

**СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ В-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

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

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

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

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

Е.А. Tikhomirova^a

V.G. Atrushkevich^a

E.V. Linnik^b

M.V. Konopleva^b

I.V. Zudina^c

^aMoscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov,
Moscow, Russian Federation

^bNational Research Center for Epidemiology and Microbiology named after
Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

^cSaratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky,
Saratov, Russian Federation

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

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 ($45,0 \pm 1,03$ лет), проживающих в городе Москва, среди которых было 11 человек с КГ ($35,7 \pm 3,69$ лет), 43 человека с АП ($35,4 \pm 0,84$ лет), 71 человек с ХГП ($54,4 \pm 0,86$ лет) и 17 человек с клинически здоровым пародонтом ($36,1 \pm 2,92$ 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 -дефензин-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 Краскел-Уоллис (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 $p \leq 0,05$.

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

Настоящее исследование показало, что прогрессирование патологических воспалительных процессов в тканях пародонта сопровождается резким падением концентрации HBD-2 в клиническом материале пациентов ($N = 42,8$, $df = 3$, $p < 0,001$). Так, концентрация HBD-2 в десневой жидкости лиц с клинически здоровым пародонтом (группа 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, ИФА (иммуноферментный анализ).

Abstract. β -defensin-2 (HBD-2) is a peptide of innate immunity that provides the first defence line in the oral mucosa against invading pathobionts. 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

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

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 the 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: $C_{AgP} = 54 [3; 195]$ pg/ml ($C_{\min} = 0$, $C_{\max} = 478$ pg/ml) and $C_{CP} = 25.5 [0; 125]$ 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).

1 Введение

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

10 Первая манифестация ВЗП протекает остро, но, как правило,
11 ограничивается воспалением края десны и не сопровождается потерей
12 зубодесневого соединения или костной ткани (гингивит) [30]. Однако если в
13 результате реализации иммунных эффекторных механизмов в очаге
14 воспаления не удастся достичь полной элиминации повреждающего агента, то
15 воспалительный процесс принимает затяжной или хронический характер. В
16 этом случае накопление в зубодесневой борозде различных метаболитов,
17 продуктов распада клеток и деградировавшего межклеточного вещества будет
18 создавать благоприятные условия для размножения протеолитических
19 грамотрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий, что в конечном
20 итоге приведет к массивной колонизации биопленок патобионтами и
21 постепенному вытеснению ими грампозитивных сахаролитических
22 комменсалов [25]. Возникший бактериальный дисбиоз становится основной
23 причиной дальнейшего прогрессирования воспаления десны, но уже за счет
24 деструктивного воздействия на ткани различных факторов патогенности и
25 продуктов жизнедеятельности бактерий [31]. У восприимчивых людей данный
26 патологический процесс сопровождается необратимым разрушением структур
27 прикрепления, формированием пародонтальных карманов и резорбцией

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

28 костной ткани, приводящей к расшатыванию и потере зубов [22]. Заболевание
29 приобретает типичные клинические и морфологические черты пародонтита. В
30 зависимости от динамики и тяжести течения, а также локализации и
31 масштабов вовлечения в процесс тканей пародонта выделяют агрессивную и
32 хроническую формы пародонтита, которые могут иметь генерализованное или
33 локализованное течение [3, 15].

34 Предполагается, что среди всего многообразия компонентов
35 врожденного иммунного ответа, участвующих в поддержании гомеостаза
36 пародонта, именно β -дефензины могут играть ключевую роль в обеспечении
37 устойчивости к воспалительным заболеваниям полости рта. Эти катионные
38 пептиды, благодаря своим антимикробным свойствам, способны подавлять
39 колонизацию широкого спектра патогенных микроорганизмов, являясь
40 своеобразным биохимическим барьером для микробной инвазии [13]. Кроме
41 того, они выполняют ряд важных иммуотропных функций в очаге
42 воспаления: являются хемоаттрактантами нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток,
43 DC и тучных клеток [36]; модулируют хемокиновые и цитокиновые ответы
44 [5]; активируют систему комплемента [37]; направляют процесс в сторону
45 адаптивного иммунного Th1, Th2 или Th17 ответа [28]. Такое
46 мультимодальное действие β -дефензинов позволило им сохранять свою
47 эффективность против инфекционных агентов на протяжении всей эволюции
48 животного мира [35].

49 В последние десятилетия при проведении клинических исследований
50 было установлено, что клетки десны конститутивно секретируют только β -
51 дефензин-1 (HBD-1), тогда как продукция других β -дефензинов (HBD-2, -3 и -
52 4) индуцируется в ответ на воздействие повреждающих факторов, на
53 различные антигены и цитокины воспаления. Также было показано, что ткани
54 пародонтального комплекса существенно различаются своими уникальными

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

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 предикторов 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).

72 **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 (г. 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 ортопантомограмме, при этом рассчитывали костный индекс (КИ) по M. Fuchs (1946). Диагноз заболевания устанавливали в соответствии с нозологической Международной классификацией болезней

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

83 10-го пересмотра, одобренной на 43 сессии Всемирной ассамблеи
84 здравоохранения в мае 1990 года. Диагностика хронического
85 генерализованного пародонтита и агрессивного пародонтита проводилась на
86 основании критериев классификации, принятой Американской академией
87 пародонтологии в 1999 году [3].

88 *Критерии включения пациентов в группу КГ:* наличие воспаления в
89 десне с сохранением целостности зубодесневого прикрепления; отсутствие
90 пародонтальных карманов; отсутствие резорбции костной ткани (КИ = 1).

91 *Критерии включения пациентов в группу АП:* потеря клинического
92 прикрепления более 4 мм; неравномерная резорбция костной ткани, как
93 правило, вертикальная и блюдцеобразная, преимущественно у резцов и
94 первых моляров; быстрое прогрессирование заболевания; возраст
95 манифестации заболевания – до 35 лет. *Критерии включения пациентов в*

96 *группу ХГП:* потеря клинического прикрепления более 4 мм; наличие
97 относительно равномерной резорбции костной ткани в области по крайней
98 мере четырех участков 2/3 длины корней и более; медленный или умеренный
99 темп прогрессирования заболевания с самопроизвольной ремиссией; возраст
100 пациентов – старше 35 лет. *Критерии включения пациентов в контрольную*

101 *группу:* отсутствие воспалительных изменений в десне; отсутствие
102 кровоточивости десен либо не более 10 % кровоточащих при зондировании
103 пародонтальным зондом участков; глубина зондирования в области
104 зубодесневой борозды ≤ 3 мм; отсутствие патологической подвижности зубов;
105 отсутствие резорбции костной ткани (КИ = 1); отсутствие в анамнезе

106 воспалительных заболеваний пародонта. *Критерии невключения пациентов в*
107 *исследование:* беременность и период лактации; пациенты с сопутствующей
108 общесоматической патологией в стадии декомпенсации; прием
109 антибактериальных препаратов в последние 3 месяца. *Критерии исключения*
110 *пациентов:* отказ пациента от участия в клиническом исследовании.

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

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

115 Материалом для иммунологического исследования служили жидкость
116 зубодесневой борозды и содержимое пародонтальных карманов. Забор
117 образцов осуществляли с помощью стерильных бумажных штифтов способом,
118 описанным в работе Türkoğlu O. и соавт. [38] с небольшими модификациями.
119 Перед взятием материала тщательно удаляли наддесневой налет, а
120 поверхность зубов и десны изолировали с помощью ватных валиков и
121 подсушивали. Стандартные стерильные коммерческие штифты №25
122 конусностью 02 (Meta Biomed, Южная Корея) помещали в зубодесневую
123 борозду или в пародонтальный карман 8 зубов обеих челюстей и оставляли на
124 1 минуту. Затем штифты с адсорбированным материалом каждого из
125 пациентов объединяли и взвешивали на калиброванных электронных весах
126 Voyager V10640 (Ohaus, США) I класса точности с чувствительностью
127 измерения 0,0001 мг. Массу абсорбированного на этих штифтах вещества
128 определяли путем вычитания массы такого же количества чистых штифтов
129 того же производителя из общей массы штифтов с материалом. Полученную
130 величину преобразовывали в фактический объем (микролитры) по
131 стандартной кривой. Штифты высушивали на воздухе при комнатной
132 температуре, помещали в маркированные пластиковые пробирки
133 («Eppendorf», Германия) и хранили при температуре -18 °С без
134 размораживания. Перед проведением анализа пробирки размораживали при
135 комнатной температуре, белок элюировали в 0,5 мл стерильной
136 дистиллированной воды, нейтрализованной фосфатным буфером.

137 Концентрацию HBD-2 (С, пг/мл) определяли в клинических образцах с
138 помощью набора реагентов ELISA Kit for Defensin Beta 2 (Cloud-Clone Corp.,

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

139 США). Чувствительность набора, заявленная производителем, - ниже 13,2
140 пг/мл. Оптическую плотность (ОП) измеряли в одноволновом режиме (450 нм)
141 относительно лунки с нулевой концентрацией аналита (бланк).
142 Калибровочную кривую строили на основании ОП семи стандартных
143 растворов: 2000 пк/мл; 1000 пк/мл; 500 пк/мл, 250 пк/мл; 125 пк/мл; 62,5 пк/мл;
144 31,2 пк/мл. Значения $C_{\text{HBD-2}}$, выходящие за номинальный рабочий диапазон
145 тест-системы (31,2 - 2000 пк/мл), определяли по калибровочной кривой путем
146 простой экстраполяции.

147 Статистическую обработку данных осуществляли методами
148 непараметрического анализа с использованием пакетов программ
149 Statistica 13.3, Jamovi 1.1.9.0 и Microsoft Office Excel 2016. Данные были
150 проанализированы на нормальное распределение с помощью теста Шапиро-
151 Уилка. Количественные показатели, отражающие состояние тканей пародонта
152 и возраст участников исследования, в работе представлены в виде $M \pm m$, где
153 M – среднеарифметическое значение, а m – стандартная ошибка средней.
154 Значения концентрации HBD-2 представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$, где
155 Me – медиана, Q_1 – первый квартиль, Q_3 – третий квартиль. Значимость
156 различий между двумя независимыми выборками устанавливали с помощью
157 U-критерия Манна-Уитни, между несколькими независимыми выборками - с
158 помощью H-критерия Краскела-Уоллиса с проведением апостериорного
159 множественного попарного сравнения методом Дуасса-Стила-Кричлоу-
160 Флигнера (W-критерий). Для выявления связи между показателями и оценки
161 ее тесноты использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).
162 Критический уровень значимости был принят 0,05.

163 **Результаты**

164 *Клинико-рентгенологическое обследование.* К локальным факторам,
165 провоцирующим развитие ВЗП, прежде всего относится плохая гигиена
166 полости рта. При проведении осмотра оказалось, что гигиеническое состояние

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

167 полости рта у пациентов с ВЗП ($ИГ_{КГ} = 1,14 \pm 0,14$, $ИГ_{АП} = 1,71 \pm 0,12$,
 168 $ИГ_{ХГП} = 1,77 \pm 0,09$) было существенно хуже, чем в группе Контроля
 169 ($ИГ_{Контроль} = 0,31 \pm 0,07$) (рис. 1). Сравнение этих групп с помощью Н-
 170 критерия Краскела-Уоллиса выявило статистически значимые различия:
 171 $H = 43,3$, $df = 3$, $p < 0,001$. В ходе апостериорных попарных сравнений методом
 172 Дуасса-Стила-Кричлоу-Флигнера было установлено, что значения ИГ
 173 статистически значимо различались у групп: Контроль и КГ ($W = -5,44$,
 174 $p < 0,001$), Контроль и АП ($W = -7,76$, $p < 0,001$), Контроль и ХГП ($W = 8,35$,
 175 $p < 0,001$); КГ и ХГП ($W = 3,86$, $p < 0,032$). Не было выявлено существенных
 176 различий по этому показателю между группами: КГ и АП ($W = -3,11$,
 177 $p = 0,123$); АП и ХГП ($W = 0,595$, $p = 0,975$).

178 В отличие от группы Контроля у большинства пациентов с ВЗП
 179 отмечалась кровоточивость десны, причем степень выраженности данного
 180 симптома варьировала в зависимости от формы заболевания
 181 ($РВИ_{КГ} = 0,75 \pm 0,13$; $РВИ_{АП} = 1,33 \pm 0,12$; $РВИ_{ХГП} = 1,50 \pm 0,09$). Однако анализ
 182 данных показал, что существенные различия в значениях РВИ ($H = 52,4$, $df = 3$,
 183 $p < 0,001$) были выявлены только между группами КГ и ХГП ($W = 4,32$,
 184 $p < 0,012$).

185 Использование Н-критерия Краскела-Уоллиса при сравнении групп по
 186 показателю патологической подвижности зубов, а также по индексу CAL
 187 подтвердило наличие статистически значимых различий: $H_{подвижность} = 57,2$,
 188 $df = 3$, $p < 0,001$ и $H_{CAL} = 67,9$, $df = 3$, $p < 0,001$. Так, у представителей группы
 189 Контроля и у пациентов, страдающих КГ, патологическая подвижность зубов
 190 полностью отсутствовала, а наблюдаемая в отдельных случаях потеря
 191 клинического прикрепления десны выражалась в виде локальных рецессий
 192 ($CAL_{КГ} = 0,80 \pm 0,35$ мм; $CAL_{Контроль} = 1,02 \pm 0,25$ мм). Апостериорные
 193 сравнения этих двух групп не обнаружили статистически значимых различий
 194 по индексу CAL ($W = 0,80$, $p = 0,943$). В группах АП и ХГП, наоборот,

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

195 отмечались высокие значения CAL ($6,26 \pm 0,24$ мм и $6,00 \pm 0,21$ мм,
 196 соответственно) и патологической подвижности зубов ($1,27 \pm 0,07$ мм и
 197 $1,33 \pm 0,08$ мм, соответственно). Различия данных показателей в группах
 198 пациентов с пародонтитом были несущественными ($W_{\text{подвижность}} = 0,70$,
 199 $p = 0,960$; $W_{\text{CAL}} = -1,65$, $p = 0,650$). Тем не менее, статистически значимые
 200 различия наблюдались между группами: Контроль и АП ($W_{\text{подвижность}} = -8,30$,
 201 $p < 0,001$; $W_{\text{CAL}} = -8,49$, $p < 0,001$); Контроль и ХГП ($W_{\text{подвижность}} = -8,30$,
 202 $p < 0,001$; $W_{\text{CAL}} = -9,02$, $p < 0,001$); КГ и АП ($W_{\text{подвижность}} = -6,72$, $p < 0,001$;
 203 $W_{\text{CAL}} = -7,19$, $p < 0,001$); КГ и ХГП ($W_{\text{подвижность}} = 6,60$, $p < 0,001$; $W_{\text{CAL}} = 7,52$,
 204 $p < 0,001$).

205 Участки резорбции костной ткани определялись на
 206 ортопантомограммах только у пациентов с АП и ХГП ($KI_{\text{АП}} = 0,63 \pm 0,02$;
 207 $KI_{\text{ХГП}} = 0,62 \pm 0,01$). Различия между этими двумя группами по данному
 208 показателю были статистически не значимы ($W = 0,15$, $p = 1,000$).

209 *Определение уровня HBD-2 в клиническом материале.* Концентрация
 210 HBD-2 в десневой жидкости лиц с клинически здоровым пародонтом
 211 колебалась в пределах от 225 до 1720 пг/мл ($C = 738 [477; 1114]$ пг/мл) (рис. 2).
 212 У лиц, страдающих ВЗП, наоборот, наблюдалось существенное падение
 213 уровня этого дефензина в клиническом материале. Так, если в образцах,
 214 забранных у пациентов с КГ, медианное значение концентрации HBD-2
 215 составляло $242 [42,5; 610]$ пг/мл ($C_{\text{min}} = 19$ пг/мл, $C_{\text{max}} = 1000$ пг/мл), то у
 216 большинства пациентов с пародонтитом эта величина опускались до
 217 критически низкого уровня: $C_{\text{АП}} = 54 [3; 195]$ пг/мл ($C_{\text{min}} = 0$, $C_{\text{max}} = 478$ пг/мл)
 218 и $C_{\text{ХГП}} = 25,5 [0; 125]$ пг/мл ($C_{\text{min}} = 0$, $C_{\text{max}} = 298$ пг/мл). В обследованных
 219 группах отмечалось наличие статистически значимых различий по этому
 220 показателю ($H = 42,8$, $df = 3$, $p < 0,001$). В частности, существенные различия в
 221 концентрации HBD-2 были выявлены между группами: Контроль и АП
 222 ($W = 8,14$, $p < 0,001$); Контроль и ХГП ($W = -8,91$, $p < 0,001$); Контроль и КГ

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

223 (W = 4,02, p = 0,023); КГ и ХГП (W = - 5,37, p = 0,018). Не установлены
 224 статистически значимые различия между группами: КГ и АП (W = 3,49,
 225 p = 0,065); АП и ХГП (W = - 3,02, p = 0,141).

226 Не обнаружена какая-либо связь между уровнем HBD-2 и полом
 227 обследованных (U = 2233, p > 0,05). Однако, в отличие от контрольной
 228 группы, у пациентов с ВЗП была выявлена слабая отрицательная корреляция
 229 между концентрацией HBD-2 и возрастом ($r_s = - 0,2$, p < 0,05), индексом
 230 гигиены Silness, Loe ($r_s = - 0,22$, p < 0,05), индексом кровоточивости ($r_s = - 0,3$,
 231 p < 0,05) и подвижностью зубов ($r_s = - 0,19$, p < 0,05). У пациентов с
 232 пародонтитом наблюдалась слабая отрицательная корреляция между
 233 концентрацией HBD-2 и индексом кровоточивости ($r_s = - 0,25$, p < 0,05).

234 **Обсуждение**

235 Клинико-рентгенологическое обследование 142 пациентов
 236 терапевтического отделения КДЦ МГМСУ им. А.И. Евдокимова (г. Москва)
 237 продемонстрировало значительное ухудшение всех стоматологических
 238 показателей у лиц, страдающих ВЗП, по сравнению с группой Контроля.
 239 Полученные данные логично укладываются в общие представления о типовом
 240 течении ВЗП и свидетельствуют о снижении иммунологической
 241 резистентности тканей пародонта у больных гингивитом и пародонтитом.

242 Иммунологическое исследование биологического материала (жидкости
 243 десневой борозды/содержимого пародонтальных карманов) позволило
 244 установить, что у пародонтологически здоровых людей уровень HBD-2 был
 245 значительно выше, чем у пациентов с ВЗП. Так, медианная концентрация
 246 HBD-2 у лиц из контрольной группы в 3 раза превышала таковую у пациентов
 247 с КГ, а также в 13,7 раз у пациентов с АП и в 25,5 раз у пациентов с ХГП (рис.
 248 2). Максимальная концентрация HBD-2 у отдельных представителей группы
 249 Контроля достигала 1720 пг/мл, тогда как в группе АП эта величина, как
 250 правило, не превышала 478 пг/мл и практически полностью совпадала со

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

251 значением концентрации нижней квантили группы Контроля (477 пг/мл). В
252 группе ХГП преобладали еще более низкие значения концентрации HBD-2. У
253 106 (93 %) пациентов с АП и ХГП концентрация этого белка была ниже 500
254 пг/мл, а у 53 (46,5 %) – ниже 31,2 пк/мл, то есть ниже первой калибровочной
255 точки тест-системы, использованной в данной работе. Таким образом, есть
256 основания полагать, что падение концентрации HBD-2 в десневой жидкости
257 пациентов ниже 500 пг/мл является предиктором неблагоприятного исхода
258 воспалительного процесса в тканях пародонта.

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

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

273 Прежде всего, это явление связывают с иммунным старением, когда у
274 пожилых людей с возрастом начинают развиваться структурно-
275 функциональные изменения в иммунной системе [11]. В нашем исследовании
276 действительно была выявлена слабая отрицательная корреляция между
277 концентрацией HBD-2 и возрастом у пациентов с ВЗП ($r_s = -0,2$, $p < 0,05$).
278 Особенно явно данная тенденция проявлялась в более возрастной группе – у

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

279 лиц, страдающих ХГП. Однако, если обратиться к данным, представленным в
280 таблице, то станет очевидным, что низкая концентрация HBD-2
281 обнаруживалась также и у пациентов с КГ и АП, у которых средний возраст
282 составлял лишь $35,7 \pm 3,69$ и $35,4 \pm 0,84$ лет, соответственно.

283 Кроме того, необходимо учитывать, что при возрастном снижении
284 эффективности адаптивного иммунного ответа реакция на длительную
285 антигенную нагрузку осуществляется за счет усиленной стимуляции
286 врожденного иммунитета [2], а, как известно, дефензины являются
287 неотъемлемой частью именно врожденного иммунитета. Поэтому достаточно
288 сложно, на наш взгляд, отнести снижение уровня β -дефензина в тканях
289 пародонта исключительно на счет возрастных изменений иммунного статуса
290 больных ВЗП.

291 Согласно второй гипотезе, β -дефензины могут быть разрушены или
292 инактивированы протеолитическими ферментами некоторых
293 пародонтопатогенных бактерий [29]. Проведенный у больных ВЗП
294 транскриптомный анализ поддесневых микробиомов показал повышенную
295 экспрессию генов протеолитических ферментов, которые многие
296 асахаролитические, анаэробные и грамотрицательные бактерии используют
297 для обеспечения своих пищевых потребностей [10]. В частности, было
298 показано, что по меньшей мере 85 % всей протеолитической активности в
299 отношении белков хозяина, в том числе и в отношении α - и β -дефензинов, у
300 *P. gingivalis* приходится на трипсиноподобные протеазы и гингипаины.
301 Комплекс протеиназ *T. denticola*, включающий белки PrtP, PcrA1 и PcrA2 и
302 липопротеин PrcB, активен против биоактивных пептидов хозяина,
303 сывороточного альбумина, трансферрина, IgA и IgG, и различных
304 провоспалительных цитокинов.

305 В нашем исследовании также была установлена умеренная связь между
306 низким уровнем продукции HBD2 и неудовлетворительным гигиеническим

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

307 состоянием полости рта у пациентов с ВЗП ($r_s = -0,41, p < 0,05$). Тем не менее,
308 гипотеза требует более тщательного изучения, поскольку по данным
309 многочисленных исследовательских групп приблизительно у 10-35 % людей в
310 полости рта могут длительное время персистировать различные виды
311 пародонтопатогенных бактерий, не вызывая при этом какие-либо клинические
312 проявления ВЗП.

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

332 В литературе представлены многочисленные доказательства того, что
333 опосредованные генетическими причинами колебания уровня продукции β -

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

334 дефензина-2 могут негативно отражаться на восприимчивости человека к
335 различным заболеваниям [16, 21, 24].

336 Не так давно Kurt-Bayrakdar S. и соавт. (2020) выявили статистически
337 значимую ассоциацию ($p = 0,0004$) нуклеотидной замены в гене DEFB4A
338 T→G (rs1339258595) с развитием хронического пародонтита, причем у лиц с
339 мутантным аллелем G вероятность ВЗП была в 2,86 раза выше, чем у
340 носителей аллеля T [23]. Авторы публикации подчеркнули, что эта ассоциация
341 не зависела от специфического для пародонтита ковариата - возраста ($p =$
342 $0,004$). Важность данного замечания обусловлена результатами ряда
343 эпидемиологических исследований, в которых показано, что у более молодых
344 пациентов среди всех причинных факторов развития ВЗП генетический вклад
345 может достигать 50%, в то время как у пожилых пациентов он составляет не
346 более 25% [27]. Поскольку средний возраст, при котором наблюдается первая
347 клиническая манифестация агрессивного пародонтита, составляет 30 лет [32],
348 то, по всей видимости, контрольные группы должны включать индивидуумов
349 без клинических проявлений ВЗП и старше данного возраста. Однако, по
350 данным ВОЗ, заболеваемость ВЗП в группе «35 - 44 лет» крайне высока и в
351 отдельных странах достигает 98% [33]. Поэтому перед исследователями
352 регулярно встает проблема отбора в контрольные группы достаточного числа
353 добровольцев, соответствующих этим критериям.

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

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

361 В большинстве работ других исследователей, также изучавших связь
362 экспрессии β -дефензинов с риском развития ВЗП и наличием генетических
363 модификаций, средний возраст пациентов в группе Контроля, как правило,
364 был значительно ниже 30 лет, что не исключает вероятности течения ВЗП на
365 субклиническом уровне (латентное течение). Возможно, именно это стало
366 причиной противоречивых сведений относительно экспрессии генов β -
367 дефензинов в группах людей с клинически здоровым пародонтом и
368 страдающих ВЗП. Так, некоторые исследователи показали, что экспрессия
369 мРНК HBD-2 в здоровых тканях десны была выше, чем в пораженных
370 пародонтитом [4, 18], другие, наоборот, регистрировали более высокие уровни
371 экспрессии HBD-2 у пациентов с ВЗП [12, 34, 39, 40]. В нашем исследовании
372 впервые показано, что наиболее высокие концентрации HBD-2 в
373 биологическом материале отмечались у пациентов из контрольной группы.
374 Средний возраст в этой группе составлял $36,1 \pm 2,92$ лет, а уровень HBD-2 в
375 десневой жидкости в отдельных случаях достигал 1450 - 1720 пг/мл.

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

380 Как видно из рисунка 3, у более молодых лиц (возрастная подгруппа до
381 30 лет) концентрация HBD-2 в десневой жидкости оказалась самой низкой,
382 причем значения этого показателя были более близки к таковым у пациентов
383 из группы КГ ($U = 19, p > 0,05$) (рис. 2). Лишь у одного молодого человека
384 (мужчина, 25 лет) концентрация HBD-2 достигала значения 1550 пг/мл. У
385 представителей группы Контроля в возрасте от 31 до 40 лет средний уровень
386 HBD-2 в образцах был выше, чем у лиц в возрастной категории до 30 лет ($U =$
387 $16, p > 0,05$) и у пациентов из группы КГ ($U = 12, p < 0,05$). У представителей
388 группы Контроля старше 40 лет средний уровень HBD-2 был выше, чем у лиц

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

389 моложе 30 лет ($U = 4, p > 0,05$) и у лиц в возрасте от 31 до 40 лет ($U = 6,$
390 $p > 0,05$), а также по сравнению с тем же показателем в группе КГ ($U = 12, p$
391 $< 0,05$).

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

399 Таким образом, вполне вероятно, что существует связь между
400 полиморфизмом генов β -дефензинов и предрасположенностью человека к
401 ВЗП. Если данное предположение верно, то детальный анализ распределения
402 аллельных вариантов в пределах этих генов позволит выявить мутации,
403 которые можно будет в дальнейшем использовать в качестве предикторов
404 развития ВЗП.

405 **Заключение**

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

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

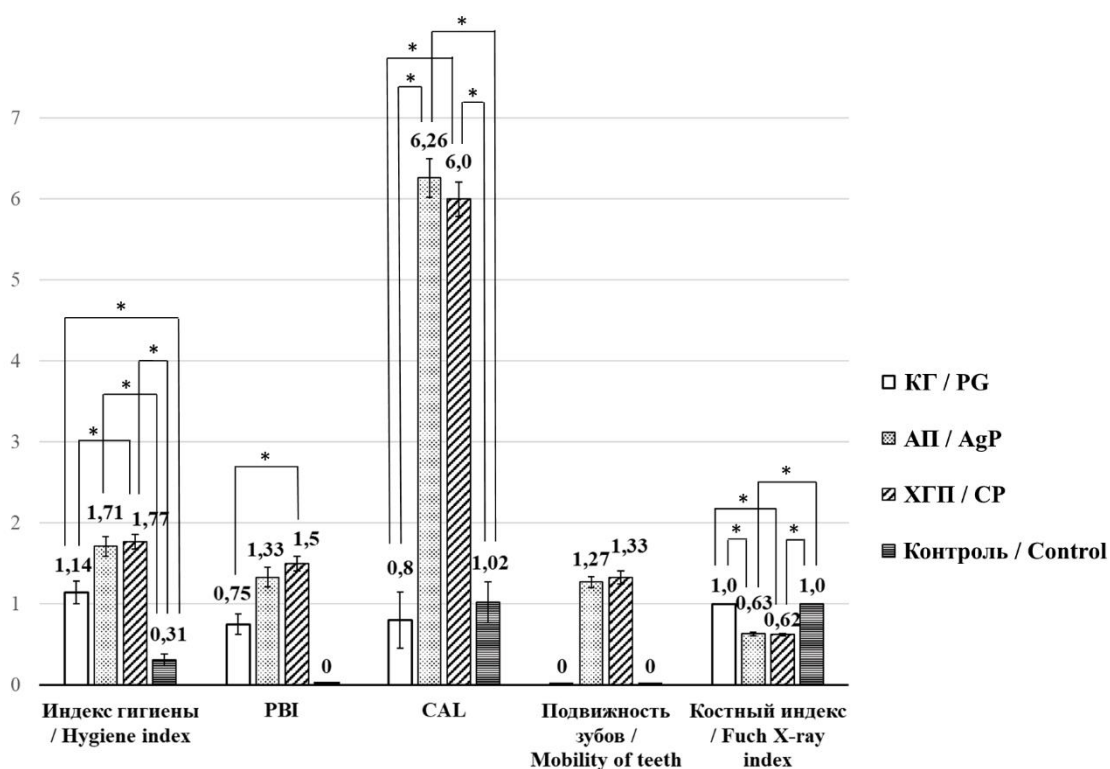
417 Решить проблему дефицита этих антимикробных белков позволит
418 применение синтетических аналоговых препаратов [20]. На данный момент в
419 мире известны только три антимикробных пептида, которые были одобрены
420 FDA: грамицидин, даптомицин и колистин. Критическими недостатками, с
421 которыми сталкиваются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

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

РИСУНКИ

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



**Значимые различия между группами по критерию W, тест Дуасса-Стила-Кричлоу-Флигнера (p ≤ 0,05).*

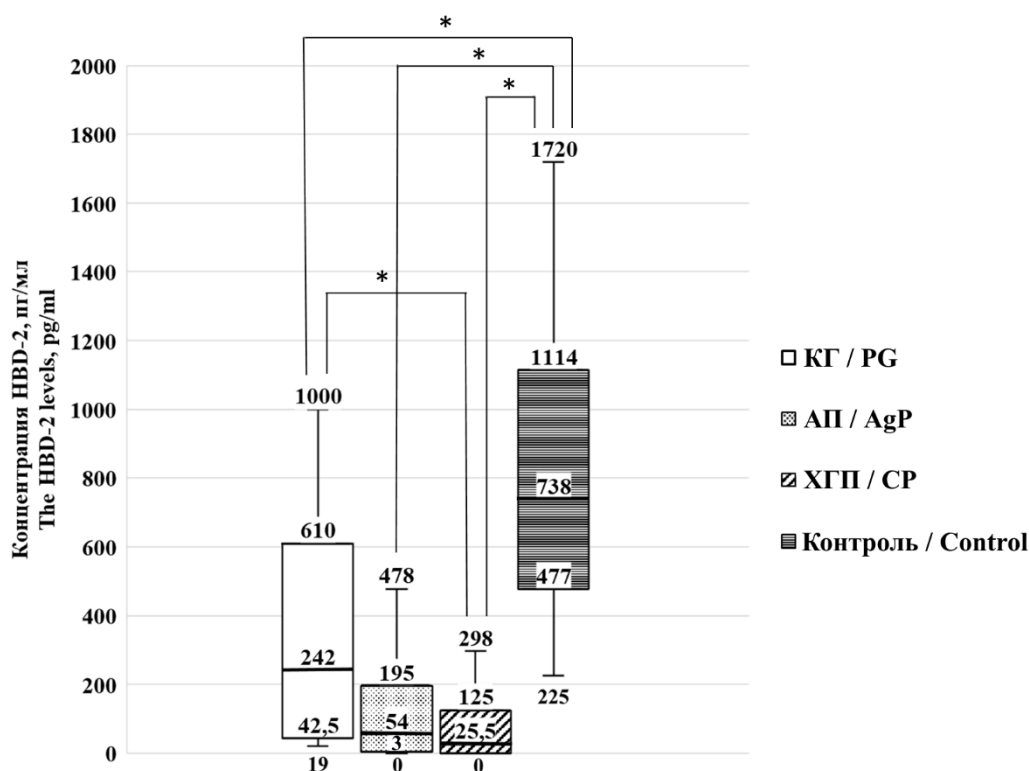
Примечание. PBI - папиллярный индекс кровоточивости; CAL – потеря клинического прикрепления десны.

**Significant differences between groups according to the W criterion, Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test (p ≤ 0.05).*

Note. PBI - papilla bleeding index; CAL - clinical attachment loss.

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)



**Значимые различия между группами по критерию W, тест Дуасса-Стила-Кричлоу-Флигнера ($p \leq 0,05$).*

Примечание. Верхняя и нижняя грани прямоугольников - значения верхних и нижних квартилей, пересекающая прямоугольники прямая - медиана, верхние и нижние отрезки - максимальные и минимальные значения.

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

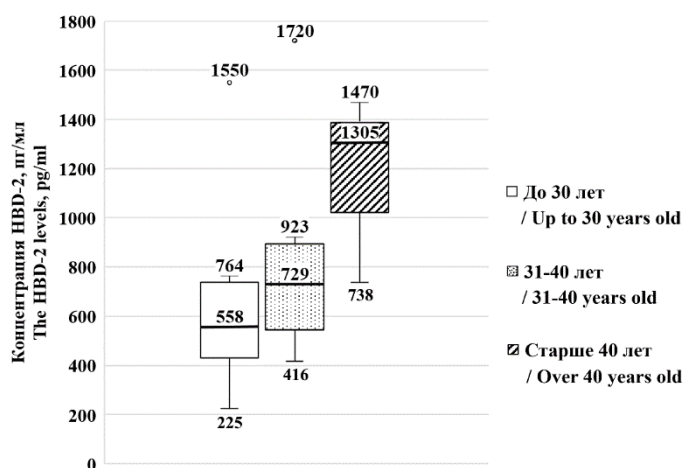
**Significant difference between groups according to the W criterion, Dwass-Steel-Critchlow-Fligner test ($p \leq 0.05$).*

Note. 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.

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

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 to their age group: under 30 years (n = 7), aged 31 to 40 years (n = 7) as well as above 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.

ТАБЛИЦЫ

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
	всего total	муж. male	жен. female	
Контроль / Control	17 (100)	4 (23,5)	13 (76,5)	36,1 ± 2,92
ВЗП / IPD	125 (100)	58 (46,4)	67 (53,6)	46,2 ± 1,06
КГ / PG	11 (100)	4 (36,4)	7 (63,6)	35,7 ± 3,69
АП / AgP	43 (100)	22 (51,2)	21 (48,8)	35,4 ± 0,84
ХГП / CP	71 (100)	32 (45,1)	39 (54,9)	54,4 ± 0,86
Все обследованные / All examined patients	142 (100)	62 (43,7)	80 (56,3)	45,0 ± 1,03

Примечание. ВЗП – воспалительные заболевания пародонта, КГ – катаральный гингивит, АП – агрессивный пародонтит, ХГП – хронический генерализованный пародонтит.

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

МЕТАДАННЫЕ

Ответственный за переписку автор: Тихомирова Екатерина Александровна, аспирант кафедры пародонтологии.

Tikhomirova Ekaterina A., Postgraduate Student, Department of Periodontology. SPIN-код: 5828-1451 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

117513, г. Москва, Ленинский проспект, дом 137, корпус 1, кв. 20

тел. [+7-926-163-23-25](tel:+7-926-163-23-25), e-mail: lukaly1990@mail.ru.

Остальные авторы:

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пародонтологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. Вице-Президент Российской Пародонтологической Ассоциации, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: atrushkevichv@mail.ru SPIN-код: 4265-1826 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Atrushkevich Victoria G., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Periodontology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I.

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

Yevdokimov», Moscow, Russian Federation. Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation.

Линник Елена Викторовна, 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» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: ev_linnik89@mail.ru SPIN-код: 5177-0353 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-0971>

Linnik Elena V., junior researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology, Federal State Budget Institution «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya», Moscow, Russian Federation.

Коноплева Мария Вениаминовна, кандидат биологических наук, 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» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. E-mail: maria-konopleva@rambler.ru SPIN-код: 9680-6301 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9724-695X>

Konopleva Maria V., PhD, senior researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology, Federal State Budget Institution «National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya», Moscow, Russian Federation.

Зудина Ирина Витальевна, кандидат биологических наук, PhD, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии, ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

университет имени Н.Г. Чернышевского» [Минобрнауки Российской Федерации](#), г. Саратов, Российская Федерация. E-mail: ivzudina@mail.ru SPIN-код: 3260-1694 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0137-7761>

[Zudina Irina V.](#), PhD, senior researcher of the Laboratory of Molecular Biology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky» [of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation](#), Saratov, Russian Federation.

Название статьи: «Снижение уровня β -дефензина-2 в десневой жидкости как потенциальный предиктор развития воспалительных заболеваний пародонта»
«Decrease of β -defensin-2 level in the gingival crevicular fluid as a potential predictor of the development of inflammatory periodontal diseases».

28 страниц текста, 3 рисунка, 1 таблица

Оригинальная статья

Дата отправления работы: 29.06.2021 год

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ

Название статьи: «Снижение уровня β-дефензина-2 в десневой жидкости как потенциальный предиктор развития воспалительных заболеваний пародонта»

«Decrease of β-defensin-2 level in the gingival crevicular fluid as a potential predictor of the development of inflammatory periodontal diseases»

Е.А. Тихомирова¹ – аспирант кафедры пародонтологии,

В.Г. Атрушкевич¹ – д.м.н., профессор кафедры пародонтологии,

Е.В. Линник² – младший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии,

М.В. Коноплева² – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов иммунитета, отдел иммунологии,

И.В. Зудина³ – к.б.н., PhD, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии.

E.A. Tikhomirova^a – Postgraduate Student, Department of Periodontology,

V.G. Atrushkevich^a – PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Periodontology,

E.V. Linnik^b – junior researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology,

M.V. Konopleva^b – PhD, senior researcher, Laboratory of Immune System Mediators and Effectors, Department of Immunology,

I.V. Zudina^c – PhD, senior researcher of the Laboratory of Molecular Biology.

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

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

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

^a*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russian Federation*

^b*National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation*

^c*Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russian Federation*

Сокращенное название статьи: «Концентрация β-дефензина-2 при ВЗП»

«The level of β-defensin-2 in IPD»

Ключевые слова: β-дефензины, HBD-2 (Human Beta Defensin-2), пародонтит, гингивит, десневая жидкость, ИФА (иммуноферментный анализ).

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

Адрес для переписки: 117513, г. Москва, Ленинский проспект, дом 137, корпус 1, кв. 20. Тел. +7-926-163-23-25, e-mail: lukaly1990@mail.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или ее DOI
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. Anti-inflammatory effect of ascorbate chitosan in the periodontal disease treatment. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal = Russian Journal of Dentistry, 2013, vol. 17, no. 2, pp. 16-19.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/protivovospalitelnyy-effekt-askorbata-hitozana-v-kompleksnoy-terapii-zabolevaniy-parodonta-1 .
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 low-grade systemic inflammation: a challenge for modern medicine. Medicinskaya	URL: https://www.mimmun.ru/mimmun/article/view/2042/1280 [doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2042]

		immunologiya = Medical Immunology, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 609-624.	
3	Armitage G.C. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. <i>Ann. Periodontol.</i> , 1999, vol. 4, no. 1, pp. 1–6.	-	[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. <i>J. Oral Pathol. Med.</i> , 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	-	[doi: 10.1128/AAC.50.4.1433-1441.2006]

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

	mononuclear cells. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> , 2006, vol. 50, no. 4, pp. 1433-1441.		
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. <i>J. Dent. Res.</i> , 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. <i>J. Periodontal Res.</i> , 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	-	[doi: 10.3389/fmicb.2021.617485]

	perspective relative to oral health and disease. <i>Front. Microbiol., 2021, vol. 12: 617485.</i>		
9	Dommisch H., Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. <i>Periodontol. 2000, 2015, vol. 69, no. 1, pp. 96-110.</i>	-	[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. <i>ISME J., 2014, vol. 8, no. 8, pp. 1659 - 1672.</i>	-	[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 -	-	[doi: 10.1007/s40496-018-0202-2]

	immunological view. <i>Curr. Oral Health Rep.</i> , 2018, vol. 5, no. 4, pp. 229-241.		
12	Ertugrul A.S., Sahin H., Dikilitas A., Alpaslan N.Z., Bozođlan A., Tekin Y. Gingival crevicular fluid levels of human beta-defensin-2 and cathelicidin in smoker and non-smoker patients: a cross-sectional study. <i>J. Periodontal Res.</i> , 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. <i>Semin. Cell Dev. Biol.</i> , 2019, no. 88, pp. 163–172.	-	[doi: 10.1016/j.semcdb.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	-	[doi: 10.3390/polym10030259]

	properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels. <i>Polymers</i> , 2018, vol. 10, no. 3: 259.		
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. <i>J. Clin. Periodontol.</i> , 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. <i>Genes Immun.</i> , 2010, vol. 11, no. 6, pp. 458-466.	-	[doi: 10.1038/gene.2010.19]

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

17	Hajishengallis G., Chavakis T., Lambris J.D. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. <i>Periodontol. 2000, 2020, vol. 84, no. 1, pp. 14-34.</i>	-	[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. <i>Gut., 2001, vol. 49, no. 4, pp. 481-487.</i>	-	[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	-	[doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03200.x]

	distinct expression pattern from beta-defensins in inflamed gingival tissue. <i>Clin. Exp. Immunol.</i> , 2006, vol. 146, no. 2, pp. 218-225.		
20	Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. <i>Front. Microbiol.</i> , 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. <i>J. Dent. Res.</i> , 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. <i>J. Clin. Med.</i> , 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. <i>Genet. Test. Mol. Biomarkers</i> , 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. <i>Oral Sci. Int.</i> , 2005, vol. 2, no. 2, pp. 80-84.	-	[doi: 10.11277/osi.2.80]
25	Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> , 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. <i>Arch. Oral Biol.</i> , 2014, vol. 59, no. 2, pp. 193-198.	-	[10.1016/j.archoralbio.2013.11.007]
27	Loos B.G., Van Dyke T.E. The role of inflammation and genetics in periodontal disease. <i>Periodontol.</i> 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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	-	[doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_759_19]

	review. <i>J. Family Med. Prim. Care</i> , 2019, vol. 8, no. 11, pp. 3480-3486.		
30	Murakami S., Mealey B.L., Mariotti A., Chapple I.L.C. Dental plaque-induced gingival conditions. <i>J. Clin. Periodontol.</i> , 2018, vol. 45, Suppl. 20, 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. <i>Sci. Rep.</i> , 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. <i>J. Indian Soc. Periodontol.</i> , 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	-	[doi: 10.1155/2020/2146160]

THE LEVEL OF B-DEFENSIN-2 IN IPD

	prevalence of periodontal disease and lack of its surveillance. <i>Scientific World Journal</i> , 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. <i>Oral Dis.</i> , 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. <i>Nat. Rev. Microbiol.</i> , 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? <i>J. Innate Immun.</i> , 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. <i>Front. Immunol.</i> , 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. <i>J. Periodontol.</i> , 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. <i>J. Periodontal Res.</i> , 2007, vol. 42, no. 5, pp. 429-437.	-	[doi: 10.1111/j.1600-0765.2006.00964.x]

40	<p>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. <i>J. Periodontal Res.</i>, 2015, vol. 50, no. 3, pp. 403-410.</p>	-	[doi: 10.1111/jre.12220]
----	--	---	--------------------------