

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Давидович Н.В., Соловьёва Н.В., Галиева А.С., Лепёшкин С.Ю., Башилова Е.Н., Писарева С.Н., Бажукова Т.А.

РОЛЬ СИСТЕМЫ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ ПОЛОСТИ РТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПАРОДОНТА

ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет Минздрава РФ, 163000, г. Архангельск, Россия

Система антимикробных пептидов (АМП) является одним из наиболее древних механизмов устойчивости организма к инвазии инфекционными патогенами. Цель работы – установление роли системы АМП и маркерных пародонтопатогенов в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта. Для исследования получены смывы зубодесневого кармана (91 образец) пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта (хронический пародонтит и гингивит) и интактным пародонтом. С помощью ИФА определяли содержание АМП: человеческого альфа-дефензина (HNP 1-3), бета-дефензина (HBD 1-3), кателицидина (LL-37). Маркерные пародонтопатогены выделяли в ПЦР в режиме реального времени. В ходе исследования выявлены различия в концентрациях АМП по группам: уровни HBD 2 у пациентов с хроническим пародонтитом в 1,36 раз превышали показатели группы пациентов с хроническим гингивитом ($p=0,023$) и в 2,39 раз показатели группы контроля ($p<0,001$), содержание HNP 1-3 в группе пациентов с хроническим пародонтитом снижено в 1,23 раза в сравнении с показателями группы пациентов с гингивитом ($p=0,045$) и в 1,97 раз в сравнении с показателями группы контроля ($p<0,001$). Частота выявления генов пародонтопатогенных бактерий составила 88,0% у пациентов с пародонтитом, 76,92% у пациентов с гингивитом и 33,3% в группе с интактным пародонтом. Содержание HBD 2 умеренно коррелировало с определением *P. gingivalis* ($r=0,612$; $p=0,022$), *T. forsythensis* ($r=0,434$; $p=0,015$), *A. actinomycetemcomitans* ($r=0,483$; $p=0,006$), умеренная отрицательная корреляция выявлялась между содержанием HNP 1-3 и выделением пародонтопатогенов в ассоциациях (*P. gingivalis* с *T. forsythensis* и *T. denticola*) ($r=-0,388$; $p=0,031$) в группе пациентов с хроническим пародонтитом. Выявленные взаимосвязи и корреляции свидетельствуют о сдвигах в процессах репаративной регенерации полости рта и регуляции местного иммунитета в ответ на микробную инвазию.

Ключевые слова: антимикробные пептиды; неспецифические факторы защиты; воспалительные заболевания пародонта; пародонтопатогенные бактерии.

Для цитирования: Давидович Н.В., Соловьёва Н.В., Галиева А.С., Лепёшкин С.Ю., Башилова Е.Н., Писарева С.Н., Бажукова Т.А. Роль системы антимикробных пептидов в неспецифической защите полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 422-427. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427>

Davidovich N.V., Solovieva N.V., Galieva A.S., Lepeshkin S.Yu., Bashilova E.N., Pisareva S.N., Bazhukova T.A.

ROLE OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES SYSTEM IN INFLAMMATORY PERIODONTAL DISEASES NON-SPECIFIC ORAL CAVITY PROTECTION

FSBEI HE Northern State Medical University (Arkhangelsk) of the Ministry of Health of the Russian Federation, 163000, Arkhangelsk, Russia

The system of antimicrobial peptides (AMP) is one of the most ancient mechanisms of the macroorganism resistance to infectious pathogens invasion. The aim of the study was to determine the role of the antimicrobial peptides system and periodontal pathogenic markers in the development and progression of inflammatory periodontal diseases. Gingival pocket washes (91 samples in total) for the research were received from patients with inflammatory periodontal diseases (chronic periodontitis and gingivitis) and intact periodontium. Using ELISA, the content of antimicrobial peptides was determined: human alpha-defensin (HNP 1-3), beta-defensin (HBD 1-3) and cathelicidin (LL-37). Periodontal pathogenic markers were isolated during RT-PCR. The study revealed differences in AMP concentrations by groups: level of HBD 2 in patients with chronic periodontitis was 1,36 times higher than those in the group of patients with chronic gingivitis ($p=0,023$) and 2,39 times higher than those in the control group ($p<0,001$), the content of HNP 1-3 in the group of patients with chronic periodontitis was reduced by 1,23 times compared with the indicators of the group of patients with gingivitis ($p=0,045$) and by 1,97 times compared with the indicators of the control group ($p<0,001$). The frequency of detection of periodontal pathogenic bacteria genes was 88,0% in patients with periodontitis, 76,92% in patients with gingivitis and 33,3% in the group with intact periodontium. HBD 2 content moderately correlated with the definition of *P. gingivalis* ($r=0,612$; $p=0,022$), *T. forsythensis* ($r=0,434$; $p=0,015$), *A. actinomycetemcomitans* ($r=0,483$; $p=0,006$), a moderate negative correlation was detected between the content of HNP 1-3 and the release of periodontal pathogens in associations (*P. gingivalis* with *T. forsythensis* and *T. denticola*) ($r=-0,388$; $p=0,031$) in the group of patients with chronic periodontitis. Thus, the revealed relationships and correlations indicate shifts in the processes of reparative regeneration of the oral cavity and the regulation of local immunity in response to microbial invasion.

Key words: antimicrobial peptides; nonspecific defense factors; inflammatory periodontal diseases; periodontal pathogenic bacteria.

For citation: Davidovich N.V., Solovieva N.V., Galieva A.S., Lepeshkin S.Yu., Bashilova E.N., Pisareva S.N., Bazhukova T.A. Role of antimicrobial peptides system in inflammatory periodontal diseases non-specific oral cavity protection. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 422-427 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-422-427>

For correspondence: Davidovich Nataliia Valerievna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Clinical Biochemistry, Microbiology and Laboratory Diagnostics; e-mail: nvdavidovich@gmail.com

Information about authors:

Davidovich N.V., <https://orcid.org/0000-0002-6414-9870>;
Solovieva N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0664-4224>;
Galieva A.S., <http://orcid.org/0000-0002-7037-7730>;
Lepeshkin S.Yu., <https://orcid.org/0000-000203226-1032>;
Bashilova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-9247-6633>;
Pisareva S.N., <https://orcid.org/0000-0003-0793-4749>;
Bazhukova T.A., <https://orcid.org/0000-0002-7890-2341>.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study is supported by the project «Norwegian-Russian network in antimicrobial stewardship in dental practice in the Circumpolar Region» (project leader – associate professor of Department of Clinical Dentistry, Arctic University in Tromsø, PhD, FHEA Mohammed A. Haroni).

Received 15.03.2021
Accepted 24.04.2021

Введение. Аспекты возникновения и течения воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) являются актуальной проблемой в связи с высокой распространённостью стоматологической патологии и её тесной связью с нарушениями местного иммунитета и снижением общей реактивности организма [1, 2]. Механизмы ВЗП характеризуются закономерным чередованием процессов альтерации и репаративной регенерации, находясь при этом под постоянным иммунобиологическим надзором. В развитии и прогрессировании ВЗП, по данным исследователей, ведущую роль играют активация процессов перекисного окисления липидов, перекрестная сенсибилизация к тканям пародонта в ответ на микробную инвазию на фоне иммунных нарушений, тканевая гипоксия, непосредственно вызывающая нарушение процессов репаративной регенерации ротовой полости, состояние факторов врождённого иммунитета полости рта [3–5].

Механизмы врождённого иммунитета полости рта представлены продукцией белковых молекул, обладающих выраженной антимикробной активностью, что является одним из наиболее древних механизмов устойчивости организма к инвазии инфекционными патогенами [6]. Механизмы местного врождённого иммунитета полости рта, в отличие от механизмов адаптивного иммунного ответа, активируются сразу после внедрения различных патогенных микроорганизмов, обеспечивая первую линию противомикробной защиты. Молекулярными компонентами такой неспецифической защиты полости рта являются антимикробные пептиды (АМП) [7]. АМП представляют собой амфифильные молекулы, состоящие из 12-50 аминокислотных остатков, с выраженным бактерицидным действием. Современные классификации выделяют анионные, катионные, линейные амфифильные – спиральные пептиды, пептидные фрагменты и пептиды, обогащённые цистеиновыми аминокислотными остатками. Наибольшую клиническую значимость представля-

ет класс катионных АМП, включающих в себя дефензины, кателицидины, гистатины. альфа-дефензины (HNP 1-3) человека синтезируются в промиелоцитах и миелоцитах в виде про-HNP и хранятся в виде зрелых HNP в гранулах азурофилов, прежде чем достигнут тканей пародонта, обеспечивая такие регуляторные эффекты как адгезию и миграцию иммунокомпетентных клеток. бета-дефензин HBD-1 человека секретруется конститутивно, в то время как инфекционный процесс и воспаление влияют на секрецию HBD-2 и HBD-3, выполняющих функцию хемоаттрактантов для дендритных и Т-клеток, макрофагов, и обеспечивающих репарацию эпителия. Кателицидин (LL-37) секретруется в виде неактивного предшественника в нейтрофильных гранулах и, в меньшей степени, эпителиальных клетках, тогда как экспрессия пептида происходит в воспалённых тканях дёсен, слизистой оболочке рта и эпителии языка, обеспечивая хемоаттракцию нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в очаг воспаления, активацию антигенпрезентирующих клеток [8, 9].

Показано, что факторы десневой жидкости могут отражать состояние полости рта и быть предиктором развития кариеса, [10], пародонтита [11], рака полости рта [12-14]. При исследовании содержания АМП выявлено, что концентрации альфа-дефензина в десневой жидкости и отделяемом пародонтальных карманов увеличивались от 3-х до 60 раз при воспалительных заболеваниях пародонта в одних исследованиях [15] снижались [16]. АМП могут оказывать влияние на процессы воспаления, пролиферации, ранозаживления, продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток [17]. Показана роль системы АМП как прогностического критерия при развитии процессов воспаления в биотопах полости рта [18, 19], однако их роль в механизмах развития, прогрессирования, исхода воспаления тканей пародонта, взаимосвязь с маркёрными пародонтопатогенами, изучена недостаточно. Возможно, именно определение концентрации АМП ротовой полости при ВЗП дадут возможность контролировать и прогнозировать

вать течение патологического процесса и предупредить трансформацию гингивита в пародонтит.

Цель исследования – установить роль системы антимикробных пептидов и маркерных пародонтопатогенов в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта.

Материал и методы. Обследованы 64 больных в возрасте от 18 до 59 лет с воспалительными заболеваниями пародонта, находящихся на амбулаторном лечении, и 27 практически здоровых лиц такого же возраста. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие. В ходе обследования пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с диагнозом «хронический пародонтит» лёгкой, средней и тяжёлой степени в соответствии с МКБ 10: K05.31 – хронический (генерализованный) пародонтит (лёгкая, средняя, тяжёлая степень) ($n=25$); 2-я группа – пациенты с диагнозом «хронический гингивит» в соответствии с МКБ 10: K05.10 – хронический (простой маргинальный гингивит) ($n=39$); 3-я группа – контрольная (пациенты с интактным пародонтом) ($n=27$).

Клиническим материалом служили смывы зубодесневого кармана (ЗДК), полученные в ходе амбулаторного обследования путём аспирации с помощью стерильного шприц-тюбика. Полученную пробу центрифугировали при 1500 об/мин в течение 20 минут. Аликвоты образцов замораживали и хранили при -80°C до проведения молекулярно-генетических и иммунологических исследований. Содержание АМП: альфа-дефензина HNP 1-3, бета-дефензина (HBD 1-3), кателицидина LL-37 человека в смывах ЗДК определяли с помощью ИФА согласно инструкциям к наборам производителя («Nucult Biotech», Нидерланды). Измерение оптической плотности содержимого ячеек планшета регистрировали на фотометре «Multiscan EX» («Thermo Fisher Scientific», США). Результаты рассчитывали в соответствии с прилагаемым к наборам инструкциям по калибровочным кривым, построенным на основании измерения стандартов.

Для выявления маркерных патогенных микроорганизмов: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Tannerella forsythensis*, *Treponema denticola*,

Porphyromonas gingivalis, *Prevotella intermedia*, *Candida albicans* применялся метод ПЦР в режиме реального времени (РТ-ПЦР) в соответствии с инструкциями к наборам производителя («ПародонтоСкрин», ООО «ДНК-Технология», РФ).

Статистическая обработка полученных результатов, оценка распределения показателей, сравнительный анализ выборок проведён с помощью пакета программ для статистической обработки данных STATA 2.0 (Stata Corp, TX, USA). Корреляционный анализ с вычислением рангового коэффициента корреляции Спирмена выполнен для определения характера взаимоотношений между изучаемыми переменными. Связь между показателями оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $r>0,70$; имеющую среднюю силу при r от 0,69 до 0,30 и как слабую при $r<0,29$. Различия между сравниваемыми величинами признавалось достоверным при $p<0,05$.

Результаты. Развитие и течение воспалительного процесса в пародонте, его генерализация и хронизация определяются видовым и количественным составом микрофлоры полости рта, и состоянием иммунного ответа, в том числе ролью системы АМП. Содержание альфа- HNP 1-3 и бета-дефензинов HBD 2 человека достоверно различалось в трёх группах обследованных пациентов. Концентрации HBD 2 у пациентов с хроническим пародонтитом в 1,36 раз превышали показатели группы пациентов с хроническим гингивитом ($p=0,023$) и в 2,39 раз показатели группы контроля ($p<0,001$). Обратная зависимость наблюдалась в отношении HNP 1-3: в группе пациентов с хроническим пародонтитом содержание пептида снижено в 1,23 раза в сравнении с показателями группы пациентов с гингивитом ($p=0,045$) и в 1,97 раз в сравнении с показателями группы контроля ($p<0,001$) (табл. 1).

Уровень секреции кателицидина LL-37 в группе пациентов с хроническим пародонтитом в 1,26 раз превышал показатели группы пациентов с гингивитом ($p=0,04$) и в 1,5 раза показатели группы контроля ($p=0,002$).

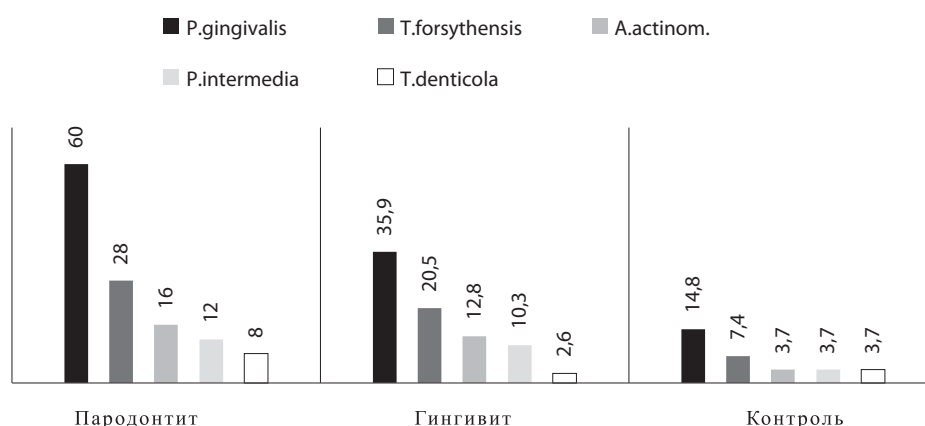
При исследовании уровней содержания АМП у лиц с диагнозом «хронический пародонтит» в под-

Таблица 1

Содержание АМП в смывах ЗДК у лиц с интактным пародонтом, пациентов с хроническим гингивитом и пародонтитом (Me [Q1; Q3]).

АМП	Пародонтит ($n=25$)	Гингивит ($n=39$)	Контроль ($n=27$)	Статистический уровень значимости различий
HNP 1-3 (нг/мл)	497 [418,2; 561,4]	791,1 [734,5; 808,7]	978,3 [934,5; 998,7]	$p_{1-2}=0,045$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,021$
HBD 2 (нг/мл)	19,8 [17,9; 22,1]	14,6 [13,3; 15,4]	8,3 [4,9; 9,2]	$p_{1-2}=0,023$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,034$
LL-37 (нг/мл)	36,2 [32,1; 39,7]	28,7 [20,4; 31,9]	23,9 [19,8; 25,2]	$p_{1-2}=0,2$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами p_{1-2} – группа пациентов с пародонтитом – группа пациентов с гингивитом; p_{1-3} – группа пациентов с пародонтитом – группа контроля; p_{2-3} – группа пациентов с гингивитом – группа контроля.



Частота встречаемости пародонтопатогенных микроорганизмов по группам обследованных (в %).

Таблица 2

Корреляционная матрица антимикробных пептидов в смывах ЗДК и маркеры пародонтопатогенных микроорганизмов зубодесневого кармана

Показатели	HNP 1-3	HBD 2	LL-37
Пародонтит			
<i>P. gingivalis</i>	$r=-0,489$ ($p=0,03$)	$r=0,612$ ($p=0,022$)	$r=0,392$ ($p<0,001$)
<i>T. forsythensis</i>	$r=-0,388$ ($p=0,018$)	$r=0,434$ ($p=0,015$)	$r=0,042$ ($p=0,2$)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$r=-0,288$ ($p=0,02$)	$r=0,483$ ($p=0,006$)	$r=0,027$ ($p=0,05$)
Ассоциации пародонтопатогенов	$r=-0,388$ ($p=0,031$)	$r=0,189$ ($p=0,05$)	$r=0,112$ ($p=0,2$)
Гингивит			
<i>P. gingivalis</i>	$r=-0,543$ ($p=0,008$)	$r=0,582$ ($p=0,018$)	$r=0,332$ ($p=0,018$)
<i>T. forsythensis</i>	$r=-0,175$ ($p=0,02$)	$r=0,324$, ($p=0,028$)	$r=0,134$ ($p=0,2$)
<i>A. actinomycetemcomitans</i>	$r=-0,134$ ($p=0,08$)	$r=0,251$ ($p=0,057$)	$r=0,158$ ($p=0,02$)
Контроль			
<i>P. gingivalis</i>	$r=-0,482$ ($p=0,02$)	$r=0,134$ ($p=0,06$)	$r=0,179$ ($p=0,2$)
<i>T. forsythensis</i>	$r=-0,424$ ($p=0,03$)	$r=0,017$ ($p=0,26$)	$r=0,12$ ($p=0,08$)

группах с учётом степени тяжести течения заболевания, выявлена следующая особенность: у пациентов с тяжёлой степенью хронического пародонтита уровень секреции HNP 1-3 в 1,2 раза выше такового в подгруппе с лёгким течением (520,7 [501,2;561,4] и 430,8 [418,2; 452,1], соответственно). В отношении секреции других АМП статистически значимых различий в подгруппах не выявлено.

Для установления точек приложения показателей системы АМП, оценены маркеры пародонтопатогенных микроорганизмов зубодесневого кармана (см. рисунок). У пациентов группы с диагнозом хронический пародонтит частота выявления пародонтопатогенных бактерий составила 88,0%. Наиболее часто (60,0%) выявлены маркеры *P. gingivalis*, в 28,0% случаев – *T. forsythensis*, в 16,0% случаев – *A. actinomycetemcomitans*, в 12,0% случаев – *P. intermedia*, в 8,0% случаев – *T. denticola*.

Исследования, проведённые в группе с хроническим гингивитом, показали, что частота выявления носительства пародонтопатогенных видов составила 76,92%. Наиболее часто (35,9%) выявлялись маркеры

P. gingivalis, в 20,5% случаев – *T. forsythensis*, в 12,8% случаев – *A. actinomycetemcomitans*, в 10,3% случаев – *P. intermedia*, в 2,6% случаев – *T. denticola*.

У контрольной группы (с интактным пародонтом) пародонтопатогенная микрофлора выявлена у 9 обследованных (33,3%). При сравнении данных по содержанию АМП с выделением молекулярных маркеров пародонтопатогенных бактерий установлено, что у 7 обследованных группы контроля (25,9%) с помощью ПЦР-диагностики выявлена маркёрная ДНК одного пародонтопатогенного вида и у 2 обследованных (7,4%) – двух видов. Среди выделенных пародонтопатогенов наиболее часто встречались маркеры *P. gingivalis* (14,8%), в 7,4% случаев – *T. forsythensis*, в 3,7% случаев – *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *T. denticola*. Высокое содержание альфа-дефензинов отделяемого зубодесневого кармана у лиц контрольной группы имело интересную особенность: внутри подгруппы с выявленными пародонтопатогенами в исследуемых участках зубодесневой борозды содержание HNP 1-3 было почти в 2 раза выше в сравнении с обследован-

ными контрольной группы с отрицательным результатом ПЦР-диагностики пародонтопатогенов.

Для более глубокого патогенетического анализа взаимосвязей между выявленными видами пародонтопатогенов и содержанием АМП зубодесневой жидкости, проведён корреляционный анализ полученных данных (табл. 2). В группе пациентов с хроническим пародонтитом установлена умеренно выраженная корреляционная зависимость содержания HBD 2 с определением следующих пародонтопатогенов: *P. gingivalis* ($r=0,612$, $p=0,022$), *T. forsythensis* ($r=0,434$, $p=0,015$), *A. actinomycetemcomitans* ($r=0,483$, $p=0,006$). Отмечены положительные корреляции слабой степени между содержанием LL-37 и выделением пародонтопатогена *P. gingivalis* ($r=0,392$, $p<0,001$). Установлена умеренная отрицательная корреляция между содержанием HNP 1-3 и выделением пародонтопатогенов в ассоциациях (*P. gingivalis* с *T. forsythensis* и *T. denticola*) ($r=-0,388$, $p=0,031$). В группе пациентов с хроническим гингивитом установлены схожие с группой пародонтита прямые корреляции, однако меньшие по своей силе: содержание HBD 2 с *P. gingivalis* ($r=0,582$, $p=0,018$), *T. forsythensis* ($r=0,324$, $p=0,028$), содержание LL-37 с *P. gingivalis* ($r=0,332$, $p=0,018$), отрицательная корреляция в содержании HNP 1-3 с выделением пародонтопатогена *P. gingivalis* ($r=-0,543$, $p=0,008$).

У обследованных контрольной группы выявлены корреляции внутри системы АМП: отрицательная корреляция средней степени силы между содержанием альфа- и бета-дефензинов ($r=-0,473$, $p=0,034$), положительная корреляция слабой степени между содержанием бета-дефензинов и кателицидина ($r=0,343$, $p=0,008$). Высокое содержание HNP 1-3 обратно коррелировало с выделением *P. gingivalis* ($r=-0,482$, $p=0,02$) и *T. forsythensis* ($r=-0,424$, $p=0,03$).

Обсуждение. Ведущая роль в развитии и прогрессировании воспалительных заболеваний пародонта принадлежит микробному фактору: процессы воспаления десны сопровождаются видовыми и количественными изменениями микробиоценоза десневой борозды, в том числе выделением пародонтопатогенных бактерий [20, 21]. Маркёры пародонтопатогенных микроорганизмов в отделяемом зубодесневого кармана выявлены у преобладающего большинства (88%) пациентов с хроническим пародонтитом и у большей части обследованных с гингивитом (76,92%), что отражает развитие воспалительной реакции со стороны соединительной ткани, ведёт к нарушению целостности зубодесневого эпителия, вызывая впоследствии образование глубоких пародонтальных карманов и способствуя дальнейшей колонизации пародонтопатогенных бактерий I и II порядка. У большинства обследованных группы контроля (66,7%) с интактным пародонтом маркёры пародонтопатогенных бактерий не выявлены.

Обнаруженные в зубодесневых карманах бактерии *P. gingivalis*, *T. forsythensis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia* отличаются высокими инвазивными, адгезивными и токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта. Наличие данных

пародонтопатогенов и продуктов их жизнедеятельности, факторов агрессии и эндотоксинов ведёт к снижению защитных свойств десневой жидкости, приводя к снижению местного иммунитета [22].

Десневая жидкость является физиологической средой полости рта, участвуя в процессах регенерации и репарации тканей пародонта, регуляции иммунного ответа за счёт содержащихся в ней лейкоцитов, медиаторов воспаления, ферментов, минеральных веществ, растворимых белковых фракций, включая систему АМП [23]. Первичный патогенетический механизм антимикробной активности системы АМП основан на электростатическом взаимодействии с отрицательно-заряженными мембранными молекулами. В клетках-мишенях АМП могут проявлять антимикробную активность за счёт транслокации клеточной мембраны и ингибирования основных клеточных процессов, включая синтез нуклеиновых кислот, синтез клеточной стенки, синтез белка и ферментативную активность бактерий [24].

Содержание альфа-дефензинов у пациентов с хроническим пародонтитом и гингивитом значительно снижено по сравнению с обследованными группы контроля. Это может отражать значительное расхождение запасов пептида в ходе иммунных реакций, направленных на элиминацию пародонтопатогенов, что находит отражение в выявленных отрицательных корреляциях средней степени силы. Концентрации HBD 2 и LL-37 выше у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта в сравнении с группой контроля.

Возможно, именно расхождение HNP 1-3 идёт первоочередно: молекулы данного АМП накапливаются на поверхности пародонтопатогенов за счёт электростатических связей, затем взаимодействуют с анионными группировками фосфолипидов клеточной стенки бактерий с последующим образованием оболочечных пор и гибелью бактерии, наряду с проникновением их внутрь патогена и ингибированием синтеза ДНК, ферментов-репаративных клеточной стенки, шаперонов и рибосом. Выявленная разница в концентрациях исследуемых АМП, возможно, характеризует реципрокное взаимоотношение между уровнями секреции HNP 1-3 с HBD 2 и LL-37 при воспалительных заболеваниях пародонта.

Особенностью явилось повышенное содержание HNP 1-3 в подгруппе пациентов с тяжёлой степенью тяжести генерализованного пародонтита в сравнении с лёгким его течением: вероятно, длительное воспаление десны, вызванное колонизацией пародонтопатогенными бактериями *A. actinomycetemcomitans* и *P. gingivalis*, приводящее к дестабилизации целостности эпителиальных тканей полости рта характеризуется повышенным синтезом пептида. Такой иммунный дисбаланс может свидетельствовать о двойственной роли альфа-дефензинов в развитии хронических воспалительных процессов пародонта [13].

Выявленная особенность содержания альфа-дефензинов в контрольной группе свидетельствует о том, что, вероятно, присутствуя в микробиоте полости рта в небольшом количестве, эндотоксины па-

родонтопарогенных бактерий активируют местный иммунитет путём модуляции синтеза АМП HNP 1-3, являясь своеобразными модуляторами микробной природы, при этом в целом не снижая расходование запасов пептида.

При воспалительных заболеваниях пародонта изменяются процессы синтеза альфа- и бета-дефензинов, кателицидина в десневой жидкости, что, вероятно, обусловлено колонизацией значимых пародонтопатогенных бактерий, их инвазивными, адгезивными, токсическими свойствами по отношению к тканям пародонта. Взаимосвязи маркерных пародонтопатогенов с уровнями секреции АМП отражают сдвиги в процессах репаративной регуляции слизистой оболочки ротовой полости и регуляции местного иммунитета в ответ на микробную инвазию.

Показатели системы АМП могут применяться в комплексной оценке состояния полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта. Учитывая двойственность содержания пептидов и значительные индивидуальные различия в составе десневой жидкости, целесообразным является применение многокомпонентных панелей, дающих возможность анализа более широкого спектра факторов воспаления.

Финансирование. Работа поддержана проектом «Норвежско-российские связи в области антимикробного управления в стоматологической практике в Приполярной области» (руководитель проекта – доцент института клинической стоматологии Арктического университета Норвегии (г. Тромсе) Мухаммед Ал Харони).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2, 5-17, 19-22, 24
см. REFERENCES)

1. Дудникова Э.В., Бадьян А.С. Роль дефензинов в развитии патологического процесса: новые подходы к диагностике и лечению. *Медицинский вестник Юга России*. 2015; 2: 9-14.
3. Алиева М.С., Расулов И.М., Магомедов М., Мейланова Р.Д. Современные аспекты этиологии и патогенеза пародонтита. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2013; 1(22): 25-9.
4. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунёв М.А., Караулов А.В. Иммуно- и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта. *Иммунология*. 2015; 36(5): 319-28.
18. Блашкова С.Л., Мустафин И.Г., Халиуллина Г.Р. Роль эндогенных антимикробных пептидов в развитии воспалительных заболеваний пародонта у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении. *Фундаментальные исследования*. 2014; 4(3):461-5.
23. Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Воробьёва Е.С., Лысюк Е.Ю., Мян-диев М.С., Фоменков И.С. и др. Применение ростовых факторов в терапии пародонтита. *Медицинская иммунология*. 2018; 20(3):439-44.

REFERENCES

1. Dudnikova E.V., Bad'yan A.S. The role of defensins in the development and pathological process: new approaches to diagnosis and treatment. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2015; 2: 9-14. (in Russian)
2. Kipiani N.V., Ivereli M., Mosemgvdlishvili N., Kipiani N.V., Jafaridze S. Parodontitis pathogenetic factors, their interaction and effects. *Georgian Med. News*. 2014; 228:88-91.
3. Alieva M. S., Rasulov I. M., Magomedov M., Mejlanova R. D. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of periodontitis. *Izvestiya*

Daгestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennye i tochnye nauki. 2013; 1(22): 25-9. (in Russian)

4. Loktionov A. L., Konoplya A. I., Lunev M. A., Karaulov A. V. Immune and oxidative disorders in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 319-28. (in Russian)
5. van Winkelhoff A.J., Abbas F. Serie: Medicamenten en mondzorg. Is er nog indicatie voor bacteriologisch onderzoek bij parodontitis? [Medicaments and oral care: Is there still a rationale for clinical periodontal microbiology?]. *Ned. Tijdschr Tandheelkd*. 2018; 125(10):525-30.
6. Gupta S., Bhatia G., Sharma A., Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J. Oral Maxillofac Pathol*. 2018; 22(2):239-44.
7. Mallapragada S., Wadhwa A., Agrawal P. Antimicrobial peptides: The miraculous biological molecules. *J. Indian Soc. Periodontol*. 2017; 21(6): 434-8.
8. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect. Microbiol*. 2016; 27(6):194.
9. Hans M., Madaan H.V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *Int. J. Pept*. 2014; 2014:370297.
10. Ji S., Choi Y. Point-of-care diagnosis of periodontitis using saliva: technically feasible but still a challenge. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2015; 5:65.
11. Gursoy U.K., Könönen E., Pussinen P. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: a cumulative approach. *Dis. Markers*. 2011; 30: 299-305.
12. Streckfus C., Bigler L. The use of soluble, salivary c-erbB-2 for the detection and post-operative follow-up of breast cancer in women: the results of a five-year translational research study. *Adv. Dent. Res*. 2005; 18: 17-24.
13. Jourdain M.L., Velard F., Pierrard L., Sergheraert J., Gangloff S.C., Braux J. Cationic antimicrobial peptides and periodontal physiopathology: A systematic review. *J. Periodontal. Res*. 2019; 54(6):589-600.
14. Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm*. 2019; 27; 2019:1029857.
15. Enigk K., Jentsch H., Rodloff A. C. Eschrich K., Stingu C. S. Activity of five antimicrobial peptides against periodontal as well as non-periodontal pathogenic strains. *J. Oral Microbiol*. 2020; 12(1):1829405.
16. Drisko C.L. Periodontal debridement: still the treatment of choice. *J. Evid. Based Dent. Pract*. 2014; 14 Suppl.:33-41.
17. Li S., Schmalz G., Schmidt J., Krause F., Haak R., Ziebolz D. Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: A systematic review. *J. Periodontal. Res*. 2018; 53(2):145-55.
18. Blashkova S.L., Mustafin I.G., Khaliullina G.R. The role of endogenous antimicrobial peptides in the development of inflammatory periodontal diseases in patients under orthodontic treatment. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 4(3):461-5. (in Russian)
19. Al-Shammari N.M., Shafshak S.M., Ali M.S. Effect of 0.8% Hyaluronic Acid in Conventional Treatment of Moderate to Severe Chronic Periodontitis. *J. Contemp. Dent. Pract*. 2018; 1; 19(5):527-34.
20. Meghil M. M., Cutler C. W. Oral Microbes and Mucosal Dendritic Cells, "Spark and Flame" of Local and Distant Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 28; 21(5):1643.
21. Ibberson C. B., Whiteley M. The social life of microbes in chronic infection. *Curr. Opin Microbiol*. 2020; 53:44-50.
22. Curtis M.A., Diaz P.I., Van Dyke T.E. The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontol. 2000*. 2020; 83(1):14-25.
23. Mudrov V.P., Nelyubin V.N., Vorob'eva E.S., Lysyuk E.Yu., Myandiev M.S., Fomenkov I. S. et al. Application of growth factors in the treatment of periodontitis. *Meditsinskaya immunologiya*. 2018; 20(3):439-44. (in Russian)
24. Cardoso E.M., Reis C., Manzanares-Céspedes M.C. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgrad Med*. 2018; 130(1):98-104.

Поступила 15.03.21

Принята к печати 24.04.21