



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.8.1.007>
УДК 616.31-002:578.843.1



Иванова О.П.¹✉, Карпук Н.А.¹, Рубникович С.П.², Карпук И.Ю.¹

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Уровни гистатинов ротовой жидкости у пациентов с заболеваниями периодонта и слизистой оболочки рта после перенесенной коронавирусной инфекции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Карпук И.Ю., Карпук Н.А., Рубникович С.П.; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Иванова О.П.

Благодарность. Работа осуществлена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Подана: 19.02.2024

Принята: 11.03.2024

Контакты: 01-chik@mail.ru

Резюме

Цель. Изучить уровни гистатина-1 и гистатина-3 у пациентов с заболеваниями периодонта и слизистой оболочки рта после перенесенной коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В основу положен ретроспективный и проспективный анализ результатов иммунологических исследований 77 пациентов с гингивитами, 85 пациентов с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом, и 20 пациентов без признаков патологии периодонта и слизистой оболочки рта. Обследование проведено на базе кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», филиала № 1 УЗ «Витебский областной клинический стоматологический центр» и отделения № 2 университетской клиники «Университетская стоматологическая поликлиника» в период с марта 2022 г. по декабрь 2023 г. При обследовании пациентов оценивали клинико-анамнестические параметры, определяли скорость слюноотделения и -рН ротовой жидкости, проводили иммуноферментный анализ ротовой жидкости с оценкой уровней гистатина-1 (HTN1), гистатина-3 (HTN3). Изучаемые показатели (клинические, иммунологические) проанализированы с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты. У пациентов с гингивитами и COVID-19 в анамнезе было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровней гистатина-1 и гистатина-3, которые составили соответственно 10,1 [9,5; 11,5] нг/мл и 6,9 [5,6; 7,9] нг/мл, относительно уровней гистатинов у пациентов без патологии периодонта. У пациентов с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом, и COVID-19 в анамнезе уровень гистатина-1 был достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля, и составил 7,2 [6,0; 8,3] нг/мл и 16,9 [15,5; 17,8] нг/мл соответственно. Концентрация гистатина-1 у пациентов с лейкоплакией без коронавирусной инфекции составила 9,1 [8,0; 10,2] нг/мл, что статистически значимо отличалось от уровня пациентов без

патологии СОР – 16,9 [15,5; 17,8] нг/мл. Уровень гистатина-3 у пациентов с лейкоплакией и COVID-19 в анамнезе – 6,1 [5,0; 7,1] нг/мл – был достоверно ниже такового у пациентов группы контроля – 12,3 [11,0; 14,5] нг/мл, однако почти не отличался от уровня у пациентов с лейкоплакией без коронавирусной инфекции в анамнезе – 7,9 [6,7; 9,1] нг/мл.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о достоверном снижении уровней гистатина-1 и гистатина-3 ротовой жидкости у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: гингивит, лейкоплакия, гистатин-1, гистатин-3, ротовая жидкость, COVID-19

Ivanova O.¹✉, Karpuk N.¹, Rubnikovich S.², Karpuk I.¹

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Levels of Salivary Histatins in Patients with Periodontal and Oral Mucosal Diseases after COVID-19 Infection

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conception and design of the study, editing – Karpuk I., Karpuk N., Rubnikovich S.; conception and design of the study, collection of material, processing, text writing – Ivanova O.

Gratitude. The study was supported by The Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research.

Submitted: 19.02.2024

Accepted: 11.03.2024

Contacts: 01-chik@mail.ru

Abstract

Purpose. To study the level of histatin-1 and histatin-3 in patients with periodontal and oral mucosa diseases after coronavirus infection.

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of the results of immunologic studies of 77 patients with gingivitis, 85 patients with leukoplakia associated with candidiasis stomatitis, and 20 patients without periodontal and oral mucosa pathology was performed. The study was conducted on the basis of the Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics advanced training and retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, branch № 1 of "Vitebsk Regional Clinical Dental Center" and branch № 2 of the University Clinic "University Dental Polyclinic" in the period from March 2022 to December 2023. During the examination of patients, we evaluated clinical and anamnestic parameters, determined the rate of salivary secretion and -pH of saliva, determined the levels of histatin-1 (HTN1) histatin-3 (HTN3) in saliva. The studied parameters (clinical, immunological) were analyzed using Statistica 10.0.

Results. Patients with gingivitis and COVID-19 showed statistically significant ($p<0.05$) decreased levels of histatin-1 and histatin-3, which were 10.1 [9.5; 11.5] ng/ml and 6.9 [5.6; 7.9] ng/ml, respectively, relative to histatin levels in patients without periodontal pathology. In patients with leukoplakia associated with candidal stomatitis and COVID-19, histatin-1 levels were significantly lower than in control patients – 7.2 [6.0; 8.3] ng/ml



and 16.9 [15.5; 17.8] ng/ml, respectively. The concentration of histatin-1 in patients with leukoplakia without COVID-19 was 9.1 [8.0; 10.2] ng/ml, this was different from the level of patients without oral mucosal pathology – 16.9 [15.5; 17.8] ng/ml. The level of histatin-3 in patients with leukoplakia and COVID-19 – 6.1 [5.0; 7.1] ng/ml – was significantly lower than in control patients – 12.3 [11.0; 14.5] ng/ml, but almost did not differ from the level in patients with leukoplakia without coronavirus infection – 7.9 [6.7; 9.1] ng/ml.

Conclusion. The results of the study indicate a significant decrease in histatin-1 and histatin-3 levels in saliva from COVID-19 patients.

Keywords: gingivitis, leukoplakia, histatin-1, histatin-3, saliva, COVID-19

■ ВВЕДЕНИЕ

Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (официальное название SARS-CoV-2), привел к глобальной пандемии, которая началась в 2019 г. [1]. Заболевание может протекать бессимптомно или иметь характерные симптомы, последние имеют широкий спектр клинических проявлений [2]. Клиническая картина проявления COVID-19 в различных органах-мишениях широко изучена и описана. При этом проявления SARS-CoV-2 в полости рта остаются малоизученными [3]. Однако слюнные железы и эпителиальные клетки слизистой оболочки рта (СОР) экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), являющийся рецептором инвазии вируса в клетки [4], а вирусные частицы обнаруживаются в слюне большинства пациентов с коронавирусной инфекцией. Выделенные воспалительные цитокины способствуют воспалительной реакции, которая разрушает ткань слюнных желез по мере продолжения иммунопатологического процесса и провоцирует нарушение функций слюнных желез [3]. Цитокиновый штурм у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и обильная секреция провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β и TNF- α) при множественных симптоматических патологиях полости рта, включая различные формы гингивита, периодонтита и сиалоденита, указывают на иммунологическую детерминанту, которая является отличительной чертой коронавирусной инфекции [1, 5]. Гипервоспаление создает благоприятную микросреду для роста местных патогенов полости рта и оказывает пагубное влияние на целостность слизистой оболочки рта. Таким образом, помимо прямого воздействия коронавируса на СОР и клетки слюнных желез имеет место и системный воспалительный ответ, на фоне которого возникают аутоиммунные и иммунодефицитные процессы в организме [4, 6, 7].

Мы предполагаем, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, может усугублять течение заболеваний периодонта и СОР, в том числе за счет угнетения функции слюнных желез и повреждения эпителиальных клеток, секретирующих защитные эпителиальные белки. К защитным белкам ротовой жидкости относятся гистатины – класс катионных белков с высоким содержанием гистидина [8, 9]. Гистатин-1 – пептид, секретируемый серозными оболочками околоушных, подчелюстных и подъязычных желез [10–12]. Его содержание в ротовой жидкости изучалось в основном в контексте его антикандидальных свойств [10, 13], однако нас заинтересовала его способность к миграции кератиноцитов и фибробластов в область воспаления [14, 15]. Данная промигрирующая способность гистатина-1 подчеркивает важность его роли в фазах реепителизации и ремоделирования воспаленных тканей десен, СОР, эпителия

языка [13, 16]. Гистатин-3, в отличие от гистатина-1, является неfosфорилированным пептидом, проявляющим ангиогенную активность [13].

Таким образом, изучение влияния коронавирусной инфекции на уровень защитных эпителиальных пептидов, таких как гистатины, представляется весьма актуальным.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить уровень гистатина-1 и гистатина-3 у пациентов с заболеваниями периодонта и слизистой оболочки рта после перенесенной коронавирусной инфекции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», филиала № 1 УЗ «Витебский областной клинический стоматологический центр» и отделения № 2 университетской клиники «Университетская стоматологическая поликлиника» в период с марта 2022 г. по декабрь 2023 г. проведено обследование 77 пациентов с хроническими гингивитами (МКБ-10 – K05.1) (женщин – 46, мужчин – 31), 85 пациентов с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом (ЛАКС) (женщин – 46, мужчин – 39), и 20 пациентов без признаков патологии периодонта и СОР (женщин – 11, мужчин – 9).

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 5 групп:

- группа 1 (n=37) – пациенты с хроническим гингивитом с COVID-19 в анамнезе;
- группа 2 (n=40) – пациенты с хроническим гингивитом без COVID-19 в анамнезе;
- группа 3 (n=42) – пациенты с ЛАКС с COVID-19 в анамнезе;
- группа 4 (n=43) – пациенты с ЛАКС без COVID-19 в анамнезе;
- группа 5 (n=20) – пациенты без признаков заболеваний периодонта и СОР.

Сформированные группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критерии включения: возраст от 25 до 45 лет, наличие/отсутствие подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе в ближайшие 5 месяцев, информированное согласие в письменной форме на участие в проводимых клинических исследованиях.

Критерии исключения: возраст, не соответствующий обозначенному периоду; тяжелая системная сопутствующая патология (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, лечение онкологической патологии химиопрепаратами в течение года, прием иммуно-депрессантов на постоянной основе); беременность и период грудного вскармливания; курение.

При обследовании пациентов проводили оценку клинических и анамнестических параметров, таких как возраст, пол, длительность заболевания, частота рецидивов, данные о состоянии слизистой и тканей периодонта, с занесением данных в карту обследования пациента. Определяли скорость слюноотделения (метод нестимулированной сиалометрии (мл/мин)), -рН ротовой жидкости (индикаторный метод).

Иммунологическое обследование пациентов включало проведение твердофазного иммуноферментного анализа ротовой жидкости с оценкой показателей следующих белковых компонентов: гистатин-1 (HTN1), гистатин-3 (HTN3). Для этого у пациентов собирались образцы ротовой жидкости (РЖ) путем сплевывания в центрифужные пробирки типа Эппendorф в утренние часы натощак до чистки зубов. После забора РЖ центрифугировали в лаборатории в режиме 2000 об/мин в течение 10 мин., собирали надосадочную жидкость и хранили при температуре –70 °C до постановки



реакции. Содержание АМП в РЖ определяли согласно инструкциям производителя к ИФА-наборам (Elabscience Biotechnology Inc., Китай).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (LQ; UQ), где LQ – верхняя граница нижнего квартиля, UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку применялся непараметрический критерий У Манна – Уитни. Для анализа различий в двух зависимых группах по количественному признаку применялся критерий Вилкоксона. Для определения меры связи двух количественных параметров использовали анализ ранговой корреляции Spearman (непараметрический) с уровнем статистической значимости $p<0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе клинического обследования пациентов с хроническими гингивитами было выявлено преобладание катаральной и гипертрофических форм заболевания средней и тяжелой степеней тяжести, с генерализацией патологического процесса.

Клиническое обследование пациентов с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом, выявило очаги ороговения различной формы и величины на слизистой оболочки щек, соответствующие плоской форме лейкоплакии. Ассоциирование с кандидозным стоматитом подтверждено результатами микробиологического исследования (выделение культуры *Candida spp.* из патологического материала с количеством колоний при посеве $\geq 10^3$ КОЕ/мл смыва с тампона).

При определении скорости секреции ротовой жидкости у обследованных пациентов было выявлено, что значение этого показателя достоверно ниже ($p<0,05$) у пациентов с гингивитами, перенесших коронавирусную инфекцию (0,29 [0,19; 0,40] мл/мин), чем у пациентов группы сравнения (0,52 [0,42; 0,65] мл/мин) (табл. 1).

У пациентов с ЛАКС и COVID-19 в анамнезе скорость секреции также была достоверно ниже ($p<0,05$), чем у пациентов без признаков патологии слизистой оболочки рта (0,25 [0,1; 0,45] мл/мин), при этом наблюдалась тенденция к увеличению доли

Таблица 1
Скорость саливации и pH ротовой жидкости
Table 1
Salivation rate and salivary pH

Исследуемые группы	Скорость саливации (мл/мин)	pH ротовой жидкости
Пациенты с хроническими гингивитами		
1-я группа (n=37), пациенты с COVID-19 в анамнезе	0,29 [0,19; 0,40] ⁵	6,45 [6,22; 6,98]
2-я группа (n=40), пациенты без COVID-19 в анамнезе	0,48 [0,35; 0,59]	6,98 [6,69; 7,30]
Пациенты с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом		
3-я группа (n=42), пациенты с COVID-19 в анамнезе	0,25 [0,1; 0,45] ⁵	6,31 [5,95; 6,75]
4-я группа (n=43), пациенты без COVID-19 в анамнезе	0,32 [0,2; 0,42]	6,58 [6,42; 6,68]
Пациенты без признаков заболеваний периодонта и слизистой оболочки рта		
5-я группа сравнения (n=20)	0,52 [0,42; 0,65] ^{1,3}	6,98 [6,69; 7,30]

Примечание: цифры в верхнем индексе ^{1,2,3,4,5} показывают, с какой исследуемой группой показатель имеет статистически достоверное различие ($p<0,05$).

лиц со скоростью менее 0,3 мл/мин у пациентов с ЛАКС без COVID-19 в анамнезе, что соответствовало гипосекреции (0,32 [0,2; 0,42] мл/мин). Снижение скорости слюноотделения после перенесенной коронавирусной инфекции может быть связано с прогрессирующей дисфункцией слюнных желез, связанной с секрецией слюны. Эти результаты свидетельствуют о том, что механизм дисфункции слюнных желез у пациентов с COVID-19 в анамнезе требует дальнейшего изучения. Согласно данным, представленным в табл. 1, показатель pH ротовой жидкости у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в группах как с гингивитами, так и с лейкоплакией был значительно снижен по сравнению с показателем в группах без COVID-19 в анамнезе. У пациентов с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом, наблюдалось снижение как уровня pH, так и скорости слюноотделения, что объясняет повышенный риск грибковых инфекций.

При изучении иммунологических показателей (табл. 2) у пациентов с гингивитами с коронавирусной инфекцией было выявлено статистически значимое ($p<0,05$) снижение уровней гистатина-1 и гистатина-3, которые составили соответственно 10,1 [9,5; 11,5] нг/мл и 6,9 [5,6; 7,9] нг/мл, относительно уровней гистатинов у пациентов без патологии периодонта.

Концентрация защитных белков у пациентов с гингивитами без COVID-19 в анамнезе превышала таковую у пациентов с гингивитами после перенесенной коронавирусной инфекции и составила соответственно 20,5 [19,3; 21,6] нг/мл для гистатина-1 и 15,5 [19,3; 21,7] нг/мл – для гистатина-3. Судя по этим результатам, существует вероятность того, что синтез гистатинов усиливается периодонтопатогенными бактериями, а угнетение синтеза гистатинов провоцируется коронавирусной инфекцией. У пациентов с ЛАКС и COVID-19 в анамнезе уровень гистатина-1 был статистически значимо ниже, чем у пациентов группы контроля, и составил 7,2 [6,0; 8,3] нг/мл и 16,9 [15,5; 17,8] нг/мл соответственно. Концентрация гистатина-1 у пациентов с лейкоплакией без коронавирусной инфекции составила 9,1 [8,0; 10,2] нг/мл, что статистически значимо отличалось от уровня пациентов без патологии COP – 16,9 [15,5; 17,8] нг/мл. Уровень гистатина-3 у пациентов с лейкоплакией и COVID-19 в анамнезе – 6,1 [5,0; 7,1] нг/мл – был достоверно ниже такового у пациентов группы контроля – 12,3 [11,0;

Таблица 2
Уровни гистатина-1 и гистатина-3 ротовой жидкости исследуемых групп
Table 2
Levels of histatin-1 and histatin-3 in saliva of the studied groups

Исследуемые группы	Гистатин-1 (нг/мл)	Гистатин-3 (нг/мл)
Пациенты с хроническими гингивитами		
1-я группа (n=37), пациенты с COVID-19 в анамнезе	10,1 [9,5; 11,5] ^{2,5}	6,9 [5,6; 7,9] ^{2,5}
2-я группа (n=40), пациенты без COVID-19 в анамнезе	20,5 [19,3; 21,6] ¹	15,5 [19,3; 21,7] ¹
Пациенты с лейкоплакией, ассоциированной с кандидозным стоматитом		
3-я группа (n=42), пациенты с COVID-19 в анамнезе	7,2 [6,0; 8,3] ⁵	6,1 [5,0; 7,1] ⁵
4-я группа (n=43), пациенты без COVID-19 в анамнезе	9,1 [8,0; 10,2] ⁵	7,9 [6,7; 9,1] ⁵
Пациенты без признаков заболеваний периодонта и слизистой оболочки рта		
5-я группа сравнения (n=20)	16,9 [15,5; 17,8] ^{1,3,4}	12,3 [11,0; 14,5] ^{1,3,4}

Примечание: цифры в верхнем индексе ^{1,2,3,4,5} показывают, с какой исследуемой группой показатель имеет статистически достоверное различие ($p<0,05$).



14,5] нг/мл, однако почти не отличался от уровня у пациентов с лейкоплакией без коронавирусной инфекции в анамнезе – 7,9 [6,7; 9,1] нг/мл. Таким образом, снижение секреции гистатинов ротовой жидкости у пациентов с ЛАКС может быть связано с уменьшением объема слюны, повышенной концентрацией *Candida* в полости рта или недостаточностью защитного ответа организма. Коронавирусная инфекция, в свою очередь, может выступать инициатором данных процессов, снижая мукозальный иммунитет и угнетая функции слюнных желез и защитного эпителия полости рта.

При сравнении уровней гистатина-1, гистатина-3 и показателя скорости слюноотделения у пациентов с гингивитами и COVID-19 в анамнезе получена сильная положительная корреляционная связь ($R_{Spearman}=0,75$, $p<0,05$ и $R_{Spearman}=0,63$, $p<0,05$ соответственно). Снижение концентрации гистатина-1 и гистатина-3 сопровождалось снижением скорости слюноотделения у пациентов с ЛАКС и COVID-19 в анамнезе, что указывает на наличие сильной корреляции ($R_{Spearman}=0,41$, $p<0,05$ и $R_{Spearman}=0,45$, $p<0,05$ соответственно).

■ ВЫВОДЫ

1. Наиболее низкий уровень гистатина-1 и гистатина-3 в ротовой жидкости был у пациентов с ЛАКС и COVID-19 в анамнезе ($p<0,05$) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов без COVID-19 в анамнезе и контрольной группы.
2. Наиболее высокий уровень гистатина-1 и гистатина-3 в ротовой жидкости был у пациентов с гингивитами без COVID-19 в анамнезе ($p<0,05$) по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с COVID-19 в анамнезе и контрольной группы.
3. У пациентов с гингивитами после перенесенной коронавирусной инфекции уровень гистатина-1 и гистатина-3 в ротовой жидкости положительно коррелировал со скоростью слюноотделения ($R_{Spearman}=0,75$, $p<0,05$ и $R_{Spearman}=0,63$, $p<0,05$ соответственно). У пациентов с ЛАКС и COVID-19 в анамнезе уровень гистатина-1 и гистатина-3 в ротовой жидкости положительно коррелировал со скоростью слюноотделения ($R_{Spearman}=0,41$, $p<0,05$ и $R_{Spearman}=0,45$, $p<0,05$ соответственно).
4. Дефицит гистатина-1, гистатина-3 в ротовой жидкости может являться прогностическим критерием в развитии иммуносупрессии и, как следствие, приводит к тяжелому течению и рецидивированию заболеваний периодонта и СОР после перенесенной коронавирусной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020;27:704–709.
2. Ziegler C.G.K., Miao V.N., Owings A.H. Impaired local intrinsic immunity to SARS-CoV-2 infection in severe COVID-19. *Preprint. bioRxiv*. 2021;2021.02.20.431155. doi: 10.1101/2021.02.20.431155
3. Deinhardt-Emmer S., Böttcher S., Häring C. SARS-CoV-2 causes severe epithelial inflammation and barrier dysfunction. *J Virol*. 2021;95(10):e00110-21. doi: 10.1128/JVI.00110-21
4. Dos Santos J.A., Costa Normando A.G., Carvalho da Silva R.L. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *J Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.jid.2020.06.012
5. Martini D., Gallo A., Vella S., Sernissi F., Cecchettini A., Luciano N. Cystatin S – a candidate biomarker for severity of submandibular gland involvement in Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2017;56:1031–1038.
6. McCaslin T.G., Pagba C.V., Yohannan J., Barry B.A. Specific metallo-protein interactions and antimicrobial activity in Histatin-5, an intrinsically disordered salivary peptide. *Sci. Rep.* 2019;9:17303.
7. Duay S.S., Sharma G., Prabhakar R., Angelos-Boza A.M., May E.R. Molecular dynamics investigation into the effect of zinc(II) on the structure and membrane interactions of the antimicrobial peptide Clavanin A. *J. Phys. Chem. B*. 2019;123:3163–3176.
8. Khurshid Z., Najeeb S., Mali M., Moin S.F., Raza S.O., Zo-haib S. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017;25(1):25–31. doi: 10.1016/j.jsps.2016.04.027

9. Gupta S., Bhatia G., Sharma A., Saxena S. Host defense peptides: An insight into the antimicrobial world. *J. OralMaxillofac Pathol.* 2018;22(2):239–244.
10. Kalmodia S., Son K.N., Cao D., Lee B.S., Surenkhuu B., Shah D. Presence of Histatin-1 in Human Tears and Association with Aqueous Deficient Dry Eye Diagnosis: A Preliminary Study. *Sci Rep.* 2019;9(1):10304. doi: 10.1038/s41598-019-46623-9
11. Parra-Ortega I., Rodriguez-Ortega D. SARS-CoV-2 impact on oral health: A general view. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(2):91–94. doi: 10.24875/BMHIM.20000192
12. Adamoski D., Oliveira J.C.d., Bonatto A.C., Wassem R. Large-scale screening of asymptomatic for SARS-CoV-2 variants of concern and rapid P.1 takeover. Curitiba, Brazil. *MedRxiv.* 2021;2021.06.18.21258649. medRxiv.
13. van Winkelhoff A.J., Abbas F. Medicaments and oral care: Is there still a rationale for clinical periodontal microbiology? *Ned. Tijdschr Tandheelkd.* 2018;125(10):525–530.
14. Jourdain M.L., Velard F., Pierrard L., Sergheraert J., Gangloff S.C., Braux J. Cationic antimicrobial peptides and periodontal physiopathology: A systematic review. *J. Periodontal. Res.* 2019;54(6):589–600.
15. Hoare A., Soto C., Rojas-Celis V., Bravo D. Chronic Inflammation as a Link between Periodontitis and Carcinogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019;27(2019):1029857.
16. Enigk K., Jentsch H., Rodloff A.C., Eschrich K., Stingu C.S. Activity of five antimicrobial peptides against periodontal as well as non-periodontal pathogenic strains. *J. Oral Microbiol.* 2020;12(1):1829405.
17. Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Karpuk I.Yu. The combined effect of cандide and prosthetic materials on the body of patients. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii. – Dentistry. Aesthetics. Innovation.* 2019;3(1):26–32.
18. Karpuk I.Yu. The importance of matrix metalloproteinases-8 and -9 in the development of allergopathology of the oral mucosa caused by intolerance to dental prosthetic materials. *Vestn. VGMU. Bulletin of the VSU.* 2015;14(2):89–96.
19. Ivanova O.P., Karpuk I.Yu., Denisova Yu.L. Prevalence of gingivitis in patients undergoing orthodontic treatment with a history of Covid-19. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii. – Dentistry. Aesthetics. Innovation.* 2021;5(1):68–74.
20. Karpuk I.Yu., Karpuk N.A. The clinical significance of tryptase in the development of intolerance to dental materials. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii. – Dentistry. Aesthetics. Innovation.* 2018;2(2):232–242.
21. Karpuk I.Yu. The effect of dental materials components on the metabolic and functional activity of neutrophils in vitro. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii. – Dentistry. Aesthetics. Innovation.* 2022;6(1):71–82.