



НАУЧНЫЙ ОБЗОР / REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ635885>

EDN: EMOLLI

## БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РЕАЛИЗАЦИИ ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ СМЕШАННОЙ СЛЮНЫ: АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ, ПРОЛИН-БОГАТЫЕ БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ

М.С. Сухарева, О.В. Шамова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Сухарева М.С., Шамова О.В. Белки и пептиды, участвующие в реализации защитных функций смешанной слюны: антимикробные пептиды, пролин-богатые белки и пептиды // Медицинский академический журнал. 2025. Т. 25. № 1. С. 5–23. DOI: 10.17816/MAJ635885 EDN: EMOLLI

Рукопись получена: 09.09.2024

Рукопись одобрена: 01.11.2024

Опубликована online: 24.03.2025

Смешанная слюна является важным барьером, препятствующим проникновению патогенов в организм. Несмотря на многолетние исследования защитных факторов слюны, функциональное значение некоторых из них до сих пор не раскрыто. Фракция пролин-богатых белков и пептидов — продуктов их протеолиза — в смешанной слюне преобладает, однако функции данных пептидов до сих пор остаются малоизученными. Различные болезни ротовой полости — это нередкая проблема для человека, особенно это касается пациентов пожилого возраста, что, несомненно, определяет актуальность исследований, которые направлены на выяснение роли в патогенезе этих заболеваний как известных защитных молекул врожденного иммунитета — антимикробных пептидов, так и остающихся малоизученными пролин-богатых полипептидов. Цель обзора — рассмотреть и обобщить имеющиеся в литературе данные, раскрывающие молекулярные механизмы участия ряда белковых компонентов смешанной слюны человека — антимикробных пептидов ( $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, кателицидин, гистатины и др.) и пролин-богатых катионных белков и пептидов (секреты околоушных желез) в обеспечении ее защитных функций в норме и при различных видах патологии. На основании анализа литературы можно заключить, что при изучении биологической активности защитных факторов смешанной слюны необходимо учитывать, что каждое из этих соединений реализует свои эффекты в тесном взаимодействии с другими компонентами слюны, модулируя их активность. В частности, можно предположить, что функции пролин-богатых белков и пептидов ротовой жидкости во многом осуществляются в результате межмолекулярных взаимодействий с антимикробными пептидами.

**Ключевые слова:** смешанная слюна; пролин-богатые пептиды; антимикробные пептиды.

## PROTEINS AND PEPTIDES INVOLVED IN REALIZATION OF THE PROTECTIVE FUNCTIONS OF MIXED SALIVA: ANTIMICROBIAL PEPTIDES, PROLINE-RICH PROTEINS AND PEPTIDES

Maria S. Sukhareva, Olga V. Shamova

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Sukhareva MS, Shamova OV. Proteins and peptides involved in realization of the protective functions of mixed saliva: antimicrobial peptides, proline-rich proteins and peptides. *Medical Academic Journal*. 2025;25(1):5–23. DOI: 10.17816/MAJ635885 EDN: EMOLLI

Submitted: 09.09.2024

Accepted: 01.11.2024

Published online: 24.03.2025

Mixed saliva is an important barrier preventing pathogens invasion. Despite many years of research on the protective factors of saliva, the functional significance of some of them has not yet been disclosed. The fraction of proline-rich proteins and their proteolytic fragments are the major component in mixed saliva, but the functions of these peptides still remain poorly understood. Various diseases of the oral cavity are a common problem for humans, especially for elderly patients, which undoubtedly determines the relevance of studies aimed at clarifying the role of protective molecules of the innate immunity — antimicrobial peptides and poorly studied cationic proline-rich polypeptides in the pathogenesis of these diseases. The purpose of the review is summarizing the data available in the literature revealing the molecular mechanisms of the participation of certain protein components of mixed human saliva — antimicrobial peptides (alpha- and beta-defensins, cathelicidin, histatins, etc.) and proline-rich cationic proteins and peptides (secrets of the parotid glands) in the implementation of its protective functions at normal conditions and under various types of pathology. Based on the analysis of the literature, we can conclude that when studying the biological activity of protective factors of mixed saliva, it is necessary to take into account that each of these compounds implements its effects in tight

### Список сокращений

АМП — антимикробные пептиды; ПБП — пролин-богатые пептиды; Ig — иммуноглобулин; ПББ — пролин-богатые белки.

interaction with other salivary components, modulating their activity. In particular, it can be assumed that functions of proline-rich proteins and peptides of the oral fluid are largely carried out as a result of intermolecular interactions with antimicrobial peptides.

**Keywords:** mixed saliva; proline-rich peptides; antimicrobial peptides.

## Введение

Ротовая полость — один из основных барьеров на пути проникновения патогенов во внутреннюю среду организма. Существенную роль в осуществлении противоинфекционных функций ротовой полости играет слюна. Эта уникальная жидкость содержит широкий спектр белков/пептидов, нуклеиновых кислот, электролитов, гормонов, поступающих из множества местных и системных источников, соединений, выделяемых эпителиальными клетками и клетками врожденного и приобретенного иммунитета, которые мобилизуются при повреждении тканей полости рта, при развитии инфекционного процесса и других видов патологии.

Хотя в целом по составу смешанной слюны можно судить о состоянии здоровья каждого индивидуума, ее широкое использование в качестве диагностической жидкости затруднено главным образом из-за недостаточного понимания значимости качественных и количественных изменений в составе разнообразных присутствующих в слюне биомолекул в сочетании с отсутствием высокочувствительных систем обнаружения маркеров патологических процессов [1].

Как биологическая жидкость человеческая слюна обладает особыми характеристиками, и в некоторых недавних обзорах описана специфичность ее протеома [2]. На сегодняшний день в слюне человека обнаружено более 2000 различных белков и пептидов [3]. В их число входят катионные антимикробные пептиды (АМП) с молекулярной массой 3–5 кДа:  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, кателицидин, гистатины, однако их концентрация в слюнной жидкости относительно низкая и в норме составляет примерно 1–3% общей концентрации белка смешанной слюны [4].

В смешанной слюне широко представлена фракция пролин-богатых белков (ПББ) и пептидов (ПБП) — продуктов их протеолиза, функции которых на данный момент остаются малоизученными [5]. Известно, что у некоторых млекопитающих ПБП, обладающие высокой антимикробной активностью, содержатся в гранулярном аппарате нейтрофилов. Фагоциты человека лишены подобных ПБП, обогащенные пролином пептиды у человека обнаружены преимущественно в слюне, хотя их биологическая роль не полностью установлена. Получение новых данных и обобщение имеющихся сведений о биологической активности ПБП слюны, выяснение, играют ли они значимую роль

в обеспечении ее защитных функций, вступают ли во взаимодействие с другими, хорошо изученными белками, участвующими в реализации противоинфекционной защиты ротовой полости, в частности с АМП, важно для понимания молекулярно-клеточных основ поддержания гомеостаза ротовой полости. Данный обзор посвящен рассмотрению имеющихся литературных данных, раскрывающих роль различных белковых компонентов смешанной слюны — антимикробных пептидов и пролин-богатых катионных белков и пептидов — в обеспечении ее защитных свойств в норме и при различных видах патологии, а также указывающих на возможности их использования в медицине как диагностических или терапевтических средств.

## Общие свойства слюны

Слюна представляет собой биологическую жидкость, поступающую в ротовую полость, это секрет трех пар крупных слюнных желез (околоушной, подъязычной и поднижнечелюстной) и нескольких малых желез — губных и небных. Непосредственно в полости рта образуется смешанная слюна, или ротовая жидкость. Кроме общего секрета всех слюнных желез она имеет в своем составе жидкость десневой щели (борозды), которая содержит бактерии полости рта и остатки пищи [5]. В нашем обзоре под термином «слюна» понимается именно смешанная слюна.

Слюна выполняет множество важных функций как для питания, так и для защиты, особенно важна ее роль в протекции зубов, в формировании эпителиального барьера полости рта, а также пищевода. Например, она обладает ферментативным, ранозаживляющим и противомикробным действием [6].

Эта многокомпонентная жидкость играет важную роль в поддержании «здорового рта»; например, уменьшение слюноотделения заметно увеличивает риск кариеса зубов, она обеспечивает смазку поверхности ротовой полости и имеет первостепенное значение для поддержания структурной целостности зубов за счет снижения деминерализации. Данный процесс происходит под воздействием продуцируемых микроорганизмами зубного налета кислот, которые растворяют соединения кальция и разрушают поверхность эмали зубов. Слюна в свою очередь нейтрализует данные потенциально вредные кислоты [7]. Слюна также способствует стимулированию ре-

минерализации зубной эмали и реализации адаптивных и врожденных механизмов защиты организма [8].

### Состав слюны

В составе слюны имеется широкий спектр структурно и функционально различных белковых молекул, в том числе гликопротеинов [8]. Несмотря на большие успехи в выделении и классификации белков, составляющих протеом слюны, его исследования еще продолжают, поэтому на данный момент нельзя сказать, что изучение белкового состава слюны полностью завершено [9]. Следует отметить, что существуют заметные индивидуальные различия, состав слюны подвержен гормональным колебаниям и изменяется в процессе старения организма [10].

Среди наиболее распространенных белков в составе слюны — полипептиды, богатые пролином, амилаза, защитные пептиды (гистатины, статерины и др.), муцины, иммуноглобулин (Ig) А и карбоангидраза. В то же время слюна содержит неорганические ионы, такие как натрий, калий, кальций, магний, бикарбонат и фосфат (действующие как важные буферные агенты), а также аминокислоты и мочевины. Муцины, представляющие собой высокомолекулярные гликопротеины, составляют более 15% белков слюны и служат основным и наиболее доступным источником сахаров для роста бактерий [11].

### Защитные факторы слюны

Слюна является основным фактором, определяющим защищенность полости рта; компоненты слюны, особенно противомикробные соединения, оказывают значительное селективное давление на микробиоту, помогая формировать и контролировать местные сообщества.

Подробные протеомные исследования выявили сложность и разнообразие антимикробных факторов в слюне [12]. Количество и спектр действия некоторых из них дополнительно увеличивается за счет контролируемого последовательного пост-трансляционного протеолиза [13]. Состав и концентрация белков слюны, участвующих в реализации функций систем врожденного и приобретенного иммунитета, значительно отличается у разных людей, а также зависит от возраста и состояния здоровья/заболевания [14], определяется различиями в составе микробиоты и предрасположенностью к инфекциям полости рта, связанной с некоторыми видами патологии, такими, например, как диабет и синдром Дауна [15].

Концентрации антимикробных факторов в слюне у каждого индивидуума могут изменяться в зависимости от того, когда и где эти факторы вступают в контакт с микроорганизмами [16].

В обеспечении защитных реакций ротовой полости, опосредуемых системой врожденного иммунитета, участвуют такие компоненты слюны как лактоферрин, лизоцим, гистатины,  $\beta$ -лизины, муцины, пероксидаза, дефенсины, кателицидины и, возможно, ПББ.

В полости рта различают две подсистемы пероксидазной системы защиты: слюнную пероксидазу (лактопероксидазу) — тиоцианат — пероксид водорода, которая ингибирует жизнедеятельность кариесогенных стрептококков, и миелопероксидазу — галогены — пероксид водорода [17–19].

Комплемент — это комплекс защитных белков, состоящий из нескольких фракций. Условия для активации данной системы в слюне менее благоприятны, чем в крови. Это связано с тем, что в слюне белок комплемента С3 присутствует в существенно более низкой концентрации, чем в плазме крови, а остальные фракции практически отсутствуют. Однако при наличии воспаления в слизистой оболочке ротовой полости происходит активация комплемента, поскольку в этом случае для усиления защитной функции из кровотока поступают остальные белки системы комплемента [17].

Клеточные факторы защиты полости рта — моноциты, лимфоциты и нейтрофилы. Каждую минуту в ротовую полость, главным образом через десневую борозду, попадает около 242 тыс. нейтрофилов, что составляет 97% общего числа лейкоцитов. Как правило, их ключевая функция — фагоцитоз [20]. Развитие инфекционного процесса в полости рта приводит к активации этих клеток, многократному повышению фагоцитарной активности и выделению противомикробных факторов, обеспечивающих гуморальный ответ на вторжение патогена [17, 21].

В слизистой оболочке ротовой полости также присутствуют факторы системы адаптивного иммунитета — IgA, IgG, IgM, IgE и IgD. Среди иммуноглобулинов класса А выделяют сывороточный и секреторный. Наиболее важен для полости рта секреторный sIgA [22, 23]. Данный иммуноглобулин имеет ряд защитных функций, а также препятствует адгезии патогенов к слизистой оболочке рта и таким образом ограничивает процесс воспаления [24].

### Характеристика отдельных компонентов протеома слюны

*Гистатины* представляют собой пептиды массой 3–5 кДа с высоким содержанием гистидина [25]. Преобладающие формы в слю-

не — гистатин 1, 3 и 5; гистатины 1 и 5 также были обнаружены в приобретенной пленке — пелликуле, возникающей в результате спонтанного осаждения (адсорбции, полимеризации и денатурации) белково-углеводных компонентов слюны на эмали зубов человека [26]. Регуляция экспрессии гена гистатина полностью не изучена, но установлено, что интерлейкин 17 может индуцировать экспрессию гена гистатина через пути сигнальной трансдукции с участием белков STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), как показано на клеточной линии подчелюстной железы [27].

Основное противомикробное действие гистатинов — антимикотическое, хотя они проявляют некоторую антибактериальную активность; также сообщают о том, что они обладают противовирусной активностью в отношении вируса гриппа [28] и ранозаживляющими свойствами [29].

Считается, что гистатины в зубном налете способствуют реминерализации эмали и защите от деминерализации [26].

Гистатины ингибируют рост многих стрептококков, находящихся в ротовой полости, но не *Streptococcus mutans*, в концентрации 20 мкг/мл [30]. Гистатин 5 ингибирует индукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 6 и 8) в фибробластах десен белками внешней мембраны *Porphyromonas gingivalis*, а также лейкотоксином *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, а гистатины 1, 3, 5 ингибируют гингипаины *P. gingivalis*, тем самым препятствуя росту и коагрегации *P. gingivalis* и, соответственно, гемоглютинации [31–33].

*Дефенсины* представляют собой цистеинсодержащие пептиды с тремя дисульфидными связями.

У человека было обнаружено шесть  $\alpha$ -дефенсинов: HNP1, HNP2, HNP3, HNP4 — пептиды, вырабатываемые в гранулах нейтрофилов, при этом содержание в слюне первых трех во много раз больше, чем последнего [34]; HNP5 и HNP6 были выявлены в клетках Панета тонкой кишки, в эпителиальных клетках женского урогенитального тракта, а также в смешанной слюне.

На данный момент у человека описано шесть  $\beta$ -дефенсинов (hBD-1–hBD-6), и они продуцируются различными эпителиальными клетками [35]. Три  $\beta$ -дефенсина (hBD-1, hBD-2, hBD-3) синтезируются в кератиноцитах эпителия ротовой полости человека. Ген *HBD1* конститутивно экспрессируется во многих эпителиальных тканях, включая дыхательный эпителий и многослойный эпителий полости рта. Гены *HBD2* и *HBD3* также экспрессируются в оральном эпителии, и экспрессия индуцируется в ответ на воспаление [36].

В дополнение к противомикробной активности дефенсины проявляют иммуномодулирующие свойства, участвуют в заживлении ран, ремоделировании тканей и регуляции процесса воспаления [37].

Порядок антибактериальной активности и спектра активности  $\beta$ -дефенсинов следующий:  $\beta$ -дефенсин 1 <  $\beta$ -дефенсин 2 <  $\beta$ -дефенсин 3. Дефенсины действуют как противовирусные агенты, влияя на жизнеспособность вирусов герпеса, гриппа, папилломавирусов и других с помощью различных механизмов [32].

*Penmud LL-37* — наиболее изученный представитель кателицидинов (C-концевой фрагмент белка-предшественника hCAP18). Это единственный пептид данного семейства у человека. LL-37 содержит большое количество остатков аргинина и лизина, был обнаружен в фагоцитах, различных эпителиях, в ротовой жидкости и других биологических жидкостях [38].

LL-37 обладает активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и метаногенных архей: *Methanobrevibacter smithii* и *Methanosphaera stadtmanae*. Данные микроорганизмы — это представители микробиоты человека, обнаруженные в некоторых слизистых оболочках, в основном преобладают в кишечнике человека [39].

Исследование J. Overhage и соавт. [40] впервые описывает способность LL-37 эффективно ингибировать образование бактериальных биопленок *in vitro*. Это происходит при очень низкой и физиологически значимой концентрации 0,5 мкг/мл, намного ниже той, которая требуется для уничтожения или ингибирования роста микроорганизмов (минимальная ингибирующая концентрация 64 мкг/мл).

*Лизоцим* обеспечивает часть врожденных защитных механизмов слюны. Он присутствует в цельной слюне, содержится в секретах больших и малых слюнных желез и в незначительной степени в жидкости десневой борозды, присутствует также в лейкоцитах [10]. Данный фермент проявляет антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий. Это происходит, в первую очередь, благодаря его ферментативной активности — гидролизу (1→4)- $\beta$ -связей между N-ацетилмураминовой кислотой и остатками N-ацетил-D-глюкозамина в пептидогликане бактериальной клеточной стенки. Этот белок также обладает способностью агрегировать бактерии ротовой полости, большей частью стрептококки, тем самым влияя на их адгезию к поверхностям полости рта и способствуя очистке ротовой полости от микроорганизмов. Кроме того, лизоцим может активировать бактериальные аутолизины, разрушающие стенки бактериальных клеток [41]. Предполагается, что активность лизоцима уве-

личивается в ответ на дисбактериоз [42]. Кроме того, было продемонстрировано, что лизоцим оказывает антимикотическое, а также противовирусное действие [43].

**Лактоферрин** — еще один антимикробный фактор, активный в отношении бактерий, вирусов и низших грибов [44]. Его основные источники в слюне — это непосредственно слюнные железы, нейтрофильные гранулоциты, эпителиальные клетки слизистой оболочки [10]. Лактоферрин представляет собой многофункциональную молекулу, известную как «хелатор ионов железа» благодаря способности связывать и транспортировать железо. Лактоферрин — это защитный белок, проявляющий бактериостатическую/бактерицидную активность, а также модулирующий широкий спектр реакций систем врожденного и адаптивного иммунитета. Универсальность и важность лактоферрина доказаны его повсеместным присутствием во всех биологических жидкостях и слизистых оболочках, от слюны и слез до желудочного секрета и амниотической жидкости [45].

**Пролин-богатые белки.** Секретция ПББ осуществляется околоушными железами, при этом доля ПББ в составе белков секрета составляет около двух третей. Исследования методами кругового дихроизма и ЯМР некоторых из этих белков демонстрируют характерные черты неупорядоченных структур с короткими участками полипролиновой спирали II типа [46]. ПББ очень полиморфны, имеется более 50 различных белков, которые кодируются только шестью генами, имеет место перегруппировка генов, а также различные модификации белков уже после их секреции в ротовую полость [47]. Основные аминокислоты (около 75%), входящие в состав данных белков, — пролин, глицин, глутамин и аспарагин.

У детей до появления первых молочных зубов в слюне находятся предшественники ПББ, имеющие высокую молекулярную массу. Затем под действием функционально активных протеиназ они расщепляются на три группы разного характера, но при этом их относительная концентрация постоянно изменяется [5].

Данное семейство белков включает основные (катионные), гликозилированные и кислые белки, которые, несмотря на их структурное сходство (наличие пролин-богатых участков), имеют разные свойства [48].

Функция катионных ПББ на данный момент мало изучена, есть только немногочисленные работы. Например, описан Basic salivary proline-rich protein 1 (PRB1) — основной пролин-богатый белок слюны 1, представляющий собой белок, который у человека кодируется геном *PRB1*. Исследование F. Chen и соавт. [49] показывает,

что экспрессия *PRB1* в индуцированной мокроте повышена у пациентов с астмой. Таким образом, *PRB1* может быть биологическим маркером бронхиальной астмы 2-го типа, а результаты эксперимента могут дать новое представление о диагностике и лечении данного заболевания в будущем.

Известно, что катионные ПББ связывают полифенольные растительные соединения, в частности танины, которые содержатся в пище. Возможно, благодаря этому происходит защита полости рта от нежелательных эффектов танинов [50]. Предполагается, что способность связывать танины важна, в первую очередь, для травоядных животных, в слюне которых присутствуют в большом количестве ПББ, что позволяет им потреблять пищу, которая содержит до 5% танинов по массе. Связывание и осаждение танинов происходит за счет пролин-глицин-богатых участков, которые обеспечивают открытую структуру молекулы с многочисленными доступными для белок-белкового взаимодействия сайтами [46]. Предполагается также, что такие белки могут придавать слюне вязко-эластические свойства [5]. Катионные ПББ главным образом являются секретом околоушных желез, в то время как кислые — подчелюстных и околоушных [4].

Доля гликозилированных ПББ составляет 17% всех белков околоушной железы. Они тоже способны связывать танины пищи, а также участвуют в создании и смачивании пищевого комка [46].

Кислые ПББ, которые содержатся в пелликулах зуба, связываются с белком статзерином и блокируют взаимодействие этого белка с гидроксипатитом при pH <7. Тем самым данные ПББ препятствуют как удалению кальция и фосфора из эмали, так и их избыточному накоплению, то есть поддерживают постоянство количества этих минералов в эмали зуба [5].

**Пролин-богатые пептиды.** Основная доля ПБП — это фрагменты больших белковых молекул, которые подверглись протеолитическому расщеплению.

Данные пептиды привлекают внимание многих исследователей благодаря особым структурным характеристикам, обусловленным высоким содержанием остатков пролина. Интересно, что в составе их молекул присутствуют мотивы, характерные для связывающих домены SH3 (Src Homology 3) соединений, — RxxPxxP, PxxPxxP, PxxPxxP (где R — аргинин, P — пролин, x — другие аминокислотные остатки). Известно, что благодаря наличию таких мотивов в антимикробных ПБП нейтрофилов животных эти пептиды вступают в белок-белковые взаимодействия со многими бактериальными белками, нарушая функции этих белков, а также связыва-

ются и с ключевыми белками эукариотических клеток, что определяет противовоспалительные, ранозаживляющие свойства ПБП, как, например, это показано для пептида лейкоцитов свиньи PR-39 [51].

Подобные мотивы имеются и в белках, участвующих в инициации ключевых сигнальных каскадов в различных типах эукариотических клеток. Нарушение белок-белковых взаимодействий, в частности между молекулами, имеющими пролин-распознающие домены, и белками или пептидами, содержащими соответствующие пролин-богатые участки, ведет к развитию различных патологических процессов и играет немаловажную роль в патогенезе болезни Хантингтона, Альцгеймера, опухолевых заболеваний [52, 53]. Исследование функциональных свойств ПБП может дать ключ для раскрытия путей коррекции этих заболеваний [54]. В то же время биологическая роль ПБП слюны остается невыясненной.

Для ряда представителей пролин-богатых АМП нейтрофилов животных показано, что их биологически активной конформацией является полипролиновая спираль II типа [55]. А эксперименты с помощью метода малоуглового рентгеновского рассеяния, проведенные для анализа конформации полипептида слюны человека ПБП IB-5, показали, что пептид обладает неупорядоченной структурой [46]. Такая структура, по-видимому, важна для связывания этих белков с танинами растений [56].

В полости рта ПББ — преобладающий компонент секрета слюнных желез, они делятся на три группы: кислые, основные и гликозилированные. Эти белки кодируются шестью генами, но продуцируется более 20 ПБП, образующихся как путем дифференциального сплайсинга РНК, так и протеолитическим расщеплением после секреции [11]. В слюне человека содержатся кислые и слабощелочные протеиназы, в основном лейкоцитарные или микробного происхождения. Среди них определяются аспартильные, сериновые и матриксные металлопротеиназы [5].

Ниже представлены структуры некоторых катионных ПБП слюны [57–61].

IB-1: ENLNEDVSQEESPSLIAGNPQGAPPQGGNKPKQGGPPSPGKPKQGGPPQGGNQPPGPPPPGKPKQGGPPQGGNKPKQGGPPPGKPKQGGPPQGDKRSRSPRQ

IB-4: SPPGKPKQGGPPQEGNPNQGGPPPPAGGNPQQPQAPPAGQPQGGPPRPPQGGRRPSRPPQ

IB-6: SPPGKPKQGGPPQGGNQPPGPPPPGKPKQGGPPQGGNKPKQGGPPPGKPKQGGPPAQQGSKSQSARSPPGKPKQGGPPQEGNPNQGGPPPPAGGNPQQPQAPPAGQPQGGPPRPPQGGRRPSRPPQ

IB-9: SPPGKPKQGGPPQGGNQPPGPPPPGKPKQGGPPQGGNRQGGPPPPGKPKQGGPPQGGDKRSRSPR

P-B: ERGPRGPYPPGGLAPPQPFPGPGFVPPP  
PPPPYGGPRIPPPPPAPYGGPIFP PPPPQP

P-H: SPPGKPKQGGPPQEGNPNQGGPPPPAGGNPQQPQAPPAGQPQGGPPRPPQGGRRPSRPPQ

P-D: SPPGKPKQGGPPQEGNPKQGGPPPPGKPKQGGPPPPGGNPQQPQAPPAGKPKQGGPPPPQGGRRPPRPAQQQPPQ

P-F: SPPGKPKQGGPPQGGNQPPGPPPPGKPKQGGPPQGGNKPKQGGPPPPGKPKQGGPPQGGSKRSRSA

Данные полипептиды имеют молекулярную массу около 10–40 кДа. После протеолитического расщепления протеазами преимущественно бактериальной природы образуются фрагменты, содержащие от 8 до 25 аминокислотных остатков [62].

Есть информация, что некоторые кислые ПБП проявляют антимикробную активность, а некоторые катионные — антимикотическую (например, против *Candida albicans*) и противовирусную, в то время как гликозилированные обладают антибактериальным действием и связывают вирусы [63].

Например, было показано, что пептид p1932 обладает высокой противовирусной активностью в отношении ВИЧ-1, подавляя его репликацию в тестах как *in vivo*, так и *ex vivo* [64].

Нами получены данные, которые показывают, что ПБП слюны человека обладают противовоспалительными эффектами, что позволяет предположить их участие в регулировании воспалительных процессов полости рта [65].

Установлено, что фрагменты ПБП P-H (37–51), P-F (43–61), IB6 (98–116) и p1932 в концентрациях 5 и 10 мкмоль/л подавляют реакцию дыхательного взрыва фагоцитов крови человека *in vitro*, стимулированных добавлением бактериальной культуры *Escherichia coli*: в концентрации 5 мкмоль/л интенсивность дыхательного взрыва фагоцитов крови снижается на 36–53%, а в концентрации 10 мкмоль/л — на 26–37% [65].

Согласно данным литературы, промежуточные продукты активных форм кислорода, генерируемые фагоцитарной NADPH-оксидазой, являются критически важными компонентами немедленной защиты хозяина при вторжении патогена. Тем не менее эти высокотоксичные окислители могут вызывать значительное повреждение тканей при избыточной реакции воспаления; таким образом, важно, чтобы их генерация и инактивация строго регулировались.

По данным литературы, эндогенный антибактериальный пептид PR-39, богатый пролином-аргинином, может играть значимую роль в воспалительных процессах и восстановлении тканей в дополнение к своим антибактериальным свойствам. Установлено, что он снижает активность NADPH-оксидазы [66]. Механизм

этого эффекта связывают с тем, что данный пептид имеет в составе молекулы последовательности, которые взаимодействуют с пролин-распознающими участками, находящимися в доменах SH3 (Src homology 3) различных белков, и, как предполагают, ингибирование оксидазы в нейтрофилах происходит за счет связывания ее субъединицы p47phox, содержащей домен SH3, с PR-39. Тем самым блокируется сборка каталитически активного фермента, и не осуществляется продукция супероксид-аниона ( $O_2^-$ ). Таким образом, ограничивается чрезмерное повреждение тканей при воспалении [66].

Пептиды P-H (37–51), P-F (43–61), IB6 (98–116) и p1932 также имеют в своем составе такие последовательности, и исходя из этого можно предположить сходный с PR-39 механизм действия.

В целом, имеющиеся данные о ПБП слюны немногочисленны и не дают возможности сделать однозначный вывод о направленности их биологической активности.

### Микробиота полости рта

Микробиота полости рта представляет собой важную часть микробиоты человека и включает, по разным данным, от нескольких сотен до нескольких тысяч различных видов. Это разнообразие определяется рядом аспектов:

1. Видовой состав: по оценкам, в полости рта человека встречается не менее 700 видов.
2. Различные локализации: слюна; мягкие ткани, такие как слизистая оболочка и поверхность языка; твердые ткани (зубы), где зубная биопленка (зубной налет) находится в зубных или наддесневых или поддесневых углублениях, а также на твердых искусственных материалах, таких как зубные протезы и ротовые имплантаты.
3. Миграция в ротовой полости: в то время как многие из представителей 700 видов микроорганизмов предпочитают определенные ниши в качестве среды обитания, некоторые встречаются в разных местах. Например, *S. mutans* обнаружен в слюне, в зубном налете, а также на языке.
4. Возрастные микробиологические изменения. Следует различать две разные ситуации: (i) действительно возрастные изменения; (ii) изменения, вызванные появлением зубов — естественных твердых поверхностей, или имплантацией искусственных твердых поверхностей, таких как ортодонтические конструкции, зубные протезы.
5. Структура биопленки. С помощью методов молекулярной биологии различные бактериальные «обитатели» биопленок были сгруп-

пированы в так называемые «комплексы». Первый «желтый комплекс» состоит в основном из стрептококков, которые представляют собой самых ранних колонизаторов [67]. Во втором «оранжевом комплексе» сгруппированы различные виды, наиболее важный из которых *Fusobacterium nucleatum*. Этот вид обладает высокой способностью коагрегировать с другими бактериями [68], таким образом «соединяя» виды раннего «желтого» комплекса с видами позднего «красного» комплекса». Этот последний комплекс, состоящий из *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, тесно связан с поддержанием и ухудшением течения пародонтита. Таким образом, происходит сукцессия в основном от факультативных видов (частично участвующих в развитии кариеса) ко все более и более анаэробному сообществу, которое, в конечном счете, ответственно за развитие гингивита и пародонтита [69].

Смешанная слюна включает «планктонную фазу» микробиоты полости рта. Подобно бактериальным лабораторным жидкостным культурам, слюна содержит до  $10^9$  микроорганизмов на 1 мл, которые проглатываются непрерывно. Таким образом, около 5 г бактерий оказываются в желудке ежедневно.

Считается, что слюна не имеет собственной резидентной микробиоты, и количество бактерий в слюне, в отличие от зубного налета, не увеличивается во рту [70].

Белки, в первую очередь гликопротеины, действуют как основные питательные вещества для резидентной микробиоты полости рта, которая существует в виде многовидовых биопленок на различных поверхностях полости рта. Эти консорциумы взаимодействующих микроорганизмов (микробные сообщества) синтезируют многочисленные гликозидазы и протеазы и объединяют свои ферментативные ресурсы для катаболизма гликопротеинов и других молекул и для получения сахаров и аминокислот, необходимых для их роста. Эта резидентная микробиота естественна для полости рта и приносит пользу хозяину, например, предотвращая колонизацию экзогенными микроорганизмами, подавляя воспалительные реакции и превращая поступающие с пищей нитраты в нитриты, которые обладают антимикробной активностью, стимулируют выработку слизи и способствуют расширению сосудов [8].

Микробиота полости рта в здоровом состоянии очень разнообразна [71]. У каждого здорового индивидуума имеется 500–700 постоянных видов, из которых род *Streptococcus* наиболее распространен [72]. Основные представители микробиоты полости рта также: *Leptotrichia*,

*Porphyromonas, Prevotella, Propionibacterium, Staphylococcus, Veillonella* и *Treponema*. Некоторые виды бактерий более специфичны для конкретного участка ротовой полости, в то время как другие могут существовать в разных сайтах одновременно [73]. Поскольку ротовая полость находится под постоянным воздействием экзогенных микроорганизмов при приеме пищи, питье и дыхании, не всегда легко определить, какие конкретные виды местные, а какие лишь транзиторные. Кроме того, микробиота полости рта различается в зависимости от возраста, пола [74]. Тем не менее, однажды установившись, микробиота полости рта остается относительно стабильной [75].

Как уже упоминалось, в норме в полости рта присутствует разнообразная микрофлора. Ротовая полость выполняет важную функцию защиты от колонизации внутренней среды организма патогенными бактериями [76].

Несмотря на то что наиболее распространенные заболевания полости рта, такие как кариес, гингивит и пародонтит, обусловлены присутствием микроорганизмов, наличие бактерий — необходимое, но недостаточное условие для развития этих заболеваний. Принято считать, что экологические условия, а именно микроокружение (микроэкология) играет ключевую роль в развитии этих видов патологии. То же самое относится к инфицированию грибами рода *Candida* и возникновению зубного стоматита (кандидоза). Большинство людей являются носителями *Candida*, но кандидоз полости рта встречается очень редко [77].

Подводя итог, можно сказать, что микробиота — важная часть полости рта. Однако когда эта чувствительная экосистема выходит из равновесия либо из-за перегрузки, либо из-за угнетения функций иммунной системы, это становится проблемой как с точки зрения протекания локального патологического процесса, так и для организма в целом. Таким образом, наиболее распространенный способ и золотой стандарт профилактики кариеса, гингивита и пародонтита — механическое удаление бактериальной биопленки путем регулярной чистки зубов, межзубных промежутков и посещение стоматологов [69].

## Патологии полости рта

Заболевания пародонта и кариес зубов — наиболее распространенные заболевания полости рта, опосредованные биопленками. Эти виды патологии характерны для жителей как развивающихся, так и развитых стран [78].

Плохое состояние полости рта может оказывать сильное влияние на общее состояние

здоровья, а некоторые заболевания полости рта связаны с хроническими болезнями (например, с диабетом) [79].

**Пародонтит** характеризуется образованием смешанных биопленок на зубах и тканях десны [80]. Данное заболевание представляет собой тип воспалительного процесса, инициированного формированием бактериальной биопленки и разрушающего поддерживающую ткань пародонта, что обычно ведет к потере зубов. Курение, ненадлежащая гигиена полости рта, травматическая окклюзия, воздействие определенных компонентов пищевых продуктов и системные заболевания, включая сердечно-сосудистые, также могут способствовать развитию пародонтита.

Кроме того, при прогрессировании пародонтита большую роль играет несбалансированная реакция иммунной системы на пародонтопатогены [45]. Пациенты, страдающие пародонтитом, имеют в 2–5 раз более высокий риск развития любого онкологического заболевания по сравнению с людьми, не имеющими пародонтита в анамнезе [81].

Из 400 видов бактерий, обнаруженных в пародонтальном кармане, не все являются характерными представителями микробиоты ротовой полости. Например, в исследовании [82] 69 из 400 пародонтальных бактерий были обнаружены только у некоторых индивидуумов.

Тем не менее только восемь видов бактерий постоянно связаны с развитием пародонтита: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *T. denticola*, *F. nucleatum*, *Eubacterium nodatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* [83]. Но поскольку эти виды иногда обнаруживаются и у здоровых людей, стало очевидным, что дисбиоз и относительное обилие видов патогенных бактерий — основной триггер возникновения заболевания [84]. Кроме того, в случае формирования межвидовых сообществ патологический процесс протекает намного интенсивнее, так как не один вид бактерий, а несколько работают синергетически.

Избыточная воспалительная реакция играет главную роль в проявлении клинических признаков патологии [85], хотя иммунный ответ должен способствовать защите от пародонтита, однако либо гипореактивность, либо гиперреактивность могут приводить к негативным последствиям [86]. При этом нарушение функций врожденной иммунной системы, представляющей первую линию защиты от патогенов, может играть важную роль в модуляции восприимчивости к заболеваниям, а также их тяжести [87]. Антимикробный пептид  $\beta$ -дефенсин hBD-1 и белок лактоферрин — это два элемента системы врожденного иммунитета, рассматривающиеся

некоторыми исследователями [45] как ключевые факторы в реализации защитных механизмов полости рта.

Недавние исследования показали, что полиморфизм нескольких генов влияет на индивидуальную восприимчивость и прогрессирование пародонтита. В частности, результаты L. Zupin [45] предполагают участие генетических вариаций *DEFB1* (ген, кодирующий пептид hBD-1) и *LTF* (кодирует лактоферрин) в предрасположенности к развитию пародонтита. С. Chen и соавт. [88] показали, что полиморфизм гена *DEFB1* может быть связан с риском пародонтита.

**Кариес** зубов — инфекционное заболевание, это наиболее распространенный вид патологии, поражающей детей и подростков во всем мире [89]. Его вызывают многие факторы, но основную роль в патогенезе этого заболевания играет бактерия *S. mutans*, обладающая очень сильным кариесогенным потенциалом. В литературе сообщается [89] о положительной корреляции между присутствием *S. mutans* и кариесом зубов.

В области прогнозирования риска кариеса особое внимание уделяется анализу состава слюны [90]. Некоторые исследователи предполагают, что определение концентрации  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсинов и кателицидина в слюне человека можно будет использовать для раннего выявления лиц, подверженных риску развития этого заболевания [91, 92]. Известно, что  $\beta$ -дефенсин hBD2 демонстрирует бактерицидный эффект в отношении кариесогенных микроорганизмов, в первую очередь, *S. mutans* [93]. Кроме того, кателицидин LL-37 и  $\alpha$ -дефенсины также обладают этим антибактериальным эффектом [94]. Однако учитывая, что развитие кариеса зависит от многих причин, в том числе от диеты, образа жизни, наличия хронических заболеваний и прочее, остается неясным, можно ли рассматривать сниженный уровень этих антимикробных пептидов в слюне в качестве предикторов риска развития кариеса, или он связан с сопутствующими патологическими процессами [95].

**Рак языка.** Плоскоклеточная карцинома языка — наиболее распространенное злокачественное новообразование в полости рта, оно демонстрирует тяжелую клиническую картину с высокими инвазивностью и частотой метастазирования [96]. База данных GLOBOCAN в 2018 г. представила результаты анализа 354 864 новых случаев злокачественных опухолей ротовой полости (включая рак губы) во всем мире. Несмотря на постоянное совершенствование стратегий выявления и лечения рака, показатели выживаемости пациентов с плоскоклеточной карциномой языка остаются удручающими, а в 2018 г. во всем мире рак губы

и ротовой полости стал причиной 177 384 смертей [97]. Для улучшения диагностики и лечения пациентов первостепенное значение имеет прогнозирование метастазирования опухоли и понимание факторов, способствующих или ингибирующих инвазию малигнизированных клеток.

На основании анализа противоопухолевых свойств различных защитных пептидов человека установлено, что кателицидин LL-37 проявляет противоопухолевую активность при раке желудка, ротовой полости и гематологических заболеваниях [98]. hCAP18/LL-37 присутствует в нормальной слизистой оболочке полости рта и в эпителии языка человека [99]. Недавно было обнаружено, что уровень экспрессии гена *CAMP*, кодирующего hCAP18/LL-37, существенно снижается при низкодифференцированной плоскоклеточной карциноме полости рта по сравнению с его уровнем в нормальной слизистой оболочке полости рта. Низкая экспрессия гена hCAP18/LL-37 также коррелировала с метастазированием в лимфатические узлы и прогрессированием опухоли [100]. Тем не менее роль hCAP18/LL-37 в развитии плоскоклеточной карциномы языка до сих пор не ясна [101].

### Экспрессия и полиморфизм генов пептидов слюны

На сегодняшний день совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики гингивита и пародонтита необходимо в связи с большой распространенностью данных воспалительных заболеваний полости рта. Развитие таких процессов происходит в результате нарушения равновесия между агрессивными факторами внешней среды и защитными факторами макроорганизма [102]. Активация системы врожденного иммунитета в полости рта включает повышение экспрессии генов, продукции, секреции ряда плюрипотентных молекул. Среди них  $\beta$ -дефенсины, а также другие катионные антимикробные пептиды широкого спектра действия (например, гистатин 5), активные в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов [103].

Исследование зависимости между уровнем экспрессии генов  $\beta$ -дефенсинов и воспалительными заболеваниями пародонта показало, что уровни экспрессии  $\beta$ -дефенсинов 1, 2 и 3 могут изменяться [104]. Тем не менее исследования, которые сообщают об этом, противоречивы [105].

При проведении сравнительного анализа экспрессии генов *HBD1*, 2 и 3 в здоровых и воспаленных тканях десны Н. Dommisch и соавт. [106] установили, что для трех  $\beta$ -дефенсинов человека наблюдаются различные уровни экспрессии. Авторы не обнаружили существенных различий

в экспрессии *HBD1*, 2 и 3 в здоровой десне. В образцах гингивита экспрессия гена *HBD2* была на более высоком уровне, чем экспрессия *HBD1* и 3 [107]. В образцах биопсии тканей десны при пародонтите уровни экспрессии генов *HBD2* и *HBD3* были сходными и значительно превышали уровень экспрессии гена *HBD1*, что подтверждает сложившиеся ранее представления о конститутивной экспрессии гена *HBD1*. При этом получены данные, свидетельствующие о более позднем повышении экспрессии гена *HBD3* по сравнению с *HBD2*.

Первая стадия клинических проявлений воспаления полости рта (гингивит) также показывает раннюю активацию экспрессии гена *HBD2*. Пародонтит приводит к активации гена *HBD3*, в то время как экспрессия гена *HBD2* уже повышена к данному моменту.

Таким образом, экспрессия генов β-дефенсинов человека оказалась сходной в здоровой десне, в то время как для индуцибельной продукции дефенсина hBD-2 показан более высокий уровень транскрипции гена в ткани с развитием воспалительного заболевания [106].

Однако в литературе есть противоположная информация. Р. Wang и соавт. [108] обнаружили, что экспрессия генов β-дефенсинов 1, 2 и 3 были несколько ниже в группе больных хроническим пародонтитом по сравнению с группой клинически здоровых лиц. Например, при сравнении уровней экспрессии β-дефенсина 3 и тяжести заболевания методом иммуноферментного анализа показана обратная корреляция [109].

Существует и третья категория данных, в которых сообщается, что нет существенных отличий в экспрессии β-дефенсинов в норме и при патологии. Х. Li и соавт. [110] не обнаружили существенных различий в уровне β-дефенсинов 1, 2, 3 и 4 между здоровыми добровольцами и группой пациентов с пародонтитом на уровне белка, либо на уровне гена.

Чтобы понять, чем вызваны такие противоречивые результаты, необходимо иметь в виду многообразие факторов, влияющих на протекание защитных реакций в полости рта, наличие различных стимулов, вызывающих ответ организма, в том числе продукцию цитокинов клетками иммунной системы [111, 112], стадию заболевания, наличие сопутствующей патологии, а также генетический аспект.

Последний фактор связан с тем, что индивидуальные генетические вариации в генах, кодирующих β-дефенсины, могут влиять на экспрессию генов и выработку пептидов. Например, в исследованиях V. Polesello и соавт. [113] было показано, что полиморфизм гена *DEFB1* может обуславливать повышенную продукцию пептида hBD-1 и, следовательно, в конечном

счете определять характер реакции врожденной иммунной системы и эффективность противомикробной защиты полости рта в целом.

Есть также информация об экспрессии генов β-дефенсинов при других патологиях ротовой полости. Например, хотя этиология орального плоского лишая — хронического воспалительного заболевания слизистой оболочки полости рта — еще недостаточно изучена, V. Polesello и соавт. [114] сравнили концентрации hBD-1 в слюне у пациентов с оральным плоским лишаем и у здоровых лиц и обнаружили, что концентрация hBD-1 была значительно выше у пациентов с данным заболеванием по сравнению с контролем.

Исследования S. Joly и соавт. [115] показали, что процессы экспрессии генов и ее регуляция изменяются при развитии опухолевого процесса в ротовой полости. Установлено, что базальная экспрессия мРНК для hBD-1, -2 значительно снижена в клеточной линии, полученной от пациентов с плоскоклеточным раком полости рта, по сравнению с нормальными клетками. Показано, что количество дефенсинов hBD-1, -2 и -3 в клеточных линиях плоскоклеточного рака полости рта, продуцируемых в ответ на стимуляцию цитокинами (интерлейкином 1β, фактором некроза опухоли α, интерфероном γ (100 нг/мл), а также как низкими (200 нг/мл), так и высокими дозами (10 мкг/мл) липополисахарида *E. coli*), было минимальным.

Эти результаты позволяют предположить значимость β-дефенсинов в реализации защитных реакций при опухолевом росте и указывают на то, что данные пептиды могут быть использованы в качестве маркеров при оценке эффективности химиотерапии у пациентов с плоскоклеточным раком полости рта [115]. Однако работы, посвященные раскрытию молекулярных механизмов участия β-дефенсинов в канцерогенезе, немногочисленны, и их роль в канцерогенезе до конца не ясна.

Таким образом, несмотря на многочисленные исследования, которые указывают на то, что β-дефенсины служат потенциальными биомаркерами различных заболеваний, необходимы дальнейшие исследования [104]. Их прогностическая значимость пока полностью не раскрыта. Хорошо известно, что дефенсины, как и другие АМП, являются аларминами, то есть повышение их уровня в биологической жидкости или изменение экспрессии генов в клетках, где они продуцируются, говорит о развитии воспалительного процесса практически любой этиологии. Поэтому для дифференциальной диагностики заболеваний, в том числе различных видов патологии полости рта, необходим учет дополнительных критериев или более глубокое исследование

полиморфизма генов пептидов, что также может предоставить информацию о предрасположенности к развитию определенного инфекционного заболевания. С другой стороны, можно ожидать, что природные защитные пептиды скоро найдут широкое применение в медицине. Даже не связанные с проявлением антимикробного действия свойства АМП уже находят практическое применение, о чем свидетельствует использование hBD-1 для выявления и лечения бесплодия [116], что говорит о перспективности дальнейшего исследования природных защитных пептидов.

## Заключение

Полость рта заселена более 700 видами различных микроорганизмов и является сферой, где присутствует баланс между защитными факторами и патогенными микробами. Однако при ослаблении иммунитета такое равновесие нарушается, что приводит к развитию инфекционного процесса в ротовой полости. В настоящее время в связи с появлением новых инфекций, в частности, коронавирусной инфекции, исследование защитных факторов различных барьерных органов и тканей — особо важная задача.

В смешанной слюне присутствует широкий спектр белков и пептидов, проявляющих антимикробную активность:  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефенсины, кателицидины, гистатины, лизоцим, лактоферрин. Источник этих соединений — эпителиальные клетки, нейтрофильные гранулоциты и ряд других клеток, участвующих в реализации защитных функций. Концентрация данных молекул в норме невысока, повышается при патологии.

Одни из преобладающих компонентов секретов слюнных желез — ПБП. Значимость ПБП слюнной жидкости для осуществления противинфекционной защиты до настоящего времени остается невыясненной, данные об эффектах этих соединений неоднозначны, зачастую противоречивы. Болезни полости рта, например периодонтит, пародонтоз, гингивит и др., — частая проблема для человека, особенно это касается лиц преклонного возраста, что определяет актуальность исследований, направленных на выяснение роли в патогенезе этих заболеваний как известных защитных молекул — АМП, так и остающихся малоизученными ПБП. Можно предположить, что биологический эффект ПБП реализуется не при их прямом контакте с патогенами, а при взаимодействии с другими компонентами слюны — АМП и др. Именно такое взаимодействие, возможно, позволяет ПБП модулировать функциональную активность защитных факторов слюны. Значимость подобных белок-белковых взаимодействий можно предположить,

исходя из наличия в ПБП пролин-богатых участков, сходных с последовательностями, входящими в состав многих регуляторных белков, содержащих специфические обогащенные пролином мотивы, определяющие их биологическую активность. Исследование совместного действия ПБП и антимикробных пептидов слюны представляется важной задачей, учитывая, что концентрация ПБП в ротовой жидкости на порядок выше концентрации дефенсинов, кателицидина и других АМП, и выяснение возможности влияния ПБП на реализацию защитных свойств АМП и других эффекторных и регуляторных молекул представляет несомненный интерес. В заключение хочется подчеркнуть перспективность изучения межмолекулярного взаимодействия многообразных защитных факторов смешанной слюны, которое позволит выявить новые пути диагностики и терапии инфекционных заболеваний ротовой полости. В настоящее время накоплен существенный материал, позволяющий обоснованно рассматривать антимикробные пептиды и ПБП слюны в качестве потенциальных прогностических средств для выявления предрасположенности к заболеваниям ротовой полости различной этиологии, средств оценки эффективности терапии при тяжелых инфекционных процессах, развитии злокачественных новообразований, а также прототипов новых антимикробных препаратов.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена по теме государственного задания № 122020300189-6.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *М.С. Сухарева* — подбор литературы, обобщение, анализ и интерпретация литературных данных, написание рукописи; *О.В. Шамова* — анализ и интерпретация литературных данных, корректура рукописи.

## Additional information

**Funding source:** This work is performed according to the State assignments No. 122020300189-6.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution:** All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *M.S. Sukhareva*: selection the literature, summarizing, analysis and interpretation of literary data, writing the manuscript; *O.V. Shamova*: analysis and interpretation of literary data, correction the text of the manuscript.

## Список литературы

- Pfaffe T., Cooper-White J., Beyerlein P., et al. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications // *Clin Chem*. 2011. Vol. 57, N 5. P. 675–687. doi: 10.1373/clinchem.2010.153767
- Messana I., Inzitari R., Fanali C., et al. Facts and artifacts in proteomics of body fluids. What proteomics of saliva is telling us? // *J Sep Sci*. 2008. Vol. 31, N 11. P. 1948–1963. doi: 10.1002/jssc.200800100
- Bandhakavi S., Stone M.D., Onsongo G., et al. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva // *J Proteome Res*. 2009. Vol. 8, N 12. P. 5590–5600. doi: 10.1021/pr900675w
- Carpenter G.H. The secretion, components, and properties of saliva // *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013. Vol. 4. P. 267–276. doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700
- Вавилова Т.П., Янушев О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. Москва: БИНОМ, 2014. 312 с. EDN: HXNTHV
- Humphrey S.P., Williamson R.T. A review of saliva: normal composition, flow, and function // *J Prosthet Dent*. 2001. Vol. 85, N 2. P. 162–169. doi: 10.1067/jmpr.2001.113778
- Бутвиловский А.В., Барковский Е.В., Кармалькова И.С. Химические основы реминерализации и деминерализации эмали зубов // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2011. Т. 10, № 1. С. 138–144. EDN: NDXNHF
- Marsh P.D., Do T., Beighton D., Devine D.A. Influence of saliva on the oral microbiota // *Periodontol*. 2016. Vol. 70, N 1. P. 80–92. doi: 10.1111/prd.12098
- Колесов С.А., Федулова Э.Н., Лаврова А.Е. Особенности протеома и пептидома слюны человека // *Физиология человека*. 2016. Т. 42, № 4. С. 130–136. EDN: WFALFB doi: 10.7868/S0131164616040056
- Lynge Pedersen A.M., Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota // *J Dent*. 2019. Vol. 80 Suppl 1. P. S3–S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010
- Schenkels L.C., Veerman E.C., Nieuw Amerongen A.V. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids // *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995. Vol. 6, N 2. P. 161–175. doi: 10.1177/10454411950060020501
- Hardt M., Thomas L.R., Dixon S.E., et al. Toward defining the human parotid gland salivary proteome and peptidome: identification and characterization using 2D SDS-PAGE, ultrafiltration, HPLC, and mass spectrometry // *Biochemistry*. 2005. Vol. 44, N 8. P. 2885–2899. doi: 10.1021/bi048176r.s001
- Andrian E., Qi G., Wang J., et al. Role of surface proteins SspA and SspB of *Streptococcus gordonii* in innate immunity // *Microbiology (Reading)*. 2012. Vol. 158, N Pt 8. P. 2099–2106. doi: 10.1099/mic.0.058073-0
- Ambatipudi K.S., Lu B., Hagen F.K., et al. Quantitative analysis of age specific variation in the abundance of human female parotid salivary proteins // *J Proteome Res*. 2009. Vol. 8, N 11. P. 5093–5102. doi: 10.1021/pr900478h
- Cabras T., Pisano E., Montaldo C., et al. Significant modifications of the salivary proteome potentially associated with complications of Down syndrome revealed by top-down proteomics // *Mol Cell Proteomics*. 2013. Vol. 12, N 7. P. 1844–1852. doi: 10.1074/mcp.m112.026708
- Soares R.V., Lin T., Siqueira C.C., et al. Salivary micelles: identification of complexes containing MG2, slgA, lactoferrin, amylase, glycosylated proline-rich protein and lysozyme // *Arch Oral Biol*. 2004. Vol. 49, N 5. P. 337–343. doi: 10.1016/j.archoralbio.2003.11.007
- Боровской Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. Москва: Медицинская книга; Нижний Новгород: НГМА, 2001. 304 с.
- Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П. Микрофлора полости рта: норма и патология. Нижний Новгород: НГМА, 2004. 158 с.
- Шевченко Е.А., Потемина Т.Е., Куприянова Н.Б., и др. Изменение уровня лизоцима, IGA и SIGA в ротовой жидкости при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у разных возрастных групп женского пола // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 3. С. 133–133. EDN: WXJBGH
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патологическая физиология. В 3 т. Т. 2. Изд. 3-е, доп. и испр. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2007. 768 с.
- Флейшер Г.М. Индексная оценка гигиены полости рта и языка. Руководство для врачей. Москва: Издательские решения, 2019. 220 с.
- Васьковская Г.П. Эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. В кн.: Материалы научно-практической конференции: Проблемы современной дерматологии. Ставрополь, 2002. С. 208–210.
- Bahlmann L., Frentzen M., Schroeder J., Fimmers R. Comparison of two interdental cleaning aids: A randomized clinical trial // *Int J Dent Hyg*. 2018. Vol. 16, N 2. P. e46–e51. doi: 10.1111/idh.12298
- Barnes D.E. A global view of oral diseases: today and tomorrow // *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999. Vol. 27, N 1. P. 2–7. doi: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb01985.x
- Castagnola M., Inzitari R., Rossetti D.V., et al. A cascade of 24 histatins (histatin 3 fragments) in human saliva. Suggestions for a pre-secretory sequential cleavage pathway // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 40. P. 41436–41443. doi: 10.1074/jbc.m404322200
- Vitorino R., Lobo M.J., Duarte J.R., et al. The role of salivary peptides in dental caries // *Biomed Chromatogr*. 2005. Vol. 19, N 3. P. 214–222. doi: 10.1002/bmc.438
- Conti H.R., Baker O., Freeman A.F., et al. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome // *Mucosal Immunol*. 2011. Vol. 4, N 4. P. 448–455. doi: 10.1038/mi.2011.5
- White M.R., Helmerhorst E.J., Ligtenberg A., et al. Multiple components contribute to ability of saliva to inhibit influenza

- viruses // *Oral Microbiol Immunol.* 2009. Vol. 24, N 1. P. 18–24. doi: 10.1111/j.1399-302x.2008.00468.x
29. Oudhoff M.J., Blaauboer M.E., Nazmi K., et al. The role of salivary histatin and the human cathelicidin LL-37 in wound healing and innate immunity // *Biol Chem.* 2010. Vol. 391, N 5. P. 541–548. doi: 10.1515/bc.2010.057
  30. Phattarataratip E., Olson B., Broffitt B., et al. *Streptococcus mutans* strains recovered from caries-active or caries-free individuals differ in sensitivity to host antimicrobial peptides // *Mol Oral Microbiol.* 2011. Vol. 26, N 3. P. 187–199. doi: 10.1111/j.2041-1014.2011.00607.x
  31. Imatani T., Kato T., Minaguchi K., Okuda K. Histatin 5 inhibits inflammatory cytokine induction from human gingival fibroblasts by *Porphyromonas gingivalis* // *Oral Microbiol. Immunol.* 2000. Vol. 15. P. 378–382. doi: 10.1034/j.1399-302x.2000.150607.x
  32. Devine D.A., Cosseau C. Host defense peptides in the oral cavity // *Adv Appl Microbiol.* 2008. Vol. 63. P. 281–322. doi: 10.1016/s0065-2164(07)00008-1
  33. Dixon D.R., Jeffrey N.R., Dubey V.S., Leung K.P. Antimicrobial peptide inhibition of *Porphyromonas gingivalis* 381-induced hemagglutination is improved with a synthetic decapeptide // *Peptides.* 2009. Vol. 30, N 12. P. 2161–2167. doi: 10.1016/j.peptides.2009.07.027
  34. Gabay J.E., Scott R.W., Campanelli D., et al. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989. Vol. 86, N 14. P. 5610–5614. doi: 10.1073/pnas.86.14.10133-b
  35. Guaní-Guerra E., Santos-Mendoza T., Lugo-Reyes S.O., Terán L.M. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease // *Clin Immunol.* 2010. Vol. 135, N 1. P. 1–11. doi: 10.1016/j.clim.2009.12.004
  36. Dale B.A., Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity // *J Oral Pathol Med.* 2001. Vol. 30, N 6. P. 321–327. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.300601.x
  37. Semple F., MacPherson H., Webb S., et al. Human  $\beta$ -defensin 3 affects the activity of pro-inflammatory pathways associated with MyD88 and TRIF // *Eur J Immunol.* 2011. Vol. 41, N 11. P. 3291–3300. doi: 10.1002/eji.201141648
  38. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Gallo R.L. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva // *J Dent Res.* 2002. Vol. 81, N 12. P. 845–850. doi: 10.1177/154405910208101210
  39. Bang C., Schilhabel A., Weidenbach K., et al. Effects of antimicrobial peptides on methanogenic archaea // *Antimicrob Agents Chemother.* 2012. Vol. 56, N 8. P. 4123–4130. doi: 10.1128/aac.00661-12
  40. Overhage J., Campisano A., Bains M., et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation // *Infect Immun.* 2008. Vol. 76, N 9. P. 4176–4182. doi: 10.1128/iai.00318-08
  41. Rudney J.D., Smith Q.T. Relationships between levels of lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase, and secretory immunoglobulin A in stimulated parotid saliva // *Infect Immun.* 1985. Vol. 49, N 3. P. 469–475. doi: 10.1128/iai.49.3.469-475.1985
  42. Zaura E., Brandt B.W., Prodan A., et al. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults // *ISME J.* 2017. Vol. 11, N 5. P. 1218–1231. doi: 10.1038/ismej.2016.199
  43. Yeh C.K., Dodds M.W., Zuo P., Johnson D.A. A population-based study of salivary lysozyme concentrations and candidal counts // *Arch Oral Biol.* 1997. Vol. 42, N 1. P. 25–31. doi: 10.1016/s0003-9969(96)00104-5
  44. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system // *Virulence.* 2010. Vol. 1, N 5. P. 440–464. doi: 10.4161/viru.1.5.12983
  45. Zupin L., Robino A., Navarra C.O., et al. LTF and DEFB1 polymorphisms are associated with susceptibility toward chronic periodontitis development // *Oral Dis.* 2017. Vol. 23, N 7. P. 1001–1008. doi: 10.1111/odi.12689
  46. Boze H., Marlin T., Durand D., et al. Proline-rich salivary proteins have extended conformations // *Biophys J.* 2010. Vol. 99, N 2. P. 656–665. doi: 10.1016/j.bpj.2010.04.050
  47. Azen E.A. Genetics of salivary protein polymorphisms // *Crit Rev Oral Biol Med.* 1993. Vol. 4, N 3–4. P. 479–485. doi: 10.1177/10454411930040033201
  48. Chan M., Bennick A. Proteolytic processing of a human salivary proline-rich protein precursor by proprotein convertases // *Eur J Biochem.* 2001. Vol. 268, N 12. P. 3423–3431. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02241.x
  49. Chen F., Liang Y., Zeng Z., et al. Association of increased basic salivary proline-rich protein 1 levels in induced sputum with type 2-high asthma // *Immun Inflamm Dis.* 2022. Vol. 10, N 4. P. e602. doi: 10.1002/iid3.602
  50. Mehansho H., Butler L.G., Carlson D.M. Dietary tannins and salivary proline-rich proteins: interactions, induction, and defense mechanisms // *Annu Rev Nutr.* 1987. Vol. 7. P. 423–440. doi: 10.1146/annurev.nu.07.070187.002231
  51. Vitali A. Proline-rich peptides: multifunctional bioactive molecules as new potential therapeutic drugs // *Curr Protein Pept Sci.* 2015. Vol. 16, N 2. P. 147–162.
  52. Roy K., Chakrabarti O., Mukhopadhyay D. Interaction of Grb2 SH3 domain with UVRAG in an Alzheimer's disease-like scenario // *Biochem Cell Biol.* 2014. Vol. 92, N 3. P. 219–225. doi: 10.1139/bcb-2014-0001
  53. Niu Y., Shao Z., Wang H., et al. LASP1-S100A11 axis promotes colorectal cancer aggressiveness by modulating TGF $\beta$ /Smad signaling // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 26112. doi: 10.1038/srep26112
  54. Kim Y.R., Hwang J., Koh H.J., et al. The targeted delivery of the c-Src peptide complexed with schizophyllan to macrophages inhibits polymicrobial sepsis and ulcerative colitis in mice // *Biomaterials.* 2016. Vol. 89. P. 1–13. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.035
  55. Raj P.A., Marcus E., Edgerton M. Delineation of an active fragment and poly(L-proline) II conformation for candidacidal activity of bactenecin 5 // *Biochemistry.* 1996. Vol. 35, N 14. P. 4314–4325. doi: 10.1021/bi951681r
  56. Canon F., Paté F., Cheynier V., et al. Aggregation of the salivary proline-rich protein IB5 in the presence of the tannin EgCG // *Langmuir.* 2013. Vol. 29, N 6. P. 1926–1937. doi: 10.1021/la3041715
  57. Kauffman D., Wong R., Bennick A., Keller P. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: complete covalent structure of protein IB-9 and partial structure of protein IB-6, members of a polymorphic pair // *Biochemistry.* 1982. Vol. 21, N 25. P. 6558–6562. doi: 10.1021/bi00268a036
  58. Kauffman D., Hofmann T., Bennick A., Keller P. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: complete covalent structures of proteins IB-1 and IB-6 // *Biochemistry.* 1986. Vol. 25, N 9. P. 2387–2392. doi: 10.1021/bi00357a013
  59. Kauffman D.L., Bennick A., Blum M., Keller P.J. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: relationships

- of the covalent structures of ten proteins from a single individual // *Biochemistry*. 1991. Vol. 30, N 14. P. 3351–3356. doi: 10.1021/bi00228a001
60. Saitoh E., Isemura S., Sanada K. Complete amino acid sequence of a basic proline-rich peptide, P-F, from human parotid saliva // *J Biochem*. 1983. Vol. 93, N 3. P. 883–888. doi: 10.1093/jb/93.3.883
  61. Saitoh E., Isemura S., Sanada K. Further fractionation of basic proline-rich peptides from human parotid saliva and complete amino acid sequence of basic proline-rich peptide P-H // *J Biochem*. 1983. Vol. 94, N 6. P. 1991–1999. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a134553
  62. Helmerhorst E.J., Sun X., Salih E., Oppenheim F.G. Identification of Lys-Pro-Gln as a novel cleavage site specificity of saliva-associated proteases // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 29. P. 19957–19966. doi: 10.1074/jbc.m708282200
  63. Fábrián T.K., Hermann P., Beck A., et al. Salivary defense proteases: their network and role in innate and acquired oral immunity // *Int J Mol Sci*. 2012. Vol. 13, N 4. P. 4295–4320. doi: 10.3390/ijms13044295
  64. Righino B., Pirolli D., Radicioni G., et al. Structural studies and SH3 domain binding properties of a human antiviral salivary proline-rich peptide // *Biopolymers*. 2016. Vol. 106, N 5. P. 714–725. doi: 10.1002/bip.22889
  65. Артамонов А.Ю., Сухарева М.С., Копейкин П.М., и др. Эффекты пролин-богатых пептидов на функциональную активность лейкоцитов человека *in vitro* // *Российский иммунологический журнал*. 2019. Т. 13, № 2–2(22). С. 710–712. EDN: MADASJ doi: 10.31857/S102872210006763-4
  66. Shi J., Ross C.R., Leto T.L., Blecha F. PR-39, a proline-rich antibacterial peptide that inhibits phagocyte NADPH oxidase activity by binding to Src homology 3 domains of p47 phox // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, N 12. P. 6014–6018. doi: 10.1073/pnas.93.12.6014
  67. Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Clemans D.L., et al. Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession. Dental plaque revisited: oral biofilms in health and disease. Cardiff, United Kingdom: Boline, 1999. P. 171–186.
  68. Kolenbrander P.E., Andersen R.N., Moore L.V. Coaggregation of *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas flueggei*, *Selenomonas infelix*, *Selenomonas noxia*, and *Selenomonas sputigena* with strains from 11 genera of oral bacteria // *Infect Immun*. 1989. Vol. 57, N 10. P. 3194–3203. doi: 10.1128/iai.57.10.3194-3203.1989
  69. Arweiler N.B., Netuschil L. The oral microbiota // *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 902. P. 45–60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_4
  70. Marsh P.D., Lewis M.A., Williams D., Martin M.V. Oral microbiology e-book. Elsevier health sciences, 2009. 232 p.
  71. Kilian M., Chapple I.L., Hannig M., et al. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals // *Br Dent J*. 2016. Vol. 221, N 10. P. 657–666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865
  72. Bik E.M., Long C.D., Armitage G.C., et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals // *ISME J*. 2010. Vol. 4, N 8. P. 962–974. doi: 10.1038/ismej.2010.30
  73. Aas J.A., Paster B.J., Stokes L.N., et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity // *J Clin Microbiol*. 2005. Vol. 43, N 11. P. 5721–5732. doi: 10.1128/jcm.43.11.5721-5732.2005
  74. Gao L., Xu T., Huang G., et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body // *Protein Cell*. 2018. Vol. 9, N 5. P. 488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1
  75. Do T., Devine D., Marsh P.D. Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics // *Clin Cosmet Investig Dent*. 2013. Vol. 5. P. 11–19. doi: 10.2147/ccide.s31005
  76. Hesselmar B., Sjöberg F., Saalman R., et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development // *Pediatrics*. 2013. Vol. 131, N 6. P. e1829–e1837. doi: 10.1542/peds.2012-3345
  77. Han Y.W., Houcken W., Loos B.G., et al. Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer // *Adv Dent Res*. 2014. Vol. 26, N 1. P. 47–55. doi: 10.1177/0022034514528334
  78. Dye B., Thornton-Evans G., Li X., Iafolla T. Dental caries and tooth loss in adults in the United States, 2011–2012 // *NCHS Data Brief*. 2015. Vol. 197. P. 197.
  79. Petersen P.E., Leous P. The burden of oral disease and risks to oral health at global and regional levels // *Medicina stomatologică*. 2017. Vol. 42, N 1–2. P. 7–13.
  80. Gorr S.U., Abdolhosseini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease // *J Clin Periodontol*. 2011. Vol. 38 Suppl 11. P. 126–141. doi: 10.1111/j.1600-051x.2010.01664.x
  81. Corbella S., Veronesi P., Galimberti V., et al. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 4. P. e0195683. doi: 10.1371/journal.pone.0195683
  82. Paster B.J., Olsen I., Aas J.A., Dewhirst F.E. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites // *Periodontol 2000*. 2006. Vol. 42. P. 80–87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00174.x
  83. Socransky S.S., Haffajee A.D., Cugini M.A., et al. Microbial complexes in subgingival plaque // *J Clin Periodontol*. 1998. Vol. 25, N 2. P. 134–144. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
  84. Diaz P.I., Hoare A., Hong B.Y. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases // *J Calif Dent Assoc*. 2016. Vol. 44, N 7. P. 421–435.
  85. Pihlstrom B.L., Michalowicz B.S., Johnson N.W. Periodontal diseases // *Lancet*. 2005. Vol. 366, N 9499. P. 1809–1820. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67728-8
  86. Preshaw P.M., Seymour R.A., Heasman P.A. Current concepts in periodontal pathogenesis // *Dent Update*. 2004. Vol. 31, N 10. P. 570–578. doi: 10.12968/denu.2004.31.10.570
  87. Darveau R.P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis // *Nat Rev Microbiol*. 2010. Vol. 8, N 7. P. 481–490. doi: 10.1038/nrmicro2337
  88. Chen C., Fan X., Yu S., et al. Association between Periodontitis and Gene polymorphisms of hBD-1 and CD14: a meta-analysis // *Arch Oral Biol*. 2019. Vol. 104. P. 141–149. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.029
  89. Selwitz R.H., Ismail A.I., Pitts N.B. Dental caries // *Lancet*. 2007. Vol. 369, N 9555. P. 51–59. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60031-2
  90. Gao X., Jiang S., Koh D., Hsu C.Y. Salivary biomarkers for dental caries // *Periodontol 2000*. 2016. Vol. 70, N 1. P. 128–141. doi: 10.1111/prd.12100
  91. Colombo N.H., Ribas L.F., Pereira J.A., et al. Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries // *Arch Oral Biol*. 2016. Vol. 69. P. 40–46. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.009
  92. Davidopoulou S., Diza E., Menexes G., Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children // *Arch Oral Biol*. 2012. Vol. 57, N 7. P. 865–869. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.008
  93. Nishimura E., Eto A., Kato M., et al. Oral streptococci exhibit diverse susceptibility to human beta-defensin-2: antimicrobial effects of hBD-2 on oral streptococci // *Curr Microbiol*. 2004. Vol. 48, N 2. P. 85–87. doi: 10.1007/s00284-003-4108-3

94. da Silva B.R., de Freitas V.A., Nascimento-Neto L.G., et al. Antimicrobial peptide control of pathogenic microorganisms of the oral cavity: a review of the literature // *Peptides*. 2012. Vol. 36, N 2. P. 315–321. doi: 10.1016/j.peptides.2012.05.015
95. Stojković B., Igić M., Jevtović Stoimenov T., et al. Can salivary biomarkers be used as predictors of dental caries in young adolescents? // *Med Sci Monit*. 2020. Vol. 26. P. e923471. doi: 10.12659/msm.923471
96. Ng J.H., Iyer N.G., Tan M.H., Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study // *Head Neck*. 2017. Vol. 39, N 2. P. 297–304. doi: 10.1002/hed.24589
97. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin*. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492 Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020. Vol. 70, N 4. P. 313. doi: 10.3322/caac.21609
98. Hase K., Murakami M., Iimura M., et al. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori* // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125, N 6. P. 1613–1625. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.028
99. Frohm Nilsson M., Sandstedt B., Sørensen O., et al. The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6 // *Infect Immun*. 1999. Vol. 67, N 5. P. 2561–2566. doi: 10.1128/iai.67.5.2561-2566.1999
100. Chen X., Qi G., Qin M., et al. DNA methylation directly down-regulates human cathelicidin antimicrobial peptide gene (*CAMP*) promoter activity // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 17. P. 27943–27952. doi: 10.18632/oncotarget.15847
101. Vierthaler M., Rodrigues P.C., Sundquist E., et al. Fluctuating role of antimicrobial peptide hCAP18/LL-37 in oral tongue dysplasia and carcinoma // *Oncol Rep*. 2020. Vol. 44, N 1. P. 325–338. doi: 10.3892/or.2020.7609
102. Dale B.A., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease // *Curr Issues Mol Biol*. 2005. Vol. 7, N 2. P. 119–133. doi: 10.21775/cimb.007.119
103. Joly S., Maze C., McCray P.B. Jr., Guthmiller J.M. Human beta-defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms // *J Clin Microbiol*. 2004. Vol. 42, N 3. P. 1024–1029. doi: 10.1128/jcm.42.3.1024-1029.2004
104. Silva O.N., Porto W.F., Ribeiro S.M., et al. Host-defense peptides and their potential use as biomarkers in human diseases // *Drug Discov Today*. 2018. Vol. 23, N 9. P. 1666–1671. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.024
105. Prasad S.V., Fiedoruk K., Daniluk T., et al. Expression and function of host defense peptides at inflammation sites // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 21, N 1. P. 104. doi: 10.3390/ijms21010104
106. Dommisch H., Açıllı Y., Dunsche A., et al. Differential gene expression of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3) in inflammatory gingival diseases // *Oral Microbiol Immunol*. 2005. Vol. 20, N 3. P. 186–190. doi: 10.1111/j.1399-302x.2005.00211.x
107. Krisanaprakornkit S., Kimball J.R., Weinberg A., et al. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier // *Infect Immun*. 2000. Vol. 68, N 5. P. 2907–2915. doi: 10.1128/iai.68.5.2907-2915.2000
108. Wang P., Duan D., Zhou X., et al. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of periodontopathogens in subgingival plaque // *J Periodontol Res*. 2015. Vol. 50, N 1. P. 113–122. doi: 10.1111/jre.12187
109. Zhu M., Miao B., Zhu J., et al. Expression and antimicrobial character of cells transfected with human  $\beta$ -defensin-3 against periodontitis-associated microbiota in vitro // *Mol Med Rep*. 2017. Vol. 16, N 3. P. 2455–2460. doi: 10.3892/mmr.2017.6913
110. Li X., Duan D., Yang J., et al. The expression of human  $\beta$ -defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia // *Arch Oral Biol*. 2016. Vol. 66. P. 15–21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.01.012
111. Sidharthan S., Dharmarajan G., Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human  $\beta$  Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease: A correlative study // *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020. Vol. 10, N 4. P. 498–503. doi: 10.1016/j.jobocr.2020.07.021
112. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms // *Semin Cell Dev Biol*. 2019. Vol. 88. P. 163–172. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
113. Polesello V., Zupin L., Di Lenarda R., et al. Impact of DEFB1 gene regulatory polymorphisms on hBD-1 salivary concentration // *Arch Oral Biol*. 2015. Vol. 60, N 7. P. 1054–1058. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.009
114. Polesello V., Zupin L., Di Lenarda R., et al. DEFB1 polymorphisms and salivary hBD-1 concentration in Oral Lichen Planus patients and healthy subjects // *Arch Oral Biol*. 2017. Vol. 73. P. 161–165. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.008
115. Joly S., Compton L.M., Pujol C., et al. Loss of human beta-defensin 1, 2, and 3 expression in oral squamous cell carcinoma // *Oral Microbiol Immunol*. 2009. Vol. 24, N 5. P. 353–360. doi: 10.1111/j.1399-302x.2009.00512.x
116. Zupin L., Polesello V., Martinelli M., et al. Human  $\beta$ -defensin 1 in follicular fluid and semen: impact on fertility // *J Assist Reprod Genet*. 2019. Vol. 36, N 4. P. 787–797. doi: 10.1007/s10815-019-01409-w

## References

- Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P, et al. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem*. 2011;57(5):675–687. doi: 10.1373/clinchem.2010.153767
- Messana I, Inzitari R, Fanali C, et al. Facts and artifacts in proteomics of body fluids. What proteomics of saliva is telling us? *J Sep Sci*. 2008;31(11):1948–1963. doi: 10.1002/jssc.200800100
- Bandhakavi S, Stone MD, Onsong G, et al. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva. *J Proteome Res*. 2009;8(12):5590–5600. doi: 10.1021/pr900675w
- Carpenter GH. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2013;4:267–276. doi: 10.1146/annurev-food-030212-182700
- Vavilova TP, Yanushev OO, Ostrovskaya IG. *Saliva. Analytical Possibilities and Prospects*. Moscow: BINOM; 2014. 312 p. (In Russ.) EDN: HXNTHV
- Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85(2):162–169. doi: 10.1067/mp.2001.113778

7. Butvilovskii AV, Barkovskii EV, Karmal'kova IS. Chemical bases of remineralization and demineralization of tooth enamel. *Bulletin of the Vitebsk State Medical University*. 2011;10(1):138–144. (In Russ.) EDN: NDXNHF
8. Marsh PD, Do T, Bighton D, Devine DA. Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):80–92. doi: 10.1111/prd.12098
9. Kolesov SA, Fedulova EN, Lavrova AE. Characteristics of human saliva proteome and peptidome. *Human Physiology*. 2016;42(4):130–136. EDN: WVVSSJ doi: 10.1134/S0362119716040058
10. Lynge Pedersen AM, Belstrøm D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent*. 2019;80 Suppl 1:S3–S12. doi: 10.1016/j.jdent.2018.08.010
11. Schenkels LC, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Biochemical composition of human saliva in relation to other mucosal fluids. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1995;6(2):161–175. doi: 10.1177/10454411950060020501
12. Hardt M, Thomas LR, Dixon SE, et al. Toward defining the human parotid gland salivary proteome and peptidome: identification and characterization using 2D SDS-PAGE, ultrafiltration, HPLC, and mass spectrometry. *Biochemistry*. 2005;44(8):2885–2899. doi: 10.1021/bi048176r.s001
13. Andrian E, Qi G, Wang J, et al. Role of surface proteins SspA and SspB of *Streptococcus gordonii* in innate immunity. *Microbiology (Reading)*. 2012;158(Pt 8):2099–2106. doi: 10.1099/mic.0.058073-0
14. Ambatipudi KS, Lu B, Hagen FK, et al. Quantitative analysis of age specific variation in the abundance of human female parotid salivary proteins. *J Proteome Res*. 2009;8(11):5093–5102. doi: 10.1021/pr900478h
15. Cabras T, Pisano E, Montaldo C, et al. Significant modifications of the salivary proteome potentially associated with complications of Down syndrome revealed by top-down proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(7):1844–1852. doi: 10.1074/mcp.m112.026708
16. Soares RV, Lin T, Siqueira CC, et al. Salivary micelles: identification of complexes containing MG2, slgA, lactoferrin, amylase, glycosylated proline-rich protein and lysozyme. *Arch Oral Biol*. 2004;49(5):337–343. doi: 10.1016/j.archoralbio.2003.11.007
17. Borovskoi EV, Leont'ev VK. *Biology of the oral cavity*. Moscow: Meditsinskaya kniga; Nizhny Novgorod: NGMA; 2001. 304 p. (In Russ.)
18. Zelenova EG, Zaslavskaya MI, Salina EV, Rassanov SP. *Microflora of the oral cavity: norm and pathology*. Nizhny Novgorod: NGMA; 2004. 158 p. (In Russ.)
19. Shevchenko EA, Potemina TE, Kupriyanova NB, et al. Changes in the level of lysozyme, iga and siga in the oral liquid in the treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in different age groups of women. *Modern problems of science and education*. 2016;(3):133–133. EDN: WXJBG
20. Zaichik AS, Churilov LP. *Pathological physiology*. In 3 vol. Vol. 2. 3th ed. Saint Petersburg: ELBI-SpB; 2007. 768 p.
21. Fleisher GM. *Index assessment of oral and tongue hygiene. Guide for doctors*. Moscow: Izdatel'skie resheniya; 2019. 220 p. (In Russ.)
22. Vaskovskaya GP. Erosive and ulcerative form of red squamous lichen planus of the mucous membrane of the oral cavity and red lip border. In: *Proceedings of the scientific-practical conference: Problems of modern dermatology*. Stavropol; 2002. P. 208–210.
23. Bahlmann L, Frentzen M, Schroeder J, Fimmers R. Comparison of two interdental cleaning aids: A randomized clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(2):e46–e51. doi: 10.1111/idh.12298
24. Barmes DE. A global view of oral diseases: today and tomorrow. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999;27(1):2–7. doi: 10.1111/j.1600-0528.1999.tb01985.x
25. Castagnola M, Inzitari R, Rossetti DV, et al. A cascade of 24 histatins (histatin 3 fragments) in human saliva. Suggestions for a pre-secretory sequential cleavage pathway. *J Biol Chem*. 2004;279(40):41436–41443. doi: 10.1074/jbc.m404322200
26. Vitorino R, Lobo MJ, Duarte JR, et al. The role of salivary peptides in dental caries. *Biomed Chromatogr*. 2005;19(3):214–222. doi: 10.1002/bmc.438
27. Conti HR, Baker O, Freeman AF, et al. New mechanism of oral immunity to mucosal candidiasis in hyper-IgE syndrome. *Mucosal Immunol*. 2011;4(4):448–455. doi: 10.1038/mi.2011.5
28. White MR, Helmerhorst EJ, Ligtenberg A, et al. Multiple components contribute to ability of saliva to inhibit influenza viruses. *Oral Microbiol Immunol*. 2009;24(1):18–24. doi: 10.1111/j.1399-302x.2008.00468.x
29. Oudhoff MJ, Blaauboer ME, Nazmi K, et al. The role of salivary histatin and the human cathelicidin LL-37 in wound healing and innate immunity. *Biol Chem*. 2010;391(5):541–548. doi: 10.1515/bc.2010.057
30. Phattarataratip E, Olson B, Broffitt B, et al. *Streptococcus mutans* strains recovered from caries-active or caries-free individuals differ in sensitivity to host antimicrobial peptides. *Mol Oral Microbiol*. 2011;26(3):187–199. doi: 10.1111/j.2041-1014.2011.00607.x
31. Imatani T, Kato T, Minaguchi K, Okuda K. Histatin 5 inhibits inflammatory cytokine induction from human gingival fibroblasts by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol*. 2000;15:378–382. doi: 10.1034/j.1399-302x.2000.150607.x
32. Devine DA, Cosseau C. Host defense peptides in the oral cavity. *Adv Appl Microbiol*. 2008;63:281–322. doi: 10.1016/s0065-2164(07)00008-1
33. Dixon DR, Jeffrey NR, Dubey VS, Leung KP. Antimicrobial peptide inhibition of *Porphyromonas gingivalis* 381-induced hemagglutination is improved with a synthetic decapeptide. *Peptides*. 2009;30(12):2161–2167. doi: 10.1016/j.peptides.2009.07.027
34. Gabay JE, Scott RW, Campanelli D, et al. Antibiotic proteins of human polymorphonuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(14):5610–5614. doi: 10.1073/pnas.86.24.10133-b
35. Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol*. 2010;135(1):1–11. doi: 10.1016/j.clim.2009.12.004
36. Dale BA, Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(6):321–327. doi: 10.1034/j.1600-0714.2001.300601.x
37. Semple F, MacPherson H, Webb S, et al. Human  $\beta$ -defensin 3 affects the activity of pro-inflammatory pathways associated with MyD88 and TRIF. *Eur J Immunol*. 2011;41(11):3291–3300. doi: 10.1002/eji.201141648
38. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Gallo RL. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J Dent Res*. 2002;81(12):845–850. doi: 10.1177/154405910208101210
39. Bang C, Schilhabel A, Weidenbach K, et al. Effects of antimicrobial peptides on methanogenic archaea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(8):4123–4130. doi: 10.1128/aac.00661-12

40. Overhage J, Campisano A, Bains M, et al. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun*. 2008;76(9):4176–4182. doi: 10.1128/iai.00318-08
41. Rudney JD, Smith QT. Relationships between levels of lysozyme, lactoferrin, salivary peroxidase, and secretory immunoglobulin A in stimulated parotid saliva. *Infect Immun*. 1985;49(3):469–475. doi: 10.1128/iai.49.3.469-475.1985
42. Zaura E, Brandt BW, Prodan A, et al. On the ecosystemic network of saliva in healthy young adults. *ISME J*. 2017;11(5):1218–1231. doi: 10.1038/ismej.2016.199
43. Yeh CK, Dodds MW, Zuo P, Johnson DA. A population-based study of salivary lysozyme concentrations and candidal counts. *Arch Oral Biol*. 1997;42(1):25–31. doi: 10.1016/s0003-9969(96)00104-5
44. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence*. 2010;1(5):440–464. doi: 10.4161/viru.1.5.12983
45. Zupin L, Robino A, Navarra CO, et al. LTF and DEFB1 polymorphisms are associated with susceptibility toward chronic periodontitis development. *Oral Dis*. 2017;23(7):1001–1008. doi: 10.1111/odi.12689
46. Boze H, Marlin T, Durand D, et al. Proline-rich salivary proteins have extended conformations. *Biophys J*. 2010;99(2):656–665. doi: 10.1016/j.bpj.2010.04.050
47. Azen EA. Genetics of salivary protein polymorphisms. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1993;4(3–4):479–485. doi: 10.1177/104544411930040033201
48. Chan M, Bennick A. Proteolytic processing of a human salivary proline-rich protein precursor by proprotein convertases. *Eur J Biochem*. 2001;268(12):3423–3431. doi: 10.1046/j.1432-1327.2001.02241.x
49. Chen F, Liang Y, Zeng Z, et al. Association of increased basic salivary proline-rich protein 1 levels in induced sputum with type 2-high asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(4):e602. doi: 10.1002/iid3.602
50. Mehansho H, Butler LG, Carlson DM. Dietary tannins and salivary proline-rich proteins: interactions, induction, and defense mechanisms. *Annu Rev Nutr*. 1987;7:423–440. doi: 10.1146/annurev.nu.07.070187.002231
51. Vitali A. Proline-rich peptides: multifunctional bioactive molecules as new potential therapeutic drugs. *Curr Protein Pept Sci*. 2015;16(2):147–162.
52. Roy K, Chakrabarti O, Mukhopadhyay D. Interaction of Grb2 SH3 domain with UVRAG in an Alzheimer's disease-like scenario. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(3):219–225. doi: 10.1139/bcb-2014-0001
53. Niu Y, Shao Z, Wang H, et al. LASP1-S100A11 axis promotes colorectal cancer aggressiveness by modulating TGF $\beta$ /Smad signaling. *Sci Rep*. 2016;6:26112. doi: 10.1038/srep26112
54. Kim YR, Hwang J, Koh HJ, et al. The targeted delivery of the c-Src peptide complexed with schizophyllan to macrophages inhibits polymicrobial sepsis and ulcerative colitis in mice. *Biomaterials*. 2016;89:1–13. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.02.035
55. Raj PA, Marcus E, Edgerton M. Delineation of an active fragment and poly(L-proline) II conformation for candidacidal activity of bactenecin 5. *Biochemistry*. 1996;35(14):4314–4325. doi: 10.1021/bi951681r
56. Canon F, Paté F, Cheynier V, et al. Aggregation of the salivary proline-rich protein IB5 in the presence of the tannin EgCG. *Langmuir*. 2013;29(6):1926–1937. doi: 10.1021/la3041715
57. Kauffman D, Wong R, Bennick A, Keller P. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: complete covalent structure of protein IB-9 and partial structure of protein IB-6, members of a polymorphic pair. *Biochemistry*. 1982;21(25):6558–6562. doi: 10.1021/bi00268a036
58. Kauffman D, Hofmann T, Bennick A, Keller P. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: complete covalent structures of proteins IB-1 and IB-6. *Biochemistry*. 1986;25(9):2387–2392. doi: 10.1021/bi00357a013
59. Kauffman DL, Bennick A, Blum M, Keller PJ. Basic proline-rich proteins from human parotid saliva: relationships of the covalent structures of ten proteins from a single individual. *Biochemistry*. 1991;30(14):3351–3356. doi: 10.1021/bi00228a001
60. Saitoh E, Isemura S, Sanada K. Complete amino acid sequence of a basic proline-rich peptide, P-F, from human parotid saliva. *J Biochem*. 1983;93(3):883–888. doi: 10.1093/jb/93.3.883
61. Saitoh E, Isemura S, Sanada K. Further fractionation of basic proline-rich peptides from human parotid saliva and complete amino acid sequence of basic proline-rich peptide P-H. *J Biochem*. 1983;94(6):1991–1999. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a134553
62. Helmerhorst EJ, Sun X, Salih E, Oppenheim FG. Identification of Lys-Pro-Gln as a novel cleavage site specificity of saliva-associated proteases. *J Biol Chem*. 2008;283(29):19957–19966. doi: 10.1074/jbc.m708282200
63. Fábíán TK, Hermann P, Beck A, et al. Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int J Mol Sci*. 2012;13(4):4295–4320. doi: 10.3390/ijms13044295
64. Righino B, Pirolli D, Radicioni G, et al. Structural studies and SH3 domain binding properties of a human antiviral salivary proline-rich peptide. *Biopolymers*. 2016;106(5):714–725. doi: 10.1002/bip.22889
65. Artamonov AY, Sukhareva MS, Kopeikin PM, et al. Effects of proline-rich peptides on the functional activity of human leukocytes in vitro. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(2–2(22)):710–712. EDN: MADASJ doi: 10.31857/S102872210006763-4
66. Shi J, Ross CR, Leto TL, Blecha F. PR-39, a proline-rich antibacterial peptide that inhibits phagocyte NADPH oxidase activity by binding to Src homology 3 domains of p47 phox. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(12):6014–6018. doi: 10.1073/pnas.93.12.6014
67. Kolenbrander PE, Andersen RN, Clemans DL, et al. *Potential role of functionally similar coaggregation mediators in bacterial succession. Dental plaque revisited: oral biofilms in health and disease*. Cardiff, United Kingdom: Bioline; 1999. P. 171–186.
68. Kolenbrander PE, Andersen RN, Moore LV. Coaggregation of *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas flueggei*, *Selenomonas infelix*, *Selenomonas noxia*, and *Selenomonas sputigena* with strains from 11 genera of oral bacteria. *Infect Immun*. 1989;57(10):3194–3203. doi: 10.1128/iai.57.10.3194-3203.1989
69. Arweiler NB, Netuschil L. The oral microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:45–60. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4\_4
70. Marsh PD, Lewis MA, Williams D, Martin MV. *Oral microbiology e-book*. Elsevier health sciences; 2009. 232 p.
71. Kilian M, Chapple IL, Hannig M, et al. The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *Br Dent J*. 2016;221(10):657–666. doi: 10.1038/sj.bdj.2016.865
72. Bik EM, Long CD, Armitage GC, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals. *ISME J*. 2010;4(8):962–974. doi: 10.1038/ismej.2010.30
73. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721–5732. doi: 10.1128/jcm.43.11.5721-5732.2005

74. Gao L, Xu T, Huang G, et al. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. 2018;9(5):488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1
75. Do T, Devine D, Marsh PD. Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics. *Clin Cosmet Invest Dent*. 2013;5:11–19. doi: 10.2147/ccide.s31005
76. Hesselmar B, Sjöberg F, Saalman R, et al. Pacifier cleaning practices and risk of allergy development. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1829–e1837. doi: 10.1542/peds.2012-3345
77. Han YW, Houcken W, Loos BG, et al. Periodontal disease, atherosclerosis, adverse pregnancy outcomes, and head-and-neck cancer. *Adv Dent Res*. 2014;26(1):47–55. doi: 10.1177/0022034514528334
78. Dye B, Thornton-Evans G, Li X, Iafolla T. Dental caries and tooth loss in adults in the United States, 2011–2012. *NCHS Data Brief*. 2015;(197):197.
79. Petersen PE, Leous P. The burden of oral disease and risks to oral health at global and regional levels. *Medicina stomatologică*. 2017;42(1–2):7–13.
80. Gorr SU, Abdolhosseini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2011;38 Suppl 11:126–141. doi: 10.1111/j.1600-051x.2010.01664.x
81. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, et al. Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195683. doi: 10.1371/journal.pone.0195683
82. Paster BJ, Olsen I, Aas JA, Dewhirst FE. The breadth of bacterial diversity in the human periodontal pocket and other oral sites. *Periodontol 2000*. 2006;42:80–87. doi: 10.1111/j.1600-0757.2006.00174.x
83. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–144. doi: 10.1111/j.1600-051x.1998.tb02419.x
84. Diaz PI, Hoare A, Hong BY. Subgingival microbiome shifts and community dynamics in periodontal diseases. *J Calif Dent Assoc*. 2016;44(7):421–435.
85. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005;366(9499):1809–1820. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67728-8
86. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update*. 2004;31(10):570–578. doi: 10.12968/denu.2004.31.10.570
87. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(7):481–490. doi: 10.1038/nrmicro2337
88. Chen C, Fan X, Yu S, et al. Association between Periodontitis and Gene polymorphisms of hBD-1 and CD14: a meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2019;104:141–149. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.029
89. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet*. 2007;369(9555):51–59. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60031-2
90. Gao X, Jiang S, Koh D, Hsu CY. Salivary biomarkers for dental caries. *Periodontol 2000*. 2016;70(1):128–141. doi: 10.1111/prd.12100
91. Colombo NH, Ribas LF, Pereira JA, et al. Antimicrobial peptides in saliva of children with severe early childhood caries. *Arch Oral Biol*. 2016;69:40–46. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.05.009
92. Davidopoulou S, Diza E, Menexes G, Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in children. *Arch Oral Biol*. 2012;57(7):865–869. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.008
93. Nishimura E, Eto A, Kato M, et al. Oral streptococci exhibit diverse susceptibility to human beta-defensin-2: antimicrobial effects of hBD-2 on oral streptococci. *Curr Microbiol*. 2004;48(2):85–87. doi: 10.1007/s00284-003-4108-3
94. da Silva BR, de Freitas VA, Nascimento-Neto LG, et al. Antimicrobial peptide control of pathogenic microorganisms of the oral cavity: a review of the literature. *Peptides*. 2012;36(2):315–321. doi: 10.1016/j.peptides.2012.05.015
95. Stojković B, Igić M, Jevtović Stoimenov T, et al. Can salivary biomarkers be used as predictors of dental caries in young adolescents? *Med Sci Monit*. 2020;26:e923471. doi: 10.12659/msm.923471
96. Ng JH, Iyer NG, Tan MH, Edgren G. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study. *Head Neck*. 2017;39(2):297–304. doi: 10.1002/hed.24589
97. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492 Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020;70(4):313. doi: 10.3322/caac.21609
98. Hase K, Murakami M, Iimura M, et al. Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1613–1625. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.028
99. Frohm Nilsson M, Sandstedt B, Sørensen O, et al. The human cationic antimicrobial protein (hCAP18), a peptide antibiotic, is widely expressed in human squamous epithelia and colocalizes with interleukin-6. *Infect Immun*. 1999;67(5):2561–2566. doi: 10.1128/iai.67.5.2561-2566.1999
100. Chen X, Qi G, Qin M, et al. DNA methylation directly down-regulates human cathelicidin antimicrobial peptide gene (CAMP) promoter activity. *Oncotarget*. 2017;8(17):27943–27952. doi: 10.18632/oncotarget.15847
101. Vierthaler M, Rodrigues PC, Sundquist E, et al. Fluctuating role of antimicrobial peptide hCAP18/LL-37 in oral tongue dysplasia and carcinoma. *Oncol Rep*. 2020;44(1):325–338. doi: 10.3892/or.2020.7609
102. Dale BA, Fredericks LP. Antimicrobial peptides in the oral environment: expression and function in health and disease. *Curr Issues Mol Biol*. 2005;7(2):119–133. doi: 10.21775/cimb.007.119
103. Joly S, Maze C, McCray PB Jr, Guthmiller JM. Human beta-defensins 2 and 3 demonstrate strain-selective activity against oral microorganisms. *J Clin Microbiol*. 2004;42(3):1024–1029. doi: 10.1128/jcm.42.3.1024-1029.2004
104. Silva ON, Porto WF, Ribeiro SM, et al. Host-defense peptides and their potential use as biomarkers in human diseases. *Drug Discov Today*. 2018;23(9):1666–1671. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.024
105. Prasad SV, Fiedoruk K, Daniluk T, et al. Expression and function of host defense peptides at inflammation sites. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):104. doi: 10.3390/ijms21010104
106. Dommisch H, Açil Y, Dunsche A, et al. Differential gene expression of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3) in inflammatory gingival diseases. *Oral Microbiol Immunol*. 2005;20(3):186–190. doi: 10.1111/j.1399-302x.2005.00211.x
107. Krisanaprakornkit S, Kimball JR, Weinberg A, et al. Inducible expression of human beta-defensin 2 by *Fusobacterium nucleatum* in oral epithelial cells: multiple signaling pathways and role of commensal bacteria in innate immunity and the epithelial barrier. *Infect Immun*. 2000;68(5):2907–2915. doi: 10.1128/iai.68.5.2907-2915.2000
108. Wang P, Duan D, Zhou X, et al. Relationship between expression of human gingival beta-defensins and levels of peri-

- odontopathogens in subgingival plaque. *J Periodontol Res.* 2015;50(1):113–122. doi: 10.1111/jre.12187
109. Zhu M, Miao B, Zhu J, et al. Expression and antimicrobial character of cells transfected with human  $\beta$ -defensin-3 against periodontitis-associated microbiota *in vitro*. *Mol Med Rep.* 2017;16(3):2455–2460. doi: 10.3892/mmr.2017.6913
110. Li X, Duan D, Yang J, et al. The expression of human  $\beta$ -defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia. *Arch Oral Biol.* 2016;66:15–21. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.01.012
111. Sidharthan S, Dharmarajan G, Kulloli A. Gingival crevicular fluid levels of Interleukin-22 (IL-22) and human  $\beta$  Defensin-2 (hBD-2) in periodontal health and disease: A correlative study. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):498–503. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.07.021
112. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;88:163–172. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
113. Polesello V, Zupin L, Di Lenarda R, et al. Impact of DEFB1 gene regulatory polymorphisms on hBD-1 salivary concentration. *Arch Oral Biol.* 2015;60(7):1054–1058. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.03.009
114. Polesello V, Zupin L, Di Lenarda R, et al. DEFB1 polymorphisms and salivary hBD-1 concentration in Oral Lichen Planus patients and healthy subjects. *Arch Oral Biol.* 2017;73:161–165. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.008
115. Joly S, Compton LM, Pujol C, et al. Loss of human beta-defensin 1, 2, and 3 expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(5):353–360. doi: 10.1111/j.1399-302x.2009.00512.x
116. Zupin L, Polesello V, Martinelli M, et al. Human  $\beta$ -defensin 1 in follicular fluid and semen: impact on fertility. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(4):787–797. doi: 10.1007/s10815-019-01409-w

### Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia*

Сухарева Мария Сергеевна —  
 младший научный сотрудник.  
 ORCID: 0000-0002-5351-7199;  
 eLibrary SPIN: 5269-4578;  
 e-mail: masha.suxareva@yandex.ru

Шамова Ольга Валерьевна — д-р биол. наук,  
 чл.-корр. РАН, заведующая отделом.  
 ORCID: 0000-0002-5168-2801;  
 eLibrary SPIN: 2913-4726;  
 e-mail: oshamova@yandex.ru

Maria S. Sukhareva,  
 Junior Research Associate.  
 ORCID: 0000-0002-5351-7199;  
 eLibrary SPIN: 5269-4578;  
 e-mail: masha.suxareva@yandex.ru

Olga V. Shamova, Dr. Sci. (Biology),  
 Corresponding Member of RAS, Head of the Department.  
 ORCID: 0000-0002-5168-2801;  
 eLibrary SPIN: 2913-4726;  
 e-mail: oshamova@yandex.ru

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

Шамова Ольга Валерьевна / Olga V. Shamova  
 Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12  
 Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia  
 E-mail: oshamova@yandex.ru