

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ β -ДЕФЕНЗИНА 1 ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ



КУКИНА П.И.,

младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», renoru47@gmail.com



МАРКОВА Э.А.,

к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, markova.eleonora@mail.ru



МАХОРТОВА К.А.,

лаборант-исследователь иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», makhortovakseniya20@mail.ru



ДОБРОХОТОВА Ю.Э.,

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Института хирургии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, лауреат премии Правительства России в области науки и техники, заслуженный врач Российской Федерации, pr.dobrohotova@mail.ru



СВИТИЧ О.А.,

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), svitchoa@yandex.ru

Данная статья посвящена исследованию роли β -дефензина 1 в патогенезе неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: врождённый иммунитет, неразвивающаяся беременность, невынашивание, бета-дефензин 1, HBD-1, *DEFB-1*.

PROGNOSTIC VALUE OF β -DEFENSIN 1 IN CASE OF NON-DEVELOPING PREGNANCY

Kukina P., Markova E., Makhortova K., Dobrokhotova Yu., Svitch O.

This paper studies the role of β -defensin 1 in the pathogenesis of non-developing pregnancy.

Key words: innate immunity, non-developing pregnancy, miscarriage, beta-defensin 1, HBD-1, *DEFB-1*.

Введение

Врождённый иммунитет играет ключевую роль в наступлении и поддержании физиологической беременности. Факторы врождённого иммунитета участвуют в создании условий иммунологической толерантности со стороны матери к полуаллогенным тканям эмбриона [1, 2, 3]. Нарушения в работе этих факторов могут приводить к развитию патологий беременности, включая различные формы невынашивания беременности.

Неразвивающаяся беременность (НБ) – это один из вариантов невынашивания, то есть потери беременности в срок до 22 недель гестации [4, 5]. При этом в отличие от самопроизвольного выкидыша при НБ происходит остановка развития эмбриона/плода без изгнания плодного яйца [2].

По данным литературы, НБ составляет от 1% до 9% в структуре репродуктивных потерь на ранних сроках в России и в мире, поэтому данная проблема имеет

важнейшую социальную и медицинскую значимость [2, 6].

Генез НБ до конца не известен. НБ – многофакторная патология [2, 7], причинами её на малых сроках могут являться эмбриональные дефекты, нарушения свёртывающей системы крови, патологические состояния эндометрия, анатомические дефекты половых органов, эндокринные, инфекционные и иммунные нарушения [4]. На сегодняшний день существует огромное количество публикаций об особенностях функционирования иммунитета при физиологической беременности, а также при невынашивании неясного генеза с развитием патологических механизмов, ведущих к прерыванию беременности и требующих пристального изучения [4].

Антимикробные пептиды являются важным компонентом врождённого иммунитета. Они включают широкий спектр биомолекул, которые подразделяются на группы в зависимости от их структуры, размеров, состава. Самое большое семейство антимикробных пептидов у человека представлено дефензинами [8]. На сегодняшний день у людей обнаружено 6 типов α -дефензинов и 4 типа β -дефензинов [9].

Большое количество литературных данных свидетельствует о том, что β -дефензины и их мРНК обнаруживаются в женском репродуктивном тракте во влагалище, шейке матки, эндометрии, маточных трубах, беременной матке (их гены экспрессируются в клетках амниона, децидуальной оболочки, хориона, трофобласта) [10, 11, 12]. Кроме того, экспрессия их генов может отличаться в зависимости от фазы менструального цикла и срока беременности [10].

Известно, что HBD-1 (human beta defensin) играет важную роль в иммунной защите женского репродуктивного тракта. В период беременности он в том числе защищает полость матки от развития внутриутробной инфекции [13]. Повышение уровня экспрессии гена HBD-1 в рамках врождённой иммунной защиты приводит к активации адаптивного иммунного ответа. Молекулы β -дефензинов могут являться хемоаттрактантами для незрелых дендритных клеток и Т-клеток памяти [14].

Всё больше исследований показывают значимость HBD-1 в патогенезе различных патологий при беременности [9]. Изменение экспрессии гена этого белка и изменение его концентрации на разных уровнях репродуктивного тракта женщины связаны с развитием внутриутробной инфекции [15, 16]. При проведении среза литературных данных по

изучаемому вопросу были найдены факты об ассоциации полиморфных маркеров гена *DEFB-1* (ген, кодирующий HBD-1) с развитием внутриутробной инфекции и преждевременными родами [17].

Цель исследования

Исследование роли β -дефензина 1 в патогенезе неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 64 женщины в возрасте от 18 до 45 лет с самопроизвольно наступившей одноплодной беременностью сроком от 5 до 12 недель, госпитализированных в отделение гинекологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы».

В *исследуемую группу* вошли 46 пациенток с установленным диагнозом НБ: 25 из них поступили в стационар с кровяными выделениями из половых путей и 21 – без кровяных выделений.

Группу сравнения составили 18 женщин с физиологической беременностью сроком до 12 недель, поступивших для искусственного аборта.

Условием включения в исследование было подписание информированного добровольного согласия пациенткой.

Критериями исключения из исследования были: пациентки с беременностью, проходившие в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий, с тяжёлой экстрагенитальной патологией, онкологическими заболеваниями, острыми воспалительными, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, отказ от участия в исследовании.

В рамках клинического протокола всем пациенткам при поступлении в стационар осуществляли забор биологического материала: соскоб со слизистой цервикального канала, соскоб со слизистой влагалища, забор периферической крови. Полученные образцы в течение часа транспортировались для дальнейшего изучения в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» при температуре +4°C и хранились при температуре –70°C.

Молекулярно-генетические методы исследования включали:

- определение экспрессии гена HBD-1 в клетках слизистых цервикального канала и влагалища методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (ПЦР-РВ);

- определение однонуклеотидных полиморфизмов гена *DEFB-1*, расположенных в нетранслируемой области.

Экспрессия гена *HBD-1*

Из соскобов клеток слизистых влагалища и цервикального канала была выделена тотальная РНК с использованием наборов для выделения нуклеиновых кислот РИБО-сорб (ООО «ИЛС», Москва) в соответствии с инструкцией производителя. Для синтеза первой цепи кДНК применялся набор для проведения реакции обратной транскрипции ОТ-1 (ЗАО «Синтол», Москва). Далее проводилась амплификация с последующим определением уровня экспрессии гена *HBD-1* методом ПЦР-РВ с применением набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I (ЗАО «Синтол», Москва), детектирующего амплификатора ДТ-96 («ДНК-технология», Россия) и специфических праймеров к *HBD-1*, *GAPDH*. Праймеры были синтезированы ЗАО «Синтол» (Москва), подбирались с помощью программы Primer-BLAST (NCBI). Нормализация количества изучаемых транскриптов к общему количеству кДНК в пробе проводилась с помощью метода $2^{-\Delta\Delta CT}$ по гену домашнего хозяйства *GAPDH*. Режим программы амплификации: 95°C 5 мин. – 1 цикл; 95°C 15 с, 60°C 50 с – 40 циклов.

Однонуклеотидные полиморфизмы гена *DEFB-1*

Из клеток крови была выделена тотальная ДНК с использованием наборов для выделения нуклеиновых кислот методом аффинной сорбции на частицах силикагеля РИБО-сорб (ООО «ИЛС», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Для исследования были выбраны SNP-маркеры G(-20)A, C(-44)G и G(-52)A, расположенные в нетранслируемой области гена *DEFB-1*. Выявление однонуклеотидных полиморфизмов *DEFB-1* проводилось методом ПЦР-РВ с использованием набора реагентов для проведения ПЦР-РВ (ЗАО «Синтол», Москва), детектирующего амплификатора ДТ-96 («ДНК-технология», Россия). Специфические праймеры и зонды, синтезированные на базе ЗАО «Синтол» (Москва), подбирались с помощью программы Primer-BLAST (NCBI). Режим программы амплификации: 95°C 3 мин. – 1 цикл; 95°C 20 с, 64°C 40 с – 40 циклов.

Материалы исследования обработаны при помощи пакета компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 7.0. Для провер-

ки статистических гипотез использовались: Т-критерий Стьюдента, непараметрический критерий U Вилкоксона–Манна–Уитни, критерий хи-квадрат (χ^2). Для всех тестов и критериев величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня экспрессии гена *HBD-1* клетками слизистой цервикального канала было установлено, что медиана уровней экспрессии гена *HBD-1* в группе НБ превышает медиану уровня экспрессии гена *HBD-1* в группе контроля в 1,4 раза ($p < 0,05$). При сравнении медиан уровней экспрессии гена *HBD-1* в подгруппах НБ с кровяными выделениями и НБ без кровяных выделений с медианой группы контроля была получена разница в 1,2 ($p < 0,05$) и 1,4 ($p < 0,01$) раза соответственно. При сравнении этих подгрупп между собой не были обнаружены статистически значимые различия.

При исследовании уровня экспрессии гена *HBD-1* клетками слизистой влагалища было установлено, что медиана уровней экспрессии гена *HBD-1* в группе НБ превышает медиану уровня экспрессии гена *HBD-1* в группе контроля в 1,4 раза ($p < 0,05$). При сравнении медиан уровней экспрессии гена *HBD-1* в подгруппах НБ с кровяными выделениями и НБ без кровяных выделений с медианой группы контроля была получена разница в 1,6 ($p < 0,01$) и 1,2 ($p > 0,05$) раза соответственно. При сравнении этих подгрупп между собой обнаружено, что медиана в подгруппе с кровяными выделениями превышает медиану в подгруппе без кровяных выделений в 1,4 раза ($p < 0,01$).

Для оценки статистической значимости данных использовался критерий оценки Манна–Уитни. Полученные данные сравнения между группами представлены в табл. 1 на с. 89.

Были исследованы ассоциации полиморфных маркеров G(-20)A, C(-44)G и G(-52)A, локализованных в нетранслируемой области гена *DEFB-1*, с риском НБ. Полученные результаты частот аллелей и генотипов исследуемых маркеров представлены в табл. 2 на с. 89.

Не было обнаружено статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного маркера G(-20)A между исследуемыми группами.

Были обнаружены различия в распределении аллелей и генотипов полиморфного маркера C(-44)G. Анализ частот аллелей

Таблица 1

Анализ уровня экспрессии гена HBD-1 клетками слизистой цервикального канала и слизистой влагалища в зависимости от группы

Группа	Цервикальный канал			Влагалище		
	Me	Q1-Q3	Сравнение с контролем	Me	Q1-Q3	Сравнение с контролем
Контроль	0,66	0,57–0,81	1	2,00	1,57–2,42	1
НБ	0,93	0,7–1,32	1,4*	2,83	2,41–3,87	1,4*
НБ с кровавыми выделениями	0,81	0,62–1,23	1,2*	3,25	2,41–3,25	1,6**
НБ без кровавых выделений	0,93	0,76–1,41	1,4**	2,39	1,54–3,14	1,2***

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p > 0,05$; Me – медиана, Q1-Q3 – квартили (p^* value – уровень значимости).

и генотипов выявил, что частоты генотипов данного маркера в группе контроля и в группе НБ составили: C/C 0,33 и 0,61, C/G 0,61 и 0,35, G/G 0 и 0,04 соответственно. Таким образом, риск развития НБ оказался связан с носительством аллеля C и генотипом C/C (RR=1,39, $p=0,046$).

Не было обнаружено статистически достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного маркера G(-52)A между исследуемыми группами.

Несмотря на большое количество литературных данных по изучению функции HBD-1 в женском репродуктивном тракте и его роли в патологиях органов репродукции [7, 9, 10], всё ещё нет достаточного количества данных для внедрения этого маркера в клиническую практику. Кроме того, большая часть исследований по теме посвящена изучению бета-дефензинов при невынашивании беременности в целом и преждевременных родах [15, 18], а замершая беременность как самостоятельная патология не рассматривается ни в одной из найденных авторами работ. Однако генез замершей беременности отличается от прочих причин невынашивания [2].

В данном исследовании внимание было сосредоточено именно на НБ и роли HBD-1 в патогенезе данной патологии. Было установлено, что у женщин с НБ повышен уровень экспрессии гена HBD-1 клетками слизистой цервикального канала в 1,4 раза и клетками слизистой влагалища в 1,4 раза, по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Если проводить аналогию с исследованиями уровня экспрессии HBD-1 при невынашивании беременности, сведения из литературных источников разнятся. По данным R. Manning et al. (2019), при исследовании 135 женщин было установлено, что уровни HBD-1 в цервикальной слизи не отличаются у женщин с преждевременными родами в анамнезе, по сравнению с женщинами, родившими в срок [19]. Эти данные коррелируют с данными, полученными в 2017 г., о том, что экспрессия генов HDB-1, HDB-2, HBD-3, HDB-4 в хориоамниотических оболочках не отличается при преждевременных родах, преждевременном разрыве плодных оболочек, хориоамнионите в сравнении с группой контроля [20]. Однако есть сообщения, показывающие снижение уровня экспрессии

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров DEFБ-1 в исследуемых клинических группах

DEFB-1 G(-20)A			
	GG	GA	AA
Контроль	0,28	0,67	0,06
НБ	0,41	0,54	0,04
DEFB-1 C(-44)G			
	CC	CG	GG
Контроль	0,33	0,61	–
НБ	0,61	0,35	0,04
DEFB-1 G(-52)A			
	GG	GA	AA
Контроль	0,61	0,33	0,06
НБ	0,63	0,30	0,07

гена HBD-1 клетками слизистой цервикального канала при преждевременных родах и внутриутробной инфекции [15].

Большая часть литературных данных свидетельствует о влиянии инфекционного фактора на экспрессию гена HBD-1 и концентрацию его белка. Так, в проспективном исследовании 2022 г. было показано [24], что экспрессия гена HBD-1 клетками плаценты выше у беременных женщин с COVID-19, по сравнению со здоровыми беременными женщинами. R. Manning et. al (2019) также сообщали, что уровень HBD-1 в цервикальной слизи был выше у женщин с положительным тестом на *Fusobacterium spp*, *Peptostreptococcus micros*, *Group B streptococcus*, *Ureaplasma parvum*, по сравнению с отрицательным результатом [17]. Также было обнаружено, что при бактериальном вагинозе снижаются уровни HBD-1, HBD-2, HBD-3 в цервиковагинальной жидкости [18].

Известно, что HBD-1 в цервикальном канале оказывает важную противомикробную функцию, защищая плод от проникновения патогенов [22]. Исходя из этого можно предположить, что полученные данные об увеличении уровня экспрессии гена

HBD-1 связаны с наличием неизвестного инфекционного фактора или особенностями вагинальной микрофлоры. Однако стоит отметить, что в исследование не включались женщины с клиническими признаками воспалительного процесса.

Нельзя исключить и прочие причины замершей беременности в связи с изменением экспрессии изучаемого гена. Само по себе увеличение экспрессии гена HBD-1 влияет на работу врождённого и приобретённого иммунитета, что может неблагоприятно сказываться на развитии беременности [19]. Однако причиной увеличения экспрессии может быть не только инфекционный фактор. Есть данные, показывающие связь между генетическими полиморфизмами *DEFB-1* и уровнем экспрессии HBD-1 [23, 24]. Авторами были обнаружены различия в распределении аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-44)G* в нетранслируемой области гена *DEFB-1*, которые могут влиять на уровень экспрессии гена HBD-1. По результатам настоящего исследования риск развития НБ оказался связанным с носительством аллеля С и генотипом С/С полиморфного маркера *C(-44)G* гена *DEFB-1*. Эти данные могут послужить для разработки перспек-

Литература

1. Weng J., Couture C., Girard S. *Innate and adaptive immune systems in physiological and pathological pregnancy* // *J. Biology*. – 2023. Vol. – 12. № 3. – P. 402.
2. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. *Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA и IL-4 повышает риск развития преждевременных родов* // *Биохимия*. – 2019. – Т. 84. – № 9. – С. 1281–1288.
3. Ганковская О.А., Бахарева И.В., Ганковская Л.В., Сомова О.Ю., Зверев В.В. *Исследование экспрессии генов *tlr9*, *nf-κb*, *фноа* в клетках слизистой цервикального канала беременных с герпесвирусной инфекцией* // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2009. – Т. 86. – № 2. – С. 61–64.
4. Kirk E., Ankum P., Jakab A. et al. *ESHRE working group on Ectopic Pregnancy. Terminology for describing normally sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice*. *Hum Reprod Open*: 2020. № 4. Hoaa055.
5. Ордиянц И.М., Барабашева С.С. *Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему* // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2018. – Т. 6. – № 3. – С. 92–97.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Клинические рекомендации. Выкидыши (самопроизвольный аборт)*: 2024.
7. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. *Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss* // *The Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – N 10285. – P. 1658–1667.
8. Beisswenger C., Bals R. *Functions of antimicrobial peptides in host defense and immunity* // *Curr Protein Pept Sci*. – 2005. – Vol. 6. – N 3. – P. 255–264.
9. Zhai Y.J., Feng Y., Ma X., Ma F. *Defensins: defenders of human reproductive health*. *Hum Reprod Update*. – 2023. – Vol. 29. – N 1. – P. 126–154.
10. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D. et al. *Human β-defensins* // *Cell Mol Life Sci*. – 2006. – Vol. 63. – N 11. – P. 1294–1313.
11. Fesahat F., Firouzabadi A.M., Zare-Zardini H., Imani M. *Roles of different β-defensins in the human reproductive system: a review study* // *J Mens Health*. – 2023. – Vol. 17. N 3.
12. Horne A.W., Stock S.J., King A.E. *Innate immunity and disorders of the female reproductive tract* // *Reproduction*. – 2008. – Vol. 135. – N 6. – P. 739–749.

тивного диагностического маркера для выявления риска НБ и проведения профилактических мероприятий ещё до наступления беременности.

Отдельно хочется отметить, что не было обнаружено статистически значимых различий в уровнях экспрессии гена HBD-1 клетками слизистой цервикального канала при сравнении подгрупп НБ с наличием кровяных выделений и при их отсутствии. Однако обе эти подгруппы достоверно отличались при сравнении с группой контроля. При сравнении медиан уровней экспрессии гена HBD-1 с клетками слизистой влагалища выяснилось, что в подгруппе НБ с кровяными выделениями медиана выше в 1,4 раза, по сравнению с подгруппой без кровяных выделений.

Таким образом, нельзя сделать однозначный вывод о роли HBD-1 в различиях патогенеза НБ в данных подгруппах (наличие или отсутствие кровяных выделений). Однако известно, что большая часть выкидышей происходит уже после гибели эмбриона/плода [3].

Необходимо дальнейшее исследование экспрессии гена HBD-1 в изучаемых подгруппах.

Заключение

Экспрессия гена HBD-1 клетками слизистой цервикального канала и влагалища повышена у женщин с НБ, по сравнению с женщинами с физиологической беременностью. Таким образом, уровень экспрессии этого гена может участвовать в генезе данной патологии. Кроме того, риск возникновения НБ связан с носительством аллеля *C* и генотипом *C/C* полиморфного маркера *C(-44)G* гена *DEFB-1*, который также может влиять на уровень экспрессии гена HBD-1.

Безусловно, для детального понимания проблемы необходимы дальнейшие исследования по этой теме. В частности, планируется изучить показатели микрофлоры влагалища и их влияние на уровень экспрессии гена HBD-1, а также их роль в патогенезе НБ. Кроме того, ведется работа над изучением роли HBD-2 в развитии патологических иммунных механизмов нарушения гестации, приводящих к НБ. Однако уже сейчас можно сделать вывод о значимой роли HBD-1 в патогенезе НБ и его возможном использовании в качестве диагностического и прогностического маркеров при НБ.

Литература

13. Narvekar N., Lakha F., Critchley H.O. et al. Changes in vaginal morphology, steroid receptor and natural antimicrobial content following treatment with low-dose mifepristone // *Contraception*. – 2007. – Vol. 75. – N 4. – P. 271–280.
14. Yang D., Chen Q., Chertov O., Oppenheim J.J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *Leukoc Biol*. – 2000. – Vol. 68. – N 1. – P. 9–14.
15. Soto E., Espinoza J., Nien J.K. et al. Human b-defensin-2: A natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid participates in the host response to microbial invasion of the amniotic cavity // *Maternal-Fetal Neonatal Med*. – 2007. – Vol. 20. – N 1. – P. 15–22.
16. Helmo F.R., Alves E.A.R., Moreira R.A. et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth // *Maternal-Fetal Neonatal Med*. – 2017. – Vol. 31. – N 9. – P. 1227–1233.
17. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., и др. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 7. – С. 5–10.
18. Hanna C.W., McFadden D.E., Robinson W.P. DNA methylation profiling of placental villi from karyotypically normal miscarriage and recurrent miscarriage // *Am J Pathol*. – 2013. – Vol. 182. – N 6. – P. 2276–2284.
19. Manning R., James C.P., Smith M.C. et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women // *Sci Rep* / – 2019. – Vol. 9. – N 1. – 11246.
20. Noda-Nicolau N.M., Silva Md.C., Bento G.F.C. et al. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis // *PLoS ONE* / – 2021. – Vol. 16. – N 12.
21. Brancaccio M., Menniti C., Calvanese M., et al. Diagnostic and therapeutic potential for HNP-1, HBD-1 and HBD-4 in pregnant women with COVID-19 // *Int J Mol Sci* / – 2022. – Vol. 23. – N 7. – 3450.
22. Suff N., Karda R., Diaz J.A. et al. Cervical gene delivery of the antimicrobial peptide, human β -defensin (HBD)-3, in a mouse model of ascending infection-related preterm birth // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – 106.
23. Kalus A.A., Fredericks L.P., Hacker B.M. et al. Association of a genetic polymorphism (-44 C/G SNP) in the human *DEFB1* gene with expression and inducibility of multiple β -defensins in gingival keratinocytes // *BMC Oral Health*. – 2009. – Vol. – 9:21.
24. Polesello V., Zupin L., Di Lenarda R. et al. Impact of *DEFB1* gene regulatory polymorphisms on hBD-1 salivary concentration // *Arch Oral Biol*. – 2015. – Vol. 60. – N 7. – P. 1054–1058. ■