

ОЦЕНКА АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕПТИДОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ ПРИ ПОДГОТОВКЕ К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Назаров З.З.¹, Шомуродов К.Э.², Хаджиметов А.А.³

¹ самостоятельный соискатель кафедры хирургической стоматологии и дентальной имплантологии, Ташкентский государственный стоматологический институт.

² DSc, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Ташкентский государственный стоматологический институт, <https://orcid.org/0000-0002-9834-4965>

³ профессор кафедры медицинской и биологической химии, Ташкентский государственный стоматологический институт.

АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования явилась оценка антимикробной активности пептидов ротовой жидкости у пациентов с гиперурикемией при подготовке к дентальной имплантации. Обследовано 48 пациентов с гиперурикемией и с частичной вторичной адентией. В ротовой жидкости оценивали количество антимикробного пептида – кателицидина LL-37, альфа-дефензина 1-3. Выявлено, снижение секреции α-дефензина 1-3 и антимикробного пептида – кателицидина LL37 в ротовой жидкости, которая коррелирует с уровнем мочевой кислоты в крови.

Ключевые слова: ротовая жидкость, гиперурикемия, дентальная имплантация, частичная вторичная адентия.

Для цитирования:

Назаров З.З., Шомуродов К.Э., Хаджиметов А.А. Оценка антимикробной активности пептидов ротовой жидкости у больных с гиперурикемией при подготовке к дентальной имплантации. *Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия*. 2023;2(1):56–61. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1.022>

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ORAL FLUID PEPTIDES IN PATIENTS WITH HYPERURICEMIA IN PREPARATION FOR DENTAL IMPLANTATION

Nazarov Z.Z.¹, Shomurodov K.E.², Khadzhimetov A.A.³

¹ Independent applicant of the Department of Surgical Dentistry and Dental Implantology, Tashkent State Dental Institute.

² DSc, Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Tashkent State Dental Institute, <https://orcid.org/0000-0002-9834-4965>

³ Professor of the Department of Medical and Biological Chemistry, Tashkent State Dental Institute.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the antimicrobial activity of oral fluid peptides in patients with hyperuricemia in preparation for dental implantation. 48 patients with hyperuricemia and partial secondary adentia were examined. The amount of antimicrobial peptide – cathelicidin LL-37, alpha-defensin 1-3 - was evaluated in the oral fluid. A decrease in the secretion of α-defensin 1-3 and antimicrobial peptide – cathelicidin LL37 in the oral fluid, which correlates with the level of uric acid in the blood, was revealed.

Key words: oral fluid, hyperuricemia, dental implantation, partial secondary adentia.

For citation:

Nazarov Z.Z., Shomurodov K.E., Khadzhimetov A.A. Evaluation of antimicrobial activity of oral fluid peptides in patients with hyperuricemia in preparation for dental implantation. *Integrative dentistry and maxillofacial surgery*. 2023;2(1):56–61. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2023.2.1.022>

ВВЕДЕНИЕ

Смешанная слюна играет важную роль как для физико-химической, так и для иммунной защиты слизистой полости рта путем непосредственной антимикробной активности и агглютинации микроорганизмов. При этом, белки слюны имеют многофункциональный характер для защиты слизистой ротовой полости, а также мягких и твердых тканей ротовой полости. Среди защитных факторов ротовой полости особое место занимают антимикробные пептиды (АМП). Это небольшие молекулы, содержащие от 12 до 50 аминокислотных остатков, способные убивать клетки микроорганизмов. Большинство известных в настоящее время АМП обладают широким спектром антимикробной активности, действуя против грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, а также дрожжей и некоторых вирусов. Кроме того, получены убедительные доказательства, что ряд АМП обладает антиканцерогенной активностью, а также является иммуномодуляторами. Белки смешанной слюны обеспечивают антимикробную защиту, путем связывания бактерии и лизируя микробные стенки. Они также могут отвечать за противогрибковые и противовирусные свойства слюны. В настоящее время стало ясно, что в ротовой полости АМП не только уничтожают патогенные микроорганизмы, но и участвуют в поддержании нормальной микрофлоры.

В настоящее время полости рта обнаружены следующие виды АМП: а- и р-дефензины, гистатины, аденомедуллин и кателицидины человека, источниками которых являются слизистая оболочка ротовой полости, слюнные железы и нейтрофилы. Выделяемые слизистой оболочкой р-дефензины, кателицидин, аденомедуллин, а также антимикробный белок кальпротектин дополняют защитную функцию антимикробных факторов слюнных желез, лизоцима, иммуноглобулинов и гистатинов. В последнее время доказано, что дефензины в слюне появляются из эпителиальных клеток полости рта. В связи с этим закономерным является исследование в ротовой жидкости белков-медиаторов воспаления-дефензина, в качестве информативных показателей, отражающих состояние слизистой оболочки полости рта при молекулярно-деструктивных

поражениях зубочелюстной системы.

Как известно, неудовлетворительное состояние полости рта, связанное с неадекватным ортопедическим лечением, вызывая чувство неловкости и дискомфорта, в свою очередь способно снизить социальную активность человека. поэтому медико-социальные аспекты имплантологической стоматологической помощи и комплексное обоснование тактики ортопедического лечения при различных соматических заболеваниях по-прежнему остаются актуальными. В связи с этим особую значимость приобретают задачи выбора адекватных и эффективных способов имплантационного лечения окклюзионных дефектов у соматических больных.

Несмотря на актуальность проблемы, существующие методы устранения окклюзионных дефектов с применением дентальных имплантатов во многом не адаптированы для соматических больных.

ЦЕЛЬ

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка антимикробной активности пептидов ротовой жидкости у пациентов с гиперурикемией при подготовке к дентальной имплантации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Клинико-лабораторные исследования были проведены у 48 пациентов гиперурикемией и с частичной вторичной адентией с (отсутствием 1-2-х зубов, длительность существования дефекта зубных рядов до 1 года), до дентальной имплантации. Средний возраст исследуемых составил $(58,13 \pm 1,95)$ лет. Мужчин было 29 (60,4%), женщин – 19 (39,6%). Больные были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня урикемии. В 1-ю вошли пациенты с нормоурикемией (НУ) ($n=20$), во 2-ю с бессимптомной гиперурикемией (БГУ) ($n=28$). Группу контроля составили 12 практически здоровых нормотензивных пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с больными основной группы. Границы норм мочево-й кислоты устанавливались исходя из рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по диагностике и лечению подагры (2006). Верхняя граница нормы мочево-й кислоты для мужчин составляла 420 мкмоль/л,

для женщин – 360 мкмоль/л. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, сахарным диабетом, активными воспалительными процессами, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью высокого функционального класса (III-IV по NYHA), подагрой, заболеваниями почек, печени, крови и злоупотребляющие алкоголем. Для всех участников исследования являлось обязательным ознакомление и подписание информированного согласия, одобренного в локальном этическом комитете Минздрава РУз. Следует обратить внимание, что все включенные в группы пациенты были обследованы урологом.

Проводилось стандартное клиническое стоматологическое обследование: оценка жалоб пациентов, анамнеза заболевания и жизни, объективный статус, оценка пародонтологических индексов. У всех пациентов оценивали уровень индивидуальной гигиены и состояние тканей пародонта. Гигиеническое состояние полости рта определяли методом Грина-Вермиллиона (OHI-S) (Simplified Oral Hygiene Index). Проводили измерение глубины пародонтального кармана (ПК) и потери зубодесневого прикрепления (ПЗП). Кровоточивость десен оценивали с помощью индекса кровоточивости десен по H.R. Muhleman. Подвижность зубов определяли по шкале Miller (в модификации T.J. Fleszar). Для выявления развившихся форм патологии пародонта использовали пародонтальный индекс (PI, Rüssel, 1956); степень рецессии десны по классификации P.D. Miller (1985).

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные обследования. Содержание мочевой кислоты в крови определяли биохимическим методом используя оборудование и реактивы фирмы «HUMAN». Забор ротовой жидкости проводили натошак с 8 до 9 часов и осуществляли путем сплёвывания в стеклянную, стерильную пробирку в течение 5 минут, без предварительной её стимуляции. Объем ротовой жидкости составлял в среднем 7 мл. Затем образцы очищали центрифугированием при 10000 × g в течение 5 мин от клеток, замораживали и хранили при температуре -30 °C. В день анализа образцы оттаивали и дополнительно очищали от муцина путем

центрифугирования при 3000 × g в течение 5 мин. В ротовой жидкости оценивали количество антимикробного пептида – кателицина LL-37, альфа-дефензина 1-3, методом иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов фирмы «ООО БиоХимМак» Россия. Статистическая обработка материала проводилась с применением стандартных пакетов программ (Statistica 6.0, Excel 2003). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от параметров распределения использовали критерии Стьюдента или критерий Манна-Уитни. Для всех анализов различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Необходимо отметить, что пациенты всех трёх групп были сопоставимы между собой по гендерным показателям и возрасту. Как видно из полученных данных, у больных с более высокими уровнями мочевой кислоты в крови, на наш взгляд, обусловлено функциональным состоянием почек, в которых происходит реабсорбция до 95% профильтровавшейся мочевой кислоты. Не исключено наличие у обследуемых пациентов оксидативного стресса, так как, мочевая кислота является антиоксидантом и с ней связано до 60% антиоксидантной активности крови.

В последнее время доказано, что α-дефензины обладают уникальным спектром антимикробной активности, в частности они высокоэффективны против *Porphyromonas gingivalis*, вызывающих поражение тканей пародонта. Также, α-дефензины обладают выраженной антивирусной активностью, относительно вирусы герпеса, гриппа, гепатита С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-1, цитомегаловирусы, папилломавирусы, аденовирусы. Они присутствуют в эпителии десны, языка, слюнных желез и слизистой оболочке. В современной литературе сообщается о том, что дефензины непосредственно влияют на адгезию микроорганизмов к тканям пародонта и слизистой оболочки рта, а значит, и на развитие пародонтита, и заболеваний слизистой оболочки рта.

Как видно из представленных результатов исследований, содержание α-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у пациентов основной

группы и у здоровых лиц, представленной в таблице 1 указывает на пониженную секрецию α -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости основной группы, особенно у пациентов с БГУ, относительно показателей группы сравнения.

Выявленный фактический материал свидетельствует об инактивации в-дефензинов, что может привести к увеличению микробной колонизации и повышает риск вирусных и бактериальных инфекций в ротовой полости.

Таблица 1

Показатели содержания мочевой кислоты в крови и антимикробных пептидов в ротовой жидкости у обследуемых пациентов ИР.

Показатели	Основная группа		Группа сравнения n=12
	Больные с НУ n=20	Больные с БГУ n=28	
Мочевая кислота в крови, мкмоль/л	289,13±11,05	474,50±14,62*	243,25±10,27
Кателицидин LL-37 (нг/мл)	42,17±4,69	30,26±2,81*	48,17±3,72
Альфа-дефензины 1-3 (нг/мл)	845,23±17,28	657,24±13,86*	984,31±16,71*

Примечания: * - достоверность различий $P < 0,05$

Антимикробный пептид LL37 обладает антибактериальными свойствами и в основном экспрессируется в гранулах нейтрофилов и клетках эпителия. Но при этом может повышаться в биологических средах, в частности в крови, при стрессе, повреждениях клеток, способствуя ранозаживлению и репарации. Характеристики содержания кателицидина LL37 в ротовой жидкости у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1. Снижение кателицидина Kb37 в ротовой жидкости у пациентов с БГУ, можно объяснить следующим обстоятельством. Как известно, кателицидин LL37 синтезируется в повышенных количествах при различных повреждениях слизистой оболочки полости рта, что способствует её более быстрому заживлению. В наших исследованиях в ротовой жидкости, вместо выраженного прироста антимикробного пептида, отмечено снижение его концентрации у больных БГУ. Выявленный фактический материал требует дополнительных исследований для объяснения полученных результатов исследований у больных с БГУ.

Таким образом, несмотря на то что, антимикробные пептиды, являясь компонентом врожденного иммунитета, выполняют функ-

цию естественной защиты организма от широкого спектра микробов во многих органах и системах человека, их разнонаправленные изменения у больных с БГУ, несомненно, вызывает интерес в изучение патогенетических механизмов их роли в реализации противомикробной защиты при БГУ. Кроме того, на наш взгляд, изучения антимикробных пептидов ротовой жидкости является тот факт, что пептиды производимые в ответ на бактериальную инвазию ротовой полости, могут быть выявлены и использованы в качестве биомаркеров при ранней диагностике заболевания и его профилактике.

Выводы

1. Больные БГУ характеризуются наличием нарушений функционального состояния почек, которое проявляется увеличением в крови содержания мочевой кислоты.

2. У больных БГУ отмечено нарушение функциональной активности защитной системы слизистой ротовой полости рта обусловленной снижением секреции α -дефензина 1-3 и антимикробного пептида – кателицидина LL37 в ротовой жидкости, которая коррелирует с уровнем мочевой кислоты в крови.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ И МАТЕРИАЛОВ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в настоящую опубликованную статью.

ВКЛАД ОТДЕЛЬНЫХ АВТОРОВ

Все авторы внесли свой вклад в подготовку исследования и толкование его результатов, а также в подготовку последующих редакций. Все авторы прочитали и одобрили итоговый вариант рукописи.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Были соблюдены все применимые международные, национальные и/или институциональные руководящие принципы по уходу за животными и их использованию.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ

Не применимо.

ПРИМЕЧАНИЕ ИЗДАТЕЛЯ

Журнал *"Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия"* сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий по опубликованным картам и указаниям институциональной принадлежности.

Статья получена 22.12.2022 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCES OF FUNDING

The authors state that there is no external funding for the study.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

All data generated or analysed during this study are included in this published article.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the design and interpretation of the study and to further drafts. All authors read and approved the final manuscript.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

All applicable international, national, and/or institutional guidelines for the care and use of animals were followed.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

PUBLISHER'S NOTE

Journal of *"Integrative dentistry and maxillofacial surgery"* remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Article received on 22.12.2022

Accepted for publication on 25.01.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абдуллаев Ш. Ю., Шомуродов К. Э. Динамика белков острой фазы воспаления при одонтогенной флегмоне челюстно-лицевой области // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2010. – №. 3-4. – С. 106-109.
2. Азимов М.И., Шомуродов К.Э., Шаяева Р.Г., Мирхусанова Р.С. Проблемы ранней диагностики острых воспалительных заболеваний периапикальных тканей и их последствия // Журнал "Медицина и инновации". – 2022. – №2. – С.211-220.
3. Алёшина Г.М., Шамова О.В., Перекрест С.В. и др. Эндотоксин-нейтрализующее действие антимикробных пептидов // Цитокины и воспаление. – 2013. – №1 – С. 72-77.
4. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская О.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.
5. Казеко Л.А. Возможности диагностики заболеваний периодонта с использованием противомикробных пептидов слюны и десневой жидкости // Современная стоматология. – 2016. – №1. – С.11-16.
6. Рахматуллаева О. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных вирусным гепатитом перед удалением зуба // in Library. – 2020. – Т. 20. – №. 4. – С. 429-432.
7. Шукпаров А.Б., Шомуродов К.Э., Мирхусанова Р.С. Морфометрия биоптатов костной ткани после НКР с применением различным остеопластических материалов. Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия. 2022;1(2):22–27. <https://doi.org/10.57231/j.idmfs.2022.1.2.003>
8. Alexandre L. Pereira, Gilson C. Franco, Sheila C. Cortelli. Influence of Periodontal Status and Periodontopathogens on Levels of Oral Human

- P-defensin-2 in Saliva // Journal of Periodontology. – 2013. – V.84. – №1. – P.1445-1453.
9. Derradjia A., Alanazi H., Park H.J., Djeribi R., Semlali A., Rouabhia M. a-tocopherol decreases interleukin-1p and -6 and increases human p-defensin-1 and -2 secretion in human gingival fibroblasts stimulated with Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide // J Periodontal Res. 2016. Jun. Vol. 51. N 3. P. 295-303.
 10. Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. International Journal of Peptides. 2014;2014:1-13.doi: 10.1155/2014/370297.
 11. Henrik Dommisch S0ren Jepsen. Diverse Functions of Defensins and Other Antimicrobial Peptides in Periodontal Tissues //Journal of Periodontology. -2015.- V.69. - №1. -P.96-110.
 12. Khadjimetov A.A., Rizaev J.A., Akramova Sh.A., Khaidarov A.M., Nazarov Z.Z. The role of vascular endothelium in the development of peri-implantitis in patients with periodontitis with combined pathology of the cardiovascular system.//Journal of Research in Health science. – Islamic Republic of Iran. – 2020. – Vol.5-6. – P.53-65.
 13. Li L.,Bian T.,Lyu J.,Cui D.,Lei L.,Yan F.Human p-defensin-3 alleviates the progression of atherosclerosis accelerated by Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide // Int Immunopharmacol. 2016, Sep. Vol. 38. P. 204-213.
 14. Li X., Duan D., Yang J., Wang P., Han B., Zhao L., Jepsen S., Dommisch H., Winter J., Xu Y. The expression of human p-defensins (hBD-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4) in gingival epithelia // Arch Oral Biol. 2016. Jun. Vol. 66. P. 15—21.
 15. Marie-Laure Jourdain, Frederic Velard. Cationic Antimicrobial Peptides and Periodontal Physiopathology: A Systematic Review // Journal of Periodontal Research. -2019. - V.54. - №6. - P.589-600.
 16. Martin Malmsten. Antimicrobial peptides// Upsala Journal of Medical Sciences. -2015.-V.119.-№2. -P.199-204.
 17. Rakhmatullaeva, O. U., Shomurodov, K. E., Hadjimetov, A. A., Sadiqova, X. K., & Nazarov, Z. Z. (2021). The Position of the Cytokine Profile and Cytolysis Enzymes in Patients with Viral Hepatitis before Tooth Extraction. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 6558-6567.
 18. S. Li G. Schmalz J. Schmidt F. Krause R. Haak D. Ziebolz Antimicrobial Peptides as a Possible Interlink Between Periodontal Diseases and Its Risk Factors: A Systematic Review//Journal of Periodontal Research. – 2018. – V.53. – №2. – P.145-155.
 19. Shukparov A. B., Shomurodov K. E., Mirkhusanova R. S. Microcirculation of the mucosa of the alveolar ridge during the preliminary soft tissues expansion and guided bone regeneration (clinical trial) //European journal of modern medicine and practice. – 2022. – T. 2. – №. 9. – C. 64-72.
 20. Xiaojing Xia Likun Cheng Shouping Zhang Lei Wang Jianhe Hu. The Role of Natural Antimicrobial Peptides During Infection and Chronic Inflammation // Journal Antonie van Leeuwenhoek. – 2018. – V.111. – №1. – P.5-26.