

УДК 616.248-053.2:557

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, О.В. Макарова

Перспектива застосування антимікробних пептидів як антигелікобактерних засобів у педіатричній практиці (огляд літератури)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. 8(112): 47-54. doi 10.15574/SP.2020.112.47

For citation: 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. doi 10.15574/SP.2020.112.47**Мета** – проаналізувати дані літератури щодо перспективи застосування антимікробних пептидів.

Проведено огляд наукової літератури за ключовими словами: антимікробні пептиди, дефензини, кателіцидини, діти, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антибіотикорезистентність; використано пошукову систему PubMed. З урахуванням досліджень, проведених в останні 20 років, проаналізовано тези 2256 статей. Критерій відбору статей для дослідження заснований на їх тісному зв'язку з актуальністю теми. Детальніше вивчено результати дослідження, висвітлені у 75 статтях.

Актуальним завданням сучасної наукової та практичної медицини є подолання резистентності до найпоширенішої у світі інфекції *H. pylori*. Резистентність до основних антимікробних препаратів, що входять до першої лінії лікування, досить висока. Наявність перехресної антибіотикорезистентності та безпосередній зв'язок інфекції *H. pylori* з розвитком захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки в дитячому віці зумовлюють актуальність цієї проблеми. Саме з підвищенням резистентності *H. pylori* до антибактеріальних препаратів пов'язане зростання захворювань і ускладнень, зумовлених патологією органів гастроудоденальної зони, а отже, значне збільшення витрат на лікування, що є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. У зв'язку з цим сьогодні як новий клас протиінфекційних засобів розглядаються антимікробні пептиди, які можуть прийти на зміну традиційним антибактеріальним препаратам. Найперспективнішими розробками в цьому напрямі є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів.

Основну увагу приділено клінічній ролі недавно описаних протимікробних факторів – дефензинів та кателіцидинів, які ендогенно синтезуються нейтрофілами і багатьма епітеліальними клітинами організму людини, у тому числі шлунково-кишкового тракту. Спектр їх дії досить широкий — антиоксидантний, антигіпертензивний, протигрибковий, протівірусний, протибактеріальний, протипухлинний, імунорегуляторний. Зокрема, *H. pylori*-інфекція призводить до значної індукції β-дефензинів, які відіграють ключову роль в імунній відповіді шлунково-кишкового епітелію на *H. pylori*-інфекцію, впливаючи та активізуючи адаптивну імунну систему. Хоча більшість антимікробних пептидів безпосередньо синтезуються у своїх активних формах, для виконання їх функцій необхідна посттрансляційна модифікація. Окремі препарати антимікробних пептидів на сьогодні вже застосовуються в клінічній практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, *Helicobacter pylori*, антимікробні пептиди, антибіотикорезистентність.

Prospects for the use of antimicrobial peptides as antihelicobacterial agents in pediatric practice

T.V. Sorokman, P.M. Moldova, O.V. Makarova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Purpose – to analyse of literature data on the prospects of using antimicrobial peptides.

The article presents a literature review antimicrobial peptides. We searched for published and unpublished research using Pubmed as the search engine by the key words: antimicrobial peptides, defensins, cathelicidins, children, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), antibiotic resistance taking into consideration studies conducted in the last 20 years, citation review of relevant primary and review articles, conference abstracts, personal files, and contact with expert informants. The criterion for the selection of articles for the study was based on their close relevance to the topic, thus out of 2256 analyzed articles, the findings of the researchers covered in 75 articles were crucial. An urgent task of modern scientific and practical medicine is to overcome resistance to the world's most common *H. pylori* infection. Resistance to the main antimicrobial drugs included in the first line of treatment is quite high. The presence of cross-antibiotic resistance and the direct association of *H. pylori* infection with the development of gastric and duodenal diseases in childhood have led to the urgency of this problem. It is with the increase in resistance of *H. pylori* to antibacterial drugs associated with the growth of diseases and complications caused by pathology of the gastroduodenal area, and hence — a significant increase in treatment costs, which is not only medical but also socio-economic problem. Therefore, antimicrobial peptides, which can replace traditional antibacterial drugs, are considered a new class of anti-infectives today. The most promising developments in this direction are the study of the antibacterial effect of endogenous antimicrobial peptides.

The main attention is paid to the clinical role of the recently described antimicrobial factors — defensins and cathelicidins, which are endogenously synthesized by neutrophils and many epithelial cells of the human body, including the gastrointestinal tract. The range of their action is quite wide — antioxidant, antihypertensive, antifungal, antiviral, antibacterial, antitumor, immunoregulatory. In particular, *H. pylori* infection leads to a significant induction of β-defensins, which play a key role in the immune response of the gastrointestinal epithelium to *H. pylori* infection, affecting and activating the adaptive immune system. Although most antimicrobial peptides are directly synthesized in their active forms, posttranslational modification is required to perform their functions. Some drugs of antimicrobial peptides are already used in clinical practice.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, *Helicobacter pylori*, antimicrobial peptides, antibiotic resistance.

Перспектива применения антимикробных пептидов

в качестве антихеликобактерных средств в педиатрической практике

Т.В. Сорокман, П.М. Молдован, О.В. Макарова

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Цель — проанализировать данные литературы о перспективах применения антимикробных пептидов.

Проведенный обзор научной литературы по ключевым словам: антимикробные пептиды, дефензины, кателіцидини, діти, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), антибіотикорезистентність; использована поисковая система PubMed. Принимаю во внимание исследования, проведенные в последние

20 лет, проанализированы положения 2256 статей. Критерий для отбора статей для исследования был основан на их тесной актуальности с темой. Более подробно изучены результаты исследования, освещенные в 75 статьях. Актуальной задачей современной научной и практической медицины является преодоление резистентности к наиболее распространенной в мире инфекции *H. pylori*. Резистентность к основным антимикробным препаратам, входящим в первую линию лечения достаточно высока. Наличие перекрестной антибиотикорезистентности и непосредственная связь инфекции *H. pylori* с развитием заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки в детском возрасте обуславливают актуальность этой проблемы. Именно с повышением резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам связан рост заболеваний и осложнений, обусловленных патологией органов гастродуоденальной зоны, а следовательно, значительное увеличение расходов на лечение, а это является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой. В связи с этим сегодня как новый класс противоиных средств рассматриваются антимикробные пептиды, которые могут прийти на смену традиционным антибактериальным препаратам. Наиболее перспективными разработками в этом направлении являются исследования антибактериального воздействия эндогенных антимикробных пептидов. Основное внимание уделено клинической роли недавно описанных противомикробных факторов — дефензинов и кателицидинов, которые эндогенно синтезируются нейтрофилами и многими эпителиальными клетками организма человека, в том числе желудочно-кишечного тракта. Спектр их действия достаточно широк — антиоксидантный, антигипертензивный, противогрибковый, противовирусный, антибактериальный, противоопухолевый, иммунорегулирующий. В частности, *H. pylori* инфекция приводит к значительной индукции β -дефензинов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе желудочно-кишечного эпителия на *H. pylori*-инфекцию, активизируя адаптивную иммунную систему. Хотя большинство антимикробных пептидов непосредственно синтезируются в своих активных формах, для выполнения их функций необходима посттрансляционная модификация. Отдельные препараты антимикробных пептидов на сегодня уже используются в клинической практике.

Автори заявляють об отсутстві конфлікту інтересів.

Ключевые слова: дети, *Helicobacter pylori*, антимикробные пептиды, антибиотикорезистентность.

Антибіотикорезистентність є однією з найбільших проблем громадського здоров'я [30]. Розуміння біохімічних і генетичних основ резистентності має першорядне значення для створення стратегій стримування виникнення, поширення резистентності та розроблення інноваційних терапевтичних підходів проти мікроорганізмів із множинною стійкістю [38]. Внутрішні механізми проти антибіотиків зазвичай кодується хромосомами, а набуті отримуються шляхом горизонтального перенесення генів і містять закодовані плазмідами специфічні ферменти, які можуть модифікувати антибіотик або його мішень. Ці механізми становлять серйознішу загрозу для здоров'я людини через зміну контексту детермінанти резистентності з хромосомного на плазмідно-опосередкований, що призводить до їх посиленої експресії та поширення [9]. Здатність багатьох видів мікроорганізмів рости у вигляді біоплівки ще більше ускладнює лікування інфекцій звичайними антибіотиками. Основні механізми толерантності до антибіотиків і резистентності біоплівок у багатьох випадках мають генетичну основу [2]. Подолання стійкості до антимікробних препаратів на цей час має важливе значення. Нові підходи до подолання антибіотикорезистентності включають застосування фагопрепаратів, антимікробних пептидів, біоактивних ад'ювантів, геноспецифічних пептидів, стромальних клітин мезенхіми тощо [22,26,39,51,67]. Актуальним завданням сучасної наукової та практичної медицини є подолання резистентності до найпоширенішої у світі інфекції *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [6]. Безпосередній зв'язок інфекції *H. pylori* з розвитком захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки, у тому числі в дитячому віці,

зумовлює актуальність цієї проблеми, оскільки резистентність до основних антимікробних препаратів, що входять до першої лінії лікування, зокрема до кларитроміцину, становить, за різними джерелами, від 21% в Австрії до 6% у Фінляндії та Нідерландах [12,41,53]. Це показує, що стійкість до кларитроміцину значно варіюється між сусідніми європейськими країнами, підкреслюючи необхідність вивчення резистентності до антибіотиків окремо в кожному географічному регіоні для кращого керування схемами емпіричного лікування. Показники резистентності до метронідазолу зростають у багатьох європейських країнах, коливаючись від 14% до 33% [29,64]. Дослідження, проведене в Україні [49], показало, що серед хворих на *H. pylori* асоційовану дуоденальну виразку резистентність до препаратів групи нітроїмідазолів становила 31,9%. У 11,6% випадків перехресна резистентність *H. pylori* до препаратів групи нітроїмідазолів не спостерігалася. Резистентність до кларитроміцину становила 10,1%, що не перевищувало припустимий 20% бар'єр для його призначення в схемах антигелікобактерної терапії першої лінії. Подвійна резистентність *H. pylori* до антибактеріальних препаратів дорівнювала 5,8%. Загальна тенденція до підвищення стійкості до антибіотиків останніми роками призводить до того, що лікування стає складнішим, оскільки кількість штамів *H. pylori*, резистентних до застосовуваних антибактеріальних препаратів, неухильно збільшується. Резистентні штами *H. pylori* значно тяжче піддаються ерадикації, що знижує на 20–50% ефективність рекомендованих лікувальних схем і робить їх економічно не вигідними [37]. Так, саме з підвищенням резистентності *H. pylori* до антибактеріальних

препаратів пов'язують зростання захворювань і ускладнень, зумовлених патологією органів гастроудоденальної зони, а отже, — значне збільшення витрат на лікування, що є не тільки медичною, але й соціально-економічною проблемою. На порозі ХХІ ст. медики і фармацевти зіткнулися з проблемою пошуку альтернативи традиційним антибіотикам. Найперспективнішими розробками в цьому напрямі є дослідження антибактеріального впливу ендогенних антимікробних пептидів, які на сьогодні розглядаються як новий клас природних антибіотиків та можуть прийти на зміну традиційним препаратам [14].

Антимікробні пептиди (АП) — це різноманітний клас молекул, що виявляють антимікробну активність за різних механізмів, включаючи руйнування бактеріальних мембран і секвестрацію необхідних поживних речовин. АП слугують первинною мірою захисту від патогенів і задіяні в системі вродженого імунітету [3]. Описано понад 800 таких пептидів, які містять молекули з багатьох тканин і типів клітин безхребетних, хребетних, рослин і грибів; деякі хемокіни, цитокіни, нейропептиди, нейрогормони і фрагменти білків. Незважаючи на величезну різноманітність, на підставі структурної організації можна поділити АП на кілька груп: лінійні α -спіральні пептиди (магаїнін, мелітин, цекропін тощо); пептиди, що містять певні амінокислоти (гістидин, проліном); пептиди, що мають складну просторову організацію, містять дисульфідні містки, тіоєфірні цикли тощо [4]. Основним місцем розташування АП є поверхня епітеліальних клітин слизових оболонок, шкірних покривів, азурофільні гранули нейтрофілів, клітини Панета [36]. Продукція АП може бути як конститутивною, так і індукцією. Синтез АП індукуються переважно патогенасоційованими молекулярними структурами інфекційних агентів і цитокінами (IL-1b, IL-8/CXCL8, TNF-а тощо),

які реалізують свою дію через TLR, NLR і цитокінові рецептори відповідно [21]. Найбільш загальною ознакою є їхня здатність руйнувати клітинну мембрану прокариот. АП вбудовуються в цільові бактеріальні клітини і, змінюючи свою конформацію, утворюють структури, які в деяких випадках нагадують канали. Деякі молекули АП можуть прикріплюватися до поверхні бактеріальної клітини і утворювати ділянки підвищеної концентрації, за досягнення критичного числа яких вони діють подібно до миючих засобів [69]. Як позитивно заряджені молекули АП проникають крізь мембрани паразитарних і бактеріальних клітин та зв'язуються з поліаніонними молекулами РНК і ДНК [1]. Відповідно до моделі (рис. 1) Шай–Мацузака–Хуанга (Shai–Matsuzaki–Huang), взаємодія АП із бактеріальною мембраною являє собою кумуляцію молекул дефензиву на зовнішній поверхні бактеріальної мембрани за рахунок електростатичних взаємозв'язків, проникнення АП у ліпідний бішар мембрани і дестабілізації мембрани з порушенням її цілісності.

Клітинна стінка бактерій добре проникна не тільки для поживних речовин, але й для таких маленьких молекул, як АП. Позитивний заряд молекули АП сприяє виникненню електростатичного взаємозв'язку між АП із такими негативно зарядженими поверхневими компонентами мембрани, як ліпополісахариди грамнегативних бактерій і тейхоеві кислоти, ліпотейхоеві кислоти і лізилфосфатидилгліцерол грампозитивних бактерій [40,59,60,74].

Спектр дії АП досить широкий. Вони мають антиоксидантний, антигіпертензивний, протигрибковий, противірусний, протибактеріальний [8,42,73] та, як на сьогодні передбачають, і протипухлинний вплив [34]. АП також беруть участь у модуляції імунної відповіді [44], (табл.).

Своєю чергою, бактерії і гриби, які паразитують на макроорганізмі, також змінили свої

Таблиця

Окремі антимікробні пептиди з імуномодулюючою активністю

Антимікробний пептид	Ефект
Людський кателіцидин LL37 (локалізація: шлунково-кишковий тракт, респіраторні шляхи, нейтрофіли)	Підсилює синтез IgG і активність макрофагів [15], продукує протизапальну відповідь, виступає хемоатрактантом для дендритних клітин [17]
Пептид нейтрофілу людини-1 (HNP-1), (локалізація: В-лейкоцити, Т-лейкоцити нейтрофіли, скелетні м'язи, легеневий епітелій, шлунково-кишковий тракт)	Підвищує активність макрофагів, дезактивує екзотоксини моноцитів і опасистих клітин, регулює фактор некрозу пухлинних клітин [63]
Індоліцидин (локалізація: В-лейкоцити, Т-лейкоцити, нейтрофіли, легеневий епітелій)	Регулює фактор некрозу пухлинних клітин, пригнічує проліферативну активність спленоцитів [66]
Апідацин (локалізація: гемолімфа)	Продукує молекули CD80, яка активує Т-клітини [71]

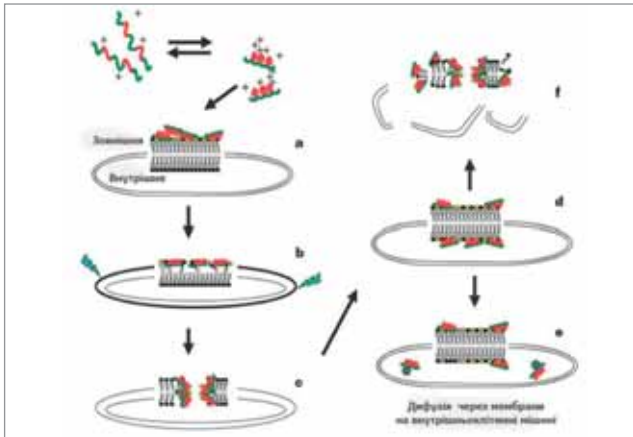


Рис. 1. Модель Шай-Мацузакі-Хуанга (Shai-Matsuzaki-Huang), [74]



Рис. 2. Схематичне зображення *H. pylori* в шлунковому епітелії: (А) SagA індукує дефосфорилювання EGFR, що скасовує експресію hBD3 і підвищує життєздатність бактерій; (В) SagA інгібує IFN- γ -залежний сигнал STAT1, що, своєю чергою, сприяє виживанню бактерій [50]

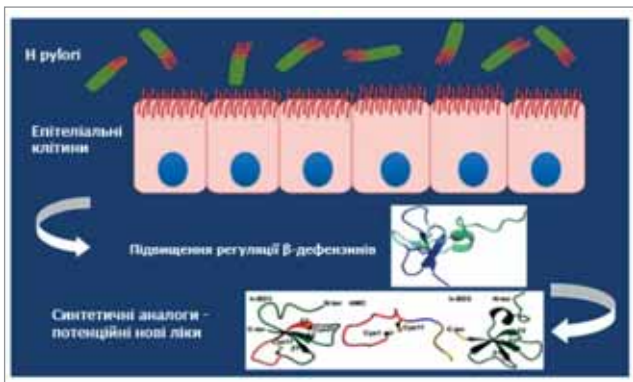


Рис. 3. Схематичне зображення зв'язку β -дефензинів та інфекції *H. pylori* [50]

геноми, щоб протистояти імунній системі [7]. Природжена імунна відповідь забезпечує захист організму від дії патогенів і призводить до подальшої активації адаптивної імунної системи. На відміну від адаптивної імунної відповіді, яка нарощує свою активність протягом кількох днів і забезпечує тривалий імунітет, уроджена імунна відповідь забезпечує негайний захист від інфекції. Вроджена імунна відповідь не ґрунтується на ідентифікації специфічних антигенів і, отже, менш специфічна за

адаптивну імунну відповідь. АП виступають первинним ефектором уродженої імунної системи, виконуючи роль природних антибіотиків [74]. Найбільш вивчені та мають значення для організму людини сімейства АП дефензини (ДФ) та кателіцидини (КД). ДФ мають антимікробну активність широкого спектра дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, вірусів, грибів і найпростіших [57]. Поряд з їх прямими антимікробними властивостями ДФ відіграють роль у клітинноопосередкованому імунітеті як хемоатрактанти для незрілих дендритних клітин [74,52]. У людей ДФ класифікують залежно від розташування в їх молекулі дисульфідних містків на α -дефензини (кодовані генами DEFA та переважно експресуються в клітинах Панета тонкої кишки) [43], β -дефензини (кодовані генами DEFB та секретуються в тонкому і товстому кишечнику) [70] та θ -дефензини, експресія яких обмежена реус-макаками [48].

У кишечнику людини виробляються α -дефензини 5 і 6 (hD5 і hD6), експресія яких обмежена клітинами Панета [13]. Важливо, що hD5 та hD6 синтезуються як неактивні попередники [25]. Хоча дослідження *in vitro* широко продемонстрували антимікробні властивості hD5, внесок цього α -дефензину в кишковий імунітет залишається не визначеним, однак в окремих дослідженнях визначена роль hD5 у регуляції мікробіоти кишечника за відсутності інфекції шляхом значного зниження рівня сегментованих ниткоподібних бактерій, що належать до сімейства *Clostridiales* [56]. Хоча hD5 та hD6 мають спільну структурну схожість, hD6 виявляє незначну пряму антимікробну активність. Важливо, що ця протимікробна активність hD6 поширюється також на *Yersinia enterocolitica* та *L. Monocytogenes in vitro*, що свідчить про широкую антимікробну функцію цього пептиду. Найбільш вивченими β -дефензинами кишечника є β -дефензини людини 1–4 (hBD-1, hBD-2, hBD-3 та hBD-4). Регуляція цих пептидів різна: hBD-1 – конституційно, активність hBD 2–3 підвищується внаслідок впливу інфекційних та запальних подразників [54].

Дефензини відіграють важливу роль у виникненні інфекції *H. pylori*. Останніми роками вивчено ряд β -дефензинів, але найкраще характеризуються hBD1, hBD2, hBD3 та hBD4. Однак різні hBD є вибіркоковими у своїй діяльності. hBD1 більш активний щодо грамнегативних бактерій, тоді як hBD-2, hBD-3 та hBD-4

також активні щодо грампозитивних бактерій та дріжджів [55]. У хворих, інфікованих *H. pylori*, у слизовій оболонці шлунка виявлено підвищений рівень hBD-2, 3, 4 [16]. *H. pylori* індукує ендogenous експресію hBD-2 з епітеліальних клітин шлунка, що регулюється рецептором розпізнавання NOD1 (нуклеотидзв'язуючий лігандний домен 1). При *H. pylori*-індукованому гастриті спостерігається суттєве збільшення експресії hBD-1 та hBD-2 щодо контролю, що свідчить про важливу роль вродженого захисту господаря від потенційно шкідливих подразників шлунка. Більше того, пацієнти з гастритом, інфікованим *H. pylori*, надмірно експресують мРНК hBD-2. Спостерігається помітне розмаїття експресії hBD-2 у шлунку осіб із *H. pylori*. hBD-1 експресується нерівномірно, що вказує на відсутність регуляторів транскрипції прозапальних маркерів у гені hBD-1 [28]. hBD-3 регулярно експресується в кишечнику за наявності *H. pylori* [45], тоді як hBD-4 погано експресується. Однак штам *cagA*(+) (асоційований із цитотоксином ген) *H. pylori* призводить до значної експресії hBD-4 порівняно зі штамом *cagA* (-). Дослідження [65] показує, що *H. pylori* модулює експресію β-дефензинів, які є критичними регуляторами вродженої імунної відповіді в господаря. Антимікробні білки здатні змінювати структуру мікробіоти кишечника під час зараження господаря. Під час інфекції *H. pylori* система секреції типу IV експортує CagA в клітини господаря. Транслокований CagA піддається фосфорилуванню тирозину в клітинах-хазяїна і безпосередньо опосередковує активацію SHP-2 (Src homology domain P-2) шляхом зв'язування з доменами SH2 залежно від фосфорилування. Після активації CagA SHP-2 дефосфорилує внутрішньоклітинні домени EGFR, тим самим скасовуючи синтез hBD-3 (мРНК та білок), і підвищує життєздатність бактерій [5]. CagA також дає змогу модулювати запальні реакції епітеліальних клітин, запобігаючи індукції IFN-γ-залежного фосфорилування STAT1 і трансактивації IRF1 у цільових епітеліальних клітинах (рис. 2). Таке інгібування каскаду передачі ключового сигналу може являти собою бактеріальну адаптацію для модуляції імунної відповіді слизової оболонки господаря для сприяння виживанню бактерій у шлунку [50].

Здатність *H. pylori* змінювати шлункову мікробіоту, ймовірно, визначається кількома факторами, включаючи генетичний фон, штам *H. pylori* і тривалість інфекції (рис. 3). *H. pylori*

інфекція призводить до значної індукції β-дефензинів, які відіграють ключову роль в імунній відповіді шлунково-кишкового епітелію на *H. pylori*-інфекцію, впливаючи та активізуючи адаптивну імунну систему.

Особи з виразковою хворобою мають меншу експресію hBD-1 і більшу hBD-2, особливо така модель виражена в інфікованих *H. pylori*. Ймовірно, підвищена експресія hBD-2 є захисною реакцією шлункового епітелію для обмеження інфекції [47].

Кишкові КД конститутивно експресуються клітинами епітелію товстої кишки [46,65], можуть помітно підвищуватися у відповідь на кишкову інфекцію. Подібно до α-дефензинів, КД синтезуються як неактивні форми і потребують протеолітичної обробки – розщеплення на С-кінці для вивільнення зрілого пептиду LL-37 (hCAP18) [16]. Примітно, що дефіцит КД збільшує несприйнятливості до інфікування ентерогеморагічною кишковою паличкою та *C. Rodentium* [10], вірусами та грибами [11,20,61]. КД усувають внутрішньоклітинні мікобактерії, а також відіграють регуляторну роль у різних процесах автофагії, зокрема посилення злиття мікобактеріальних фагосом з автофагосомами та автолізосомами [27]. Як ключовий імуномодулятор, hCAP18 має як про-, так і протизапальну функцію в різних клітинах/тканинах і мікросередовищах [19]. У цей час досліджується бактерицидна активність та репараційна здатність різних дериватів КД (LL-20-LL-38) і можливість їх терапевтичного використання.

На сьогодні показано, що P10 може ефективно контролювати інфекції, асоційовані з atopічним дерматитом [75], пептид LL-37 сприяє саногенезу пневмонії, викликаній метицилінрезистентними бактеріями *Staphylococcus aureus*, пептиди LL-37, CATH-1, CATH-2, CRAMP володіють антибактеріальною активністю проти *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [33,62,72].

Відомо, що в осіб, інфікованих *H. pylori*, підвищена експресія hCAP-18/LL-37 у слизовій оболонці шлунка, а значить збільшення продукції бактерицидного пептиду LL-37 може відіграти ключову роль у захисті хазяїна проти *H. pylori* [24]. Підвищена експресія пептиду hCAP-18/LL-37 у шлунковому слизі інфікованих осіб може виконувати додаткові функції – протизапальну та цитопротекторну [31].

У науковій літературі обговорюються результати досліджень активності АП у дітей,

зокрема, при інфекції сечовидільної системи [35], респіраторної системи [18,32], атопічного дерматиту [68], середнього отиту [58]. Окремі деривати АП мають більш виражену антибактеріальну активність за оригінальні пептиди. Відомі препарати антимікробних пептидів, зокрема, CZEN 002 застосовується при вульвовагінальному кандидозі, hB1345, CLS001 — для лікування акне, hLF1-11 — для лікування бактеріальних і грибкових інфекцій як імуномодулятор, IMX942 — для лікування бактеріальних інфекцій, PAC-113 — для лікування орофарингіального кандидозу, MX226/МВІ 226, MSI78 — як антисептики.

Отже, з огляду на велику різноманітність «живих» молекул, присутніх у шлунково-кишковому тракту, все гостріше постає питання про біоценозберігаючу терапію інфекції *H. pylori*. Це вказує на необхідність пошуку препаратів, альтернативних класичним антибіотикам, розумної оптимізації схем лікування і профілактики, а також раціоналізації застосування існуючих антибактеріальних препаратів. Останнім часом з'являється все більше відомостей про розробку нових форм препаратів на основі природних АП для лікування. Хоча більшість АП безпосередньо синтезуються у своїх активних формах, для їх функцій необхідна посттрансляційна модифікація шляхом фосфорилування, додавання D-амінокислот, метилювання, амідування, глікозилування, утворення дисульфідного зв'язку та протеолі-

тичного розщеплення. У деяких випадках ці посттрансляційні модифікації можуть бути важливими для проектування нових синтетичних АП. Однак створення таких препаратів має ряд недоліків, включаючи високу вартість їх синтезу, а отже, і досліджень щодо безпечності та ефективності, зниження активності АП під дією солей, протеолітичних ферментів, зміни рН, можливі алергічні реакції внаслідок їх застосування, а також деякі супутні біологічні ефекти. Проте в подоланні цих проблем досягнуті певні успіхи, і на сьогодні ряд препаратів на основі АП знаходяться у II і III фазах клінічних досліджень.

Висновки

В огляді основну увагу приділено функції антимікробних пептидів, зокрема, дефензинів і кателіцидинів. Важливим висновком є висока ймовірність ролі антимікробних пептидів у забезпеченні повсякденного захисту слизових оболонок від грамнегативних бактерій, зокрема *H. pylori*. Використання природної активності антимікробних пептидів може допомогти в лікуванні інфекції *H. pylori* або для відновлення дисбактеріозу кишечника. Більш повне розуміння регуляторних механізмів, що забезпечують експресію антимікробних пептидів, буде фундаментальним для їх терапевтичного застосування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Alalwani SM, Sierigk J, Herr Ch, Pinkenburg O et al. (2010). The antimicrobial peptide LL-37 modulates the inflammatory and host defense response of human neutrophils. *Eur J Immunol.* 40 (4): 1118–1126. doi: 10.1002/eji.200939275.
- Arslan N, Yilmaz O, Demiray-Gurbuz E. (2017). World Importance of antimicrobial susceptibility testing for the management of eradication in *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol.* 2823 (16): 2854–2869. doi: 10.3748/wjg.v23.i16.2854.
- Bandurska K, Berdowska A, Barczynska-Felusiak R, Krupa P. (2015). Unique features of human cathelicidin LL-37. *Biofactors.* 41 (5): 289–300. doi: 10.1002/biof.1225.
- Barksdale SM, Hrifko EJ, van Hoek ML. (2017). Cathelicidin antimicrobial peptide from Alligator mississippiensis has antibacterial activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Dev Comp Immunol.* 70: 135–144. doi: 10.1016/j.dci.2017.01.011.
- Bauer B, Wex T, Kuester D, Meyer T, Malfertheiner P. (2013). Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Helicobacter.* 18 (1): 6–12. <https://doi.org/10.1111/hel.12000>.
- Bilgiler C, Stadlmann A, Makristathis A et al. (2018). Austrian *Helicobacter* Study Group of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology. Prospective multicentre clinical study on inter- and intrapatient genetic variability for antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Infect.* 24: 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.06.025>.
- Brannan AM, Whelan WA, Cole E, Booth V. (2015). Differential scanning calorimetry of whole *Escherichia coli* treated with the antimicrobial peptide MSI-78 indicate a multi-hit mechanism with ribosomes as a novel target. *Peer J.* 3: 516. doi: 10.7717/peerj.1516.
- Buda De Cesare G, Cristy SA, Garsin DA, Lorenz MC. (2020). Antimicrobial Peptides: a New Frontier in Antifungal Therapy *mBio.* 11 (6): e02123–20. doi:10.1128/mBio.02123–20.
- Chen D, Cunningham SA, Cole NC, Peggy C. (2017). Antimicrob Agents Chemother. 61 (4): e02530–16. doi: 10.1128/AAC.02530–16.
- Chromek M, Arvidsson I, Karpman DT. (2012). The antimicrobial peptide cathelicidin protects mice from *Escherichia coli* O157: H7-mediated disease. *PLoS One.* 7 (10): e46476. doi: 10.1371/journal.pone.0046476.
- Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo EK. (2020). Vitamin d-cathelicidin axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 20 (2): e12. doi: 10.4110/in.2020.20.e12.
- Cuadrado-Lavin A, Salcines-Caviedes JR, Carrascosa MF et al. (2012). Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* to six antibiotics currently used in Spain. *J Antimicrob Chemother.* 67: 170–173. doi: 10.1093/jac/dkr410.

13. Cunliffe RN. (2003). Alpha-defensins in the gastrointestinal tract. *Mol Immunol.* 40 (7): 463–467. doi: 10.1016/s0161-5890(03)00157-3.
14. 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.
15. Davidson DJ, Currie AJ, Reid GS. (2004). The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J Immunol.* 172 (2): 1146–1156.
16. Doss M, White MR, Teclé T, Hartshorn KL. (2010). Human defensins and LL-37 in mucosal immunity. *J Leukoc Biol.* 87: 79–92.
17. Droin N, Hendra JB, Ducorot P, Solary E. (2009). Human defensins as cancer biomarkers and antitumour molecules. *J Proteomics.* 72 (6): 918–927. doi: 10.1016/j.jpro.2009.01.002.
18. Dudnyk VM, Khromykh KV, Fedchushen OP. (2017). Changes in the lung function depending on the 25-hydroxycholecalciferol and cathelicidin LL-37 serum level in children with asthma. *Fundamental scientific.* 4 (5): 97–100.
19. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. (2016). LL-37: cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep.* 68: 802–808. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.
20. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM et al. (2020). Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med.* 21: 808–814. doi: 10.1038/nm.3871.
21. Faye I, Lindberg BG. (2016). Towards a paradigm shift in innate immunity—seminal work by Hans G Boman and co-workers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 371 (1695): 20150303. doi: 10.1098/rstb.2015.0303.
22. Gisbert JP. (2020). Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol.* 13: 1756284820968736. doi: 10.1177/1756284820968736.
23. Hans M, Madaan Hans V. (2014). Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *International Journal of Peptides:* 1–13. doi: 10.1155/2014/370297.
24. Hase K, Murakami M, Imura M et al. (2003). Expression of LL-37 by human gastric epithelial cells as a potential host defense mechanism against *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 125 (6): 1613–1625. doi: 10.1053/j.gastro.2003.08.028.
25. Hazlett L, Wu M. (2011). Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* 343 (1): 175–188.
26. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F et al. (2011). World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis.* 20: 299–304.
27. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. (2013). Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol.* 191: 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.
28. Kawauchi K, Yagihashi A, Tsuji N et al. (2006). Human beta-defensin-3 induction in *H. pylori*-infected gastric mucosal tissues. *World J Gastroenterol.* 12 (36): 5793–5797. doi: 10.3748/wjg.v12.i36.5793.
29. Kim SY, Chung JW. (2020). Best *Helicobacter pylori* Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics (Basel).* 9 (8): 436. doi: 10.3390/antibiotics9080436.
30. Krzyzek P, Grande R. (2020). Transformation of *Helicobacter pylori* into Coccoid Forms as a Challenge for Research Determining Activity of Antimicrobial Substances. *Pathogens.* 9 (3): 184. doi: 10.3390/pathogens9030184.
31. Leszczynska K, Namiot A, Fein DE et al. (2009). Bactericidal activities of the cationic steroid CSA-13 and the cathelicidin peptide LL-37 against *Helicobacter pylori* in simulated gastric juice. *BMC Microbiol.* 9: 187. doi: 10.1186/1471-2180-9-187.
32. Lezhenko GO, Abaturon AE, Pashkova OE, Kraynya HV. (2017). The role of endogenous antibacterial peptides in pneumonia occurrence among children of young age. *Zdorov'e rebenka.* 12: 104–108. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.2.2017.99762>.
33. Li Y, Osterhus S, Johnsen IB. (2018). Human metapneumovirus infection inhibits cathelicidin antimicrobial peptide expression in human macrophages. *Front Immunol.* 9: 902. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00902> » \t »_blank.
34. Liscano Y, Onate-Garzon J, Delgado JP. (2020). Peptides with Dual Antimicrobial-Anticancer Activity: Strategies to Overcome Peptide Limitations and Rational Design of Anticancer Peptides. *Molecules (Basel, Switzerland).* 25 (18): 4245. doi: [org/10.3390/molecules25184245](https://doi.org/10.3390/molecules25184245).
35. Luthje P, Brauner A. (2016). Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens.* 5 (1): 13. doi: 10.3390/pathogens5010013.
36. Malik E, Dennison SR, Harris F, Phoenix DA. (2016). pH Dependent Antimicrobial Peptides and Proteins, Their Mechanisms of Action and Potential as Therapeutic Agents. *Pharmaceuticals (Basel).* 9 (4): 67. doi: 10.3390/ph9040067.
37. Mascellino MT, Oliva A, Miele MC et al. (2020). *Antibiotics (Basel).* 9 (9): 549. doi: 10.3390/antibiotics9090549.
38. Mascellino MT, Porowska B, Angelis MDe, Oliva A. (2017). Antibiotic susceptibility, heteroresistance, and updated treatment strategies in *Helicobacter pylori* infection. *Drug Des Devel Ther.* 11: 2209–2220. doi: 10.2147/DDDT.S136240.
39. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. (2019). Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. *Adv Exp Med Biol.* 1149: 211–225. doi: 10.1007/5584_2019_367.
40. Matsuzaki K. (1999). Why and how are peptide-lipid interactions utilized for self-defense? Magainins and tachyplesins as archetypes. *Biochim Biophys Acta.* 1462: 1–10.
41. Megraud F, Coenen S, Versporten A et al. (2013). Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 62: 34–42. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302254> » \t »_blank.
42. Memarpoor-Yazdia M, Asoodehbc A, Chamania JK. (2012). A novel antioxidant and antimicrobial peptide from hen egg white lysozyme hydrolysates. *Journal of Functional Foods on ScienceDirect.* 4: 278–288. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.12.004>.
43. Nigro E, Colavita I, Sarnataro D et al. (2015). An ancestral host defence peptide within human β -defensin 3 recapitulates the antibacterial and antiviral activity of the full-length molecule. *Sci Rep.* 1 (5): 18450. doi: 10.1038/srep18450.
44. Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. (2009). Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des.* 15 (21): 2393–2413.
45. Otte JM, Neumann HM, Brand S et al. (2020). Schmitz F. Expression of beta-defensin 4 is increased in human gastritis. *Eur J Clin Invest.* 39 (2): 126–138. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02071.x.
46. Padra M, Benktander J, Robinson K, Linden SK. (2019). Carbohydrate-Dependent and Antimicrobial Peptide Defence Mechanisms Against *Helicobacter pylori* Infections, Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol.* 421: 179–207. doi: 10.1007/978-3-030-15138-6_8.
47. Patel SR, Smith K, Letley DP et al. (2013). *Helicobacter pylori* downregulates expression of human β -defensin 1 in the gastric mucosa in a type IV secretion-dependent fashion. *Cell Microbiol.* 15 (12): 2080–2092. doi: 10.1111/cmi.12174.
48. Patil A, Hughes AL, Zhang G. (2004). Rapid evolution and diversification of mammalian alpha-defensins as revealed by comparative analysis of rodent and primate genes. *Physiol Genomics.* 15, 20 (1): 1–11 <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00150.2004>.
49. Perederiy VG, Volodicheva YA, Kuzenko YUG, Kostenko IG. (2011). Bacteriological method for determining the sensitivity of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs. *Suchasna gastroenterolohiya.* 3 (59): 34. [Передерий ВГ, Володичева ЮА, Кузенко ЮГ, Костенко ИГ. (2011). Бактериологический метод определения чувствительности

- Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам. Сучасна гастроентерологія. 3 (59): 34].
50. Pero R, Coretti L, Nigro E et al. (2017). Scudiero β -Defensins in the Fight against *Helicobacter pylori*. *Molecules*. 22 (3): 424. doi: 10.3390/molecules22030424.
 51. Roszczenko-Jasinska, Wojtys MI, Jagusztyn-Krynicka EK. (2020). *Helicobacter pylori* treatment in the post-antibiotics era searching for new drug targets. *Appl Microbiol Biotechnol*. 104 (23): 9891–9905. doi: 10.1007/s00253-020-10945-w.
 52. Sakamoto N, Mukae H, Fujii T. (2005). Differential effects of alpha- and beta-defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 288 (3): 508–513. doi: 10.1152/ajplung.00076.2004.
 53. Saracino IM, Zullo A, Holton J et al. (2012). High prevalence of primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Italy. *J Gastrointest Liver Dis*. 21: 363–365.
 54. Sass V, Schneider T, Wilmes M et al. (2010). Human beta-defensin 3 inhibits cell wall biosynthesis in *Staphylococci*. *Infect Immun*. 78 (6): 2793–2800. doi: 10.1128/IAI.00688-09.
 55. Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. (2005). Human defensins. *J Mol Med (Berl)*. 83 (8): 587–595. doi: 10.1007/s00109-005-0657-1.
 56. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Sansonetti PJ, Cerf-Bensussan N. (2017). Segmented filamentous bacteria, Th17 induc Curr Opin Microbiol. 35: 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.03.004>.
 57. Sechet E, Telford E, Bonamy C, Sansonetti PJ, Sperandio B. (2018). Natural molecules induce and synergize to boost expression of the human antimicrobial peptide β -defensin-3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 115 (42): E9869–E9878. doi: 10.1073/pnas.1805298115.
 58. Seppanen EJ, Thornton RB, Corscadden KJ et al. High concentrations of middle ear antimicrobial peptides and proteins and proinflammatory cytokines are associated with detection of middle ear pathogens in children with recurrent acute otitis media. (2019). *PLoS One*. 14 (12): e0227080. doi: 10.1371/journal.pone.0227080.
 59. Shahane G, Ding W, Palaiokostas M et al. (2019). Interaction of Antimicrobial Lipopeptides with Bacterial Lipid Bilayers. *J Membrane Biol*. 252: 317–329. <https://doi.org/10.1007/s00232-019-00068-3>.
 60. Shai Y. (1999). Mechanism of the binding, insertion and destabilization of phospholipid bilayer membranes by α -helical antimicrobial and cell non-selective membrane-lytic peptides. *Biochim Biophys Acta*. 1462: 55–70.
 61. Sheh A, Fox JG. (2013). The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes*. 4 (6): 505–531. doi: 10.4161/gmic.26205.
 62. Smyth D, Cameron A, Davies MR et al. (2020). DrsG from *Streptococcus dysgalactiae* subsp equisimilis inhibits the antimicrobial peptide LL-37. *Infect Immun*. 82: 2337–2344. doi: <https://dx.doi.org/10.1128%2FIAI.01411-13>.
 63. Subbalakshmi C, Sitaram N. (1998). Mechanism of antimicrobial action of indolicidin. *FEMS Microbiol. Lett*. 60: 91–96.
 64. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. (2019). Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol*. 25 (16): 1907–1912. doi: 10.3748/wjg.v25.i16.1907.
 65. 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 (1): 51–56. doi: 10.1111/j.dld.2004.07.019.
 66. Tavano R, Segal D, Gobbo M, Papini E. (2011). The honeybee antimicrobial peptide apidaecin differentially immunomodulates human-macrophages, monocytes and dendritic cells. *J Innate Immun*. 3: 614–622.
 67. Thung H, Aramin V, Vavinskaya S. (2016). Review article: the global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 43 (4): 514–533. doi: 10.1111/apt.13497.
 68. Treneva MS, Pampura AN. (2011). Antimicrobial peptides in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2: 80–83. [Тренева МС, Пампура АН. (2011). Антимикробные пептиды в патогенезе атопического дерматита. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2: 80–83].
 69. Tuerkova A, Kabelka I, Kralova T et al. (2020). Effect of helical kink in antimicrobial peptides on membrane pore formation. *Elife*. 9: e47946. doi: 10.7554/eLife.47946.
 70. Walker CR, Hautefort I, Dalton JE et al. (2013). Intestinal intraepithelial lymphocyte-enterocyte crosstalk regulates production of bactericidal angiogenin 4 by Paneth cells upon microbial challenge. *PLoS One*. 8 (12): e84553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084553>.
 71. Wan M, van der Does AM, Tang X et al. (2014). Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J Leukoc Biol*. 95 (6): 971–981. doi: 10.1189/jlb.0513304.
 72. Woods EC, Edwards AN, Childress KO, Jones JB, McBride SM. (2018). The *C difficile* cInRAB operon initiates adaptations to the host environment in response to LL-37. *PLoS Pathog*. 14: e1007153. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007153>.
 73. Yousr M, Howell N. (2015). Antioxidant and ACE Inhibitory Bioactive Peptides Purified from Egg Yolk Proteins. *Int J Mol Sci*. 16 (12): 29161–29178. doi: 10.3390/ijms161226155.
 74. Zasloff M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 415: 389–395. <https://doi.org/10.1038/415389a>.
 75. Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS et al. (2006). A perspective on the benefit of p10 in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 11 (1): 226–223.

Відомості про авторів:

Сорокман Таміла Василівна – д.мед.н., проф. каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2. <http://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

Молдован Павло Михайлович – аспірант каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Макарова Олена Вікторівна – доц. каф. догляду за хворими та ВМО Буковинського ДМУ. Адреса: м. Чернівці, пл. Театральна, 2.

Стаття надійшла до редакції 18.08.2020 р., прийнята до друку 7.12.2020 р.