

## Взаимосвязь некоторых параметров мукозального иммунитета полости рта с уровнем витамина D у пациентов с множественным кариесом

Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фелелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А.

Читинская государственная медицинская академия (ЧГМА)  
Россия, 672090, г. Чита, ул. Горького 39а

### РЕЗЮМЕ

**Цель** – оценить содержание иммунорегуляторных молекул в слюне у лиц с множественным кариесом и дефицитом 25(OH)D<sub>3</sub> и определить взаимосвязи их величин с концентрацией 25(OH)D<sub>3</sub> в крови.

**Материалы и методы.** Обследованы две группы лиц в возрасте 20–22 лет. В одну включены 15 человек с кариесом и уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> менее 20 нг/мл, в другую (контрольную) – 15 здоровых человек с содержанием 25(OH)D<sub>3</sub> 30–100 нг/мл. В ротовой жидкости определены концентрации растворимых форм молекул B7.2 (CD86), Free Active TGF-b1, CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3, IGFBP-4, ICAM-1 методом проточной цитофлуориметрии, количество кателицидина LL-37, секреторного иммуноглобулина А (IgA) методом иммуноферментного анализа. Между определяемыми показателями рассчитан критерий корреляции Спирмена.

**Результаты.** У лиц с кариесом и дефицитом витамина D выявлено снижение значений Free Active TGF-b1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, кателицидина LL-37 и повышение уровня IGFBP-4 и ICAM-1 в слюне. Обнаружено наличие прямых корреляционных связей между количеством 25(OH)D<sub>3</sub> в крови, с одной стороны, и значениями Free Active TGF-b1, CTLA-4, B7.2 (CD86), секреторного IgA, пептида LL-37 – с другой. Зафиксирована отрицательная взаимосвязь между величинами 25(OH)D<sub>3</sub> и ICAM-1.

**Заключение.** На фоне дефицита витамина D при множественном кариесе в ротовой жидкости регистрируются низкие концентрации Free Active TGF-b1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 по сравнению с контролем, но увеличены значения IGFBP-4 и ICAM-1.

**Ключевые слова:** множественный кариес, гиповитаминоз D, мукозальный иммунитет.

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

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Соответствие принципам этики.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ЧГМА (протокол № 9 от 24.06.2019).

**Для цитирования:** Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фелелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А. Взаимосвязь некоторых параметров мукозального иммунитета полости рта с уровнем витамина D у пациентов с множественным кариесом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 32–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-32-38>.

## The association between parameters of oral mucosal immunity and 25-hydroxyvitamin D in patients with rampant caries

Putneva A.S., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mishchenko M.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Parshina A.A.

Chita State Medical Academy (CSMA)

39a, Gorkogo Str., Chita, 672090, Russian Federation

**Aim.** To determine the saliva level of immunoregulatory proteins in patients with rampant caries and 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) deficiency and evaluate the association of their concentration with 25(OH)D plasma level.

**Materials and methods.** The study was performed in two groups. The experimental group included 15 patients aged 20–22 years with rampant caries and the 25(OH)D plasma level of < 20 ng / ml. The control group encompassed 15 healthy age-matched volunteers with the 25(OH)D plasma level of 20–100 ng / ml. The concentrations of B7.2 (CD86), free active TGF- $\beta$ 1, CTLA-4, PD-1, Tim-3, LAG-3, IGFBP-4, and ICAM-1 were assessed using flow cytometry. The levels of LL-37 and secretory immunoglobulin A (sIgA) were measured using ELISA. The Spearman's rank correlation coefficient was used to reveal a correlation between the indicated proteins and the 25(OH)D plasma level.

**Results.** A decrease in B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, and LL-37 and elevation of IGFBP-4 and ICAM-1 saliva levels were detected in patients with rampant caries and 25-hydroxyvitamin D deficiency. A positive Spearman's rank correlation coefficient was revealed between plasma 25(OH)D and saliva levels of free active TGF- $\beta$ 1, CTLA-4, B7.2 (CD86), LL-37, and sIgA. A negative correlation was revealed between 25(OH)D and ICAM-1.

**Conclusion.** 25(OH)D deficiency in patients with rampant caries is associated with decreased levels of B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, sIgA, and LL-37 and elevated levels of IGFBP-4 and ICAM-1 in the saliva.

**Key words:** rampant caries, 25-hydroxyvitamin D deficiency, mucosal immunity.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**Conformity with the principles of ethics.** All individuals signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Chita State Medical Academy (Protocol No. 9 of 24.06.2019).

**For citation:** Putneva A.S., Karavaeva T.M., Maksimenya M.V., Tereshkov P.P., Mishchenko M.N., Fefelova E.V., Tsybikov N.N., Parsina A.A. The association between parameters of oral cavity mucosal immunity and 25-hydroxy-vitamin D3 plasma level in patients with multiple tooth decay. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 32–38. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-32-38>.

### ВВЕДЕНИЕ

Зубной кариес является многофакторным динамическим патологическим процессом, сопровождающимся деминерализацией и протеолизом твердых тканей зуба [1]. Это хроническое заболевание широко распространено как среди взрослых, так и детей [2]. Во всем мире выявлено приблизительно 2,4 млрд человек с нелеченым процессом [3], что, в свою очередь, обуславливает значимость поиска методов прогнозирования течения патологии и способов устранения причин ее развития.

Кариозный процесс формируется в результате комплексного воздействия внешних и внутренних факторов, среди которых важную роль играют не

только особенности питания (частота употребления сахара), присутствие ацидогенных бактерий, но и нарушение состояния местного иммунитета [2]. В реакции как врожденного, так и приобретенного местного иммунитета вовлечены многочисленные белки, присутствующие в слюне. Резистентность или восприимчивость к кариесу значительно коррелирует с изменениями содержания белков ротовой жидкости, модулирующих микрофлору полости рта, поэтому протеиновый состав слюны является чувствительным показателем здоровья зубов, неинвазивным биомаркером прогнозирования риска развития и течения патологии [4].

В ряде исследований показано, что множественный кариес развивается на фоне недостат-

ка витамина D [5]. Активная форма витамина D – кальцитриол – это один из основных гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый метаболизм и обеспечивающий минерализацию твердых тканей зубов [6]. Данное биологически активное вещество обладает иммуномодулирующей функцией, в частности способностью стимулировать выработку антимикробных пептидов, в том числе кателицидина LL-37, влиять на клетки иммунной системы [7–9].

Проведенное нами ранее исследование показало, что у лиц со средней и высокой интенсивностью кариозного процесса содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови ниже, чем у лиц с меньшей активностью процесса. Это, на наш взгляд, подтверждает данные литературы о том, что недостаток активных форм витамина D является значимым фактором развития кариеса.

Цель работы – оценка уровня некоторых иммунорегуляторных белков в ротовой жидкости у лиц с множественным кариесом и дефицитом витамина D и определение взаимосвязи их величин с концентрацией  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в крови.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 мужчин одного социального уровня в возрасте 20–22 лет (студенты ЧГМА), которые были распределены на две группы. В первую группу (контрольную) вошли 15 здоровых человек (индекс КПУ – сумма кариозных (К), пломбированных (П) и удаленных (У) зубов – равен 0,00 (0,00; 0,00)) с нормальным содержанием витамина D (30–100 нг/мл). Во вторую группу были включены 15 человек с высокой интенсивностью кариозного процесса (индекс КПУ = 10,3 (9,5; 11,5)) и дефицитом витамина D (количество  $25(\text{OH})\text{D}_3$  менее 20 нг/мл). Группы формировали, учитывая Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых (2016). Уровень метаболита витамина D –  $25(\text{OH})\text{D}_3$  определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2).

Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании. В работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (с поправками 2013 г.). У всех лиц, принявших участие в исследовании, собирали ротовую жидкость, в которой определяли концентрацию растворимых мембранных белков (мембранного белка суперсемейства иммуноглобулинов, продукта гена *CD86* B7.2 (CD86), свободной фракции трансфор-

мирующего ростового фактора бета-1 (Free Active TGF- $\beta$ 1), коингибирующих рецепторов (цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4) и белка запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1), белка Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (Tim-3), белка гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3)), белка 4, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-4), молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1)), используя набор для мультиплексного анализа Human Immune Checkpoint Panel 1 (Biolegend, США).

Анализ ротовой жидкости проводили без разведения, все этапы исследования выполнялись согласно инструкции набора ([https://www.biolegend.com/Files/Images/media\\_assets/pro\\_detail/datasheets/750000504\\_HU\\_Immune\\_Checkpoint\\_Panel\\_1\\_Manual\\_R01.pdf](https://www.biolegend.com/Files/Images/media_assets/pro_detail/datasheets/750000504_HU_Immune_Checkpoint_Panel_1_Manual_R01.pdf)). Результаты оценивали с помощью проточного цитофлуориметра Cytotflex LX (Beckman Coulter, США).

Кроме того, в ротовой жидкости оценивали количество антимикробного пептида – кателицидина LL-37, секреторного иммуноглобулина А (IgA) методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов Hycult Byotechnology (Дания), «ИФА-БЕСТ» (Россия) соответственно. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me (Q_{25}; Q_{75})$ ; для сравнения двух независимых выборочных совокупностей применялся критерий Манна – Уитни. Для корреляционного анализа рассчитывался непараметрический критерий ранговой корреляции Спирмена. Значение  $p < 0,05$  рассматривалось как статистически значимое. В работе использовались программные пакеты Statistica 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов исследования показал, что при высокой интенсивности кариозного процесса в слюне значительно снижено (на 67,82%) содержание Free Active трансформирующего фактора роста (TGF)  $\beta$ 1 относительно контроля (рис.).

Известно, что в пульпе зуба имеется несколько изоформ TGF, которые экспрессируются одонтобластами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами пульпы зуба на поверхности плазматической мембраны клеток либо связываются с межклеточным матриксом [10]. Показано, что TGF- $\beta$ 1 индуцирует в онтобласти синтез коллагена III типа, регулирует транскрипцию неколлагиновых белков (дентинового сиалофосфопротеина (DSPP), дентинового матричного белка 1 (DMP1)) [10], играет важную роль в репаративном процессе, в развитии зубов, регулирует пролиферацию, дифференцировку клеток [10–12].

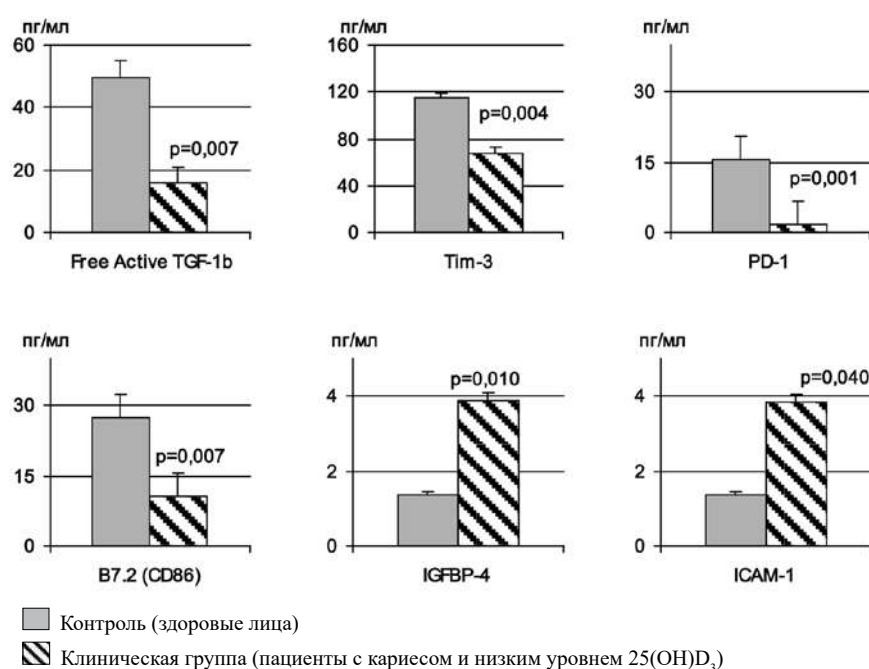


Рисунок. Уровень растворимых мембранных белков в слюне, регулирующих иммунный ответ, пг/мл

Предполагают, что физиологическая функция TGF- $\beta$  в зрелых одонтоблестах связана с образованием вторичного дентина, минерализацией интактных и здоровых зубов, а также с деградацией матрикса при повреждении зубов [11]. Вероятно, TGF- $\beta$ 1 принимает участие и в антимикробной защите зуба, хотя этот механизм до конца не понятен.

Нами обнаружено наличие прямой корреляционной связи средней силы ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ) между уровнями Free Active TGF- $\beta$ 1 в слюне и 25(OH)D<sub>3</sub> в крови у лиц с множественным кариесом и дефицитом витамина D. В контрольной группе такой зависимости обнаружено не было. В научной литературе тоже имеются данные о наличии корреляционных связей между значениями TGF- $\beta$ 1 и витамина D<sub>3</sub> при некоторых заболеваниях [13], описывается роль витамина в метаболизме данного протеина [14].

Важное значение в оптимальном формировании клеточного иммунитета имеют костимуляторные и коингибиторные сигнальные молекулы, называемые еще иммунологическими контрольными «точками» (ИКТ). Существует несколько путей костимуляции и коингибирования Т-клеток. Костимулирование обеспечивается связыванием белка B7.2 (CD86) с CD28, локализованными на мембране Т-клеток. Коингибирующий сигнал, вызывающий ограничение клеточного иммунного ответа, индуцируется рецепторами, включающими в себя молекулы семейства CTLA-4 (Tim-3, Lag-3 и TIGIT). Эти молекулы начинают экспрессироваться на мембране Т-клеток после их акти-

вации и, связываясь с тем же протеином B7.2 (CD86), тормозят образование эффекторных Т-клеток.

Вторым компонентом ИКТ является коингибирующий рецептор PD-1, функция которого несколько отличается от таковой CTLA-4. Оба рецептора подавляют пролиферацию Т-клеток, их выживаемость, синтез цитокинов, но CTLA-4 угнетает клеточный иммунный ответ в ранней фазе и прежде всего в лимфоидных тканях, а PD-1 – в поздней фазе и в периферических тканях [15]. Коингибирующие рецепторы играют ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и в предотвращении развития аутоиммунных процессов, при этом обеспечивая эффективные иммунные реакции для уничтожения патогенных микроорганизмов [15].

В нашем исследовании при высокой интенсивности кариозного процесса и дефиците витамина D по сравнению с контрольной группой в слюне статистически значимо были снижены величины PD-1 – на 83,82% ( $p = 0,001$ ), Tim-3 – на 40,75% ( $p = 0,004$ ) и B7.2 (CD86) – на 61,47% ( $p = 0,007$ ) (см. рис.). Концентрации Lag-3 лишь демонстрировали тенденцию к снижению и были ниже на 50,11% по сравнению с контролем.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых связей между значениями CTLA-4 слюны и 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,010$ ) сыворотки крови, а также между цифрами B7.2 (CD86) и 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ) у пациентов с кариесом и дефицитом витамина. Также в этой группе исследования обнаруже-

на прямая зависимость между величинами CTLA-4 и B7.2 (CD86) слюны ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,001$ ). В контроле были обнаружены корреляции только между значениями показателей CTLA-4 и B7.2 (CD86) ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,019$ ).

В нашем исследовании также было выявлено превышение содержания IGFBP-4 на 187,39% ( $p = 0,01$ ) в ротовой жидкости относительно контроля у пациентов с множественным кариесом (см. рис.). IGFBP4 – это белок, который модулирует действие инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Инсулиноподобный фактор роста, его рецепторы, связывающие белки (IGFBPs), играют критическую роль в нормальном развитии, росте тканей, обмене веществ и гомеостазе [16]. IGF-1 является наиболее распространенным фактором роста в костном матриксе [16], некоторые из молекулярных механизмов его участия в остеогенной дифференцировке изучены, но о функции шести высокоаффинных белков, связывающих IGF (IGFBP 1–6), доступно гораздо меньше информации. Такие исследования в значительной степени ограничены ролью IGFBP-4 и IGFBP-5 в костной ткани [17].

Также нами обнаружено увеличение значений ICAM-1 в слюне у пациентов с кариесом на 181,02% ( $p = 0,04$ ) относительно контроля (см. рис.). Интересно, что в этой группе была зафиксирована отрицательная взаимосвязь ( $r = -0,56$ ;  $p = 0,024$ ) между значениями метаболита витамина D и величинами данной молекулы межклеточной адгезии, в группе контроля сила корреляции была слабее ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,047$ ). ICAM – протеин, регулирующий контакты между клетками иммунной системы, а также эндотелием сосудов [18], обеспечивающий прочную адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и способствующей проникновению этих клеток в слой интимы. Воспалительный процесс увеличивает экспрессию ICAM-1 [18]. Существуют работы, показывающие, что уровень sICAM-1 в крови коррелирует с тяжестью периодонтита [19]. C.L. Greillera и соавт. продемонстрировали, что метаболиты витамина D ослабляют индуцированную RV экспрессию ICAM-1 [20].

Кроме других прочих защитных механизмов, слюна человека содержит несколько иммуноглобулинов, составляющих около 5–15% от всех слюнных белков [21]. Основным подклассом иммуноглобулинов, обнаруженных в слюне, является IgA (50–60%), который действует как первая линия защиты [4]. В ряде исследований изучалась взаимосвязь между иммуноглобулинами слюны и формированием кариеса. A. Bagherian и соавт. [22], Т.К. Fidalgo и соавт. [23] выявили более высокие концентрации IgA при

данном заболевании, однако в другой работе сообщалось об обратной взаимосвязи между уровнем этого иммуноглобулина в слюне и интенсивностью кариеса у детей в возрасте 3–6 лет [24]. В то же время не было обнаружено каких-либо корреляций между концентрацией иммуноглобулина и активностью патологического процесса [22].

В нашем исследовании мы регистрировали снижение уровня IgA в слюне при множественном кариесе относительно контроля на 77,62% ( $p < 0,001$ ) и уменьшение концентрации LL-37 на 62,5% ( $p = 0,045$ ) (таблица). Корреляционный анализ выявил прямые связи между значениями метаболита витамина D, с одной стороны, и уровнем sIgA ( $r = 0,88$ ;  $p = 0,001$ ), а также пептида LL-37 ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,037$ ) – с другой, в группе лиц, страдающих кариесом, и подобные корреляции в контроле.

Таблица

Содержание антимикробных пептидов ротовой полости в слюне у пациентов с множественным кариесом и дефицитом 25(OH)D<sub>3</sub>, Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)

Показатель	Контроль, n = 15	Клиническая группа, n = 15
Секреторный IgA, г/л	55,00 (50,00; 61,46)	12,31 (9,11; 15,53) $p < 0,001$
Кателицидин LL-37, нг/мл	0,56 (0,37; 0,72)	0,21 (0,13; 0,38) $p = 0,045$

Примечание. Уровень значимости различий по сравнению с контролем –  $p$ .

Кателицидины, относящиеся к антимикробным пептидам, являются важными факторами врожденного иммунитета в полости рта [25, 26]. S. Davidopoulou и соавт. обнаружили, что концентрация LL-37 в слюне была ниже у детей с высокой активностью кариозного процесса по сравнению с детьми без данной патологии [27]. Активная форма витамина D также влияет на гуморальный Th2-иммунный ответ, угнетая экспрессию цитокинов Th1 и увеличивая секрецию Th2-цитокинов, в том числе IL-4 [9], что, возможно, сказывается на секреции иммуноглобулинов, в частности, на продукции IgA.

Таким образом, данные литературы и полученные нами результаты свидетельствуют о дисбалансе мукозального иммунитета как о важном факторе развития кариеса. Также, на наш взгляд, недостаток витамина D в организме может служить фактором развития этой патологии, наряду с пониженным содержанием в слюне Free Active TGF-b1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 и повышенным уровнем IGFBP-4 и ICAM-1. Назначение



витамина, вероятно, приведет к нивелированию обнаруженных нарушений в мукозальном иммунитете.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне дефицита витамина D при множественном кариесе в ротовой жидкости регистрируются низкие концентрации иммунорегуляторных белков Free Active TGF- $\beta$ 1, B7.2 (CD86), PD-1, Tim-3, секреторного IgA, кателицидина LL-37 и высокие концентрации IGFBP-4 и ICAM-1 по сравнению с контрольной группой.

## ЛИТЕРАТУРА

- Petersen P.E. Challenges to improvement of oral health in the 21st century – The approach of the WHO Global Oral Health Programme. *Int. Dent. J.* 2004; 54 (6; Suppl. 1): 329–343. DOI: 10.1111/j.1875-595X.2004.tb00009.x.
- Takahashi N., Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives. *J. Dent. Res.* 2011; 90 (3): 294–303. DOI: 10.1177/0022034510379602.
- Simon-Soro A., Sherriff A., Sadique S., Ramage G., Macpherson L., Mira A., Culshaw S., Malcolm J. Combined analysis of the salivary microbiome and host defence peptides predicts dental disease. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 1484. DOI: 10.1038/s41598-018-20085-x.
- Hemadi A.S., Huang R., Zhou Y., Zou J. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment. *Int. J. Oral Sci.* 2017; 9 (11): e1. DOI: 10.1038/ijos.2017.35.
- Deane S., Schroth R.J., Sharma A., Rodd C. Combined deficiencies of 25-hydroxyvitamin D and anemia in preschool children with severe early childhood caries: A case-control study. *Paediatr. Child. Health.* 2018; 23 (3): e40–e45. DOI: 10.1093/pch/pxx150.
- Ахполова В.О., Брин В.Б. Обмен кальция и его гормональная регуляция. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2017; 2: 38–47.
- Фирсова И.В., Мокрова Е.А., Заводовский Б.В., Македонова Ю.А. Витамин D и его роль в развитии стоматологических заболеваний (Обзорная статья). *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 6: 1047.
- Bivona G., Agnello L., Ciaccio M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2018; 43 (3): 331–334. DOI: 10.5114/ceji.2018.80053.
- Mak A. The impact of vitamin D on the immunopathophysiology, disease activity, and extra-musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (8): 2355. DOI: 10.3390/ijms19082355.
- Niwa T., Yamakoshi Y., Yamazaki H., Karakida T., Chiba R., Hu J.C.-C., Nagano T., Yamamoto R., Simmer J.P., Margolis H.C., Gomi K. The dynamics of TGF- $\beta$  in dental pulp, odontoblasts and dentin. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 4450. DOI: 10.1038/s41598-018-22823-7.
- Jain A., Bahuguna R. Role of matrix metalloproteinases in dental caries, pulp and periapical inflammation: An overview. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2015; 5 (3): 212–228. DOI: 10.1016/j.jobcr.2015.06.015.
- Chan C.P., Lan W.H., Chang M.C., Chen Y.J., Lan W.C., Chang H.H., Jeng J.H. Effects of TGF- $\beta$ s on the growth, collagen synthesis and collagen lattice contraction of human dental pulp fibroblasts in vitro. *Arch. Oral Biol.* 2005; 50 (5): 469–479. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2004.10.005.
- Isik S., Ozuguz U., Tutuncu Y.A., Erden G., Berker D., Acar K., Aydin Y., Akbaba G., Helvacı N., Guler S. Serum transforming growth factor-beta levels in patients with vitamin D deficiency. *European Journal of Internal Medicine.* 2011; 23 (1): 93–97. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.09.017.
- Fischer K.D., Agrawal D.K. Vitamin D regulating TGF- $\beta$  induced epithelial-mesenchymal transition. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 146. DOI: 10.1186/s12931-014-0146-6.
- Joller N., Kuchroo V.K. Tim-3, Lag-3, and TIGIT. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017; 410: 127–156. DOI: 10.1007/82\_2017\_62.
- Smith T.J. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? *Pharmacol. Rev.* 2010; 62 (2): 199–236. DOI: 10.1124/pr.109.002469.
- Alkharobi H., Alhodhodi A., Hawsawi Y., Alkafaji H., Devine D., El-Gendy R., Beattie J. IGFBP-2 and -3 co-ordinately regulate IGF1 induced matrix mineralisation of differentiating human dental pulp cells. *Stem Cell Res.* 2016; 17 (3): 517–522. DOI: 10.1016/j.scr.2016.09.026.
- Naeini A.E., Moeinzadeh F., Vahdat S., Ahmadi A., Hedayati Z.P., Shahzeidi S. The effect of vitamin D administration on intracellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 levels in hemodialysis patients: a placebo-controlled, double-blinded clinical trial. *J. Res. Pharm. Pract.* 2017; 6 (1): 16–20. DOI: 10.4103/2279-042X.200994.
- Liu J., Duan J., Wang Y., Ouyang X. Intracellular adhesion molecule-1 is regulated by porphyromonas gingivalis through nucleotide binding oligomerization domain-containing proteins 1 and 2 molecules in periodontal fibroblasts. *J. Periodontol.* 2014; 85 (2): 358–368. DOI: 10.1902/jop.2013.130152.
- Greillera C.L., Suria R., Jolliffe D.A., Keadzeb T., Hirsmanbd A.G., Griffithsc Ch.J., Johnstonbe S.L., Martineauac A.R. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2019; 187: 152–159. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.013.
- Van Nieuw Amerongen A., Bolscher J.G.M., Veerman E.C. Salivary proteins: protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res.* 2004; 38 (3): 247–253. DOI: 10.1159/000077762.
- Bagherian A., Asadikaram G. Comparison of some salivary characteristics between children with and without early childhood caries. *Indian J. Dent. Res.* 2012; 23 (5): 628–632. DOI: 10.4103/0970-9290.107380.
- Fidalgo T.K., Freitas-Fernandes L.B., Ammari M., Matos C.T., Ribeiro de Souza I.P., Maia L.C. The relationship between unspecific s-IgA and dental caries: a systematic review and meta-analysis. *J. Dent.* 2014; 42 (11): 1372–1381. DOI: 10.1016/j.jdent.2014.07.011.
- Shifa S., Muthu M.S., Amaral D., Prabhu Rathna V. Quantitative assessment of IgA levels in the unstimulated whole

- saliva of caries-free and caries-active children. *J. Indian Soc. Pedodont. Prev. Dent.* 2008; 26 (4): 158–161. DOI: 10.4103/0970-4388.44031.
25. Khurshid Z., Naseem M., Yahya I., Asiri F., Mali M., Khan R.S., Sahibzada H.A., Zafar M.S., Moin S.F., Khan E. Significance and diagnostic role of antimicrobial cathelicidins (LL-37) peptides in oral health. *Biomolecules.* 2017; 7 (4): 80. DOI: 10.3390/biom7040080.
26. Murakami M., Ohtake T., Dorschner R.A., Gallo R.L. Cathelicidin antimicrobial peptides are expressed in salivary glands and saliva. *J. Dent. Res.* 2002; 81 (12): 845–850. DOI: 10.1177/154405910208101210.
27. 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.

---

## Вклад авторов

Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н. – концепция и дизайн исследования. Путнева А.С., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В. – сбор и обработка клинического и биологического материала. Терешков П.П., Путнева А.С., Паршина А.А. – статистическая обработка, дизайн графического материала. Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В. – написание текста рукописи. Цыбиков Н.Н., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Паршина А.А. – редактирование рукописи. Путнева А.С., Караваева Т.М., Максименя М.В., Терешков П.П., Мищенко М.Н., Фефелова Е.В., Цыбиков Н.Н., Паршина А.А. – утверждение окончательного варианта статьи.

---

## Сведения об авторах

**Путнева Александра Сергеевна**, аспирант, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0003-3225-1333.

**Караваева Татьяна Михайловна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0487-6275.

**Максименя Мария Владимировна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0001-6308-3411.

**Терешков Павел Петрович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии, НИИ молекулярной медицины; доцент, кафедра химии и биохимии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-8601-3499.

**Мищенко Мария Николаевна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра стоматологии ФПК и ППС, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0003-4678-0527.

**Фефелова Елена Викторовна**, канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0724-0352.

**Цыбиков Намжил Нанзатович**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-0975-2351.

**Паршина Анастасия Анатольевна**, ассистент, кафедра патологической физиологии, ЧГМА, г. Чита. ORCID 0000-0002-1458-2385.

(✉) Путнева Александра Сергеевна, e-mail: putnevaas@yandex.ru

Поступила в редакцию 24.09.2020

Подписана в печать 28.12.2020