

DOI: 10.26693/jmbs07.03.007

УДК 616.311/321-002-022.1-092.19(048.8)

Бежук Ю. А., Мартовлос (Годована) О. І.,

Горбань І. І., Цимар А. В.

РОЛЬ ДЕФЕНЗИНІВ У НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ЗАХИСТІ МАКРООРГАНІЗМУ ВІД ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна

Мета. Аналіз літературних джерел, що містять відомості про дефензини – багаті цистеїном катіонні амфіпатичні пептиди, які виробляються циркулюючими білими кров'яними клітинами та клітинами тканин.

Матеріал та методи. Науково-інформаційний пошук стосовно аналізу основних функцій дефензинів та їхньої ролі при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки на підставі доказових баз PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати та висновки. У даному огляді описано протимікробні, противірусні, протизапальні та імуномодельючі властивості дефензинів, а також їх молекулярна та клітинна взаємодія. Дані речовини, що присутні на епітелії та в рідинах організму, є активними проти бактерій, грибів і вірусів, а також продукуються імунними та епітеліальними клітинами. Ці природні протимікробні катіонні пептиди відіграють важливу роль у вродженому та адаптивному імунитеті. Дефензини розділені на альфа- і бета-сімейства. Альфа-дефензини (α -дефензини) містяться в нейтрофілах, макрофагах і клітинах Панета в кишківнику. Бета-дефензини (β -дефензини) секретуються більшістю лейкоцитів та епітеліальних клітин. Широка антимікробна активність і багатогранні імуномодельючі функції дефензинів підтверджують їх роль у вродженому імунитеті як основного захисного компонента організму людини проти бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій. Таким чином вони є ключовими ефекторними молекулами в захисті макроорганізму від інфекції завдяки своїй антимікробній активності широкого спектру. Їх загальна антимікробна функція – утворення руйнівних пор

у мембранах патогенів, у тому числі вірусів з оболонкою. Противірусна дія включає прямий вплив дефензину на вірусні оболонки, глікопротеїни та капсид. Зв'язування та модуляція рецепторів поверхні клітини-господаря та порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів дефензинами також можуть пригнічувати реплікацію вірусу. Дані пептиди блокують інфекцію вірусами з оболонкою і без оболонки шляхом агрегації частинок, блокування зв'язування з рецептором, інгібування проникнення вірусу або зняття оболонки частинок, перешкоджання передачі сигналів основних клітин або експресії вірусних генів. Крім того, дефензини можуть функціонувати як хемокини для посилення та зміни адаптивних імунних реакцій, виявляючи непрямий противірусний механізм. Разом з тим, у джерелах наукової інформації продемонстровано, що дефензини залучають імунні клітини та модулюють адаптивні імунні реакції. Доведено також, що дефензини можуть як індукувати запалення, так і пригнічувати запальні реакції, діючи на певні клітини за допомогою різних механізмів. З огляду на це їх можна використовувати як один з маркерів у розвитку запальних захворювань порожнини рота і ротоглотки. Основними медикаментними засобами, які активують продукцію дефензинів є пробіотики, вітамін Д та лейкотрієн В₄. Це розширює можливість їх використання як нового класу нетоксичних антимікробних засобів та імуномодуляторів.

Ключові слова: антимікробні катіонні пептиди, α -дефензини, β -дефензини, протимікробна, противірусна, протизапальна дія дефензинів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках

комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепного суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Захворювання тканин пародонта (гінгівіт, пародонтит) займають одне з провідних місць серед актуальних проблем стоматології та згідно даних ВООЗ зустрічаються серед дорослого населення від 65% до 98% випадків. Водночас, поширеність захворювань ротоглотки продовжує залишатися високою і становить до 20% серед дорослого населення та 50% у дітей [1, 2].

Відомо, що взаємозв'язок патологічних процесів, які відбуваються у тканинах пародонтального комплексу і ротоглотки, має велике значення з огляду на подібність їх етіологічних та патогенетичних ланок. Слизова оболонка ясен та глотки, через особливості топографічного розташування, зазвичай, першою зазнає атаки бактерійних патогенів, які спричиняють захворюваність. Подолання імунної відповіді пов'язане із постійною адаптацією патогену до дії захисних систем макроорганізму, підтриманням патологічної рівноваги між усіма тканинами порожнини рота, зокрема тканинами глотки. Інфекційний процес у тканинах пародонта і ротоглотки призводить до загальних і місцевих запальних та імунологічних змін, що у свою чергу, знижує захисні сили організму та веде до розвитку патології різних органів і систем. Особливої актуальності набуває проблема лікування запальних захворювань зазначених тканин, які характеризуються різноманітною симптоматикою і високою частотою розвитку. Тому вирішення цієї проблеми набуває не тільки медичного, але й соціального значення, оскільки вагомим та перспективним є розпрацювання та впровадження у лікувальні схеми нових комплексних лікарських препаратів з широким спектром дії [3].

Відомо, що в слині і тканинах порожнини рота, зокрема ротоглотки знаходиться велика кількість антимікробних пептидів різних класів. Дані пептиди володіють достатньою бактерицидною активністю до основних бактерійних інфекційних агентів, які колонізують слизову оболонку порожнини рота і ротоглотки. Сюди відносять *Str. mutans*, інші види стрептококів, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Candida albicans* та ін. [2, 3].

З огляду на протиріччя інформації, отриманої з різних літературних джерел **мета** даного **дослідження** полягала у встановленні ролі дефензи-

нів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки.

Матеріал та методи дослідження. На основі науково-інформаційного пошуку проведено аналіз основних функцій дефензинів та їхньої ролі при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки на підставі доказових баз PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати дослідження. Серед антимікробних катіонних пептидів значна увага приділена вивченню дефензинів, молекула яких містить позитивно заряджені аргінінові, лізинові залишки, а також амінокислоти з гідрофобними боковими групами і наявністю шести цистеїнових залишків, що утворюють три внутрішньомолекулярних дисульфідних містка, які функціонально стабілізують молекулу від деградації протеазами [4]. В організмі людини дефензини поділяються на α -дефензини та β -дефензини. Людські α -дефензини HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4 експресуються нейтрофілами, незрілими дендритними клітинами моноцитарного походження, моноцитами, макрофагами, NK, T-лімфоцитами, епітеоцитами. Знаходяться вони у тканинах слизової оболонки кишківника (клітинах Панета), шийки матки, в плаценті, та слинних залозах. Дефензини клітин Панета називаються криптицидинами, що беруть участь у зменшенні кількості бактерій у просвіті кишківника. Нейтрофіли експресують цілий ряд речовин, які володіють антибактерійною активністю. До них відносяться лактоферин, пептидоглікан, азуроцидин, кателіцидин, лізоцим, фосфоліпаза А та ін. Однак останні дані свідчать про те, що їх продукування також може бути індуковане активованими CD8 T-клітинами. α -Дефензини дегранулюють опасисті клітини, що призводить до вивільнення гістаміну. Крім того, дані пептиди взаємодіють із різними рецепторами на лейкоцитах та лімфоцитах, що активує адаптивні імунні відповіді. Ці реакції ґрунтуються на хемотаксичному ефекті антимікробних пептидів для вибраних лейкоцитів. Хемотаксична здатність антимікробних пептидів вказує на те, що вони можуть залучати клітини-господарі, які експресують відповідні рецептори вздовж градієнта до місця їх походження [5].

Основними продуцентами β -дефензинів HBD-1, HBD-2, HBD-3 є кератиноцити, слизових оболонок, макрофаги, моноцити, дендритні клітини. Ці пептиди найбільше експресуються в епітелії порожнини рота, у ясенній борозенці, язиці, щоках, губах, у пульпі зуба, гортані, мигдаликах, трахеї, бронхах, легенях та слині [6]. Пептиди мають складну третинну структуру з ядром із трьох

антипаралельних компонентів β -листів, що нагадують хемокіни. Ці дефензини продукуються еритроцитами та епітеліальними клітинами у відповідь на прозапальні подразники, такі як інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин і ліпополісахарид [7, 8]. За умов інтактного організму в слині людини середній рівень концентрації β -дефензинів становить від 9,5 мкг/л і 326 мкг/л, залежно від його виду, а в сироватці крові – від 1,7 мкг/л до 31,3 мкг/л. Рівень концентрації α -дефензинів у сироватці крові характеризується достатньою високою варіабельністю і коливається від 50-100 мкг/л [9].

Дефензини володіють широким спектром антибактерійної, противірусної та протигрибкової активності. Вони також відрізняються за рівнем бактерицидної активності стосовно різних груп патогенних бактерій, мають імуномодельовальну та протизапальну дію [10]. Антимікробні властивості дефензинів обумовлені їх електростатичною взаємодією з бактеріями [11]. Пептиди акумулюються і орієнтуються паралельно поверхні мембрани-мішені, далі електростатично взаємодіють з аніонними угрупованнями фосфоліпідних головок у багатьох ділянках, вкриваючи мембрану «килимоподібним» чином. Після досягнення певної критичної концентрації, відбувається утворення наскрізних пор у мембрані-мішені, що призводить до лізису бактерії [12].

Дефензини мають широкий спектр дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, знешкоджуючи їх різними способами. Деякі дефензини створюють залежні від напруги канали в бактерійних мембранах, які забезпечують приплив води. Таким чином, підвищений осмотичний тиск розриває мембрани бактерій. Інші дефензини рухаються через стінки бактерійних клітин, зв'язуються з клітинами-мішенями і порушують метаболізм бактерій. Ці пептиди також мають здатність зменшувати бактерійну інфекцію шляхом нейтралізації секретованих токсинів, пригнічувати ріст бактерій за допомогою безлічі антимікробних механізмів, таких як пряме руйнування мембрани та інгібування синтезу бактерійної клітинної стінки [13]. Загалом, людські α -дефензини менш катіонні, але більш гідрофобні, ніж β -дефензини, і вони можуть механістично відрізнятися у підходах по знищенню бактерій [14]. Хоча HBD1 і HBD2 активні переважно проти грамнегативних бактерій, їх значно більший катіонний аналог HBD3 є високо бактерицидним проти грампозитивних і грамнегативних штамів. Завдяки своїй виражено катіонній природі, HBD3 широко знищує бактерії незалежним від структури способом. Примітно, що зниження дисульфідного зв'язування слабко бактерицидного HBD1 перетворює його на потужний антимікробний пептид проти умовно-патогенних грибів і грампозитивних бактерій [15].

Противірусна дія дефензинів зумовлена взаємодією з оболонками вірусів, ймовірно, так само, як і у бактерій та грибів та непрямую противірусною дією за рахунок взаємодії з інфікованими клітинами людини. Даний ефект дефензинів очевидно опосередкований зв'язуванням з мембран-глікопротеїнами та/або впливом на сигнальні шляхи, потрібні для реплікації вірусів [16]. Дефензини впливають на вірус неінфекційним шляхом перехресного зшивання гемаглютининів, що запобігає нормальній взаємодії між вірусом і мембраною клітини-господаря. Вони також можуть блокувати інфекцію вірусами з оболонкою і без оболонки шляхом агрегації частинок, блокування зв'язування з рецептором, інгібування проникнення вірусу або зняття оболонки частинок, перешкоджання передачі сигналів основних клітин або експресії вірусних генів. Крім того, було показано, що дефензини залучають імунні клітини та модулюють адаптивні імунні реакції [17].

Механізми дефензин-опосередкованих процесів в порожнині рота є наступними:

1. Взаємодія мікроорганізму з рецепторами епітеліоцитів в тканинах ротової порожнини індукує місцеву продукцію β -дефензинів, хемокінів, цитокінів.
2. Відбувається індуковане хемокінами рекрутування поліморфноядерних лейкоцитів до ділянки інвазії.
3. Епітеліоцити і нейтрофіли забезпечують потребу в продукції α - і β -дефензинів, володіють бактерицидною дією і зв'язують мікробні антигени.
4. Дефензини модулюють активність продукції прозапальних цитокінів.
5. Активовані дендритні клітини переміщуються у лімфатичні вузли і несуть антиген Т-клітинам, провокуючи розвиток специфічної імунної відповіді [18].

Слід зазначити, що певні мікроорганізми (*C. albicans*, деякі види стафілококів, стрептококів і мікоплазм) містять молекули суперантигенів, за допомогою яких вони здатні активувати Т-лімфоцити неспецифічним шляхом, оминаючи етап внутрішньоклітинної переробки в антигенпрезентувальній клітині й механізм подвійного розпізнавання [19]. Поліклональна активація Т-лімфоцитів, спровокована суперантигенами, є сприятливим тлом для відміни енергії автореактивних Т-клітин, тобто для зриву периферійної імунної толерантності. Однак на слизовій оболонці ротової порожнини в достатній кількості містяться такі фактори імунітету, які нівелюють дію суперантигенів, запобігаючи розвитку лімфопроліферативних ускладнень. Так, секреторні IgA нейтралізують патогенні бактерії ще до моменту їх можливої взаємодії з Т-лімфоцитами.

Разом з тим, дефензини та інші антибактерійні ферменти, в тому числі лізоцим, руйнують мікроорганізми – носії суперантигенів, запобігаючи прояву лімфопроліферативного ефекту останніх. Це доводить той факт, що попри високу поширеність стрептококової інфекції, автоімунні ускладнення виникають доволі рідко [20].

Дефензини можуть як індукувати запалення, так і пригнічувати запальні реакції, діючи на певні клітини за допомогою різних механізмів. Вони також можуть модулювати імунну відповідь, утворюючи комплекс із клітинними молекулами, включаючи білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи. Механізми опосередкованої дефензином імунної модуляції, ймовірно, залежать від типу клітин та її будови [21]. Регулювання початкового запалення у відповідь на інфекцію має вирішальне значення для підтримки імунного гомеостазу [22]. Хоча відомо, що дефензини індукують імунну відповідь, проте вони також мають і протизапальну активність. HNP1 і HNP4 пригнічують активність NK-клітин і продукування γ -інтерферону та інтерлейкіну-6, що сприяє фагоцитарній активності та відіграє важливу роль у виявленні протизапального ефекту [23].

β -Дефензини (які експресуються в основному епітелієм) також здатні пригнічувати запальний процес. Людські β -дефензини індукуються під час впливу бактерійної інфекції, прозапальних подразників, а також ендогенних сигналів небезпеки. Крім того, базальні рівні β -дефензинів присутні в епітеліальних клітинах за відсутності імунного стимулу [24]. β -Дефензин HBD-3 експресується в незапалених тканинах ротової порожнини. Низькі базальні рівні цього β -дефензину можуть відігравати певну роль у підтримці незапального середовища до того, як буде викликана імунна відповідь, можливо, шляхом нейтралізації ефектів постійного низького рівня впливу умовно-патогенних і патогенних мікробних антигенів. Зрозуміло, що β -дефензини мають безліч різних функцій, які визначаються рівнем експресії. [25]. Цілковито можливо, що дефензини поєднують про- та протизапальну дію залежно від стану захворювання та впливу збудника. Дефензини, експресовані на нижчих рівнях, також можуть брати участь у розв'язанні імунної відповіді. Наприклад, дефензини можуть експресуватися на високому рівні в місці проникнення патогена, що призводить до прозапальної відповіді, що включає хемоатракції макрофагів та інших імунних клітин. Оскільки небезпека нейтралізується, а дефензини та інші прозапальні молекули зменшуються, дефензини можуть спонукати запальний процес [26]. Крім того, дефензини можуть діяти як антагоністи для рецепторів, що використовуються прозапальними подразниками. β -дефензини активують

рецептор та індукують експресію протизапальних медіаторів.

Дослідження Pingel L.C. et al. показали, що β -дефензин HBD-3 послаблює відповідь прозапальних цитокінів на HagB (гемаглютинін *B Porphyromonas gingivalis* – грамнегативного анаеробного пародонтопатогена, що викликає запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта). Показано, що HagB індукує 22 цитокіни, а наявність HBD3 селективно інгібує інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин [26]. Було продемонстровано, що HBD3 зв'язується з бактерійними антигенами HagB, що, у свою чергу, призводить до ослаблення антиген-індукованої прозапальної цитокінової відповіді через рецептори дендритних клітин. Ці дослідження чітко демонструють також імуносупресивну дію β -дефензинів як на бактерійні, так і на вірусні компоненти. Встановленим є той факт, що зазначені антимікробні β -дефензинові пептиди володіють високою здатністю як стимулювати, так і пригнічувати (та/або усувати) запальну відповідь [27].

Основними медикаментними засобами, які активують продукцію дефензинів є пробіотики, вітамін D та лейкотрієн B4. Відомо, що головне завдання пробіотиків полягає у підтримці здорового балансу бактерій в організмі людини, а також підтриманні імунної функції та контролі запалення [28, 29]. Вітамін D бере участь у модуляції росту клітин, нервово-м'язової та імунної функції та зменшенні активності запальних процесів [30]. Лейкотрієн B4 (LTB4) відомий як активний гемокінетичний і гемотактильний агент. Цей активний ліпідний біо-ефектор синтезується в ході відновних реакцій, а його фармакологічна модуляція може істотно змінювати клінічну картину, асоційовану з різними запальними захворюваннями. Разом з тим, за допомогою прижиттєвої мікроеваскулярної мікроскопії дослідники спостерігали швидку адгезію лейкоцитів після введення LTB4 з наступним діapedезом в екстраваскулярні тканини. Адгезія та міграція лейкоцитів супроводжуються збільшеною проникністю мікросудин, яка, в свою чергу, повною мірою залежить від лейкоцитів. LTB4 збільшує активність та стимуляцію поліморфноядерних лейкоцитів, а при застосуванні специфічного антагоніста LTB4 відмічено зменшення запального процесу та регуляцію запальної відповіді організмом [31].

Заключення. Дефензини як регулятори, що гармонізують взаємовідносини між макроорганізмом та інфекційною мікробіотою, ще потребують додаткових досліджень. Порушення експресії зазначених пептидів супроводжується збільшенням ризику розвитку інфекційно-запальних, алергічних та автоімунних захворювань. Таким чином, визначення концентрації різних видів α - та β -дефензинів

в слині та крові може бути використано як один з маркерів у розвитку запальних захворювань порожнини рота і ротоглотки. Адже як показано у проаналізованих дослідженнях рівні людських дефензинів часто змінюються у відповідь на інфекцію або хворобливі стани, що свідчить про їх клінічну значимість.

Перспективи подальших досліджень. Важливим та перспективним напрямком є розпрацювання нових лікарських препаратів, в основі яких знаходяться дефензинові моделі, що можуть стати одним з важливих напрямків у боротьбі з інфекційно-запальними захворюваннями порожнини рота і ротоглотки.

References

1. Boytsanyuk SI, Zaliznyak MS, Zaliznyak OI. Farmakoterapiya zakhvoryuvan parodonta (ohlyad literatury) [Pharmacotherapy of periodontal diseases (literature review)]. *Klinichna stomatohiya*. 2011;1-2:5-10. [Ukrainian]
2. Mitin YuV, Shevchuk YuV. Khronichnyi tonsylit: suchasnyi stan problemy ta shlyakhy yiyi vyryshennya [Chronic tonsillitis: the current state of the problem and ways to solve it]. *Klinichna imunohiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2007;3(8):15-20. [Ukrainian]
3. Honcharenko OV. Porivnyalna kharakterystyka mikrobnogo balansu rotovoi porozhnyny v normi i pry stomatolohichnyi patolohiyi [Comparative characteristics of the microbial balance of the oral cavity in normal and dental pathology]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2008;6:36-37. [Ukrainian]
4. Budykhyna AS, Pynehyn BD. Defenzyny - multyfunksyonalnye kationnye peptydy cheloveka [Defensins are multifunctional human cationic peptides]. *Immunolohyya, allerholohyya, infektolohyya*. 2008;2:31-40. [Russian]
5. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(Suppl II):17-21. PMID: 14532141. PMCID: PMC1766745. doi: 10.1136/ard.62.suppl_2.ii17
6. Teng S, Michonova-Alexova E, Alexov E. Approaches and resources for prediction of the effects of non-synonymous single nucleotide polymorphism on protein function and interactions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2008;9(2):123-133. PMID: 18393868. doi: 10.2174/138920108783955164
7. Hoover DM, Rajashankar KR, Blumenthal R, Puri A, Oppenheim JJ, Chertov O, et al. The structure of human β -defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization. *J Biol Chem*. 2000;275:32911-18. PMID: 10906336. doi: 10.1074/jbc.M006098200
8. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:978-89. PMID: 11497243. doi: 10.1007/PL00000914
9. Rehaume LM, Hancock RE. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function. *Crit Rev Immunol*. 2008;28(3):185-200. PMID: 19024344. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v28.i3.10
10. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics*. 2011;5:71-86. PMID: 21847343. PMCID: PMC3156250. doi: 10.2147/BTT.S19099
11. Mamchur VI, Levykh AY. Defenzyny - endogennye peptydy s antiinfektsionnymi i protivopukholevymi svoystvami (obzor literatury) [Defensins are endogenous peptides with anti-infective and antitumor properties (literature review)]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2012;15(2): 315-321. [Russian]
12. Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E, Shakhov A, Chertov O, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by β -defensin 2. *Science*. 2002;298:1025-9. PMID: 12411706. doi: 10.1126/science.1075565
13. Xu D, Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:764. PMID: 32457744. PMCID: PMC7224315. doi: 10.3389/fimmu.2020.00764
14. Lehrer RI, Lu W. Alpha-Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev*. 2012;245:84-112. PMID: 22168415. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x
15. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. 2001;276:5707-13. PMID: 11085990. doi: 10.1074/jbc.M008557200
16. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(6):447-456. PMID: 16724099. doi: 10.1038/nri1860
17. Dennis KF. *Immunology for Pharmacy*. St Louis- Mo: Elsevier; 2012. 255 p.
18. Kohlgraf KG, Pingel LC, Dietrich DE, Brogden KA. Defensins as anti-inflammatory compounds and mucosal adjuvants. *Future Microbiol*. 2010;5(1):99-113. PMID: 20020832. PMCID: PMC2820878. doi: 10.2217/fmb.09.104
19. Kazmirchuk VYe, Kovalchuk LV. *Klinichna imunohiya ta alerholohiya* [Clinical immunology and allergology]. Vinnytsya: Nova knyha; 2006. 526 s. [Ukrainian]

20. Kazmirchuk VYe, Maltsev DV. Suchasnyi pohlyad na etiologiyu, patohenez i likuvannya avtoimunnykh khvorob lyudyny [Modern view on the etiology, pathogenesis and treatment of human autoimmune diseases]. *Klinichna imunologiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2009;4(23):12-23. [Ukrainian]
21. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;88:163-172. PMID: 29501617. PMCID: PMC6485945. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
22. Rehaume LM, Hancock RE. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function. *Crit Rev Immunol*. 2008;28(3):185-200. PMID: 19024344. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v28.i3.10
23. Szyk A, Wu Z, Tucker K, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Crystal structures of human alpha-defensins HNP4, HD5, and HD6. *Protein Sci*. 2006;15 (12):2749-2760. PMID: 17088326. PMCID: PMC2242434. doi: 10.1110/ps.062336606
24. Semple F, Dorin JR. β -Defensins: Multifunctional Modulators of Infection, Inflammation and More? *J Innate Immun*. 2012;4:337-348. PMID: 22441423. PMCID: PMC6784047. doi: 10.1159/000336619
25. Lai Y, Gallo RL. AMPed-up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30:131-141. PMID: 19217824. PMCID: PMC2765035. doi: 10.1016/j.it.2008.12.003
26. Nagaoka I, Niyonsaba F, Tsutsumi-Ishii Y, Tamura H, Hirata M. Evaluation of the effect of human beta-defensins on neutrophil apoptosis. *Int Immunol*. 2008;20:543-553. PMID: 18308714. doi: 10.1093/intimm/dxn012
27. Pingel LC, Kohlgraf KG, Hansen CJ, Eastman CG, Dietrich DE, Burnell KK, et al. Human beta-defensin 3 binds to hemagglutinin B (rHagB), a non-fimbrial adhesin from *Porphyromonas gingivalis*, and attenuates a pro-inflammatory cytokine response. *Immunol Cell Biol*. 2008;86:643-649. PMID: 18711400. doi: 10.1038/icb.2008.56
28. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 3;(2):CD006895. PMID: 25927096. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3
29. Seon-Kyun K, Robin B G, You-Tae K, Joongi K, Hyeri K, Jae Hyoung Ch, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-1340. PMID: 31434172. doi: 10.4014/jmb.1906.06064
30. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010 Dec;8(12):1359-69. PMID: 21133662. doi: 10.1586/eri.10.102
31. Sala A, Zarini S, Bolla M. Leykotrieny: lipidnye bioeffektory vospalitelnykh reaktsiy (obzor) [Leukotrienes: lipid bioeffectors of inflammatory reactions (review)]. *Biokhimiya*. 1998.63(1):101-110. [Russian]

UDC 616.311/.321-002-022.1-092.19(048.8)

The Role of Defensins in Non-Specific Protection of the Macroorganism from Infectious Agents in Inflammatory Diseases of the Mouth and Oropharynx (Literature Review)

Bezhuk Yu. A., Martovlos (Hodovana) O. I., Horban I. I., Tsimar A. V.

Abstract. The purpose of the study was to analyze literature sources containing information about defensins, cysteine-rich cationic amphipathic peptides produced by circulating white blood cells and tissue cells.

This review describes the antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of defensins, as well as their molecular and cellular interactions. These substances, which are present on the epithelium and body fluids, are active against bacteria, fungi and viruses, as well as produced by immune and epithelial cells. These natural antimicrobial cationic peptides play an important role in innate and adaptive immunity. Defensins are divided into alpha and beta families. Alpha-defensins (α -defensins) are found in neutrophils, macrophages and Paneth cells in the intestine. Beta-defensins (β -defensins) are secreted by most leukocytes and epithelial cells. Extensive antimicrobial activity and multifaceted immunomodulatory functions of defensins confirm their role in innate immunity as the main protective component of the human body against bacterial, viral and fungal infections. Thus, they are key effector molecules in protecting the organism from infection due to their broad-spectrum antimicrobial activity. Their common antimicrobial function is the formation of destructive pores in the membranes of pathogens, including enveloped viruses. Antiviral activity includes the direct effect of defensin on viral envelopes, glycoproteins and capsids. Binding and modulation of host cell surface receptors and disruption of intracellular signaling by defensins may also inhibit virus replication. These peptides block infection with enveloped and non-enveloped viruses by aggregating particles, blocking receptor binding, inhibiting virus penetration or depletion of particles, inhibiting stem cell signaling, or viral gene expression. In addition, defensins may function as chemokines to enhance and alter adaptive immune responses by exhibiting an indirect antiviral mechanism.

Conclusion. However, sources of scientific information have shown that defensins attract immune cells and modulate adaptive immune responses. It has also been shown that defensins can both induce inflammation and suppress inflammatory responses by acting on certain cells through various mechanisms. Due to

this, they can be used as one of the markers in the development of inflammatory diseases of the mouth and oropharynx. The main drugs that activate the production of defensins are probiotics, vitamin D and leukotriene B4. This expands the possibility of their use as a new class of non-toxic antimicrobials and immunomodulators.

Keywords: antimicrobial cationic peptides, α -defensins, β -defensins, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory action of defensins.

ORCID and contributionship:

Yuliya Bezhuk : 0000-0001-5975-6863^{A,B,D}

Olesia Martovlos (Hodovana) : 0000-0003-4833-8935^{B,D,F}

Ivanna Horban : 0000-0001-9406-5435^{C,E}

Andriy Tsimar : 0000-0002-3730-5639^{C,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Yuliya Bezhuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Therapeutic Dentistry Department
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
tel. +380501617921, e-mail: ibjuliee@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування