

В. А. ПРОХОДНАЯ¹, С. О. СУРМЕНЕВА¹, Е. Х. ЧИБИЧЯН¹,
Я. В. БОЛОЦКИХ¹, А. А. ОВСЯННИКОВА²

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ЗАЩИТНЫХ ФАКТОРОВ И ОСТЕОТРОПНЫХ МЕДИАТОРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМ ПАРОДОНТА

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д.29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

АННОТАЦИЯ

Цель. Изучить изменения антимикробных и остеотропных медиаторов ротовой жидкости в течение беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) легкой и средней степени тяжести с учетом фактора стероидной регуляции кортизолом.

Материалы и методы. Среди 62 беременных (возраст от 18 до 35 лет) в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных заболеваний пародонта формировали основную группу (n=31), страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольную группу (n=31) с отсутствием заболевания. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) исследовали ротовую жидкость в сходном объеме. В ротовой жидкости с помощью твердофазного иммуноферментного метода определяли количество кателицидина LL-37, остеопротегерина и кортизола. Лабораторные исследования проводили в I (8-12 нед.), II (13-27 нед.) и III (28-40 нед.) триместр беременности.

Результаты. У беременных женщин контрольной группы в ротовой жидкости при последовательном повышении концентрации кортизола наблюдалось снижение содержания кателицидина LL-37 в 1-ом триместре с последующим ростом во 2-ом и 3-ем триместрах антимикробного потенциала биологической среды ротовой полости, повышение концентрации остеопротегерина, сдерживающего активность остеорезорбции в альвеолярной кости. У беременных женщин при ХГП легкой и средней степени тяжести выраженное возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости сопровождалось в первые два триместра повышенным содержанием кателицидина LL-37 и активацией антимикробных врожденных механизмов резистентности к патогенным бактериям с последующим снижением антимикробного фактора к 3-ему триместру гестационного периода, последовательным снижением содержания остеопротегерина в смешанной слюне.

Заключение. Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, остеотропными медиаторами в отличие от женщин, не страдающих стоматологической патологией во время гестационного периода.

Ключевые слова: беременность, ротовая жидкость, кортизол, кателицидин, остеопротегерин, хронический генерализованный пародонтит

Для цитирования: Проходная В.А., Сурменева С.О., Чибичян Е.Х., Болоцких Я.В., Овсянникова А.А. Особенности стероидной регуляции врожденных защитных факторов и остеотропных медиаторов ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(1): 117-122. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-117-122

For citation: Prohodnaja V.A., Surmeneva S.O., Chibichjan E.H., Bolockikh Y.V., Ovsyannikova A.A. Features of steroid regulation of congenital protective factors and osteotropic mediators of oral fluid in pregnant women with inflammatory periodontal diseases *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(1): 117-122. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-117-122

V. A. PROHODNAJA¹, S. O. SURMENEVA¹, E. H. CHIBICHJAN¹, Y. V. BOLOCKIKH¹,
A. A. OVSYANNIKOVA²

FEATURES OF STEROID REGULATION OF CONGENITAL PROTECTIVE FACTORS AND OSTEOTROPIC
MEDIATORS OF ORAL FLUID IN PREGNANT WOMEN WITH INFLAMMATORY PERIODONTAL
DISEASES

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Rostov State Medical University of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Nakhichevan str., 29, Rostov-on-Don, Russia, 344022.

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

ABSTRACT

Aim. To study changes in antimicrobial and osteotropic oral fluid mediators during pregnancy in women with chronic generalized periodontitis (CGP) of mild and moderate severity, taking into account the factor of steroid regulation by cortisol.

Materials and methods. Among the 62 pregnant women (age 18 to 35 years), depending on the presence or absence of inflammatory periodontal diseases, the main group (n=31) with moderate and moderate CGP and control group (n=31) with no disease were formed. In addition, 32 healthy non-pregnant women (age 18 to 30 years) examined the oral fluid in the same diagnostic volume. In the oral liquid, the amount of catelicidin LL-37, osteoprotegerin and cortisol was determined using a solid-phase immunoassay method. Laboratory studies were conducted in I (8-12 weeks), II (13-27 weeks) and III (28-40 weeks) trimester of pregnancy.

Results. In pregnant women with a physiologically pregnant pregnancy and in the absence of dental diseases in the oral fluid with a consequent increase in the concentration of cortisol, there was a decrease in the content of catelicidin LL-37 1 trimester followed by an increase in the 2nd and 3rd trimesters of the antimicrobial potential of the oral biological environment, an increase in the concentration of osteoprotegerin that inhibits the activity of osteoresorption in the alveolar bone. In pregnant women with CGP of mild and moderate severity, a marked increase in the concentration of cortisol in the oral fluid was accompanied in the first two terms by an increased content of cathelicidin LL-37 and activation of antimicrobial congenital mechanisms of resistance to pathogenic bacteria, followed by a decrease in the antimicrobial factor to the third trimester of the gestation period, a consistent decrease in the content of osteoprotegerin in mixed saliva.

Conclusion. The presence of CGP of mild and moderate severity in pregnant women leads to a dissociation of the connection between cortisol mixed saliva and immune defense factors, osteotropic mediators in contrast to women who do not suffer from dental pathology during the gestational period.

Keywords: pregnancy, oral fluid, cortisol, catelicidin, osteoprotegerin, chronic generalized periodontitis

Введение

Высокая частота и выраженная клиническая манифестация воспалительных заболеваний пародонта у женщин во время беременности представляют собой социальную проблему, поскольку осложняют физиологическое состояние всего организма и ведут к ослаблению иммунной защиты ротовой полости. При контакте с антигенными внешними раздражителями у беременных ввиду сочетанных изменений эндокринно-иммунных механизмов формирование мукозо-ассоциированного защитного ответа в ротовой полости может протекать с отличительными особенностями [1]. Вследствие этого исследование индуцированных беременностью изменений защитных факторов ротовой жидкости, носящее неинвазивный характер, может способствовать выявлению диагностически значимых особенностей врожденного иммунитета при воспалительных заболеваниях пародонта в гестационный период.

Ротовая жидкость человека играет важную роль в защите ротовой полости от патогенных микроорганизмов. Она формирует защитную пленку на поверхности зубов, имеет за счет, в основном,

пептидных и белковых факторов собственную антимикробную активность, способствует агглютинации микробов, создает необходимые физико-химические условия для эффективного протекания иммунных реакций. При стабильной и достаточной саливации происходит связывание мягких и твердых тканей в полости рта в единое целое, поддерживаются необходимые гомеостатические механизмы ротовой полости, происходит удаление микробов и продуктов их жизнедеятельности как механически, так и за счет различных врожденных и адаптивных антимикробных факторов [2, 3]. Физиологическая значимость смешанной слюны и саливации приводит к активному ее использованию как субстрата при лабораторном исследовании биологических жидкостей для оценки интенсивности протекания стоматологических заболеваний.

При развитии и прогрессивном течении патологических процессов в полости рта в ротовой жидкости повышается уровень белков-реактантов острой фазы воспаления [4]. При беременности за счет изменения активности парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нерв-

ной системы реакционная способность смешанной слюны изменяется за счет объема и состава ротовой жидкости. Имеются сведения о влиянии стероидных гормонов на уровень белков острой фазы воспаления [5]. В гестационный период содержание глюкокортикостероидов в крови последовательно повышается [5], что может сказаться и на их концентрации в смешанной слюне, изменить секрецию антимикробных пептидов в ротовой полости. Кроме того, к колебаниям стероидных гормонов в крови чувствительны медиаторы, регулирующие процессы остеорезорбции при формировании пародонтальных карманов [6, 7]. На современном этапе не исследованы взаимоотношения между активностью антимикробной защиты ротовой полости, уровнем концентрации остеотропных медиаторов с учетом стероидного гормонального статуса в динамике гестационного периода. Таким образом, сформировалась потребность в изучении особенностей регуляции содержания противовоспалительных и остеотропных медиаторов в ротовой жидкости по ходу беременности на фоне воспалительных заболеваний пародонта.

Цель исследования: явилось изучить изменения антимикробных и остеотропных медиаторов ротовой жидкости в течение беременности у женщин с хроническим генерализованным пародонтизом (ХГП) легкой и средней степени тяжести с учетом фактора стероидной регуляции кортизолом.

Материалы и методы

Среди 62 беременных (возраст от 18 до 35 лет) в зависимости от наличия или отсутствия воспалительных заболеваний пародонта формировали основную группу (n=31), страдающих ХГП легкой и средней степени тяжести и контрольную группу (n=31) с отсутствием заболевания. Кроме того, у 32 здоровых небеременных женщин (возраст от 18 до 30 лет) исследовали ротовую жидкость в сходном объеме.

Возраст пациенток колебался от 18 до 35 лет, в среднем составив в основной группе 29,4±1,2 лет и в контрольной группе – 27,1±1,3 лет. Число первобеременных в основной и контрольной группах

было 54,8% (n=17) и 45,2% (n=14), а повторнобеременных – 45,2% (n=14) и 54,8% (n=17), соответственно.

ХГП легкой и средней степени тяжести диагностировали с учетом Международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10.

В основной группе в 1-ом триместре легкая степень тяжести ХГП встречалась в 61,3% (n=19), средняя в 38,7% (n=12), во 2-ом триместре – в 45,2% (n=14) и 54,8% (n=17), а в 3-ем триместре в 35,5% (n=11) и 64,5% (n=20), соответственно.

У женщин для обследования ротовую жидкость собирали натощак, утром с 9 до 11 часов, когда наблюдается максимальная интенсивность слюноотделения, в течение 5 минут путём сплёвывания в стерильную стеклянную пробирку. Предварительная стимуляция секреции слюны отсутствовала. Необходимый объем ротовой жидкости составлял 20 мл и более. Далее в течение 15 минут содержимое пробирки центрифугировали (8000 об/мин) и отделяли супернатант как надосадочную жидкость. Переливали супернатант в пластиковые пробирки с последующим хранением при температуре – 30°C. С помощью твердофазного иммуноферментного метода в ротовой жидкости пациенток определяли концентрацию кателицидина LL-37 наборами Hycult Biotech human LL-37 ELISA (Нидерланды), кортизола наборами Salivary Cortisol ELISA Kit SLV-2930 (DRG International Inc.) и остеопротегерина наборами Osteoprotegerin Biomedica (Австрия). Количественную оценку содержания веществ в жидкости осуществляли на фотометре Multilabel Counter 1420 Victor (Финляндия). Лабораторные исследования проводили в 1-й (8-12 нед.), 2-й (13-27 нед.) и 3-й (28-40 нед.) триместр беременности.

Статистический анализ полученных результатов проводили при использовании программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение

Содержание антимикробного пептида кателицидина LL-37 в ротовой жидкости в группах обследуемых представлено в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Содержание кателицидина LL-37 (мкг/мл) в ротовой жидкости в группах обследуемых (M±m)

The content of cathelicidin LL-37 (µg/ml) in oral fluid in groups of subjects (M±m)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1 триместр)	13-27 нед. (2 триместр)	28-40 нед. (3 триместр)
Основная группа, n=31	38,6±3,2*°	65,3±3,8*°	21,4±1,1*°
Контрольная группа, n=31	20,4±1,2*	23,4±1,5	27,4±1,9
Здоровые доноры, n=32	25,1±1,6		

Примечание: * – статистически значимые отличия при p<0,05 по сравнению со здоровыми донорами, ° – по сравнению с контрольной группой/

Антимикробные пептиды в настоящее время выступают маркерами активации воспалительного процесса любой этиологии [8]. Кателицидины, как представители антимикробных пептидов, проявляют выраженную противомикробную активность, включая грамотрицательных и грамположительных бактерий, грибов, некоторых вирусов. Кателицидины, выступая фактором хемотаксиса, привлекают в очаг воспаления нейтрофилы, моноциты, тучные клетки, регулируют экспрессию провоспалительных цитокинов, участвуют в нейтрализации продуктов жизнедеятельности микробов – эндотоксинов [8, 9]. Так, кателицин LL-37 оказывает прямое воздействие и способствует снижению выработки провоспалительного фактора некроза опухоли- α [10].

У беременных женщин контрольной группы по сравнению со здоровыми донорами в 1-ом триместре беременности наблюдалось статистически значимое снижение содержания кателицина LL-37 в ротовой жидкости на 18,7% ($p < 0,05$). Затем во 2-ом и 3-ем триместрах содержание данного антимикробного пептида не отличалось ($p > 0,05$) от уровня у здоровых доноров. Следовательно, депрессия изучаемого антимикробного фактора врожденной иммунной защиты ротовой полости в первом триместре беременности была характерна и при отсутствии стоматологических болезней.

Повышение содержания кателицина LL-37 в ротовой жидкости у беременных пациенток с ХГП легкой и средней степени тяжести в 1-й и 2-й триместры беременности можно рассматривать как активацию врожденного антимикробного фактора, направленную на ограничение патогенного потенциала этиологически значимых микробных возбудителей. У пациенток основной группы содержание кателицина LL-37 в ротовой жидкости по сравнению со здоровыми беременными женщинами было выше в 1-й триместр на 89,2% ($p < 0,001$), а во 2-й триместр в 2,8 раза ($p < 0,001$). Однако, в 3-й триместр беременности содержание кателицина LL-37 в ротовой жидкости у беременных пациенток основной группы снижалось до $21,4 \pm 1,1$ мкг/мл и было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) аналогичного показателя здоровых беременных женщин в 3-ем триместре беременности ($27,4 \pm 1,9$

мкг/мл), а также по отношению к здоровым волонтерам ($25,1 \pm 1,6$ мкг/мл). Итак, если у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и без стоматологической патологии в динамике гестационного периода содержание кателицина LL-37 в ротовой жидкости повышалось, то при ХГП легкой и средней степени тяжести наблюдалась иная картина. Ко 2-ому триместру беременности содержание кателицина LL-37 в слюне в основной группе повышалось, а к 3-ему триместру прогрессивно снижалось, являясь признаком иммунодефицита.

Таким образом, у беременных женщин с ХГП средней степени тяжести в 3-ем триместре беременности антимикробный потенциал кателицина LL-37 в ротовой полости снижался. Этот факт является обоснованием для поиска маркеров индукции антимикробных пептидов с целью сдерживания воспалительных изменений в пародонте и основанием для активизации профессиональных гигиенических мероприятий в ротовой полости при беременности.

В течение беременности к синтезу кортизола надпочечниками присоединяется его секреция за счет фетоплацентарного комплекса. Усиление выделения кортизола является физиологичным для беременности ввиду обеспечения более высоких метаболических потребностей организма беременной и растущего плода [11]. Содержание кортизола в ротовой жидкости в группах обследуемых представлено в таблице 2.

В смешенной слюне у здоровых доноров концентрация кортизола составила $3,36 \pm 0,39$ нмоль/л. По сравнению со здоровыми донорами в контрольной группе имело место выраженное повышение уровня кортизола ротовой жидкости в 3-ем триместре, что, очевидно, явилось следствием повышения при беременности гормона в крови. В основной группе концентрация кортизола в смешанной слюне в I, II, III триместры беременности была достоверно выше по сравнению с контрольной группой и здоровыми донорами (табл. 2).

Следовательно, в основной группе у пациенток уровень кортизола в ротовой жидкости значительно повышался. Физиологическая значимость кортизола определяется ограничением воспаления

Таблица 2 / Table 2

Содержание кортизола (нмоль/л) в ротовой жидкости в группах обследуемых ($M \pm m$)

The content of cortisol (nmol/L) in the oral fluid in the groups of subjects ($M \pm m$)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1-й триместр)	13-27 нед. (2-й триместр)	28-40 нед. (3-й триместр)
Основная группа, n=31	$7,85 \pm 0,46^{* \circ}$	$10,24 \pm 0,72^{* \circ}$	$21,25 \pm 1,48^{* \circ}$
Контрольная группа, n=31	$5,5 \pm 0,34$	$4,88 \pm 0,33$	$11,18 \pm 0,96$
Здоровые доноры, n=32	$3,36 \pm 0,39$	–	–

Примечание: * – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, \circ – по сравнению с контрольной группой.

**Содержание остеопротегерина (пг/мл) в ротовой жидкости
в группах обследуемых (M±m)**

The content of osteoprotegerin (pg/ml) in oral fluid in groups of subjects (M±m)

Группа	Этап гестационного периода		
	8-12 нед. (1-й триместр)	13-27 нед. (2-й триместр)	28-40 нед. (3-й триместр)
Основная группа, n=31	93,5±1,1*	90,6±1,4°	72,1±1,9*°
Контрольная группа, n=31	91,3±1,6	101,5±1,8*	115,6±1,4*°
Здоровые доноры, n=32	85,4±1,7	–	–

Примечание: * – статистически значимые отличия при $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами, ° – по сравнению с контрольной группой.

за счет стабилизирующего влияния на мембраны лизосом, ограничения проницаемости стенки капилляров, миграции лейкоцитов, фагоцитоза поврежденных клеток. Усиленная секреция кортизола способствует снижению числа Т-лимфоцитов и уровня антител в очаге воспаления, снижается интенсивность тканевого реагирования на воспалительный процесс [10]. В связи с этим, при воспалительных заболеваниях пародонта возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости имеет физиологическое значение.

Физиологическое и патофизиологическое ремоделирование костной ткани является следствием двух скоординированных процессов – синтеза остеобластами костного матрикса и его одновременной резорбции остеокластами. Остеопротегерин, также известный как остеокласт-ингибирующий фактор или остеокласт-связывающий фактор, ограничивает активацию и дифференциацию остеокластов и поэтому имеет большое значение в процессе регуляции резорбции костной ткани. Остеопротегерин вырабатывают остеокласты, который затем связывает RANK-лиганд (рецептор активации и дифференцировки остеокластов) и, тем самым, предотвращает активацию остеокластов, тормозит остеокластогенезис [12].

В течение беременности в контрольной группе содержание остеопротегерина в ротовой жидкости было достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми донорами (85,4±1,7 пг/мл) во 2 (101,5±1,8 пг/мл) и 3 (115,6±1,4 пг/мл) триместрах, соответственно, на 18,9% и 35,4% (табл. 3).

В динамике гестационного периода остеопротегерин ротовой жидкости статистически значимо повышался к 3-ему триместру по сравнению с 1-ым триместром на 26,6%. Следовательно, при отсутствии соматической и стоматологической патологии усиление секреции остеопротегерина в полости рта можно расценивать как компенсаторный механизм, ограничивающий остерезорбцию альвеолярных отростков и эмали зубов. В основной группе концентрация остеопротегерина ротовой жидкости снижалась ($p < 0,05$) от 1-ого к 3-ему триместру беременности, что свидетельствовало о высокой активности остеокластов и активизации

процессов остерезорбции в ротовой полости.

В контрольной группе корреляционный анализ зависимости между уровнями кортизола и кателицидина LL37 в ротовой жидкости при беременности позволил выявить прямую достоверную связь ($R=0,57$ при $p < 0,05$). Также в контрольной группе зависимость между кортизолом и остеопротегерином ротовой жидкости была прямой и тесной (коэффициент корреляции 0,68 при $p < 0,05$). В основной группе наличие ХГП легкой и средней степени тяжести внесло разобщающее влияние на связь между кортизолом смешанной слюны и иммунным фактором защиты, а также остеотропным медиатором. Сила связи между кортизолом и кателицидином LL37 в ротовой жидкости в основной группе была слабой и недостоверной (коэффициент корреляции 0,19 при $p > 0,05$), а между кортизолом и остеопротегерином обратной и статистически значимой (коэффициент корреляции $-0,57$ при $p < 0,05$).

Таким образом, регулирующее влияние кортизола, направленное на активацию врожденного антимикробного иммунитета и медиаторов, сдерживающих активность остерезорбции, в полной мере реализуется в 3-ем триместре физиологически протекающей беременности без стоматологической патологии. Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести при беременности приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, а также формированию обратной зависимости между стероидами ротовой жидкости и остеотропными медиаторами, сдерживающими остерезорбцию.

Заключение

У беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и при отсутствии стоматологических заболеваний в ротовой жидкости при последовательном повышении концентрации кортизола наблюдается снижение содержания кателицидина LL-37 в 1-ом триместре с последующим ростом во 2-й и 3-й триместры антимикробного потенциала биологической среды ротовой полости, повышение концентрации остеопротегерина, сдерживающего активность остерезорбции в альвеолярной кости.

У беременных женщин при ХГП легкой и средней степени тяжести выраженное возрастание концентрации кортизола в ротовой жидкости сопровождается в первые два триместра повышенным содержанием кателицидина LL-37 и активацией антимикробных врожденных механизмов резистентности к патогенным бактериям с последующим снижением антимикробного фактора к 3-ему триместру гестационного периода, последовательным снижением содержания остеопротегерина в смешанной слюне.

Наличие ХГП легкой и средней степени тяжести у беременных женщин приводит к разобщению связи между кортизолом смешанной слюны и иммунными факторами защиты, остеотропными медиаторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нефедова Д.Д., Линде В.А., Левкович М.А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2013; 4: 16-21. [Nefedova D.D., Linde V.A., Levkovich M.A. Immunological aspects of pregnancy (literature review). *Meditsinsky messenger of the South of Russia*. 2013; 4: 16-21. (In Russ., English abstract)].

2. Акопова В.А., Быков И.М., Лапина Н.В., Скорикова Л.А., Быкова Н.И. Влияние состояния локальной системы неспецифической защиты ротовой жидкости на клинические показатели пародонта. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 1(150): 12-16. [Akopova V.A., Bykov I.M., Lapina N.V., Skorikova L.A., Bykova N.I. Influence of the state of the local system of non-specific protection of the oral fluid on the clinical parameters of periodontal disease. *Kuban scientific medical bulletin*. 2015; 1(150): 12-16. (In Russ., English abstract)].

3. Быков И.М., Лапина Н.В., Гайворонская Т.В., Старченко Т.П., Старченко В.И. Изменение показателей неспецифической защиты в ротовой жидкости при сахарном диабете 2-го типа и ишемической болезни сердца у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Российский стоматологический журнал*. 2014; 3: 27-29. [Bykov I.M., Lapina N.V., Gayvoron-skaya T.V., Starchenko T.P., Starchenko V.I. Change in the indices of nonspecific protection in the oral fluid for diabetes mellitus type 2 and coronary heart disease in patients with chronic generalized parodontal dysfunction. *Russian Dental Journal*. 2014; 3: 27-29. (In Russ., English abstract)].

4. Бутюгин И.А., Долгушин И.И., Ронь Г.И. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 5: 34-38. [Butyugin I.A., Dolgushin I.I., Ron G.I. Clinico-immunological characteristics of patients with chronic generalized periodontitis. *The Urals Medical Journal*. 2014; 5: 34-38. (In Russ.,

English abstract)].

5. Довжикова И.В. Кортизол при беременности (обзор литературы). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. 2010; 6(75),1: 231-233. [Dovzhikova I.V. Cortisol in pregnancy (review of literature). *Bulletin VSSC of the RAMS*. 2010; 6(75),1: 231-233. (In Russ., English abstract)].

6. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. *Гены и клетки*. 2014; 4: 50-52. [Aganov D.S., Tyrenko V.V., Tsygan E.N., Toporkov M.M., Bologov S.G. The role of the RANKL / RANK / OPG cytokine system in regulating the mineral metabolism of bone tissue. *Genes and cells*. 2014; 4: 50-52. (In Russ., English abstract)].

7. Гринин В.М., Вавилова Т.П., Пашкова Г.С. Исследование растворимого остеокластактивирующего фактора и остеопротегерина в смешанной слюне пациентов с пародонтитом. *Российский стоматологический журнал*. 2010; 2: 11-14. [Grinin V.M., Vavilova T.P., Pashkova G.S. Study of the dissolving osteoclastactivating factor and osteoprotegerin in mixed saliva patients with periodontitis. *The Russian Dental Journal*. 2010; 2: 11-14. (In Russ., English abstract)].

8. Окороченков С.А., Желтухина Г.А., Небольсин В.Е. Антимикробные пептиды: механизмы действия и перспективы практического применения. *Биомедицинская химия*. 2012; 2: 131-143. [Okorochenkov S.A., Zheltukhina G.A., Nebolsin V.E. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and perspectives of practical application. *Biomedical chemistry*. 2012; 2: 131-143. (In Russ., English abstract)].

9. Yount N.Y., Yeaman M.R. Immunoconsilium: perspectives in antimicrobial. Peptide mechanisms of action and resistance. *Protein and peptide letters*. 2005; 12: 49-67.

10. Dale B.V., Fredericks L.P. Antimicrobial peptides in oral environment: expression and function in Health and disease. *Curr. issues. mol. biol.* 2005; 2(7): 119-133.

11. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал*. 2006; 5(3): 2-9. [Tatarchuk T.F. Stress and reproductive function of women. *International Endocrine and Logic Journal*. 2006; 5(3): 2-9. (In Russ., English abstract)].

12. Горбунова И.Л., Маршалок О.И. Особенности структурно-метаболических нарушений процессов костного ремоделирования при хроническом генерализованном пародонтите. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 3(117): 44-48. [Gorbunova I.L., Marshalok O.I. Features of structural and metabolic disturbances of bone remodeling processes in chronic generalized periodontitis. *The Urals Medical Journal*. 2014; 3(117): 44-48. (In Russ., English abstract)].

Поступила / Received 12.12.2017

Принята в печать / Accepted 29.01.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Проходная Виктория Александровна; тел.: +7 (988) 555-74-44; e-mail: ms.victoria111@mail.ru; Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

Corresponding author: Viktorija A. Prohodnaja; tel.: +7 (988) 555-74-44; e-mail: ms.victoria111@mail.ru; 29, Nakhichevan str., Rostov-on-Don, Russia, 344022.