

β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор

Тихомирова Е.А., Слажнева Е.С., Атрушкевич В.Г.
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Москва, Российская Федерация

Резюме

Актуальность. Неуклонный рост числа воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) требует поиска новых методов их диагностики, лечения и профилактики. В полости рта экспрессируется большое количество антимикробных пептидов, в том числе и β-дефензины, которые образуют первую линию защиты от пародонтопатогенов. Более детальное изучение данных белков поможет ответить на вопрос, почему прорывается этот защитный барьер, и можно ли использовать β-дефензины в качестве маркеров ВЗП. Необходимо изучить информацию о роли β-дефензинов в патогенезе ВЗП и оценить возможность их применения в качестве биомаркеров этих заболеваний.

Материалы и методы. С помощью поисковых систем PubMed, Google Search и eLIBRARY было найдено 2106 публикаций, опубликованных с 2003 по 2020 гг. В соответствии с критериями включения и невключения было отобрано 39 публикаций, среди которых встречались исследования *in vivo*, *in vitro* и обзорные статьи. Данные отобранных статей изложены в этом обзоре.

Результаты. β-дефензины обладают антимикробной активностью в отношении пародонтопатогенов, однако и пародонтопатогены за счет своих факторов вирулентности могут изменять экспрессию этих белков либо вызывать их разрушение. Кроме того, на концентрацию β-дефензинов могут влиять цитокины, синтезируемые во время воспаления в тканях пародонта. По сравнению с лицами без ВЗП у пациентов с хроническим генерализованным гингивитом, агрессивным и хроническим генерализованным пародонтитом чаще всего наблюдаются изменения экспрессии β-дефензинов как в большую, так и в меньшую сторону, что также зависит от стадии воспалительного процесса.

Заключение. β-дефензины играют важную роль в антимикробной защите тканей пародонта от внедрения пародонтопатогенов и могут использоваться в качестве маркеров ВЗП. Однако, оценивая концентрацию дефензинов в ротовой жидкости, необходимо учитывать сопутствующие факторы: присутствие пародонтопатогенов, наличие определенных цитокинов, стадию заболевания, наличие сопутствующей патологии, а также генетический аспект.

Ключевые слова: β-дефензины человека, антимикробные пептиды, врожденный иммунитет, пародонтит, пародонтопатогены

Для цитирования: Тихомирова Е.А., Слажнева Е.С., Атрушкевич В.Г. β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор. Пародонтология.2020;25(4):276-286. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286>.

β-defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review

E.A. Tikhomirova, E.S. Slazhneva, V.G. Atrushkevich
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. The steady increase in the number of inflammatory periodontal diseases (IPD) requires the search for new methods of their diagnosis, treatment and prevention. A large number of antimicrobial peptides are expressed in the oral cavity, including β-defensins, which form the first line of defense against periodontal pathogens. A more detailed study of these proteins will help us to answer the question: why this protective barrier breaks through and may we use β-defensins as markers of IPD. The aim is to study information about the role of β-defensins in the pathogenesis of IPD and to evaluate the possibility of their use as biomarkers of these diseases.

Materials and methods. Using search systems as PubMed, Google Search and eLIBRARY were found 2106 articles published between 2003 and 2020 years. According to the inclusion and non-inclusion criteria, 39 publications were selected, including *in vivo*, *in vitro* and review articles. This review presents data from the selected articles.

Results. β-defensins have antimicrobial activity against periodontal pathogens, but these bacteria can change the expression of the antimicrobial peptides or can be the cause of their destruction due to virulence factors. In addition, the concentration of β-defensins may be affected by the cytokines, synthesized during inflammation in periodontal tissues. Compared with individuals without IPD the patients with chronic generalized gingivitis, aggressive and chronic generalized periodontitis most often have changes in the expression of β-defensins both up and down, which also depends on the stage of the inflammatory process.

Conclusion. β -defensins play an important role in the antimicrobial protection of periodontal tissues from the introduction of periodontal pathogens and can be used as markers of IBD. However evaluating the concentration of defensins in the oral fluid, it is necessary to take into account concomitant factors: the presence of periodontal pathogens, the presence of certain cytokines, the stage of the disease, the presence of concomitant pathology and the genetic aspect.

Key words: human β -defensins, antimicrobial peptides, innate immunity, periodontitis, periodontal pathogens

For citation: Tikhomirova, E.A., Slazhneva, E.S., Atrushkevich, V.G. β -defensins and the inflammatory periodontal diseases: a systematic review. *Parodontologiya*.2020;25(4):276-286. (in Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286>.

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост распространенности воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) требует постоянного совершенствования методов их диагностики, лечения и профилактики. Как известно, развитие ВЗП является результатом нарушения баланса между факторами внешней агрессии (в первую очередь пародонтопатогенами) и защитными факторами макроорганизма. Активность иммуно-воспалительного ответа на воздействие пародонтопатогенов определяет восприимчивость организма к развитию болезни. Из-за особенностей межклеточного соединения и высокой степени возобновления эпителий слизистой оболочки полости рта (СОПР) является надежным механическим барьером для многочисленных микроорганизмов, присутствующих в полости рта и поступающими извне [1, 2]. В настоящее время доказано, что эпителий полости рта также осуществляет звено защитную функцию за счет врожденных иммунных факторов. Эпителиальные клетки находятся в постоянном контакте с продуктами жизнедеятельности бактерий супра- и субгингивальных биопленок зубов, таких как пародонтопатогены, а также бактерий, прикрепленных к поверхности слизистой оболочки, и отвечают на бактериальные воздействия в интерактивном режиме: они секретируют антимикробные пептиды (АМП), хемокины и цитокины, чтобы «предупредить» различные типы клеток и привлечь нейтрофилы [2]. АМП являются частью иммунной системы и играют важную роль в поддержании баланса между здоровьем и болезнью в этой сложной среде [1, 3-6].

Антимикробные пептиды представляют собой белки, состоящие менее чем из 100 аминокислот и имеющие молекулярную массу от 3 до 6,5 кДа [5, 7]. В эпителии полости рта экспрессируется несколько семей природных антибактериальных пептидов или белков [8, 9]. К ним относятся члены семейства альфа-дефензинов (человеческие нейтрофильные пептиды), бета-дефензинов, кателицидинов (LL-37), белок калпротектин, многофункциональный пептид адреномедуллин, азуроцидин и некоторые хемокины, например, CCL28, CXС-хемокины [1, 4, 6]. Эти АМП являются частью иммунной системы и проявляют различную биологическую активность: образование пор на мембранах клеток, цитотоксичность, ингибирование синтеза нуклеиновых кислот или белков, индукция апоптоза клеток или гибель бактерий [10]. АМП имеют широкую специфичность с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также против дрожжей и некоторых вирусов [1, 4, 6, 9, 11]. Они дополняют антимикробные факторы слюны, такие как гистатины, лизоцим, слюнные иммуноглобулины. АМП также были описаны как иммуномодулирующие агенты, способные участвовать в иммунном ответе. Некоторые из них участвуют в процессах заживления ран, миграции клеток и хемотаксисе [5, 9, 12]. В полости рта экспрессия АМП обнаружена в эпителиальных тканях, в одонтобласти пульпы зуба, в каналах слюнных желез, в слюне и в десневой жидкости [1, 4, 5].

Особый интерес для врачей-пародонтологов представляют такие АМП, как β -дефензины, которые интенсивно экспрессируются в маргинальной десне, находящейся в почти непрерывном контакте с биопленкой, содержащей пародонтопатогены. β -дефензины образуют первую линию защиты [6, 7]. За последние годы появилось много публикаций о роли этих АМП в патогенезе заболеваний пародонта, о влиянии пародонтопатогенов на экспрессию hBD. Более детальное изучение роли β -дефензинов в развитии ВЗП позволит ответить на вопросы, почему и как прорывается естественный защитный барьер десны и возможно ли использовать синтетические β -дефензины в качестве альтернативы антибактериальным препаратам, к которым за последние годы выработалась устойчивость у бактерий [8].

Целью настоящего систематического обзора является обобщение информации о видах, экспрессии и антибактериальной активности β -дефензинов, участии этих АМП в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта (ВЗП) и анализ их значимости в качестве биомаркеров заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование представлено в соответствии с требованиями для составления систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [13].

Основной вопрос

Систематический обзор был сделан для того, чтобы оценить, есть ли у пациентов, страдающих ВЗП, различия в экспрессии или продукции β -дефензинов по сравнению с обслуживаемыми с клинически здоровым пародонтом.

Стратегия поиска публикаций

Поиск публикаций проводился в трех электронных базах данных: PubMed, Google Search и eLIBRARY с 2003 по 2020 год. Во время поиска были использованы следующие ключевые слова: *defensing, beta-defensin, β -defensin, human beta-defensin, human β -defensin, host defense peptides, human antimicrobial peptides, AMP, innate host defense, innate immunity, chronic periodontitis, aggressive periodontitis; gingival crevicular fluid, «дефензин», «бета-дефензин»; « β -дефензин»; «человеческий бета-дефензин», « β -дефензин человека», «антимикробные пептиды человека», «антимикробные белки человека», «антимикробные белки», «АМП», «врожденный иммунитет», «хронический пародонтит», «агрессивный пародонтит»; «десневая жидкость». Также были просмотрены библиографические списки найденных публикаций и из них выбраны вручную потенциально значимые исследования.*

Критерии отбора публикаций

Первоначально исследования были отобраны по названию, аннотации и дате публикации (3173 публикации). Обнаруженные дубликаты публикаций хранились в одном экземпляре (2106 публикаций).

Критерии включения публикаций в обзор: проводились исследования *in vitro* и *in vivo*, в частности рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых принимали участие пациенты от 18 лет и старше с хроническим генерализованным катаральным гингивитом (ХГ), хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) или агрессивным пародонтитом (АП), а также лица без ВЗП (контрольная группа), обзорные статьи. В исследованиях проводили анализ экспрессии и/или продукции β -дефензинов в ротовой жидкости (десневая жидкость, слюна) или биопсию десневой ткани у лиц с клинически здоровым пародонтом и/или паци-

ентов с ВЗП. Важно было отсутствие предварительных вмешательств на тканях пародонта пациентов.

Критерии исключения публикаций из обзора:

- описано лечение дефензинами вместо определения их экспрессии;
- не ВЗП, а другие заболевания;
- исследуются дефензины не человека, а животных;
- описана экспрессия β -дефензинов не в полости рта, а в других органах;
- исследуются β -дефензины в крови пациентов;
- кариесология;
- эндодонтия;
- детский возраст обследуемых (до 18 лет);
- в исследовании принимали участие пациенты с сопутствующей патологией;
- изучение экспрессии других АМП;
- изучение экспрессии β -дефензинов при заболеваниях СОПР;
- обзоры, метаанализ.

Разногласия по поводу включения или исключения исследования в обзор решались путем обсуждения. По итогу применения критериев отбора было выбрано 39 публикаций для написания систематического обзора (рис. 1).

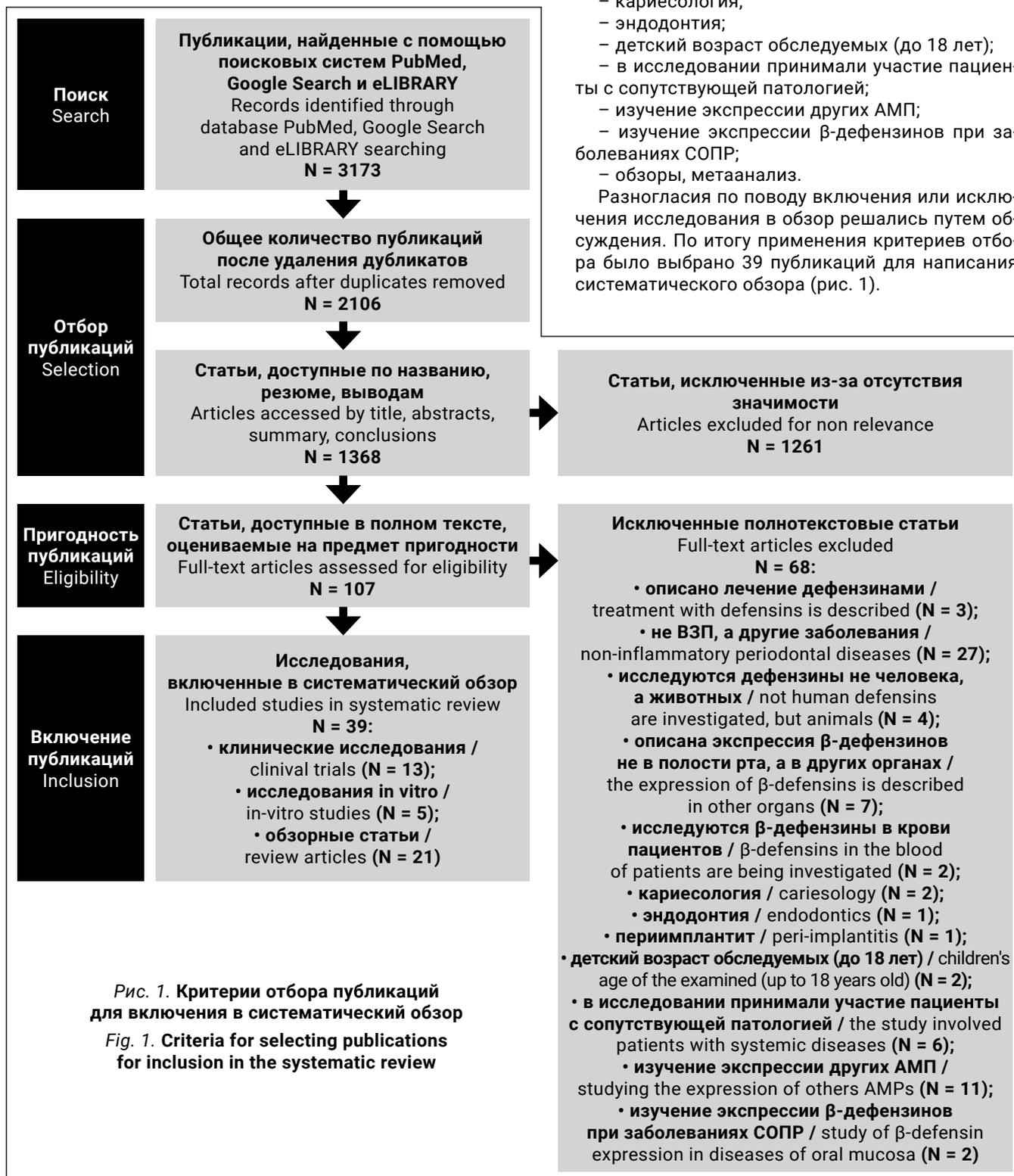


Рис. 1. Критерии отбора публикаций для включения в систематический обзор
Fig. 1. Criteria for selecting publications for inclusion in the systematic review

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Понятие о дефензинах

Дефензины – это антимикробные пептиды, представляющие собой мелкие катионные, амфифильные (то есть имеющие гидрофильную и гидрофобную части), богатые цистеином молекулы, с выраженным бактерицидным действием. Дефензины имеют молекулярную массу в диапазоне 3-5 кДа. Все человеческие дефензины характеризуются присутствием в их последовательности шести остатков цистеина, которые дают им возможность образовывать три внутримолекулярных дисульфидных мостика и формировать своеобразный рисунок [6, 7].

Дефензины в зависимости от расположения дисульфидных мостиков делят на два подтипа: альфа-дефензины (пептиды нейтрофилов человека) и бета-дефензины. Эти подтипы также различаются по длине аминокислотных остатков, складчатости пептидных цепей, расположению цистеиновых остатков в последовательности аминокислот и по источнику экспрессии [3, 4, 14]. α -дефензины состоят из 29-35 аминокислот и несколько короче, чем β -дефензины, которые состоят из 38-42 остатков. Тем не менее, несмотря на большие сходства между членами обеих семей, незначительные изменения в их структуре ответственны за заметно различное бактерицидное поведение. Интересно, что α - и β -дефензины кодируются в соседних зонах 8p23 хромосомы [6, 7, 14].

β -дефензины состоят из трех дисульфидных связей, которые связывают остатки цистеина в положении 1 и 5, 2 и 4, 3 и 6. Субкласс β -дефензинов в настоящее время рассматривается как часть неспецифической реакции хозяина. Человеческие β -дефензины экспрессируются в различных эпителиальных тканях, таких как десна, кожа, трахея, кишечник, петли Генле (в почках), урогенитальный тракт, эпителиальные протоки слюнных желез и поджелудочной железы, а также в моноцитах и дендритных клетках [3, 4, 7, 15].

Пептидные представители субкласса β -дефензинов различаются по молекулярному строению и уровню положительного заряда [3, 16]. Из шести классов наиболее изучены три представителя: β -дефензин-1 (hBD-1), β -дефензин-2 (hBD-2), β -дефензин-3 (hBD-3).

2. Экспрессия дефензинов

Экспрессия β -дефензинов является ткане- и молекулоспецифической с существенной межличностной изменчивостью. Основными продуцентами β -дефензинов являются кератиноциты, эпителиоциты слизистых оболочек, макрофаги, моноциты, дендритные клетки. В эпителии десны β -дефензины находятся в верхних слоях эпителия: шиповидном, зернистом, ороговевающем. При этом они вовсе не обнаруживаются в соединительнотканной основе эпителия и слабо экспрессируются в клетках эпителия зубодесневого соединения, то есть в области, где часто возникает воспаление, но β -дефензины выделяются и присутствуют в ротовой и зубодесневой жидкости [1, 3]. Скорее всего, производство β -дефензинов может быть тесно связано с процессом дифференцирования эпителиальных клеток [14, 17].

Хотя β -дефензины-1, 2 и 3 весьма схожи в отношении своей структуры и функции, они отличаются друг от друга по локализации их экспрессии и секреции. мРНК β -дефензинов-1 и 2 присутствуют в шиповидном слое, в то время как пептиды были обнаружены в верхнем шиповидном, зернистом и ороговевающем слоях десны. Иммуоокрашивание показало, что ороговевающий слой обычно имеет наиболее интенсивную экспрессию β -дефензинов, что соответствует их ожи-

даемой биологической роли в полости рта. В присутствии патогенных бактерий повышенная экспрессия β -дефензинов-2 происходит в воспаленном эпителии десны рядом с биопленкой [14, 18-20].

β -дефензины-3 локализуется преимущественно в базальных слоях эпителия десны [17]. Локализация β -дефензина-3, вероятно, отражает его роль, которая заключается в облегчении взаимодействия между эпителием десны и нижележащими соединительными тканями, служащими связующим звеном между врожденным и адаптивным ответом [4, 17, 21]. In vitro локализация β -дефензинов-1, 2 и 3 очень похожа на естественные условия: в трехмерных моделях органотипического эпителия β -дефензин-1 и 2 секретируются из поверхностных слоев модели, в то время как β -дефензин-3 локализуется в базальных слоях тканей [3, 4]. Недавно в десне был обнаружен β -дефензин-4 как новый член β -дефензинов, который играет важную роль в иммунной системе против осложненной инфекции микробной флоры полости рта. Пептид β -дефензин-4 в основном экспрессировался в цитоплазме шиповидного и зернистого слоев [4, 21]. С помощью иммуногистохимического анализа мРНК β -дефензина 1 была определена также во всех образцах крупных и мелких слюнных желез [1].

В то время как β -дефензин-1 экспрессируется конститутивно, то есть постоянно, и не индуцируется бактериями и / или бактериальными компонентами, для β -дефензинов-2 и 3 характерна индуцированная (зависимая) экспрессия, которая зависит от стимулирующего действия провоспалительных цитокинов, хемокинов или инфекционных агентов [1, 3, 16, 20, 22].

В человеческих кератиноцитах провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерферон γ (IFN- γ), интерлейкины (IL) стимулируют секрецию β -дефензинов, в то время как противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 подавляют их производство [3, 23-25]. Эндогенные активаторы экспрессии для каждого члена семейства представлены ниже:

- индуктор для hBD 1: IFN γ ;
- индуктор для hBD 2: IL-17, IL-1 β , TNF- α , ЛПС;
- индуктор для hBD 3: IL-17, TNF- α , ЛПС, IFN γ ; дополнительные IL-1 β и IL-6;
- индуктор для hBD 4: 12-форбол 13-миристанат.

3. Влияние инфекционных агентов на экспрессию β -дефензинов

В полости рта постоянно находятся синантропные и патогенные бактерии, влияющие на уровни дефензинов. При этом эпителиальные клетки не экспрессируют сразу β -дефензины-2 и 3 против всех бактерий [11, 17]. Имеющиеся данные показывают, что вследствие постоянного воздействия на ткани десны синантропных, непатогенных бактерий обнаруживается повышенный уровень экспрессии β -дефензина-2, благодаря чему врожденная иммунная реакция эпителия полости рта находится в состоянии повышенной готовности [1, 3, 17, 18]. Установлено, что ранние этапы созревания биопленки стимулируют экспрессию β -дефензинов, поэтому она особенно сильна в маргинальной десне, где происходит почти непрерывный контакт с наддесневой бляшкой [5]. Под непосредственным воздействием пародонтопатогенов, таких как *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, а также *F. nucleatum*, происходит изменение экспрессии β -дефензинов в эпителиальных клетках десны (то есть только в клетках, подвергшихся стимуляции) [5, 26]. Известно, что липополисахарид (ЛПС) синантропных и патогенных грамотрицательных бактерий явля-

ется скудным стимулятором экспрессии человеческих β -дефензинов в эпителиальных клетках десен, в частности β -дефензина-2. Пародонтопатогены же, такие как *P. gingivalis*, *T. denticola* и *Tannerella forsythia*, производят протеазы, которые являются агрессивными факторами вирулентности, влияющими на защитные механизмы тканей хозяина [4, 9, 11, 27]. Со временем стало очевидно, что есть сильная корреляция между вирулентностью возбудителя пародонтита и его способностью влиять на экспрессию β -дефензинов [20, 28]. Однако о влиянии пародонтопатогенов на уровень этих белков в десне были получены весьма противоречивые данные.

Прежде всего, было высказано мнение, что в силу своей высокой вирулентности *P. gingivalis* вызывает деградацию β -дефензинов-1, 2 и 3 трипсиноподобными протеазами (гингипаинами), что приводит к их инактивации [3, 11, 28, 29]. При изучении секреции β -дефензинов 1-4 в эксперименте *in vitro* с эпителиальными клетками десны, инкубируемыми с синантропными и патогенными бактериями, оказалось, что *P. gingivalis* не имела стимулирующего действия на экспрессию β -дефензина-2 и β -дефензина-4, а секреция β -дефензина-1 наступила лишь после 14 часов инкубации [3]. Отсутствие или недостаток экспрессии β -дефензина-2 против *P. gingivalis* был объяснен довольно необычной структурой ЛПС, которая может осложнить обнаружение *P. gingivalis* эпителиальными клетками и ингибировать экспрессию β -дефензина-2. Однако *in vitro* клеточная стенка *P. gingivalis* вовсе не индуцировала экспрессию β -дефензина [3, 28].

В исследовании Wang P. было показано, что концентрация β -дефензина-3 снижается гингипаинами, производимыми *P. gingivalis* [11, 28]. Однако инкубация эпителиальных клеток с *P. gingivalis* показала, что сначала индуцируется временное повышение концентрации β -дефензинов-3, а уже через 3 часа экспрессия возвращается к начальному уровню. Это время-зависимое изменение секреции белка можно объяснить тем, что *P. gingivalis* вторгается в десневые эпителиальные клеточные монослои в течение 90 минут, ингибируя пролиферацию и миграцию эпителиальных клеток, а затем продолжает репликацию внутри клетки. Поскольку для вторжения *P. gingivalis* требуются бактериальные протеиназы, то первоначально выделяемые β -дефензины, вероятно, деградируют из-за чрезмерной экспрессии этих протеаз [3, 30]. По другой версии *P. gingivalis* ингибирует экспрессию IL-8 десневыми эпителиальными клетками, что снижает эффективность β -дефензинов за счет нарушения притока нейтрофилов [14]. Таким образом, *P. gingivalis* контролирует поведение клеток-хозяев, извлекая для себя преимущества [3, 9, 11].

Однако есть и противоположная информация. В серии проведенных исследований было обнаружено, что цельноклеточная *P. gingivalis* и ее бесклеточный супернатант (надосадочная жидкость после центрифугирования), в отличие от клеточной стенки *P. gingivalis*, индуцируют экспрессию человеческого β -дефензина-2 в эпителиальных клетках десны, вероятно, с помощью рецепторов толл-подобных рецепторов 2 (TLR2). [3, 4, 31] Исследования *in vitro* на эпителиальных клетках десны показали, что продуцируемые *P. gingivalis* аргинин-специфические протеазы (RgpA и RgpB) являются мощными стимуляторами экспрессии β -дефензина-2, причем гораздо мощнее, чем лизин-специфические протеазы (Kgp) [4, 26]. Также установлено, что в эпителиальных клетках и фибробластах десны в ответ на воздействие *P. gingivalis* индуцируется экспрессия мРНК β -дефензина-3 [4].

Между *T. denticola* и β -дефензинами-1-3 была показана отрицательная корреляция. Оказалось, что *T. denticola* способна подавлять индукцию дефензинов через взаимодействие с сигнальными путями трансдукции [28]. Также известно, что *T. denticola* ингибирует секрецию β -дефензина-2 и β -дефензина-3 в эпителиальных клетках десны, подавляя экспрессию TNF- α и TLR 2 [3, 4, 31].

Также наблюдались слабые отрицательные корреляции между β -дефензинами 1-3 и *T. forsythia* [28]. Однако была выявлена и положительная корреляция между концентрацией β -дефензина-2 и *T. forsythia* в десневой жидкости. В исследовании X. Yong с соавт. наблюдалась положительная [26].

При изучении влияния *A. actinomycetemcomitans* на β -дефензины было обнаружено, что этот пародонтопатоген индуцирует секрецию β -дефензина-1 в десневых эпителиальных клетках в течение 14 часов инкубации. Кроме того, *A. actinomycetemcomitans* может вызывать секрецию β -дефензина-2 в эпителиальных клетках десны. [3] Однако в других исследованиях *in vitro* было обнаружено, что этот пародонтопатоген не может индуцировать экспрессию β -дефензина-2 из культивированных клеток. [26] Впоследствии был подтвержден конкурентный механизм, с помощью которого *A. actinomycetemcomitans* индуцировал или ингибировал экспрессию β -дефензина-2: внешний мембранный белок *A. actinomycetemcomitans* (OMP 100) связывается с фибронектином, чтобы индуцировать экспрессию интегрина $\alpha 5 \beta 1$, который активирует FAK и MAP-киназы для стимуляции экспрессии β -дефензина-2. С другой стороны, белок наружной мембраны *A. actinomycetemcomitans* может стимулировать десневые эпителиальные клетки для получения нейтрализующих антител (TNF- α и IL-8), тем самым ингибируя экспрессию β -дефензина-2. Когда индукция сильнее, чем ингибирование, *A. actinomycetemcomitans* будет индуцировать экспрессию β -дефензина-2, и наоборот [26].

Что же касается влияния этого пародонтопатогена на экспрессию β -дефензина-3, то инкубация эпителиальных клеток с *A. actinomycetemcomitans* штамм ATCC 29523 не изменяет экспрессию β -дефензина-3 клеток-хозяев, в то время как штамм ATCC 33384 значительно усиливает экспрессию β -дефензина-3 через 0,5 ч инкубации. Этот штамм ATCC 33384 (серотип C), вызывающий экспрессию β -дефензина-3, чаще обнаруживается у лиц без ВЗП, в то время как *A. actinomycetemcomitans* ATCC 29523 (серотип A), который препятствует экспрессии β -дефензина-3, является более распространенным у пациентов с пародонтитом [3, 28].

Результаты исследования показали, что *Prevotella intermedia* отрицательно коррелировала с уровнями β -дефензинов 1-3 [28], однако также было сообщено, что между β -дефензином-2 и данным пародонтопатогеном не было обнаружено никакой корреляции [26].

Исследования *in vitro* показали значимые отрицательные корреляции между общей суммой бактерий и уровнем β -дефензинов-2, а незначимые — с β -дефензинами-1-3 [28]. Данное явление можно объяснить следующим образом. Во-первых, β -дефензины являются частью врожденной иммунной системы, которая обеспечивает неспецифическую, быструю защиту от вторжения бактерий, и отрицательная корреляция потенциально позволяет предположить, что эти АМП могут прямо или косвенно участвовать в ограничении колонизации бактерий в полости рта, тем самым способствуя поддержанию состояния здоровья

пародонта [30]. Во-вторых, хотя *in vitro* и наблюдалась антимикробная активность β -дефензинов против пародонтопатогенов, специфика биопленки *in vivo*, возможно, определяет устойчивость пародонтопатогенов к антимикробной активности этих белков. В-третьих, некоторые пародонтопатогены могут иметь уклончивые механизмы для предотвращения или подавления индукции β -дефензинов [28].

Таким образом, получается, что эпителий полости рта способен различать синантропные и патогенные организмы, что иммунный ответ на присутствие синантропных бактерий отличается от иммунного ответа на пародонтопатогены, и что экспрессия дефензинов является частью этого сценария [1]. Расхождение результатов исследований могут быть объяснены различиями в дизайне исследований, разницей между бактериальными штаммами или селективными эпителиальными клеточными линиями [3]. Также не вызывает сомнений тот факт, что вторжение бактерий красного комплекса в соединительную ткань десны может подавлять иммунный ответ десневой жидкости и быть причиной стойкой инфекции в соединительной ткани [29].

4. Механизм высвобождения дефензинов

In vitro было обнаружено несколько путей экспрессии дефензинов. Прежде чем контактировать с микроорганизмами, продуцируемые дефензины синтезируются в виде предшественников, то есть как пре-продефензины (предварительные продефензины, препропептиды), длина которых составляет 94 аминокислотных остатка. Препродефензины содержат сигнальный участок (в среднем 19 аминокислотных остатков), анионный участок (в среднем 45 аминокислотных остатков) и собственно «зрелый» пептид. В результате протеолитического отщепления сигнального участка в эндоплазматическом ретикулуме происходит образование препропептида в продефензина (в среднем 75 аминокислотных остатков). Последующее посттрансляционное и ферментативное воздействие или созревание (отщепление 45 аминокислотных остатков) занимает много часов [14, 32]. После фагоцитоза первичные гранулы сливаются с фагоцитарными вакуолями, на которые приходится высокая концентрация доступных дефензинов для взаимодействия с фагоцитарными агентами. Кроме того, высвобождение дефензинов также может быть детерминировано после контакта с патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP), которые распознаются врожденной иммунной системы [14].

Появляется все больше данных, указывающих на то, что некоторые виды деятельности дефензинов опосредуются через TLR-рецепторы, что приводит к активации нижестоящих сигнальных событий [3, 4, 25, 31]. Известно, что распознавание бактерий TLR рецепторами вызывает активацию транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF κ B), что приводит к продукции провоспалительных белков, включая дефензины, и активации Т-клеток во время последней стадии адаптивного иммунологического ответа [5, 11, 14]. Помимо TLR в регуляции экспрессии β -дефензинов бактерии полости рта, как условно-патогенные, так и патогенные, могут задействовать различные рецепторы и сигнальные пути [25]. В связи с этим важную иммунологическую роль могут играть цитозольные пути, достигающие нуклеотид-связывающего домена олигомеризации (Nod), в частности Nod1 и Nod2, которые являются белками цитоплазматического эпиднадзора [14]. Так-

же экспрессия дефензинов связана с возбуждением таких рецепторов, как NLR, PARS и некоторых цитоклиновых рецепторов, которые участвуют в процессе воспаления [33]. Примером альтернативного пути TLR-связанной секреции является стимулирование секреции β -дефензина-2 из эпителиальных клеток десны человека *A. actinomycetemcomitans* через MAP-киназные пути [3, 25].

5. Антимикробная активность β -дефензинов и механизм действия

Итак, β -дефензины рассматриваются как часть неспецифической реакции организма хозяина. В эпителии десны они образуют первую линию обороны, готовясь активировать врожденный ответ на усиление бактериального воздействия. [34] Можно было бы ожидать повышенное производство и активность β -дефензинов, когда эпителиальные клетки подвергаются воздействию бактерий, но не все так просто.

Человеческие β -дефензины показали широкий спектр антимикробной активности: существуют сотни видов бактерий в полости рта, где β -дефензины могут принимать участие в подавлении и контроле постоянного бактериального воздействия [10, 11]. Фактически только несколько бактерий обладают устойчивостью к этим АМП [8, 14].

В отношении пародонтопатогенов человеческие β -дефензины имеют большой противомикробный потенциал, хотя пародонтопатогены проявляют большую устойчивость к АМП, чем синантропные бактерии.

Хотя считается, что β -дефензин-1 контролирует бактериальную экосистему полости рта на определенном уровне, в исследованиях *in vitro* было продемонстрировано лишь ограниченное противомикробное действие его на бактерии полости рта. Установлено, что антибактериальная активность β -дефензина-1 против пародонтопатогенов значительно ниже, чем у β -дефензина-2 и 3. При этом β -дефензин-1 требует посттрансляционного изменения, чтобы стать активным антимикробным агентом [17]. По результатам исследований оказалось, что слабый антибактериальный эффект β -дефензина-1 в отношении грамположительных анаэробов и *Candida albicans* может быть значительно повышен после воздействия системы тиоредоксина. Тиоредоксин, который представляет собой многофункциональную оксидоредуктазу, в основном освобождается дендритными клетками при контакте с антиген-представляющими Т-клетками. Эта информация указывает на то, что постоянная секреция β -дефензина-1 представляет собой готовую к использованию систему, и ее антибактериальные функции могут быть повышены путем посттрансляционных модификаций [8]. Кроме того, бактерии ротовой полости могут способствовать активности β -дефензина-1 через систему тиоредоксина, по крайней мере, во внеклеточных регионах. *F. nucleatum* – оппортунистический патоген, который может играть определенную роль в активации β -дефензина-1 с помощью своей тиоредоксинредуктазы – фермента, который увеличивается внутриклеточно в качестве ответа на окислительный стресс [3]. Стоит учитывать, что взаимодействие между хозяином и бактериями является скоординированным действием с несколькими игроками, и снижение ответа β -дефензина против бактерий может быть компенсировано другими АМП [3].

Считается, что β -дефензины оказывают антибактериальное воздействие путем повышения проницаемости бактериальной клеточной мембраны. Образование

пор на мембране стимулирует утечку малых молекул из бактериальной клетки, что, в итоге, приводит к ее гибели [5, 8, 17]. Тем не менее, этот метод разрушения мембраны не является универсальным, а меняется в зависимости от типа дефензина и вида бактерий. Выбор бактериальной мембраны β -дефензинами в основном зависит от электростатического взаимодействия катионной структуры этих белков с отрицательно заряженными бактериальными мембранами. Так как отрицательный заряд на бактериальных клеточных мембранах значительно выше, чем на клеточных мембранах человека, существует избирательное связывание между ними и β -дефензинами [3, 34]. Взаимодействие АМП с бактериальной мембраной представляет три последовательных шага. Положительно заряженные пептиды электростатически взаимодействуют с отрицательно заряженными анионными группировками фосфолипидных мембран микроорганизмов во многих участках, затем АМП проникают в липидный бислой мембраны, вследствие чего происходит дестабилизация мембраны с нарушением ее целостности. При достижении критической величины количества пор, пронизывающих мембрану, бактериальная клетка погибает от осмотического шока [10, 16, 35].

В литературе также представлены другие объяснения этого феномена. Например, есть точка зрения, что аминокислотный состав и конструкция катионных антимикробных пептидов являются основными факторами, определяющими бактериальные предпочтения β -дефензинов [3]. Существуют весьма ограниченные данные о том, что β -дефензины способны нейтрализовать липополисахаридную активность грамотрицательных бактерий путем воздействия на связывание липополисахаридов с моноцитами [3].

In vitro антимикробная активность β -дефензинов против пародонтопатогенов хорошо исследована, она включает в себя нарушение целостности мембраны и стимуляцию антиген-представляющих клеток широкого спектра бактерий [10, 28]. Все три антимикробных пептида – β -дефензины-1, 2 и 3 – активны в отношении *A. actinomycetemcomitans*, но с межпептидными вариациями. β -дефензин-3 также эффективен против бактерий красного комплекса, таких как *P. gingivalis*, а также против *P. intermedia* и *F. nucleatum*. Причем, по сравнению с β -дефензинами-1 и 2, β -дефензин-3 имеет большую антимикробную активность против *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *F. nucleatum*. Оральные трепонемы, такие как *Treponema denticola*, *Treponema vincentii* и *Treponema medium*, устойчивы к β -дефензинам-1, 2 и 3. Так как трепонемы рассматриваются как одни из ключевых микроорганизмов при развитии тяжелых заболеваний пародонта, то их устойчивость к β -дефензинам может способствовать прогрессированию пародонтита [4, 30, 34].

6. Бактериальное сопротивление в ответ на действия β -дефензинов

В ответ на опознание β -дефензинами бактерии оказывают сопротивление путем формирования капсулы, образования биопленки или расщепления этих белков. Кроме того, некоторые другие пародонтогенные бактерии способны защитить себя от β -дефензинов, скорее всего, путем ингибирования пути их экспрессии. Например, *Treponema denticola* ингибирует секрецию β -дефензинов-2 и 3, подавляя экспрессию TNF- α и TLR 2. Следовательно, способность пародонтопатогенов преодолевать барьер β -дефензинов, по-видимому,

связана с их вирулентностью [3, 30, 36]. Предполагается, что процесс защиты от пародонтопатогенов выглядит примерно так: сначала колонизация бактерий усиливает секрецию β -дефензинов-1, 2, 3, которые, в свою очередь, ингибируют рост бактерий и образование биопленки на определенном уровне. Бактерии с устойчивостью к β -дефензинам, такие как *T. denticola* и *P. gingivalis*, выживают и колонизируют на эпителиальных поверхностях или поверхности зубов и в конечном счете вторгаются в ткани десны. В результате бактериальной инвазии β -дефензины стимулируют секрецию цитокинов хемокинов, таких как IL-8 и CCL2 из дендритных клеток, и, кроме того, действуют как хемоаттрактанты, в результате чего к месту инфекции приходят фагоциты и лимфоциты [5]. Активированный иммунный ответ ограничивает врожденную реакцию и, следовательно, секрецию β -дефензинов. Таким образом, с момента начального повреждения десен до формирования серьезного поражения антибактериальные функции β -дефензинов замещаются на клетки иммунной системы [3, 17, 28].

Бактерицидная активность АМП достоверно зависит от особенностей строения и состояния бактериальной стенки, уровня амфифильности молекулы, значений pH окружающей среды, местной концентрации АМП и локальной концентрации соли [16, 17, 35]. Зависимость от концентрации соли означает, что β -дефензины показывают наивысшую активность в условиях с низкой концентрацией ионов и их антибактериальная активность значительно ухудшается при увеличении ионной силы раствора, в котором они находятся (то есть в присутствии таких ионов, как Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}). Поэтому состав слюны может влиять на активность дефензинов [3, 4, 35].

7. Экспрессия дефензинов в норме и при пародонтите

При изучении связи между уровнем экспрессии дефензинов и наличием ВЗП оказалось, что уровни экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 могут изменяться в десневой жидкости, ротовой жидкости и биоптатах десны [36, 37]. Однако в результате исследований были получены противоречивые результаты [5]. Так, большинство работ проводились с использованием культивированных эпителиальных клеток десны in vitro, что не может точно отражать взаимное влияние пародонтопатогенов на β -дефензины и динамику изменений как в организме. Также следует учитывать, что количественная экспрессия мРНК β -дефензинов, определяемая с помощью ПЦР, может не отражать реальный уровень β -дефензина в десневой жидкости, т.е. уровни экспрессии мРНК не всегда равны концентрации белка [26]. Кроме того, у различных этнических групп могут быть различные уровни экспрессии β -дефензинов [21, 34].

Сообщается, что более высокие уровни экспрессии β -дефензина-1, 2 и 3 были обнаружены в биоптатах десны у пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми без ВЗП [12, 24, 26]. Причем есть сведения о том, что в образцах десен, взятых из участков, пораженных пародонтитом, экспрессия β -дефензина-2 была значительно выше, чем β -дефензина-1, но не было обнаружено различий по сравнению с экспрессией β -дефензина-3 [4, 14]. Кроме того, оказалось, что экспрессия β -дефензина-2 в слюне тоже значительно выше у пациентов с ХГП и локализованным АП, что положительно коррелирует с клиническими показателями состояния тканей пародонта [12, 18]. А после пародонтального лечения концентрация β -дефензина-2

снижается [18]. В то же время были сообщения и об отрицательной корреляции с клиническими параметрами и уровнем экспрессии β -дефензина-1 и β -дефензина-3 [22]. При исследовании десневой жидкости уровень экспрессии β -дефензина-2 при воспалении также был повышен [19, 26]. В своей клинической работе H. Dommisch с соавт. показали, что при развитии ХГ повышается уровень β -дефензина-2 и 3 с 3 по 14-й день, на 21-й день уровень этих АМП снижается, а после снятия воспаления возвращается к исходному уровню [38]. В исследованиях *in vitro* также было установлено, что количество β -дефензина-3 и β -дефензина-4 увеличивалось только в начале инфицирования, а затем уменьшалось в поздний период после инфицирования. Исходя из этого, предполагается, что должна быть связь между экспрессией β -дефензинов с возникновением и прогрессированием ХГП, а также со стадией хронического воспаления. β -дефензины могут играть защитную роль в начале развития воспаления, а затем на более поздней стадии их концентрация будет уменьшаться или замещаться другими иммунными факторами [21, 37, 38]. Интересно, что в отдельных случаях количество мРНК β -дефензина-3 в биоптатах десны клинически здоровых лиц и пациентов с гингивитом было сопоставимо, но было выше у пациентов с ХГП [4]. У пациентов с АП в образцах десны была сильнее выражена экспрессия гена β -дефензина-2, чем у пациентов с ХГ и ХГП [4].

Тем не менее, также сообщалось о противоположных результатах. Так, например, было обнаружено, что экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 были несколько ниже в группе пациентов с ХГП по сравнению с группой клинически здоровых людей [20, 27, 28]. В частности, иммуноферментный анализ показал, что уровни экспрессии β -дефензина-3 обратно коррелируют с тяжестью заболевания и степенью колонизации разными пародонтопатогенами [39]. При исследовании биоптатов воспаленной десны пациентов с пародонтитом уровни мРНК β -дефензинов-1, 2 и 3 были меньше или такие же, как в здоровой десне. Снижение экспрессии β -дефензинов также было показано и при ХГ, и при АП [3, 4, 12]. X. Yung с соавт. показал, что уровень β -дефензинов-2 у пациентов с ХГП ниже, чем у пациентов с ХГ [26].

При исследовании десневой жидкости пациентов с локализованным АП наблюдались пониженные значения экспрессии β -дефензинов-1 и 3, а также повышенные уровни экспрессии β -дефензинов-2 [12, 22]. После нехирургического пародонтологического лечения и антибиотикотерапии (100 мг доксициклина два раза в день в течение 10 дней) экспрессия β -дефензинов-1 и 3 увеличилась. Это наблюдение может указывать на то, что повышение концентрации этих белков требуется для выполнения ими антимикробных функций, но при длительном воспалении снижается. Экспрессия же β -дефензинов-2 после пародонтологического лечения уменьшалась до значений, аналогичных экспрессии у людей с клинически здоровым пародонтом [22].

Сравнение между собой уровней экспрессии β -дефензинов-1, 2 и 3 у пациентов без ВЗП и у пациентов с ХГП показало, что самый высокий уровень экспрессии имел β -дефензин-1, а экспрессия мРНК β -дефензина-3 была выше, чем у β -дефензина-2. Это явление, обнаруженное у китайцев, не соответствовало результатам, найденным в немецком населении: H. Dommisch и др. сообщили об отсутствии значимых различий в экспрессии мРНК β -дефензина-1, 2 и [21, 28].

Также есть и третья категория результатов, следуя которым нет разницы в экспрессии дефензинов в норме и при патологии. Так, согласно проведенному исследованию X. Li с соавт., не было обнаружено существенных различий в экспрессии β -дефензинов-1, 2, 3 и 4 между пациентами без ВЗП и группой пациентов с ХГП на уровне белка либо на уровне гена. Что касается уровней экспрессии генов этих АМП в отношении воспалительного статуса исследуемых тканей, то не наблюдалось различий между клинически здоровыми образцами и образцами десны при ХГП: β -дефензины-1 и 4 демонстрировали более высокие уровни экспрессии генов, чем β -дефензины-2 и 3 как в клинически здоровой, так и воспаленной десне [21]. Согласно иммуногистохимическому анализу, экспрессия β -дефензинов-1 и 2 как в здоровой, так и воспаленной десневой ткани была непрерывной, но довольно низкой. Авторы данного исследования связывают полученные результаты с тем, что протеинзы *P. gingivalis* разрушают эти белки, вероятно, ослабляют врожденную защиту СОПР [27, 40]. β -дефензин-4 был обнаружен почти у 30% здоровых добровольцев и у 40% пациентов, страдающих от ХГП. Однако никаких существенных различий в уровнях пептида и мРНК β -дефензина-4 между клинически здоровыми и воспаленными образцами десны при ХГП не наблюдалось [21].

В настоящее время нет ответа на вопрос, почему экспрессия и секреция β -дефензинов угнетается во время течения пародонтита, поэтому было представлено несколько гипотез, чтобы объяснить это явление.

Первая гипотеза заключается в том, что при пародонтите секретлируемые β -дефензины разлагаются под действием протеолитических ферментов, вырабатываемых пародонтопатогенами и организмом-хозяином [3]. Трипсиноподобные протеазы и гингипаины *P. gingivalis*, как сообщалось, в состоянии разлагать β -дефензины-1-3 [11, 27]. К тому же протеолитические ферменты хозяина, такие как цистеинпротеиназы и катепсины В и L (производимые преимущественно макрофагами), которые были найдены в повышенных количествах в десне при пародонтите, могут деградировать и инактивировать β -дефензины-2 и β -дефензины-3 *in vitro* [3, 27, 28].

Согласно второй гипотезе, замена врожденного ответа иммунной реакцией в процессе заболевания пародонта приводит к снижению секреции β -дефензинов. Было обнаружено, что уровень экспрессии β -дефензина-2 отрицательно коррелирует с числом бактерий в группе людей без ВЗП, но не в группе пациентов с ХГП, что говорит о том, что, как представители врожденного иммунитета, β -дефензины могут быть эффективны только в начале бактериальной атаки. Так как ХГП является хроническим заболеванием, требуются годы для формирования поражений пародонта. Большинство образцов десневой жидкости при ХГП было собрано из пародонтальных карманов глубиной больше 5 мм, то есть из участков, пораженных на протяжении длительного времени. За это время механизмы врожденного иммунитета, возможно, были заменены на механизмы адаптивного иммунитета, который ограничивает врожденную реакцию и, следовательно, секрецию β -дефензинов [11, 28, 36].

Согласно третьей гипотезе, экспрессия и секреция β -дефензинов не уменьшается при пародонтите, а просто пациенты имеют изначально низкую секрецию этих белков из-за некоторых генетических вариаций, вследствие чего становятся восприимчивы к развитию пародонтита [3, 34].

8. Заключение

Обобщая вышесказанное, можно заключить, что β -дефензины являются важными антимикробными пептидами на начальных этапах реакции организма хозяина против бактерий в тканях десны и их роль в развитии и течении ВЗП начинает интенсивно изучаться. Во время воспалительного процесса уровни белков варьируются, будучи либо немного выше, или такие же, или в некоторых случаях даже ниже у пациентов с пародонтитом, чем в пародонтально здоровых образцах. Поэтому, оценивая концентрацию дефензинов в ротовой жидкости, необходимо учитывать сопутствующие факторы, такие как присутствие конкретных пародонтопатогенов, наличие определенных цитокинов, стадия заболевания, наличие сопутствующей патологии, а также генетический аспект. Определение роли различных дефензинов в развитии ВЗП будет способствовать лучшему пониманию патогенеза этих заболеваний, выявлению новых факторов риска и новых терапевтических стратегий. Наиболее перспективными направлениями применения дефензинов

является исследование их экспрессии в качестве маркеров ВЗП [36, 37], а также применение дефензинов в виде новых терапевтических агентов или разработка методов повышения их экспрессии в десне [30].

Авторский вклад:

Атрушкевич В. Г. является гарантом. Тихомирова Е. А., Слажнева Е. С. составили рукопись. Все авторы внесли свой вклад в разработку критериев отбора публикаций для составления обзора. Тихомирова Е. А. внесла существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, разработала стратегию поиска публикаций, занималась сбором, анализом и интерпретацией данных, а также отвечает за связь с журналом до и после принятия статьи. Слажнева Е. С. внесла вклад в раздел по общей информации о дефензинах, а также активно участвовала в анализе данных. Атрушкевич В. Г. внесла коррективы по систематизации и изложению полученных данных. Все авторы прочитали, предоставили отзывы и одобрили окончательный вариант рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial Peptides in the Oral Environment: Expression and Function in Health and Disease. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005;Jul;7(2):119-134. <https://doi.org/10.21775/cimb.007.119>.
- Belibasakis G.N., Kast J.I., Thurnheer T., Akdis C.A., Bostanci N. The expression of gingival epithelial junctions in response to subgingival biofilms. *Virulence.* 2015;Oct;6(7):704-709. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1081731>.
- Gursoy U.K., Könönen E. Understanding the roles of gingival beta-defensins. *J of Oral Microbiology.* 2012;4:1-10. <https://doi.org/10.3402/jom.v4i0.15127>.
- Dommisch H., Jepsen S. Diverse functions of defensins and other antimicrobial peptides in periodontal tissues. *Periodontol* 2000. 2015;69:96-110. <https://doi.org/10.1111/prd.12093>.
- Prasad S.V., Fiedoruk K., Daniluk T., Piktel E., Bucki R. Expression and Function of Host Defense Peptides at Inflammation Sites. *Int J Mol Sci.* 2020;Jan;21(1):104. <https://doi.org/10.3390/ijms21010104>.
- Gupta S., Bhatia G., Sharma A., Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;May-Aug;22(2):239-244. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_113_16.
- Lee E.Y., Lee M.W., Fulan B.M., Ferguson A.L., Wong G.C.L. What can machine learning do for antimicrobial peptides, and what can antimicrobial peptides do for machine learning? *Interface Focus.* 2017;Dec;7(6):20160153. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2016.0153>.
- Mok W.W.K., Li Y. Therapeutic peptides: new arsenal against drug resistant pathogens. *Curr Pharm Des.* 2014;20(5):771-792. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990011>.
- Dadar M., Shahali Y., Chakraborty S., Prasad M., Tahoori F., Tiwari R., Dhama K. Antiinflammatory peptides: current knowledge and promising prospects. *Inflamm Res.* 2019;Feb;68(2):125-145. <http://dx.doi.org/10.1007/s00011-018-1208-x>.
- Brogden K.A. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol.* 2005;3:238-250. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1098>.
- Özdemir M., Caglayan F., Bikker F.J., Pussinen P., Könönen E., Yamalik N., Gürsoy M., Fteita D., Nazmi K., Güncü G.N., Pietiäinen M., Tolvanen M., Gürsoy U.K. Gingival tissue human beta-defensin levels in relation to infection and inflammation. *J Clin Periodontol.* 2020;Mar;47(3):309-318. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13227>.
- Jourdain M-L., Velard F., Pierrard L., Sergheraert J., Gangloff S.C., Braux J. Cationic antimicrobial peptides and periodontal physiopathology: A systematic review. *J Periodontol Res.* 2019;Dec;54(6):589-600. <https://doi.org/10.1111/jre.12676>.
- Moher D., Shamseer L., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;Jan;4(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>.
- Gomes P.S., Fernandes M.H. Defensins in the oral cavity: distribution and biological role. *J Oral Pathol Med.* 2010;39:1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2009.00832.x>.
- Pazgier M., Prah A., Hoover D.M., Lubkowski J. Studies of the biological properties of human β -defensin 1. *J of Biological Chemistry.* 2007;Feb;282(3):1819-29. <https://doi.org/10.1074/jbc.M607210200>.
- Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребенка.* 2011;7(34):161-170. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-3>.
- Abaturon, A.Ye. Kationnye antimikrobnye peptidy sistemy nespetsificheskoy zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. *Defenziny – molekuly, perezhivayushhie renessans (chast 1). Zdorove rebenka.* 2011;7(34):161-170. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-3>.
- Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;Sep;3(9):710-20. <https://doi.org/10.1038/nri1180>.
- Pereira A.L., Holzhausen M., Franco G.C.N., Cortelli S.C., Cortelli J.R. Human b-defensin 2 and protease activated receptor-2 expression in patients with chronic periodontitis. *Archives of oral biology.* 2012;5(7):1609–1614. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2012.04.018>.

19. Öztürk A., Kurt-Bayrakdar S., Avci B. Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.* 2020;Aug;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/odi.13597>.
20. 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 Periodontol Res.* 2018;Oct;53(5):736-742. <https://doi.org/10.1111/jre.12558>.
21. Li X., Duan D., Yang J., Wang P., Han B., Zhao L., Jepsen S., Dommisch H., Winter J., Xu Y. The expression of human b-defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia. *Archives of Oral Biology.* 2016;66:15-21. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.01.012>.
22. Ebrahim M.A. Expression of human beta defensins (HBDs) 1, 2 and 3 in gingival crevicular fluid of patients affected by localized aggressive periodontitis. *The Saudi Dental Journal.* 2013;25:75-82. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2013.02.004>.
23. Kanda N., Kamata M., Tada Y., Ishikawa T., Sato Sh., Watanabe Sh. Human β -defensin-2 enhances IFN- γ and IL-10 production and suppresses IL-17 production in T cells. *Journal of Leukocyte Biology.* 2011;Apr;89:935-944. <https://doi.org/10.1189/jlb.0111004>.
24. Sidharthan S., Dharmarajan G., Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human β Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease: A correlative study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;Dec;10(4):498-503. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2020.07.021>.
25. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;Apr;88:163-172. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.023>.
26. Yong X., Chen Y., Tao R., Zeng Q., Liu Z., Jiang L., Ye L., Lin X. Periodontopathogens and human b-defensin-2 expression in gingival crevicular fluid from patients with periodontal disease in Guangxi, China. *J Periodont Res.* 2015;50(3):403-410. <https://doi.org/10.1111/jre.12220>.
27. 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;Feb;59(2):193-198. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2013.11.007.
28. Wang P., Duan D., Zhou X., Li X., Yang J., Deng M., Xu Y. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque. *J Periodont Res.* 2015;50:113-122. <https://doi.org/10.1111/jre.12187>.
29. Jang J.Y., Song I.S., Baek K.J., Choi Y., Ji S.J. Immunologic characteristics of human gingival fibroblasts in response to oral bacteria. *Periodontol Res.* 2017;Jun;52(3):447-457. <https://doi.org/10.1111/jre.12410>.
30. Kang H-K., Kim C., Seo C.H., Park Y. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *J Microbiol.* 2017;Jan;55(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s12275-017-6452-1>.
31. Lee E.Y., Lee M.W., Wong G.C.L. Modulation of Toll-like receptor signaling by antimicrobial peptides. Invited submission to Seminars in Cell and Developmental Biology (GRC on AMPs). *Semin Cell Dev Biol.* 2019;88:173-184. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.002>.
32. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2008;2:31-40. Режим доступа: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=56>.
- Budichina, A.S., Pinegin, B.V. Defenziny – multifunkcionalnye kationnye peptidy cheloveka. *Immunopatologiya, allergologiya, infektolegiya.* 2008;2:31-40. (In Russ.). Available at: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=56>.
33. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 2). *Здоровье ребенка.* 2011;8(35):137-142. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-4>.
- Abaturov, A.Ye. Cationic antimicrobial peptides of the system of non-specific protection of the respiratory tract: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules undergoing a Renaissance (part 2). *Children's health.* 2011;8(35):137-142. (In Russ.). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kationnye-antimikrobnye-peptidy-sistemy-nespetsificheskoy-zaschity-respiratornogo-trakta-defenziny-i-katelitsidiny-defenziny-4>.
34. Mandal S.M., Manna S., Mondal S., Ghosh A.K., Chakraborty R. Transcriptional regulation of human defense peptides: a new direction in infection control. *Biol Chem.* 2018;Oct;399(11):1277-1284. <https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0182>.
35. Мамчур В.И., Левых А.Э. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы). *Таврический медико-биологический вестник.* 2012;2(58):315-321. Режим доступа: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/45235/70-Mamchur.pdf?sequence=1>.
- Mamchur, V.I., Levykh, A.E. Defensins are endogenous peptides with antiinfectious and antitumor properties (literature review). *Tavrishesky medico-biological Bulletin.* 2012;2(58):315-321. (In Russ.) Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/45235/70-Mamchur.pdf?sequence=1>.
36. Silva O.N., Porto W.F., Ribeiro S.M., Batista I., Franco O.L. Host-defense peptides and their potential use as biomarkers in human diseases. *Drug Discov Today.* 2018;Sep;23(9):1666-1671. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.024>.
37. Güncü G.N., Yılmaz D., Könen E., Gürsoy U.K. Salivary Antimicrobial Peptides in Early Detection of Periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:99. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00099>.
38. Dommisch H., Skora P., Hirschfeld J., Olk G., Hildebrandt L., Jepsen S. The guardians of the periodontium – sequential and differential expression of antimicrobial peptides during gingival inflammation. Results from in vivo and in vitro studies. *J of Clinical Periodontology.* 2019;46(3):276-285. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13084>.
39. Zhu M., Miao B., Zhu J., Wang H., Zhou Z. Expression and antimicrobial character of cells transfected with human β defensin 3 against periodontitis associated microbiota in vitro. *Mol Med Rep.* 2017;Sep;16(3):2455-2460. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6913>.
40. Kuula H., Salo T., Pirilä E., Hagström J., Luomanen M., Gutierrez-Fernandez A., Romanos G.E., Sorsa T. Human b-defensin-1 and -2 and matrix metalloproteinase-25 and -26 expression in chronic and aggressive periodontitis and in peri-implantitis. *Arch Oral Biol.* 2008;Feb;53(2):175-86. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2007.09.010>.

Конфликт интересов:

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов/

Conflict of interests:

The authors declare no conflict of interests

Поступила / Article received 20.04.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2020

Принята к публикации / Accepted 12.07.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тихомирова Екатерина Александровна, очный аспирант кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

lukaly1990@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4439-9661>

Tikhomirova, Ekaterina A., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Слажнева Екатерина Сергеевна, очный аспирант кафедры пародонтологии пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация.

katushkor@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4527-7471>

Slazhneva, Ekaterina S., post-graduate student of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Атрушкевич Виктория Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры пародонтологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Российской пародонтологической ассоциации, Москва, Российская Федерация

atrushkevichv@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4141-1370>

Atrushkevich, Victoria G., PhD, MD, DSc, Professor of the Department of Periodontology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vice-President of RPA, Moscow, Russian Federation



EFP | EuroPerio

ВЕСНА / ЛЕТО 2022
КОПЕНГАГЕН

10



www.efp.org

