



Э.В. Дудникова, А.С. Бадьян

## РОЛЬ ДЕФЕНЗИНОВ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра детских болезней № 1.*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: alex.badyan@rambler.ru*

В обзоре литературы представлены данные о свойствах и биологическом действии дефензинов, обладающих антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, противоопухолевой, противовоспалительной активностью, их роли в генезе различных заболеваний, а также новые возможности использования представленных катионных антимикробных пептидов в диагностике и лечении патологических состояний.

*Ключевые слова:* катионный анимикробный пептид, дефензин, патогенез, патологическое состояние.

E.V. Dudnikova, A.S. Badyan

## THE ROLE OF DEFENSINS IN THE DEVELOPMENT OF PATHOLOGIC PROCESS: NEW APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

*Rostov State Medical University,  
Children's diseases department.*

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: alex.badyan@rambler.ru*

This literature review summarises and evaluates existing data about properties and biological activity of defensins, more particularly about their antibacterial, antiviral, antifungal, anticancer, anti-inflammatory activity, their role in the genesis of various diseases, as well as new perspectives for the use of presented cationic antimicrobial peptides in diagnosis and treatment of different pathologies.

*Keywords:* antimicrobial cationic peptides, defensin, pathogenesis; pathologic process.

Антимикробные пептиды (АМП) являются наиболее древней системой противоиной защиты, играя значительную роль в качестве регуляторного механизма, гармонизирующего между собой отношения макро и микроорганизмов и максимально эффективно реализующей себя на эпителиальных поверхностях слизистых и кожи человека [1]. АМП - маленькие амфифильные молекулы, состоящие из 15-20 аминокислотных остатков, считаются одними из важнейших элементов иммунной системы человека. Они представляют собой первую линию защиты организма против широкого спектра патогенов, включая бактерии, грибы, оболочечные вирусы [2]. Существующая в настоящее время база данных изученных АМП насчитывает около 1393 составляющих, около 500 из которых синтезируются млекопитающими [3]. В зависимости от строения приня-

то делить АМП на 5 подклассов: анионные, катионные, линейные амфифильные -спиральные пептиды, пептидные фрагменты и пептиды, обогащенные цистеиновыми аминокислотными остатками [4].

Согласно данным многочисленных исследований, катионные АМП являются наиболее значимым классом АМП и включают в себя три группы - дефензины, кателицидины и гистатины, последние из которых на данный момент времени практически не изучены [5]. Дефензины - большое семейство низкомолекулярных, амфипатических пептидов, богатых цистеиновыми остатками, представленное тремя подклассами:  $\alpha$ -,  $\beta$ -, и редкими  $\theta$ - дефензинами, не синтезирующимися у человека. Несмотря на то, что впервые дефензины были открыты в 1956 году [6] как лейкины и фагоцитины, только лишь в 1985 году они получили свое современное название [7]. В это же время



был изучен ряд их биологического действия, однако реальный интерес к данным АМП можно обнаружить лишь в начале 21 века, который сегодня имеет тенденцию к неуклонному росту, что позволяет говорить о дефензинах, как о молекулах, переживающих ренессанс [8].

Показано, что  $\alpha$ -дефензины составляют до 30-50% азурофильных гранул нейтрофилов [9]. Они обнаруживаются также в НК, макрофагах, В и Т-лимфоцитах, незрелых дендритных клетках моноцитарного происхождения, моноцитах, эпителиоцитах, незначительно синтезируются клетками шейки матки, плаценты. Кроме того  $\alpha$ -дефензины синтезируются клетками Панета (HD5, HD6), играя тем самым важнейшую роль в регуляции количественного и качественного состава микробиоты кишечника [10].

В свою очередь,  $\beta$ -дефензины, объединяющие около 40 пептидов, секретируются эпителиальными клетками желудочно-кишечного, респираторного, урогенитального тракта, кератиноцитами, являясь первым барьером на пути различной инфекции [11]. В настоящее время наиболее изучены 4 представителя  $\beta$ -дефензинов HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4. При этом HBD-2 максимально синтезируется эпителиоцитами слизистой желудка, бронхов, альвеол и не встречается в тканях слюнных желез, тонкой кишки, желчевыводящих путей, что дает возможность использовать представленные дефензины в диагностических целях.

Следует отметить, что экспрессия данных АМП регулируется, как конституционально ( $\alpha$  и  $\beta$ -1 дефензин), так и индуцибельно ( $\beta$ -дефензины). Гены дефензинов расположены в основном на 8 (8p22-23), 4 и 20 хромосомах. Доказано, что существует вариабельность числа копий генов АМП у людей [12], приводящая к изменению секреции и активности дефензинов, что повышает риск развития различных болезней. При этом нельзя не отметить, что вариабельность числа копий генов не всегда четко коррелирует с уровнем экспрессией дефензинов [13], поэтому использовать явление мутации генов АМП в прогностическом плане представляется на данное время сложным.

Все дефензины обладают антибактериальной, противовирусной, противогрибковой активностью, а также иммуномодулирующим, противоопухолевым и ранозаживляющим действием. Yang D. и соавторы ввели понятие неокислительного килинга микроорганизмов, объясняя, в частности, механизм антибактериального действия всех АМП и дефензинов [14]. Противомикробная активность проявляется примерно через 3-4 часа с момента инфицирования и наиболее точно представлена на модели Шайа-Мацузак-Хуанга, которая состоит из трех последовательных ступеней: накопление молекул АМП на поверхности микробных клеток за счет электростатических связей, взаимодействие дефензинов с анионными группировками фосфолипидов мембран и последующее образование сквозных дыр (пор) в оболочке бактерий и их гибель (рис. 1).

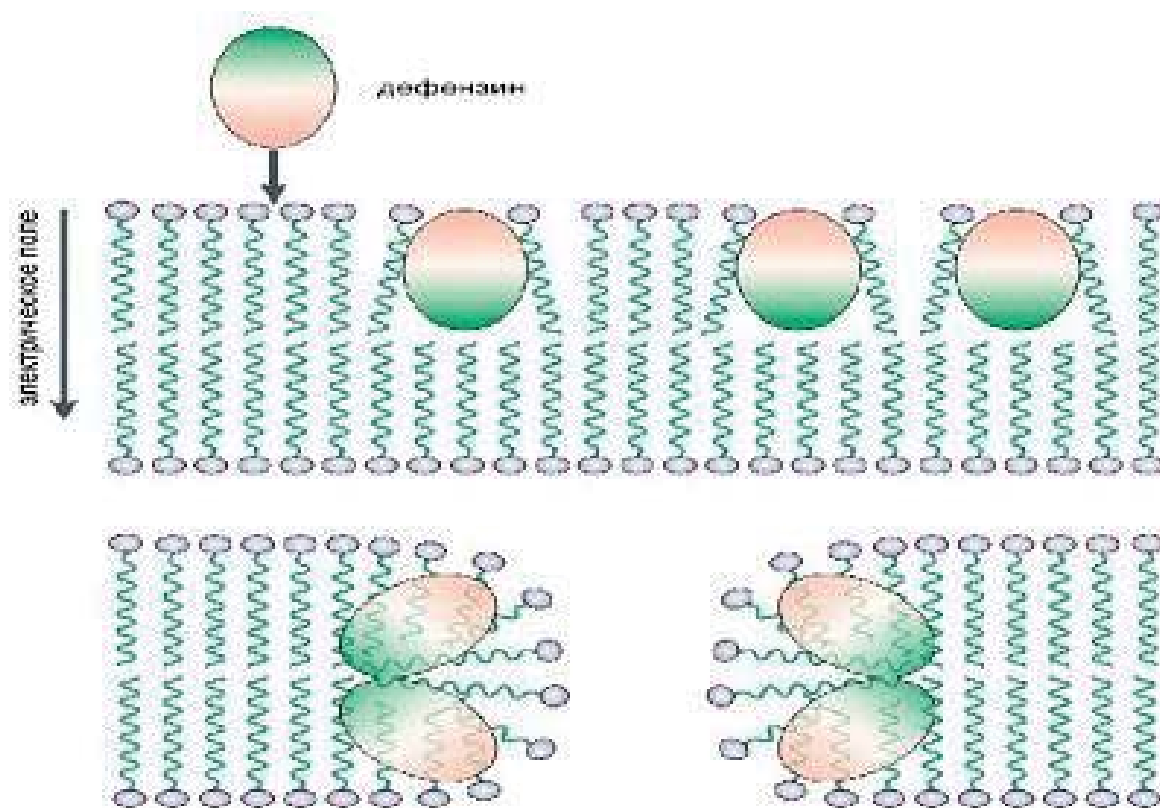


Рисунок 1. Механизм действия дефензинов.



Также, по мнению Hancock R., если АМП достигают запредельной концентрации на поверхности бактериальной клетки, то в ход вступает ковровая теория механизма действия АМП, основу которой составляют множественные диссеминированные разрывы клеточной мембраны бактериальной клетки и быстрая ее гибель [15].

Необходимо отметить, что так как дефензины - мельчайшие структуры, они могут свободно проходить внутрь патогена [16] и непосредственно ингибировать синтез ДНК и РНК [17], фосфолипазы А2 (PLA2) [18], ферментов-репарантов бактериальной стенки, шаперонов и рибосом [19], тем самым расширяя механизм своего антибактериального действия. Кроме того установлено, что АМП тормозят фибринолиз в месте воспаления, тем самым увеличивая время воздействия на патогены других факторов защиты организма.

Кроме мощного антибактериального действия дефензины обладают выраженным противовирусным действием. Это происходит за счет ингибирования проникновения вируса в клетку путем блокирования синтеза вирусных рецепторов [20], нарушения синтеза нуклеиновых кислот, а также активации захвата вирусом клетками иммунной системы. Данное противовирусное действие распространяется на респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А, парагриппа 3 типа, риновирусы, аденовирусы, вирусы папилломы человека. Особенно активны АМП по отношению к вирусам простого герпеса 1 и 2 типов [21].

В настоящее время значительное число ученых [22] относят дефензины к важным провоспалительным посредникам: экспрессия АМП приводит к увеличению синтеза и секреции провоспалительных факторов - IL 1,2,6,8,10, FNO, антител, дегрануляции тучных клеток. Играя важнейшую роль в иммунном ответе человека, АМП участвуют в генезе множества патологий организма в качестве мощных иммунных регуляторов, обладающих как про- так и противовоспалительной активностью. Провоспалительное действие дефензинов проявляется себя при намного меньших концентрациях, чем их непосредственная антибактериальная активность и реализуется за счет хемоаттракции различных провоспалительных клеток (DC, CD8 Т-лимфоцитов моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток [23], Т-клеток памяти и базофилов [24], незрелых CD34+ дендритных клеток, Th17 и регуляторных (Treg) клеток). В работах van Wetering S. и некоторых других авторов показано, что дефензины также способны мощно активировать фагоцитоз [25] и индуцировать продукцию IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  моноцитами факторов роста (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), фактора роста нервов (NGF), а также субстанции P, простагландина E2, лейкотриена LTC4 тучными клетками.

Следует отметить, помимо провоспалительного эффекта, дефензины обладают мощным противовоспалительным действием, инактивируя PAMP, адгезины, токсины инфекционных агентов путем связывания LPS клеточных мембран [26] бактерий и торможения связывания их с рецепторами иммунокомпетентных клеток, антиметаболического действия [27], а также за счет ингибирования активности индуцированных моноцитов,

макрофагов и DC, сопровождающегося снижением экспрессии интерлейкинов [28].

Таким образом, АМП - важные адъюванты защитной системы организма человека, гармонизирующие и регулирующие выраженность и направленность иммунного ответа [29]. Важно отметить, что такое уравновешивающее действие дефензинов на про- и противовоспалительную систему также реализуется за счет поддержания соотношения облигатной и факультативной микробиоты кишечника АМП клеток Панета [30].

Помимо защитной функции АМП принимают активное участие в ранозаживлении путем индукции пролиферации и дифференцировки эпителиоцитов.

Фундаментальная исследовательская работа, выполненная А.Е. Абагуровым и соавторами [31], позволила выделить большую группу дефензин-зависимых заболеваний. В ней особо подчеркивается важность данной группы АМП, прежде всего при патологии органов дыхания, при которой защитные пептиды играют огромную роль в элиминации патогенных факторов, повышении резистентности клеток, их регенерации, а также увеличении экспрессии мРНК [2]. Установлено торможение синтеза  $\alpha$ -дефензинов (HNP-1, HNP-2, HNP-3) клетками слизистой ротоглотки у ЧБД, что приводит к снижению местной защиты и предрасполагает к рецидивирующим острым респираторным инфекциям [32].

Voglis S. и соавторы пришли к выводу, что значительное нарушение фагоцитоза, выявляемого при муковисцидозе, возможно связано с нарушением экспрессии миелоидных дефензинов, приводящим к торможению фагоцитирующих клеток [33].

Важную роль дефензины играют и в развитии аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма и атопический дерматит. Повышенная выработка  $\beta$ -дефензинов эпителиальными клетками бронхов приводит к индукции образования Th-17 клетками IL-17, уровень которых коррелирует со степенью гиперреактивности. Также  $\beta$ -дефензины стимулируют синтез хемоаттрактантов эозинофилов (CCL5/RANTES, CCL11/эотаксина. IL-17), поддерживая аллергическую воспалительную реакцию в слизистой респираторного тракта.

При атопическом дерматите происходит стимуляция пролиферации кератиноцитов под действием высоких концентраций IL-17, IL-22, IL-6, индуцированных миелоидными АМП [34]. Кроме  $\alpha$ -дефензинов, повышается уровень и  $\beta$ -дефензинов (HBD-2, HBD-3), однако он не достигает таких высоких значений как при псориазе.

АМП обладают мощным профилактическим действием в отношении кариеса зубов, подавляя рост кариесогенных бактерий, а также повышая уровень местной защиты.

Множество возбудителей кишечных инфекций, таких как сальмонелла, шигелла, энтеропатогенная кишечная палочка ингибируют высвобождение и активность АМП, в особенности HD5, HD6, HBD-1, HBD-3, что обуславливает их высокую патогенность и высокую распространенность [35]. Именно поэтому, генетически обусловленное снижение синтеза этих дефензинов предопределяет склонность больных к более частым кишечным инфекциям.

Нарушение экспрессии АМП играет одну из ключевых ролей в генезе хронических воспалительных заболе-



ваний кишечника: НЯК и болезни Крона. Установлено, что изменения показателей  $\alpha$ -дефензинов HD5 и HD6 клеток Панета,  $\beta$ -дефензинов эпителиоцитов слизистой оболочки кишечника, в свою очередь, приводит к нарушению количественного и качественного соотношения микробиоты и доминирующему росту факультативной флоры, поддерживающей хроническое воспаление слизистой кишечника [36]. При изменениях экспрессии  $\alpha$ -дефензинов чаще наблюдается поражение подвздошной кишки, тогда как нарушение синтеза  $\beta$ -дефензинов приводит к хроническому воспалению толстого кишечника. В ходе проведенных исследований были получены данные о появлении и значительном повышении уровней HBD-2 и HBD-3 в биоптатах слизистой кишечника людей с болезнью Крона, по сравнению со здоровыми. Это еще раз подтверждает ведущую роль АМП в патогенезе заболевания [11].

Выраженная индукция синтеза дефензинов также отмечена у больных НЯК, в том числе концентрация миелоидных АМП увеличена и в сыворотке крови (HNP-1, HNP-2, HNP-3), что позволяет использовать данные пептиды в диагностических скрининговых методах обследования населения. Стоит отметить, повышение уровней  $\beta$ -дефензинов при НЯК происходит в несколько сотен и тысяч раз, тогда как при болезни Крона концентрация АМП не достигает таких значений, что клинически очень значимо в плане дифференциации диагнозов.

В настоящее время многие авторы относят к дефензин-зависимым заболеваниям хеликобактериоз человека и связанные с ним гастрит, диспепсию, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Работа Bauer V., Wex T., D. Kuester, Malfertheiner P. [37] показала значительное повышение экспрессии  $\beta$ -дефензина 2 в биоптате слизистой желудка при HP-ассоциированном гастрите у взрослых, по сравнению с *Helicobacter pylori* (HP) -негативными пациентами, при этом уровень повышения синтеза пептидов четко коррелировал с гистологической степенью активности воспаления слизистой [38]. Повышение уровня  $\beta$ -дефензинов опосредовано воздействием липополисахаридов HP на TLR4, TLR2, TLR5 эпителиоцитов, макрофагов и дендритных клеток слизистой желудка. Кроме того установлено, что повышение уровней  $\beta$ -дефензинов, в частности  $\beta$ -2, в желудочном соке и биоптате максимально отмечено у больных, инфицированных *sa*-A штаммами HP, обладающих наибольшей патогенностью. Доказанным является и повышение уровня  $\alpha$ -дефензина (HNP-1, HNP-2, HNP-3) в желудочном соке и биоптатах слизистой желудка [39] у больных хроническим HP-ассоциированным гастритом.

Были получены данные об увеличении экспрессии  $\beta$ -дефензина 4,  $\alpha$ -дефензина 1-3 при хеликобактер-ассоциированном гастрите [39], с последующем уменьшением их концентрации после проведения стандартной эрадикационной терапии. В связи с чем, в частности, T. Morishita, H. Suzuki, T. Masaoka рассматривают дефензины в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки желудка у взрослых. Как было сказано, дефензины, являясь посредником, повышают экспрессию и активность провоспалительных интерлейкинов, играющих важную роль в развитии кислотозависимых

заболеваний у детей [40]. Так, под действием липополисахаридов HP происходит активация Th1 – звена иммунитета с повышением экспрессии IL-17, уровень которого регулируется системой АМП. Также при хронических гастродуоденитах и гастритах снижается концентрация IgM, IgG в слюне, крови и желудочном соке, снижается IgA, определяется дефицит комплемента, характерен незавершенный фагоцитоз, что возможно связано с изменением уровня экспрессии дефензинов [18]. Shen B., Reynoso E. выявили повышение уровня бета-дефензина 4 при пищеводе Баррета и желудочно-кишечной метаплазии еще до появления гистологических находок клеток Панета, что является крайне важным в сроках идентификации метаплазии.

Установлено: АМП тормозят ангиогенез, а также влияют на синтез эндотелина-1, тем самым участвуя в развитии эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе кислотозависимых заболеваний [41].

Важным направлением развития медицины в настоящее время является поиск новых лекарственных средств. В этой связи дефензины, являющиеся «эндогенными антибиотиками», исследуются как препараты нового поколения, сочетающие в себе антимикробное, противовирусное, противогрибковое и иммуномодулирующее действие [42]. В настоящее время получены синтетические и рекомбинантные дефензины, экспериментально применяемые при лечении хронических гепатитов, туберкулеза. Кроме возможности непосредственного использования рекомбинантных дефензинов учеными изучены способы экзогенного влияния на продукцию АМП с помощью некоторых препаратов. К ним можно отнести, в первую очередь, пробиотики, которые, с одной стороны, повышают экспрессию дефензинов, синтез секреторного IgA, усиливают фагоцитоз и активируют энтероциты, DC, NK, а с другой ингибируют провоспалительные цитокины [43]. Кроме пробиотиков стоит выделить мощный регулятор обмена витамин D, как препарат, вызывающий усиление продукции не только дефензинов, но и кателицидинов и ингибицию провоспалительных Th1-ассоциированных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-12 и TNF- $\alpha$ ) [44]. Доказанным действием на экспрессию АМП обладает LT $\beta$ 4, стимулирующий высвобождение миелоидных  $\alpha$ -дефензинов из азурофильных гранул нейтрофилов и образование  $\beta$ -дефензина-3 эпителиоцитами и фибробластами респираторного тракта [26].

Подводя итог, необходимо еще раз отметить, что дефензины являются важнейшей древнейшей защитной системой организма человека и первым барьером на пути инфекции, мощной регуляторной системой, гармонизирующей отношения макро- и микроорганизмов, про- и противовоспалительных систем, играя тем самым одну из ключевых ролей в развитии патологического процесса. Именно поэтому углубленное изучение АМП и, в частности, дефензинов, представляет огромный научный интерес и даёт возможность лучше понимать механизмы генеза множества заболеваний, использовать новейшие диагностические методы, а также современные подходы к этиотропной и патогенетической терапии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Steinstraesser L. Host defense peptides and their antimicrobial-immunomodulatory duality/ Steinstraesser L, Kraneburg U, Jacobsen F, Al-Benna S.// *Immunobiology*. 2011 Mar; 216(3):322-33.
2. Будихина А.С., Пинегин Б.В. β дефензины: свойства и функции// *Российский аллергологический журнал*. - 2008. - № 3. - С. 15-21.
3. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity// *J. Leukoc. Biol.* - 2004. - Vol.75, № 1. - P. 1-10.
4. Lapis K. Characteristics of the main groups of human host-defensive peptides// *Orv Hetil.* - 2009. - Vol. 150, № 3. - P. 109-119.
5. Zasloff M. Antimicrobial peptides in health and disease// *N. Engl. J. Med.* - 2002. - Vol.347, №15. - P. 1199-1200.
6. Skarnes R.C., Watson D.W. Characterization of leukin: an antibacterial factor from leucocytes active against gram-positive pathogens// *J. Exp. Med.* - 1956. - Vol. 104, № 6. - P. 829-845.
7. Selsted M.E. Primary structures of three human neutrophil defensins/ M.E. Selsted, S.S. Harwig, T. Ganz, J.W. Schilling, R.I. Lehrer// *J. Clin. Invest.* -1985. -Vol. 76, № 4. - P. 1436-1439.
8. Hollox E.J. Copy number variation of beta-defensins and relevance to disease// *Cytogenet. Genome Res.* - 2008. - Vol.123, № 1-4. - P. 148-155
9. Rehaume L.M., Hancock R.E. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function// *Crit. Rev. Immunol.* - 2008. - Vol. 28, № 3. - P. 185-200.
10. Salzman N.H. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology/ N.H. Salzman, K. Hung, D. Haribhai, H. Chu, J. Karlsson-Sjöberg, E. Amir, P. Tegatz, M. Barman, M. Hayward, D. Eastwood, M. Stoel, Y. Zhou, E. Sodergren, G.M. Weinstock, C.L. Bevins, C.B. Williams, N.A. Bo// *Nat Immunol.* - 2010. - Vol. 11, № 1. - P. 76-83.
11. Zilbauer M. Expression of human beta-defensins in children with chronic inflammatory bowel disease/ M. Zilbauer, A. Jenke, G. Wenzel, J. Postberg, A. Heusch, A.D. Phillips, G. Noble-Jamieson, F. Torrente, C. Salvestrini, R. Heuschkel, S. Wirth// *PLoS One.* - 2010. - Vol. 5, № 10. - P. 15389.
12. Ganz T. Antimicrobial polypeptides// *J. Leukoc. Biol.* - 2004. - Vol.75, № 1. - P. 34-38.
13. Bdeir K. Neutrophil alpha-defensins cause lung injury by disrupting the capillary-epithelial barrier/, Bdeir K, A.A. Higazi, I. Kulikovskaya, M. Christofidou-Solomidou, S.A. Vinogradov, T.C. Allen, S. Idell, R. Linzmeier, T. Ganz, D.B. Cines// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2010. - Vol. 181, № 9. - P. 935-946.
14. Yang D., Chertov O., Oppenheim J. J. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity// *Cell Mol. Life Sci.* - 2001. - Vol.58, № 7. - P. 978-989.
15. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants / K.G. Kohlgraf, L.C. Pingel, D.E. Dietrich, et al // *Future Microbiol.* - 2010. - Vol. 5, № 1. - P. 99-113.
16. Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense// *Trends Immunol.* - 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 131-141.
17. Sahl H.-G. Mammalian defensins: structures and mechanism of antibiotic activity/ H.-G. Sahl, Ulr. Pag, S. Bonness, S. Wagner, N. Antcheva, A. Tossi// *J. Leukocyte Biol.* - 2005. - Vol.77, № 4. - P. 466-475.
18. Zhao H., Kinnunen P. K. Modulation of the activity of secretory phospholipase A2 by antimicrobial peptides// *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2003. - Vol. 47, № 3. - P. 965-971.
19. Peters B.M., Shirliff M.E., Jabra-Rizk M.A. Antimicrobial peptides: primeval molecules or future drugs?// *PLoS Pathog.* - 2010. - Vol. 6, № 10. - P. e1001067.
20. Feng Z., Dubyak G.R., Lederman M.M., Weinberg A. Cutting edge: human beta defensin 3-a novel antagonist of the HIV-1 coreceptor CXCR// *J. Immunol.* - 2006. - Vol. 177, № 2. - P. 782-786.
21. Rapista A. Human defensins 5 and 6 enhance HIV-1 infectivity through promoting HIV attachment/ A. Rapista, J. Ding, B. Benito, Y.T. Lo, M.B. Neiditch, W. Lu, T.L. Chang// *Retrovirology.* - 2011. - Vol. 8, № 1. - P. 45.
22. Yang D A. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2/ Yang D A. Biragyn, P.A Ruffini, C.A Leifer, E Klyushnenkova, A Shakhov, O Chertov, A. K. Shirakawa, J. M. Farber, D. M. Segal, J. J. Oppenheim, L. W. Kwak // *Science.* - 2002. - Vol.298, №. 5595. - P. 1025-1029.
23. Lai Y., Gallo R.L. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense// *Trends Immunol.* - 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 131-141.
24. Charo I.F., Taubman M.B. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease// *Circ. Res.* - 2004. - Vol. 95, № 9. - P. 858-866.
25. Van Wetering S. Regulation of SLPI and elafin release from bronchial epithelial cells by neutrophil defensins /S. van Wetering, A.C. van der Linden, M. A. J. A. van Sterkenburg, W. I. de Boer, A. L. A. Kuijpers, J. Schalkwijk, P. S. Hiemstra// *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2000. - Vol. 278, № 1. - P. L51-L58.
26. Dietrich D.E. Human alpha- and beta-defensins bind to immobilized adhesins from *Porphyromonas gingivalis*/ D.E. Dietrich, X. Xiao, D.V. Dawson, M. Bélanger, H. Xie, A. Progulsk-Fox, K.A. Brogden// *Infect. Immun.* - 2008. - Vol. 76, № 12. - P. 5714-5720.
27. Kim C., Slavinskaya Z., Merrill A.R., Kaufmann S.H. Human alpha-defensins neutralize toxins of the mono-ADP-ribosyltransferase family// *Biochem. J.* - 2006. - Vol. 399, № 2. - P. 225-229.
28. Kohlgraf K.G., Pingel L.C., Dietrich D.E., Brogden K.A. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants// *Future Microbiol.* - 2010. - Vol. 5, № 1. - P. 99-113
29. Fu L.B., Yu J.L., Liu W.H. Biological characteristics of defensin and its disease-resistance genetic engineering// *Yi Chuan.* - 2011. - Vol. 33, № 5. - P. 512-519.
30. Ivanov I.I., Littman D.R. Modulation of immune homeostasis by commensal bacteria// *Curr. Opin. Microbiol.* - 2011. - Vol. 14, № 1. - P. 106-114.
31. Абатуров А. Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания [Текст] / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. - О. : ВМБ, 2011. - 264 с.
32. Абатуров О.Е., Высочина И. Л. Антимикробні пептиди та особливості мукозального захисту дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання// *Современная педиатрия.* - 2010. - №4(32). - С. 214.
33. Voglis S., Human neutrophil peptides and phagocytic deficiency in bronchiectatic lungs/ S. Voglis, K. Quinn, E. Tullis, M. Liu, M. Henriques, C., Zubrinich O., H. Chan, F. Silverman, V. Cherepanov, N. Orzech, A.A. Khine, A. Cantin, A.S. Peñuelas Slutsky, G.P. Downey, H. Zhang// *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2009. - Vol. 180, № 2. - P. 159-166.
34. Sanchez A.P. Immunopathogenesis of psoriasis// *An Bras Dermatol.* - 2010. - Vol. 85, № 5. - P. 747-749.
35. Shirin T. Antimicrobial peptides in the duodenum at the acute and convalescent stages in patients with diarrhea due to *Vibrio cholerae* O1 or enterotoxigenic *Escherichia coli* infection/, A. Rahman, A. Danielsson, T. Uddin, T.R. Bhuyian, A. Sheikh, S.S. Qadri, F. Qadri, M.L. Hammarström// *Microbes Infect.* - 2011, Jul 18.
36. Gersemann M., Wehkamp J., Fellermann K., Stange E.F. Crohn's disease--defect in innate defence// *World J. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 14, № 36. - P. 5499-5503.
37. Bauer B. Differential expression of human beta defensin 2 and 3 in gastric mucosa of *Helicobacter pylori*-infected individuals [Text] / Bauer B., Wex T., Kuester D. [et al.] // *Helicobacter.* - 2013. - Vol. 18, № 1. - P. 6-12.
38. Дудникова Э.В. Роль САТТ-полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов и β-2-дефензина в формировании заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного



- тракта у детей / Э.В. Дудникова, М.С. Чернова, А.С. Бадьян, Е.А. Беседина, Е.Г. Педченко, А. В. Сосулина, В.Г. Зазьян, Э.В. Зазьян, Н.У. Азиева // Известия Сочинского государственного университета. - 2014. - № 3 (31). - С.236-239.
39. Дудникова Э.В. Роль альфа-1-3-дефензина в развитии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей. / Бадьян А.С., Дудникова Э.В., Чернова М.С., Педченко Е.Г., Зазьян Э.В., Азиева Н.У., Соколова Н.В.// Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 2; URL: <http://www.science-education.ru/119-14590>.
40. Дудникова Э.В., Шестопалова М.А., Трофименко О.В., Шульга А.С., Шестопалов А.В., Сависько А.А. Система про- и противовоспалительных цитокинов при хронических *H.pylori*-ассоциированных гастродуоденитах у детей// Валеология - 2012.-№1- С. 48-54.
41. Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori Induces Increased Expression of Toll-Like Receptors and Decreased Toll-Interacting Protein in Gastric Mucosa that Persists Throughout Gastric Carcinogenesis / P. Pimentel-Nunes, N. Gonçalves, I. Boal-Carvalho, L. Afonso, P. Lopes, R. Roncon-Albuquerque // Helicobacter. - 2013. - Т. 18. - № 1. - С. 22-32.
42. Findlay B., Zhanel G.G., Schweizer F. Cationic amphiphiles, a new generation of antimicrobials inspired by the natural antimicrobial peptide scaffold// Antimicrob. Agents Chemother. - 2010. - Vol. 54, № 10. - P. 4049-4058.
43. Yoon S.S., Sun J. Probiotics, nuclear receptor signaling, and anti-inflammatory pathways// Gastroenterol. Res. Pract. - 2011. - Vol. 2011. - № 971938.
44. Bruce D., Ooi J.H., Yu S., Cantorna M.T. Vitamin D and host resistance to infection? Putting the cart in front of the horse// Exp. Biol. Med. (Maywood). - 2010. - Vol. 235, № 8. - P. 921-927.

ПОСТУПИЛА 21.04.2014