

УДК 616.329-053:616.34-002.446:616-003.9

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован

Антимікробні пептиди (HNPс 1-3 та LL-37) як біомаркери активності запального процесу в дітей, хворих на *H. pylori*-асоційовану виразку дванадцятипалої кишки

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.126.49

For citation: Sorokman TV, Moldovan PM. (2022). Antimicrobial peptides (HNPs 1-3 and LL-37) as biomarkers of inflammatory process activity in children with *H. pylori*-associated duodenal ulcer.

Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 49-54. doi 10.15574/SP.2022.126.49.

Різні шлунково-кишкові та позашлунково-кишкові захворювання пов'язані з *H. pylori* у дітей та підлітків, але найбільш сильні рекомендації щодо тестування та лікування вводяться лише в дітей та підлітків із пептичною виразкою. Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H. pylori* призводить до розвитку гострого запалення. Найбільш перспективними розробками на тепер є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів (АП), серед яких найбільше значення для організму людини мають дефензини 1-3 (human neutrophil peptides, HNPs 1-3) та кателіцидини (LL-37).

Мета — дослідити концентрацію HNPs 1-3 та LL-37 у крові дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (ВДПК), для визначення активності запального процесу слизової оболонки.

Матеріали та методи. Обстежено 65 дітей, хворих на ВДПК, віком 7–18 років та 25 здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Рівень HNPs 1-3 та LL-37 визначено в плазмі крові методом імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника.

Результати. Пацієнти розподілилися за віком, статтю, локалізацією та розміром виразки, наявністю бактерії *H. pylori*. У 80,9% обстежених дітей реєструвався токсигенний штам *H. pylori*, а рівень HNPs 1-3 у плазмі крові був у 3 рази, а LL-37 у 2,5 рази вищим у дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК, ніж у здорових дітей ($p=0,01$). Концентрації HNPs 1-3 та LL-37 у плазмі крові були вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці та позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r=0,67$, $p=0,05$ і $r=0,69$, $p=0,01$). Після проведення ерадикаційної терапії рівні АП знижувалися, при цьому ступінь зниження прямо залежав від активності запального процесу.

Висновки. Встановлено вірогідно вищі концентрації HNPs 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК. Враховуючи прямі кореляційні зв'язки між рівнями HNPs 1-3 та LL-37 і ступенем активності запального процесу, ці показники можна використовувати як біомаркери несприятливого перебігу *H. pylori*-асоційованої ВДПК.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної у роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, виразка дванадцятипалої кишки, активність запалення, антимікробні пептиди, HNPs 1-3, LL-37.

Antimicrobial peptides (HNPs 1-3 and LL-37) as biomarkers of inflammatory process activity in children with *H. pylori*-associated duodenal ulcer

T.V. Sorokman, P.M. Moldovan

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Various gastrointestinal and extragastrointestinal diseases are associated with *H. pylori* in children and adolescents, but the strongest recommendations for testing and treatment are made only in children and adolescents with duodenal ulcer (DU). The inability of natural immune mechanisms to recognize and eliminate *H. pylori* leads to the development of acute inflammation. The most promising developments so far are studies of the antibacterial effect of endogenous antimicrobial peptides (AP), among which defensins 1-3 (human neutrophil peptides, HNPs 1-3) and cathelicidins (LL-37) are the most important for the human body.

Purpose — to investigate the concentration of HNPs 1–3 and LL-37 in the blood of children with DU in order to determine the activity of the inflammatory process of the mucous membrane.

Materials and methods. 65 children aged 7–18 years, suffering from DU and 25 healthy children of the corresponding age (comparison group) were examined. The level of HNPs 1-3 and LL-37 was determined in blood plasma by enzyme-linked immunosorbent assay according to the manufacturers instructions.

Results. Patients were divided by age, sex, location and size of the ulcer, presence of the *H. pylori* bacterium. A toxigenic strain of *H. pylori* was detected in 80.9% of examined children, and the level of HNPs 1-3 in blood plasma was 3 times higher and the level of LL-37 was 2.5 times higher in children with *H. pylori*-associated DU than in healthy children ($p=0.01$).

Concentrations of HNPs 1-3 and LL-37 in blood plasma were higher in patients with an active inflammatory process in the mucous membrane and were positively correlated with the degree of inflammation activity ($r=0.67$, $p=0.05$ and $r=0.69$, $p=0.01$). After eradication therapy, AP levels decrease, while the degree of decrease directly depends on the activity of the inflammatory process.

Conclusions. Probably higher concentrations of HNPs 1-3 and LL-37 were found in the blood plasma of children with *H. pylori*-associated DU. Considering the direct correlations between the levels of HNPs 1-3 and LL-37 and the degree of activity of the inflammatory process, these indicators can be used as biomarkers of the adverse course of *H. pylori*-associated DU.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, inflammatory activity, antimicrobial peptides, HNPs 1-3, LL-37.

Вступ

Епідеміологічні дослідження, проведені останніми роками, показали, що інфекція *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є ендемічною хворобою в усьому світі [32]. Щорічний рівень захворюваності на *H. pylori* суттєво різниться між розвиненими країнами та країнами, що розвиваються, причому ця різниця здебільшого стосується дитячого віку [11]. Інфекція передається впродовж життя, однак переважно в дитячому віці [18]. Міжсмієйна передача відповідає за вищу частоту інфекцій серед батьків, братів і сестер *H. pylori*-позитивних дітей і дітей *H. pylori*-позитивних батьків. Виділення штамів *H. pylori* одного генотипу в матерів та їхніх нащадків (інколи генотипи, відмінні від генотипів батьків) підкреслює роль тісного контакту [31].

H. pylori – мікроаерофільна бактерія, яка потребує для своєї життєдіяльності нижчі концентрації кисню, ніж в атмосфері: 5% O₂, 15% CO₂ і 80% N, зазвичай колонізує слизову оболонку шлунка, має здатність перетворюватися з бацилярної в кокоїдну форму та може утворювати організовані бактеріальні поверхневі колонії (біомембрани) [2]. *H. pylori* складається з широкого розмаїття штамів і геномів, які були повністю секвеновані. Дослідження геному необхідні для розуміння патогенетичних механізмів або його здатності викликати захворювання [4,7,23,30]. Нездатність механізмів природного імунітету розпізнавати та елімінувати *H. pylori* призводить до розвитку гострого запалення та до залучення макрофагів, Т- і В-лімфоцитів і їхньої селективної диференціації. Антимікробні пептиди (АП) є ключовими компонентами природного імунітету тканин шлунка [22]. Двома основними категоріями АП є α - і β -дефензини та кателіцидин LL-37/hCAP-18. Дефензини здатні впливати на бактерії за допомогою безлічі антимікробних механізмів, зокрема, таких як пряме руйнування мембрани [3], інгібування синтезу клітинної стінки бактерій [13] та нейтралізація секретованих бактеріальних токсинів [1]. Експресія кателіцидину також індукується в епітелії шлунка *H. pylori*. LL-37 має незалежну антимікробну активність проти цієї бактерії та синергізує з дефензинами [28]. На сьогодні ще не відомо, як ці події пов'язані з колонізацією або індукцією захворювання *H. pylori*, але результати є основою для майбутніх клінічних досліджень. Розуміння біології дефензинів

і LL-37 є початком для прояснення патофізіології запальних та інфекційних захворювань слизової оболонки травного тракту. В окремих недавніх дослідженнях вивчали роль місцевої вродженої імунної системи у відповіді на інфекцію *H. pylori* [16], клінічну та епідеміологічну цінність, можливість використання АП як біомаркерів, а також методи, які застосовуються для визначення рівнів цих АП [5,9,27]. Однак, як нам відомо, це не вивчали при пептичній виразці дванадцятипалої кишки (ВДПК), асоційованій з *H. pylori* у дітей.

Мета роботи – дослідити концентрацію HNPс 1-3 та LL-37 у крові дітей, хворих на ВДПК, для визначення активності запального процесу слизової оболонки.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 65 дітей, хворих на ВДПК, віком 7–18 років і 25 здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Дослідження проведено на базі НКП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня», виконано клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження за загальноприйнятими в клінічній практиці методиками. Методом простої рандомізації до дослідження залучено дітей із верифікованою ВДПК відповідно до наказу МОЗ України [15] у стадії активної виразки в цибуліні дванадцятипалої кишки мінімальним розміром понад 2 мм, діагностованої на основі ендоскопії. До дослідження не залучено пацієнтів з ускладненою виразкою і супутньою запальною патологією інших органів та систем, а також пацієнтів, які не підписали інформованої згоди на проведення запланованого обстеження.

Визначено антиген CagA *H. pylori* в калі методом імуноферментного аналізу (Immulite «Siemens AG», Німеччина; «EUROIMMUN», Німеччина) з визначенням позитивного результату при показнику 1,1 та більше. Після кожної діагностичної ендоскопії проведено збір зразків плазми всіх інфікованих хворих із ВДПК та забезпечено зберігання цих зразків за -80°C до вимірювання. Рівень HNPс 1-3 та LL-37 визначено в плазмі крові методом імуноферментного аналізу відповідно до інструкцій виробника на аналізаторі «PrisMatic» IN013 модель 4301, тест-системами «MyBioSource, Inc.», США. Зразки проаналізовано у двох примірниках із використанням планшет-рідера (Bio-Rad Laboratories) при 450 нм. Концентрацію кожного білка в плазмі розраховано за стандартною кривою.

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки (абс.)

Показник	Діти, хворі на виразку дванадцятипалої кишки (n=65)	
	7–12 років	13–18 років
Вік	11	54
Стать	Хлопці 39	Дівчата 26
Розмір виразки, мм	До 5 45	Більше 5 20
Стан моторної функції шлунка	Порушена 22	Не порушена 43
Активність запалення (ступінь)	I–II 46	III 19

Таблиця 2
Особливості клінічного перебігу виразки дванадцятипалої кишки залежно від наявності інфекції *H. pylori*

Вираженість клінічних синдромів	Інфікованість <i>H. pylori</i>	
	<i>H. pylori</i> (+) (n=47)	<i>H. pylori</i> (-) (n=18)
Больовий синдром	47	14
Інтегральний показник патології	8,7 r=0,32; p>0,05	5,6 r=0,30; p>0,05
Диспепсичний синдром	35	18
Інтегральний показник патології	6,6 r=0,32; p>0,05	7,7 r=0,33; p>0,05
Астеновегетативний синдром	32	15
Інтегральний показник патології	5,4 r=0,25; p>0,05	6,3 r=0,38; p>0,05
Інтоксикаційний синдром	45	8
Інтегральний показник патології	8,2 r=0,37; p>0,05	4,2 r=0,22; p>0,05

Результати дослідження представлено кількістю спостережень у групі, відсотками або середнім і середньоквадратичним відхиленням. Вірогідність різниці між відносними величинами визначено методом кутового перетворення Фішера «Рф», критерієм χ^2 . Для дослідження коефіцієнта кореляції між двома змінними використано лінійну регресію. Значення $p < 0,05$ прийнято статистично значущим.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

Пацієнтів розподілено за віком, статтю, локалізацією та розміром виразки, наявністю бактерії *H. pylori*. Клінічну характеристику обстежених дітей із ВДПК наведено в таблиці 1. Вік дітей із ВДПК у середньому становив $15,2 \pm 0,2$ року, переважали діти віком 13–18 років (54 (83,1%) особи) та особи чоловічої статі (39 (60%) осіб). У 45 (69,2%) ді-

тей діагностовано виразкові дефекти малого розміру (3–5 мм). Порушення моторної функції шлунка встановлено у 22 (32,8%) дітей. У 46 (70,7%) дітей встановлено I–II ступінь активності запалення, у 19 (29,2%) – III ступінь.

Із 65 дітей 47 (72,3%) інфіковані *H. pylori*. Вираженість клінічних синдромів залежно від наявності бактерії *H. pylori* представлена в таблиці 2. Діти, хворі на ВДПК із *H. pylori* (+) характеризувалися вираженим больовим та інтоксикаційним синдромами, тоді як у дітей, хворих на ВДПК *H. pylori* (-) переважали диспепсичний та астеновегетативний синдроми.

У переважної більшості обстежених дітей із ВДПК зареєстровано токсигенний штам *H. pylori* (рис. 1).

У дітей, хворих на ВДПК, рівень HNP 1-3 у плазмі крові був у 3 рази вищим, ніж у здорових дітей ($p = 0,01$; табл. 3).

Концентрації HNP 1-3 у плазмі крові були значно вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці (рис. 2) та позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r = 0,67$; $p = 0,05$) і розміром виразки ($r = 0,67$; $p = 0,05$).

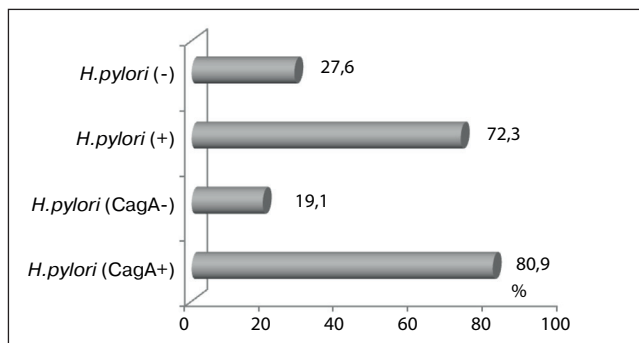


Рис. 1. Розподіл дітей, хворих на виразку дванадцятипалої кишки, залежно від наявності бактерії *H. pylori* та її токсигенного штаму (%)

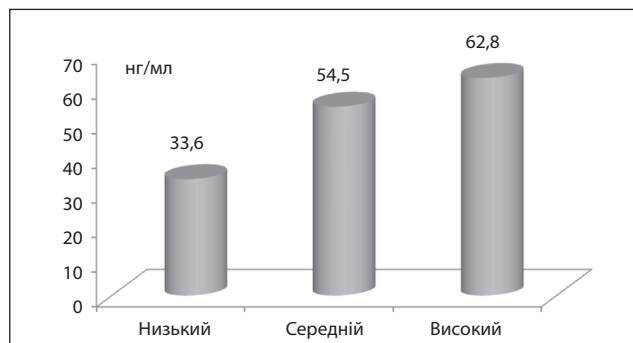


Рис. 2. Концентрації HNP 1-3 у плазмі крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від ступеня активності запального процесу (нг/мл)

Рівні HNP 1-3 у плазмі крові пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки та здорових дітей (нг/мл)

Таблиця 3

Група	M±m	Me	Q25-75
Здорові діти (n=25)	13,67±0,96	12,34	7,27-8,91
Діти з ВДПК (n=65)	40,88±8,55*	50,45	24,37-119,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+) (n=47)	54,37±6,11*,**	61,39	35,41-123,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-) (n=18)	36,12±7,51*	42,23	22,92-110,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA+) (n=38)	60,19±5,67*,**,*	65,71	34,91-99,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA-) (n=9)	30,43±5,66*	38,89	32,54-89,78

Примітки: * — достовірно між показниками в групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** — достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (-), $p=0,05$; *** — достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA-), $p=0,05$.

Рівні LL-37 у плазмі крові пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки та здорових дітей (нг/мл)

Таблиця 3

Група	M±m	Me	Q25-75
Здорові діти (n=25)	106,67±12,96	118,34	77,27-118,91
Діти з ВДПК (n=65)	269,88±28,55*	290,45	124,37-319,22
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (+) (n=47)	334,37±86,11*,**	421,39	235,41-443,71
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (-) (n=18)	236,12±57,51*	252,23	122,92-310,34
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA+) (n=38)	360,19±95,67*,**,*	385,71	234,91-499,45
Діти з ВДПК <i>H. pylori</i> (CagA-) (n=9)	330,43±65,66*	338,89	232,54-409,78

Примітки: * — достовірно між показниками в групі здорових дітей та хворих на ВДПК, $p=0,01$; ** — достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (-), $p=0,05$; *** — достовірно між показниками в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA+) та в групі дітей із ВДПК *H. pylori* (CagA-), $p=0,05$.

У дітей, хворих на ВДПК, рівень LL-37 у плазмі крові був у 2,5 раза вищим, ніж у здорових дітей ($p=0,01$; табл. 4).

Концентрації LL-37 у плазмі крові були значно вищими в пацієнтів з активним запальним процесом у слизовій оболонці (рис. 3) і позитивно корелювали зі ступенем активності запалення ($r=0,69$; $p=0,01$).



Рис. 3. Концентрації LL-37 у плазмі крові дітей із виразкою дванадцятипалої кишки залежно від ступеня активності запального процесу (нг/мл)

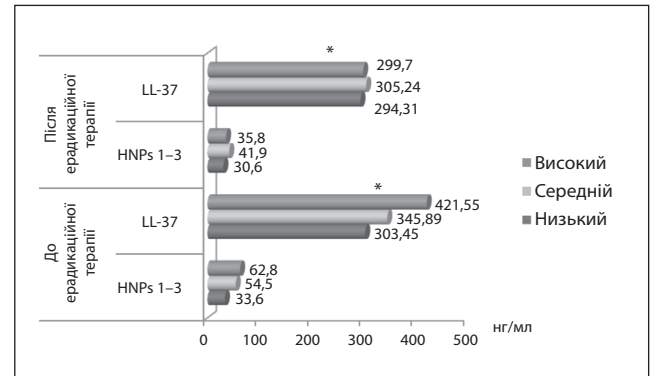
Враховуючи найвищий рівень HNP 1-3 та LL-37 у парних зразках плазми від 15 пацієнтів з активною ВДПК (високий ступінь активності — 5 пацієнтів; середній ступінь активності — 5 пацієнтів; низький ступінь активності — 5 пацієнтів), отриманих до та після проведення ерадикаційної терапії, 8 пацієнтів із ВДПК успішно пройшли стандартну ерадикаційну терапію і характеризувалися вірогідним зниженням концентрації HNP 1-3 та LL-37 (рис. 4).

Навпаки, 7 пацієнтів у групі не відповіли на лікування, у 5 з них швидко розвинувся рецидив, лікування було неефективним. Детальний аналіз показників HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові цих пацієнтів показав, що до лікування в них були нижчі показники АП (HNP 1-3 — $56,13\pm3,67$ нг/мл; LL-37 — $252,19\pm14,67$ нг/мл) щодо таких у пацієнтів, які успішно відповіли на лікування АП (HNP 1-3 — $68,41\pm2,37$ нг/мл; LL-37 — $366,24\pm17,22$ нг/мл, $p<0,05$). Отже,

ці результати показують, що пацієнти з активною *H. pylori*-асоційованою ВДПК і нижчими рівнями HNP 1-3 і LL-37 погано реагують на лікування, у них частіше виникають рецидиви захворювання та довше зберігається запальний процес.

Наші попередні дослідження встановили, що найтяжчою за перебігом і можливістю розвитку ускладнень серед дітей із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту є ВДПК, яка у 67,2% [21] та 90% [24] випадків асоціюється із *H. pylori*. У цьому дослідженні частота *H. pylori* у дітей із ВДПК залишилася на попередньому рівні (72,3%), що співпадає з результатами інших досліджень [14,20]. Окремі недавні дослідження вивчали роль місцевої вродженої імунної системи у відповіді на інфекцію *H. pylori*, зокрема, досліджувалася група АП, у тому числі дефензинів [19,29].

У дослідженні [25] показали значну насиченість α -1-3-дефензинами нейтрофілів у біоптатах слизової оболонки шлунка дітей із гастритом типу В. Виявили взаємозв'язки між характером морфологічних змін слизової оболонки шлунка, наявністю *H. pylori*, генним поліморфізмом фактора гальмування міграції макрофагів і рівнем дефензину β 2 в калі дітей із хронічними запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [10,17]. Останні дослідження показали, що в дорослих, інфікованих *H. pylori*, спостерігаються підвищені рівні як α -дефензинів, так і β -дефензинів, і ці рівні знижуються після лікування інфекції [26]. Ми виявили достовірно вищі рівні HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori* позитивними ВДПК. Результати, отримані в ході нашої роботи, виявили важливу багатогранну роль α -1-3-дефензину в розвитку запального процесу в слизовій оболонці дванадцятипалої кишки: HNP 1-3 визначає виразність ендоскопічних і запальних змін при ВДПК у дітей. Прямі кореляційні зв'язки між рівнем HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із ВДПК з наявністю *H. pylori* вказують на індукцію секреції дефензинів і кателіцидинів у



Примітка: * — вірогідно при $p=0,05$.

Рис. 4. Динаміка показників антимікробних пептидів у плазмі крові дітей, вихорих на виразку дванадцятипалої кишки *H. pylori* (+), з різними ступенями активності запалення до та після ерадикаційної терапії

відповідь на бактеріальну колонізацію. Інші дослідники, зокрема [6], також виявили взаємозв'язки між характером морфологічних змін слизової оболонки шлунка, наявністю *H. pylori*, генним поліморфізмом фактора гальмування міграції макрофагів і рівнем дефензину β 2 в калі дітей із хронічними запальними захворюваннями верхнього відділу шлунково-кишкового тракту. Н. Isomoto та співавтори [8] показали, що експресія α -дефензину позитивно корелює з інфільтрацією нейтрофілів і хронічним запаленням у слизовій оболонці шлунка. Оскільки α -дефензини секретуються переважно з нейтрофілів, логічною є кореляція між α -дефензином і тяжкістю запалення. Здатність α -дефензинів залучати Т-лімфоцити та моноцити може відігравати роль у цьому механізмі, особливо в аспектах, пов'язаних з активністю запального процесу.

Висновки

Встановлено вірогідно вищі концентрації HNP 1-3 та LL-37 у плазмі крові дітей із *H. pylori*-асоційованою ВДПК. Враховуючи прямі кореляційні зв'язки між рівнями HNP 1-3 та LL-37 і ступенем активності запального процесу, ці показники можна використовувати як біомаркери несприятливого перебігу *H. pylori*-асоційованої ВДПК.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Amerikova M, Pencheva El-Tibi I, Maslarska V, Bozhanov S, Tachkov K. (2019). Antimicrobial activity, mechanism of action, and methods for stabilisation of defensins as new therapeutic agents. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 33 (1): 671–682. doi: 10.1080/13102818.2019.1611385.
- Biernat MM, Bińkowska A, Łączmański Ł, Biernat P, Krzyżek P, Gościński G. (2020). Phenotypic and Genotypic Analysis of Resistant *Helicobacter pylori* Strains Isolated from Children with Gastrointestinal Diseases. *Diagnostics (Basel)*. 10 (10): 759. doi: 10.3390/diagnostics10100759.
- Czaplewski L, Bax R, Clokie M et al. (2016). Alternatives to antibiotics a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 16 (2): 239–251. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
- Daugule I, Karklina D, Rudzite D, Remberga S, Rumba-Rozenfeldel. (2016). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among preschool children in Latvia: no significant decrease in

- prevalence during a 10 years period. *Scand J Public Health*. 44 (4): 418–422. doi: 10.1177/1403494816631861.
5. Dixon BR, Radin JN, Piazuolo MB, Contreras DC, Algood HM. (2016). L-17a and IL-22 Induce Expression of Antimicrobials in Gastrointestinal Epithelial Cells and May Contribute to Epithelial Cell Defense against *Helicobacter pylori*. *PLoS ONE*. 11: e0148514.
 6. Dudnikova EV, Badyan AS, Nesterova EV, Besedina EA. (2020). The role of β 2-defensin in the development of chronic gastritis in children. *Pediatrics*. 99 (5): 16–21. [Дудникова ЭВ, Бадьян АС, Нестерова ЕВ, Беседина ЕА. (2020). Роль β 2-дефензина в развитии хронического гастрита у детей. *Педиатрия*. 96 (5):16–21]. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-16-21.
 7. Idowu A, Mzuka A, Harrison U et al. (2019). Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (*cagA*, *dupA*, and *vacA*) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. *BMC Gastroenterol*. 19: 73. doi: 10.1186/s12876-019-0986-0.
 8. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. (2004). Elevated concentrations of alpha-defensins in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 99 (10): 1916–1923.
 9. Isomoto H, Mukae H, Ishimoto H et al. (2005). High concentrations of human β -defensin 2 in gastric juice of patients with *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 11: 4782–4787.
 10. Jiang Y, Chen Y, Song Z, Tan Z, Cheng J. (2021). Recent advances in design of antimicrobial peptides and polypeptides toward clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 170: 261–280. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.016.
 11. Kienesberger S, Perez-Perez GI, Olivares AZ et al. (2018). When is *Helicobacter pylori* acquired in populations in developing countries? A birth-cohort study in Bangladeshi children. *Gut Microbes*. 9 (3): 252–263. doi: 10.1080/19490976.2017.1421887.
 12. Kotilea K, Kalach N, Homan M, Bontems P. (2018). *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients: update on diagnosis and eradication strategies. *Paediatr Drugs*. 20: 337–351. doi: 10.1007/s40272-018-0296-y.
 13. Kudryashova E, Quintyn R, Seveau S, Lu W, Wysocki VH, Kudryashov DS. (2014). Human defensins facilitate local unfolding of thermodynamically unstable regions of bacterial protein toxins. *Immunity*. 41: 709–721.
 14. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C et al. (2019). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 24: e12635. doi: 10.1111/hel.12635.
 15. Ministry of Health of Ukraine. (2013). Order of MOH Ukraine of 29.01.2013 No. 59. Unified clinical protocols of medical care for children with diseases of the digestive system (Regulations Ministry of Health of Ukraine). [МОЗ України. (2013). Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги дітям із захворюваннями травної системи. Наказ МОЗ України від 29.01.2013 № 59].
 16. Munch D, Sahl HG. (2015). Structural variations of the cell wall precursor lipid II in Gram-positive bacteria — Impact on binding and efficacy of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 1848; 11 Pt B: 3062–3071. doi: 10.1016/j.bbame.2015.04.014.
 17. Nishi Y, Isomoto H, Mukae H et al. (2005). Concentrations of alpha- and beta-defensins in gastric juice of patients with various gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 11 (1): 99–103. doi: 10.3748/wjg.v11.i1.99.
 18. Okuda M, Lin Y, Kikuchi S. (2019). *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter pylori in Human Diseases*. 1149: 107–120. doi: 10.1007/5584_2019_361.
 19. Pero R, Brancaccio M, Laneri S, Biasi MG, Lombardo B, Scudiero O. (2019). Novel View of Human *Helicobacter pylori* Infections: Interplay between Microbiota and Beta-Defensins. *Biomolecules*. 9 (6): 237. doi: 10.3390/biom9060237.
 20. Rosu OM, Gimiga N, Stefanescu G et al. (2022). *Helicobacter pylori* Infection in a Pediatric Population from Romania: Risk Factors, Clinical and Endoscopic Features and Treatment Compliance. *J Clin Med*. 11 (9): 2432. doi: 10.3390/jcm1109243231.
 21. Sorokman TV, Chernei NY, Sokolnyk SV et al. (2020). Efficacy of eradication therapy in children with H Pylori-associated diseases depending on levels of nitric oxide and vitamin D. *Medical Science*. 2 (104): 895–1903.
 22. Sorokman TV, Moldova PM, Makarova OV. (2020). Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 8 (112): 47–54. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Макарова ОВ. (2020). Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 8 (112): 47–54]. doi: 10.15574/SP.2020.112.47.
 23. Sorokman TV, Moldovan PM. (2019). Chronic inflammatory bowel disease in children: modern invasive and non-invasive diagnosis. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 6 (102): 99–105. [Сорокман ТВ, Молдован ПМ. (2019). Хронічні запальні захворювання кишечника у дітей: сучасна інвазивна та неінвазивна діагностика (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 6 (102):99–105]. doi: 10.15574/SP.2019.102.99.
 24. Sorokman TV, Sokolnyk SV, Moldovan PM, Chernei NYa, Ostapchuk VG. (2022). Improvement of eradication therapy in children with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori*. *Wiadomości Lekarskie*. LXXV, 1 (2): 71–78.
 25. Soyul OB, Ozturk Y, Ozer E. (2008). Alpha-defensin expression in the gastric tissue of children with *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis: an immunohistochemical study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 46 (4): 474–477. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815a9923.
 26. Taha AS, Faccenda E, Angerson WJ, Balsitis M, Kelly RW. (2005). Gastric epithelial anti-microbial peptides-histological correlation and influence of anatomical site and peptic ulcer disease. *Dig. Liver Dis*. 37: 51–56.
 27. Valere K, Lu W, Chang TL. (2017). Key determinants of human alpha-defensin 5 and 6 for enhancement of HIV infectivity. *Viruses*. 9: 244. doi: 10.3390/v9090244.
 28. van Harten RM, van Woudenberg E, van Dijk A, Haagsman HP. (2018). Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 6 (3): 63. doi: 10.3390/vaccines6030063.
 29. Vordenbäumen S, Pilic D, Otte JM, Schmitz F, Schmidt-Choudhury A. (2010). Defensin-mRNA expression in the upper gastrointestinal tract is modulated in children with celiac disease and *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 50 (6): 596–600. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181cd26cd.
 30. Xu C, Wu Y, Xu S. (2022). Association between *Helicobacter pylori* infection and growth outcomes in children: A meta-analysis. *Helicobacter*. 27 (1): e12861. doi: 10.1111/hel.12861.
 31. Yokota S, Konno M, Fujiwara S et al. (2015). Intrafamilial, preferentially mother-to-child and intraspousal, *Helicobacter pylori* infection in Japan determined by multilocus sequence typing and random amplified polymorphic DNA fingerprinting. *Helicobacter*. 20: 334–342. doi: 10.1111/hel.12217.
 32. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. (2018). Systematic review with meta-analysis: The worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 47: 868–876. doi: 10.1111/apt.14561.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна — д. мед. н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 96. <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович — аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, просп. Незалежності, 96. <https://orcid.org/0000-0002-0675-7077>.

Стаття надійшла до редакції 16.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.