol. 49, no. 4, pp. 481–487. doi: 10.1136/gut.49.4.481
19. Hosokawa I., Hosokawa Y., Komatsuzawa H., Goncalves R.B., Karimbux N., Napimoga M.H., Seki M., Ouhara K., Sugai M., Taubman M.A., Kawai T. Innate immune peptide LL-37 displays distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue. *Clin. Exp. Immunol.*, 2006, vol. 146, no. 2, pp. 218–225. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03200.x
20. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Front. Microbiol.*, 2020, vol. 11: 582779. doi: 10.3389/fmicb.2020.582779
21. Jaradat S.W., Hoder-Przyrembel C., Cubillos S., Krieg N., Lehmann K., Piehler S., Sigusch B.W., Norgauer J. Beta-defensin-2 genomic copy number variation and chronic periodontitis. *J. Dent. Res.*, 2013, vol. 92, no. 11, pp. 1035–1040. doi: 10.1177/0022034513504217
22. Könönen E., Gursoy M., Gursoy U.K. Periodontitis: a multifaceted disease of tooth-supporting tissues. *J. Clin. Med.*, 2019, vol. 8, no. 8: 1135. doi: 10.3390/jcm8081135
23. Kurt-Bayrakdar S., Ozturk A., Kara N. DEFB4A promoter polymorphism is associated with chronic periodontitis: a case-control study. *Genet. Test. Mol. Biomarkers*, 2020, vol. 24, no. 3, pp. 113–119. doi: 10.1089/gtmb.2019.0218
24. Kusano K., Abiko Y., Nishimura M., Arakawa T., Takeshima M., Fujimoto A., Takuma T., Kaku T. Single-nucleotide polymorphism (SNP) in β -defensin 2 in a Japanese population and an effect of -1029 SNP on promoter activity. *Oral Sci. Int.*, 2005, vol. 2, no. 2, pp. 80–84. doi: 10.1127/osi.2.80

25. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, vol. 16, no. 12, pp. 745–759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x
26. Liu J., Chen J., Du X., Hu L., Chen L. The expression of hBDs in the gingival tissue and keratinocytes from healthy subjects and periodontitis patients. *Arch. Oral Biol.*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 193–198. doi: 10.1016/j.archoralbio.2013.11.007
27. Loos B.G., Van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. *Periodontol.* 2000, 2020, vol. 83, no. 1, pp. 26–39. doi: 10.1111/prd.12297
28. Machado L.R., Ottolini B. An evolutionary history of defensins: a role for copy number variation in maximizing host innate and adaptive immune responses. *Front. Immunol.*, 2015, vol. 6: 115. doi: 10.3389/fimmu.2015.00115
29. Mohanty R., Asopa S.J., Joseph M.D., Singh B., Rajguru J.P., Saidath K., Sharma U. Red complex: polymicrobial conglomerate in oral flora: a review. *J. Family Med. Prim. Care*, 2019, vol. 8, no. 11, pp. 3480–3486. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_759_19
30. Murakami S., Mealey B.L., Mariotti A., Chapple I.L.C. Dental plaque-induced gingival conditions. *J. Clin. Periodontol.*, 2018, vol. 45, no. 20, pp. S17–S27. doi: 10.1111/jcpe.12937
31. Naginyte M., Do T., Meade J., Devine D.A., Marsh P.D. Enrichment of periodontal pathogens from the biofilms of healthy adults. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1: 5491. doi: 10.1038/s41598-019-41882-y
32. Nath S.G., Raveendran R. “What is there in a name?”: a literature review on chronic and aggressive periodontitis. *J. Indian Soc. Periodontol.*, 2011, vol. 15, no. 4, pp. 318–322. doi: 10.4103/0972-124X.92561
33. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M., Gaffar B., Almas K. Global prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. *Sci. World J.*, 2020: 2146160. doi: 10.1155/2020/2146160
34. Öztürk A., Kurt-Bayrakdar S., Avcı B. Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.*, 2021, vol. 27, no. 4, pp. 993–1000. doi: 10.1111/odi.13597
35. Peschel A., Sahl H.G. The co-evolution of host cationic antimicrobial peptides and microbial resistance. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2006, vol. 4, no. 7, pp. 529–536. doi: 10.1038/nrmicro1441
36. Semple F., Dorin J.R. β -Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more? *J. Innate Immun.*, 2012, vol. 4, no. 4, pp. 337–348. doi: 10.1159/000336619
37. Stover C.M. Editorial: antimicrobial peptides and complement – maximising the inflammatory response. *Front. Immunol.*, 2015, vol. 6: 491. doi: 10.3389/fimmu.2015.00491
38. Türkoğlu O., Emingil G., Kütükçüler N., Atilla G. Evaluation of gingival crevicular fluid adrenomedullin and human neutrophil peptide 1–3 levels of patients with different periodontal diseases. *J. Periodontol.*, 2010, vol. 81, no. 2, pp. 284–291. doi: 10.1902/jop.2009.090517
39. Vardar-Sengul S., Demirci T., Sen B.H., Erkizan V., Kurulgan E., Baylas H. Human β defensin-1 and -2 expression in the gingiva of patients with specific periodontal diseases. *J. Periodontal Res.*, 2007, vol. 42, no. 5, pp. 429–437. doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00964.x
40. Yong X., Chen Y., Tao R., Zeng Q., Liu Z., Jiang L., Ye L., Lin X. Periodontopathogens and human β -defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *J. Periodontal Res.*, 2015, vol. 50, no. 3, pp. 403–410. doi: 10.1111/jre.12220

Авторы:

Тихомирова Е.А., аспирант кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия;

Атрушкевич В.Г., д.м.н., профессор кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, Москва, Россия;

Линник Е.В., младший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия;

Коноплева М.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия;

Зудина И.В., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского Минобрнауки РФ, г. Саратов, Россия.

Authors:

Tikhomirova E.A., Postgraduate Student, Department of Periodontology, Microbiology and Virology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

Atrushkevich V.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Periodontology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

Linnik E.V., Junior Researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Konopleva M.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Zudina I.V., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Microbiology and Virology, Saratov State University, Saratov, Russian Federation.