



УДК 616.37-008.9-056.7:616.15:543.645.6-053.2

АБАТУРОВ А.Е., БАБИЧ В.Л.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»,  
г. Днепропетровск, Украина

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПРОДУКЦИЕЙ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

**Резюме.** В статье представлены сведения о медикаментозном управлении продукцией антимикробных пептидов при муковисцидозе у детей. Приведены данные о типах и классах мутаций гена трансмембранного регуляторного протеина муковисцидоза (CFTR) и их ассоциации с клиническими особенностями кистозного фиброза. Представлено значение антимикробных пептидов в хроническом инфекционно-воспалительном процессе органов дыхания при муковисцидозе. Продемонстрированы молекулярные механизмы влияния витамина D на экспрессию антимикробных пептидов в респираторном тракте при муковисцидозе, а также проанализированы новые возможности применения витамина D в терапии детей с данным заболеванием.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, дети, антимикробные пептиды, витамин D.

### Актуальность

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным летальным наследственным заболеванием с полиорганный манифестацией [5, 7, 23]. Прогноз и тяжесть течения муковисцидоза в значительной степени зависит от хронического инфекционно-воспалительного процесса бронхолегочной системы [4]. Вследствие мутации гена *CFTR* нарушается работа хлорного канала в апикальной мембране эпителиальных клеток бронхов, что приводит к повышению вязкости, нарушению эвакуации трахеобронхиального секрета и, в свою очередь, вызывает дезорганизацию функции системы самоочищения бронхов от микроорганизмов [38]. Решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений и смертности при муковисцидозе играет хроническая синегнойная инфекция [3, 8]. При устойчивой бактериальной колонизации респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa* защитную функцию выполняют неспецифические факторы гуморального иммунитета, такие как антимикробные пептиды (АМП) [6, 41, 51]. Оптимизирующее влияние на функционирование неспецифических механизмов иммунного ответа за счет усиления продукции и экспрессии антимикробных пептидов оказывает витамин D [27, 52]. Резистентность

*Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам является основной проблемой в терапии пациентов с хроническим инфекционно-воспалительным процессом органов дыхания при муковисцидозе. Разработка новых антибиотиков представляет собой длительный и трудоемкий процесс. В связи с чем особый интерес в настоящее время проявляется к исследованию и применению в терапии кистозного фиброза альтернативных вариантов обычных антибиотиков — антимикробных пептидов [29, 54], а также веществ, способствующих их продукции и экспрессии [25].

Муковисцидоз, или кистозный фиброз поджелудочной железы (*cystic fibrosis, CF*), — наследственная системная экзокринопатия, обусловленная мутацией гена *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — трансмембранного регуля-

Адреса для переписки с авторами:

Абатуров Александр Евгеньевич

E-mail: alexabaturov@i.ua

Бабич Вероника Леонидовна

E-mail: babich.84@i.ua

© Абатуров А.Е., Бабич В.Л., 2016

© «Здоровье ребенка», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

торного протеина муковисцидоза) и характеризующаяся аутосомно-рецессивным типом наследования.

## Эпидемиология муковисцидоза

Распространенность муковисцидоза в различных географических зонах мира варьирует от 1 : 600 до 1 : 350 000 новорожденных детей [53]. В странах Европы в среднем данное заболевание встречается у 1 из 2000–3000 новорожденных [23, 53]. В Украине частота встречаемости кистозного фиброза составляет 1 больной на 3364 новорожденных [7].

## Ген CFTR

Ген *CFTR* локализован в области q31 длинного плеча хромосомы 7 и состоит приблизительно из 250 000 пар нуклеотидов [32]. Кодированный этим геном трансмембранный регуляторный протеин муковисцидоза функционирует как цАМФ-

зависимый хлорный канал апикальной мембраны эпителиальных клеток, выстилающих выводные протоки бронхолегочной системы, поджелудочной железы, кишечника, урогенитального тракта [50].

## Мутации гена CFTR

По данным Консорциума по муковисцидозу от 2014 года, насчитывается 1995 разнообразных мутаций гена *CFTR*, и 177 из них сопровождаются развитием клинических проявлений муковисцидоза [48]. В результате мультицентровых исследований, охвативших страны Европы, были определены 26 наиболее часто встречаемых мутаций (табл. 1) [23].

## Клинические особенности муковисцидоза, ассоциированные с типом мутаций гена CFTR

Ассоциация специфической *CFTR* мутации с тяжестью заболевания зависит от типа мутации, ее положения внутри гена и воздействия на структуру и функцию трансмембранного регуляторного протеина муковисцидоза [24, 32]. Большую часть всех мутаций гена *CFTR* составляют миссенс-мутации, обусловленные заменой нуклеотида в кодирующей части гена, которая приводит к замене аминокислоты в полипептиде. Также существуют мутации сдвига рамки считывания и мутации в сайте сплайсинга, то есть нарушение вырезания интронов из первичного транскрипта мРНК. В результате нонсенс-мутаций происходит замена нуклеотида в кодирующей части гена, приводящая к образованию кодона-терминатора и прекращению трансляции. Мутации, связанные с делецией или инверсией нуклеотидов в триplete, без сдвига рамки считывания являются наибольшей редкостью [24].

Мутации гена *CFTR* подразделяют на шесть общих классов в зависимости от типа молекулярного нарушения, определяющего изменение синтеза либо структуры и функции муковисцидозного трансмембранного регуляторного протеина. Вследствие этого прекращается или нарушается работа цАМФ-зависимого хлорного канала апикальной мембраны эпителиальных клеток (табл. 2) [24, 30, 32].

В результате многоцентровых международных исследований доказана сопряженность тяжести клинических проявлений муковисцидоза с типом мутации гена *CFTR* (табл. 3) [30, 44].

При этом выделяют тяжелые мутации, ассоциированные с нарушением экзокринной функции поджелудочной железы, у пациентов с кистозным фиброзом. К ним относятся мутации I, II и III классов. У больных муковисцидозом с сохраненной функцией поджелудочной железы имеется по крайней мере одна мутация IV, V или VI классов. Такие мутации называют легкими (или мягкими) [24]. Миссенс-мутации гена *CFTR* относятся к IV классу и сопряжены с мягкими фенотипическими

Таблица 1. Мутации гена CFTR в странах Европы [23]

№ п/п	Мутации гена CFTR	Частота встречаемости мутаций, %
1	F508del	86,6
2	G542X	4,6
3	G551D	4,3
4	R117H	2,7
5	N1303K	2,5
6	W1282X	2,3
7	R553X	1,9
8	621 + 1G → T	1,7
9	1717-1G → A	1,6
10	3849 + 10kbC → T	1,5
11	2789 + 5G → A	1,3
12	3120 + 1G → A	1,1
13	I507del	0,8
14	5T	0,8
15	R1162X	0,8
16	1898 + 1G → A	0,7
17	3659delC	0,7
18	G85E	0,6
19	D1152H	0,6
20	R560T	0,6
21	R347P	0,6
22	2184insA	0,5
23	A455E	0,5
24	R334W	0,5
25	Q493X	0,5
26	2184delA	0,5

проявлениями. Нонсенс-мутации принадлежат к I классу первичного повреждающего эффекта и являются тяжелыми. Сплайсинговые мутации приводят к возникновению мягких фенотипических проявлений и относятся к V классу мутаций. В компаунд-гетерозиготном состоянии эффект мягкой мутации доминирует над эффектом тяжелой [24]. В целом для пациентов с тяжелыми генотипами характерны более раннее начало клинических нарушений со стороны органов пищеварения, быстрое прогрессирование патологического бронхолегочного процесса и меньшая продолжительность жизни по сравнению с больными, которые имеют одну легкую мутацию [24, 37]. При этом у больных муковисцидозом, имеющих хотя бы одну мягкую мутацию гена *CFTR*, в первую очередь наблюдаются нарушения со стороны бронхолегочной системы, а поражения органов пищеварения начинаются позже и отмечаются реже [4, 32].

Существует несколько теорий, объясняющих, как дефект трансмембранного регуляторного протеина муковисцидоза приводит к хроническому инфекционно-воспалительному процессу органов дыхания. В основе патологических изменений при муковисцидозе всех желез внешней секреции лежит нарушение процесса транспорта хлоридов через мембраны эпителиальных клеток. Данный процесс сопровождается избыточным выделением хлоридов, следствием чего является гиперсекре-

ция густой слизи в клетках эпителия бронхов, что сопровождается нарушением их секреции. Вязкий бронхиальный секрет тормозит движение патологически измененных ресничек эпителия бронхов, а компоненты секрета легко выпадают в осадок. В результате указанных изменений нарушается механизм самоочищения бронхов, что способствует присоединению патогенной флоры и развитию воспаления [38]. Кроме мукоцилиарного клиренса, считается, что *Pseudomonas aeruginosa* удаляются из бронхолегочной системы после интернализации эпителиальных клеток и последующего уничтожения клеток дыхательных путей, содержащих патоген. *CFTR* является рецептором для интернализации синегнойной палочки, поэтому недостаточность функции *CFTR* может изменить бактериальную контаминацию в бронхах и легких у больных муковисцидозом [38, 41].

### Особенности бактериальной контаминации слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом бронхите у детей с муковисцидозом

Среди бронхиальных патогенов при муковисцидозе наиболее часто встречаются *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* [3, 8]. При условии регулярного (более 6 месяцев) определения в бронхиальном секрете

Таблица 2. Классы мутаций гена *CFTR* [30]

Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV	Класс V	Класс VI
Нарушение синтеза протеина	Нарушение процессинга или транспорта	Нарушение регуляции	Снижение проводимости	Снижение уровня нормальных молекул белка или РНК	Изменение свойств регуляции других ионных каналов
G542X W1282X R553X 621 + 1G → T 2143delT 1677delTA	F508del N1303K I507del S549I S549R	G551D G1244E S1255P	R334W R347P R117H	3849 + 10kbC → T A455E IVS8(5T) 1811 + 1,6kbA → G	G551D

Таблица 3. Ассоциации мутаций гена *CFTR* с тяжестью фенотипического проявления муковисцидоза [30]

Тяжелые мутации	Легкие (мягкие) мутации	Варьирующие мутации
F508del	R117H	G85E
G542X	3849 + 10kbC → T	R334W
G551D	R 374P	5T
R553X	T338I	
W128 2X	G551S	
N1303K		
1677delTA		
621 + 1G → A		
1717-1G → A		

определенного возбудителя применяется термин «хроническая синегнойная или стафилококковая инфекция» [3].

По данным многоцентровых международных исследований, синегнойная палочка является возбудителем, играющим решающую роль в прогрессировании бронхолегочных поражений и смертности при муковисцидозе [45]. Распространенность хронической синегнойной инфекции при кистозном фиброзе составляет от 25,8 до 48,9 % [9, 31]. *Pseudomonas aeruginosa* может трансформироваться в мукоидные формы, которые продуцируют капсульный полисахарид альгинат, играющий важную роль в формировании биопленок вокруг микроколоний [22]. Структура и физиологические свойства биопленки обеспечивают повышение устойчивости входящим в ее состав микроорганизмам к антибиотикам, дезинфектантам и иммунной системе макроорганизма [31]. Наличие факторов вирулентности *Pseudomonas aeruginosa* обуславливает тяжесть клинических проявлений синегнойной инфекции, а также зачастую затрудняет эрадикацию возбудителя даже при назначении адекватной антибактериальной терапии [2].

В последнее время у пациентов с муковисцидозом в мокроте определяют еще одного представителя рода *Pseudomonas* — *Burkholderia cepacia complex* [49]. Данный возбудитель вызывает инфекционный процесс, который может иметь как бессимптомное хроническое течение, так и приводить к развитию серасіа синдрома, проявляющегося в виде фатальной некротической пневмонии [34]. Персистенция бактерий комплекса *Burkholderia cepacia* у больных муковисцидозом усложняет течение бронхолегочного процесса и ухудшает клинический прогноз заболевания в связи с природной устойчивостью данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам [10]. Наличие в мокроте данного микробного агента повышает риск развития суперинфекции, вызванной другой патогенной микрофлорой, представленной *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter* spp., *Alcaligenes* spp. [5].

### **Роль CFTR в интернализации *Pseudomonas aeruginosa* эпителиальными клетками дыхательных путей**

В исследованиях Gerald B. Pier и соавторов [39] было установлено, что CFTR эпителиальных клеток бронхолегочной системы выполняет функцию рецептора интернализации *Pseudomonas aeruginosa* для последующего удаления бактерий из дыхательных путей. Исследователи предположили, что при отсутствии функционального CFTR данное взаимодействие не происходит и повышается бактериальная контаминация слизистой оболочки бронхов и легких. Дальнейшие исследования показали, что связывание для интернализации происходит между внешней частью бактериального

липополисахарида и аминокислотами 108–117 в домене CFTR эпителиальных клеток [40]. Таким образом, было доказано, что интернализация *Pseudomonas aeruginosa* может быть важным компонентом защитных механизмов врожденной иммунной системы, необходимых для устранения этого патогена из дыхательных путей. Группа ученых под руководством Katharine Darling [19] в своих исследованиях подтвердила, что отсутствие функционального CFTR на апикальной поверхности эпителиальных клеток дыхательных путей способствует увеличению бактериальной контаминации *Pseudomonas aeruginosa* слизистой оболочки бронхолегочной системы.

Хроническое инфицирование дыхательных путей патогенными микроорганизмами при муковисцидозе приводит к таким морфологическим изменениям бронхиального дерева и интерстициальной ткани легких, как утолщение стенок бронхов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов — интерлейкина (IL)-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , IL-6, IL-8, мобилизация нейтрофилов и их скопление в бронхолегочной системе. Продукты распада гибнущих нейтрофилов — эластаза, протеаза, оксидаза и цитокины — могут непосредственно разрушать легочные структуры, что приводит к прогрессирующему снижению легочных функций [38]. В то же время нейтрофилы и эпителиальные клетки слизистой оболочки бронхиального дерева продуцируют выброс значительного количества антимикробных пептидов [16].

### **Значение антимикробных пептидов в хроническом инфекционно-воспалительном процессе органов дыхания при муковисцидозе**

Антимикробные пептиды относятся к неспецифическим факторам гуморальной иммунной системы и обеспечивают защиту против широкого спектра патогенных бактерий, грибов и вирусов. АМП состоят из 12–50 аминокислотных остатков и представляют собой амфифильные молекулы, имеющие гидрофильную и гидрофобную части [1, 33]. Современная международная база данных антимикробных пептидов (APD: the Antimicrobial Peptide Database) содержит 2619 пептидов [12]. Выделяют пять классов АМП: анионные, катионные пептиды, линейные амфифильные  $\alpha$ -спиральные пептиды, пептидные фрагменты и пептиды, обогащенные цистеиновыми аминокислотными остатками [20]. Антимикробные пептиды располагаются в основном на поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек, кожных покровов, в азурофильных гранулах нейтрофилов, клетках Панета [1].

В респираторном тракте в присутствии микроорганизмов нейтрофилы экспрессируют вещества, обладающие антибактериальной активностью, такие как кателицидин (LL-37) и  $\alpha$ -дефензины. В свою очередь, эпителиоциты

дыхательных путей продуцируют  $\beta$ -дефензины [1]. Данные антимикробные пептиды проявляют выраженную бактерицидную активность против *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* [6, 41].

Антимикробные пептиды обладают высокой скоростью бактерицидного действия [42], которое объясняется образованием пор в мембране бактерий [17]. У детей с муковисцидозом в мокроте наблюдается высокое содержание нейтрофилов и антимикробных пептидов при устойчивой бактериальной колонизации респираторного тракта [51]. Г.А. Леженко и соавт. в 2013 году в своих исследованиях установили, что у пациентов с муковисцидозом наблюдается также повышение содержания  $\alpha$ -дефензинов 1–3 (Human Neutrophil Peptides 1–3, HNP 1–3) в плазме крови. Продукция HNP 1–3 адаптивно повышалась в ответ на контаминацию респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa*, однако высокие концентрации дефензинов угнетали фагоцитарную активность нейтрофилов [6].

Межуниверситетская группа итальянских исследователей изучила антибактериальные и антибиопленочные эффекты кателицидина против патогенов, выделенных из мокроты пациентов с кистозным фиброзом [41]. Ученые определяли активность шести видов кателицидина против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia in vitro* и сравнивали ее с действием тобрамицина — антибиотика, широко применяемого при муковисцидозе. Было установлено, что под воздействием как пептидов, так и тобрамицина бактерии синтезировали защитные биопленки в меньшем количестве. Выраженной антибактериальной активностью с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 4–8 мкг/мл, в некоторых случаях превышающей эффект тобрамицина, обладали SMAP-29, VMAP-28 и VMAP-27. Существенного противомикробного действия не выявлено у индолицидина, LL-37 и Vas7 (МИК > 32 мкг/мл) [41].

Антимикробная активность пептидов реализуется путем порообразования посредством связывания липополисахаридов, являющихся структурными компонентами стенки грамотрицательных бактерий [1]. Модификации в структуре липополисахаридов обеспечивают резистентность микробных агентов к пептидам, но данное явление наблюдается нечасто. В исследованиях Mark T. Albrecht и соавт. [11] установили, что *Burkholderia cepacia* устойчива к антимикробному действию протегрина. Минимальная ингибирующая концентрация протегрина-1 для этой бактерии составляет 32 мкмоль, при этом его МИК для большинства других бактерий, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, находится в диапазоне 1–3 мкмоль. Выявлено, что протегрин-1 связывается с липидом А *Pseudomonas aeruginosa* с большей аффинностью, чем с липидом А *Burkholderia cepacia*, что объясня-

ется имеющейся у *Burkholderia cepacia* модификацией в липиде А [11].

### Механизмы витамин-D-зависимой продукции антимикробных пептидов в респираторном тракте

Как известно, витамин D оказывает влияние на механизмы неспецифической защиты респираторного тракта от инфекционных агентов и систему иммунного специфического ответа [14]. Наряду с такими важнейшими эффектами действия витамина D, как индукция дифференцировки моноцитов, стимуляция процесса фагоцитоза макрофагов, проявляется также усиление продукции и экспрессии антимикробных пептидов [28, 52].

В исследованиях Tian-Tian Wang и соавт. [52] было установлено, что при активации Toll-подобных рецепторов (TLR) эпителиальных клеток респираторного тракта кальцитриол (1,25-дигидроксихолекальциферол — 1,25(OH)<sub>2</sub>D) индуцирует экспрессию  $\beta$ -дефензинов и кателицидина в моноцитах и нейтрофилах. Помимо этого, 1,25(OH)<sub>2</sub>D вызывает соответствующую продукцию антимикробных пептидов и активацию антимикробной активности относительно грамотрицательных патогенов, таких как *Pseudomonas aeruginosa*.

Группа исследователей под руководством Christian Herr [28] обнаружила, что 25-гидроксихолекальциферол (25-OH-D<sub>3</sub>) способствует увеличению транскрипции антимикробного пептида кателицидина и снижению секреции провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8 без стимуляции Toll-подобных рецепторов эпителиальных клеток дыхательных путей, инфицированных синегнойной палочкой.

### Клиническое значение витамин-D-зависимой продукции антимикробных пептидов при муковисцидозе

Витамин-D-дефицитные состояния часто встречаются у пациентов с муковисцидозом [35]. Возникновение данных состояний обусловлено развитием поджелудочной экзокринной недостаточности, нарушением всасывания жирорастворимых витаминов D и K, изменением метаболизма витамина D, снижением физической активности, длительной глюкокортикоидной и антибактериальной терапией [26].

За последнее десятилетие возросло количество исследований, направленных на изучение клинико-лабораторной эффективности применения витамина D в терапии больных муковисцидозом с инфекционными бронхолегочными осложнениями [13, 18, 25]. С целью коррекции дефицита витамина D при кистозном фиброзе у детей Организация муковисцидоза Соединенных Штатов Америки (CF Foundation) рекомендует поддерживать в крови содержание 25-гидроксивитамина D

(25-OHD) на уровне 75–150 нмоль/л (30–60 нг/мл) [26]. Согласно последним европейским рекомендациям, значение 25-OHD в крови детей с муковисцидозом не должно быть ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл) [45]. В своих исследованиях Michael P. Boyle и соавт. [15] и D. Green и соавт. [26] установили, что при назначении взрослым пациентам с МВ эргокальциферола (витамина D<sub>2</sub>) в дозировке 50 000 МЕ один или два раза в неделю на протяжении более 8 недель, руководствуясь рекомендациями Организации муковисцидоза Соединенных Штатов Америки, невозможно получить существенное возрастание уровня 25-гидроксивитамина D в крови.

Дальнейшие исследования показали, что заместительная терапия высокими дозами холекальциферола (витамина D<sub>3</sub>) (100 000–600 000 МЕ/2500–15 000 мкг) однократно внутрь или внутримышечно является более эффективным методом лечения витамин-D-дефицитных состояний при муковисцидозе и получила название «Stoss-терапия» (от немецкого «подтолкнуть» [21]. Darren Shepherd и соавт. [46] в своем исследовании продемонстрировали возможность эффективного и безопасного установления с помощью Stoss-терапии (100 000–300 000 МЕ) в крови детей с муковисцидозом более высокого уровня 25-гидроксивитамина D. При этом у 70 % обследованных пациентов содержание в крови 25-OHD превышало 75 нмоль/л в течение 12-месячного периода наблюдения после однократного введения препарата. Данное исследование подтвердило предложенные в 2012 году рекомендации Организации муковисцидоза Соединенных Штатов Америки о поддержании в крови детей содержания 25-гидроксивитамина D на минимальном уровне 75 нмоль/л с целью терапии витамин-D-дефицитных состояний при кистозном фиброзе [47].

В результате двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Ruth E. Grossmann и соавт. [27] установили, что назначение витамина D в дозе 250 000 МЕ однократно взрослым пациентам с муковисцидозом в период обострения хронического инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания способствует более быстрому клиническому выздоровлению данных пациентов, а также увеличивает их шанс на продление жизни и улучшение ее качества.

## Заключение

Таким образом, хроническое инфицирование дыхательных путей у детей с муковисцидозом ухудшает течение заболевания в связи с природной устойчивостью *Pseudomonas aeruginosa* к антибактериальным препаратам. Антимикробные пептиды обладают высокой антимикробной активностью против грамотрицательных бактерий в респираторном тракте. Способность витамина D увеличивать продукцию антимикробных пепти-

дов позволяет рекомендовать его в качестве лекарственного средства в комплексной терапии хронического инфекционно-воспалительного процесса органов дыхания при муковисцидозе.

## Список литературы

1. Абатуров А.Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, И.Л. Высочина, Н.Ю. Завгородняя. — О.: Издательство ВМВ, 2011. — 265 с.
2. Амелина Е.Л. Ингаляционный тобрамицин в лечении хронической синегнойной инфекции при муковисцидозе / Е.Л. Амелина, С.А. Красовский // Пульмонология. — 2013. — № 4. — С. 109-114.
3. Бобровнический В.И. Современные подходы к диагностике и лечению синегнойной инфекции у больных муковисцидозом / В.И. Бобровнический // Медицинский журнал. — 2012. — № 1(39). — С. 4-9.
4. Гембицкая Т.Е. Фенотипические особенности и генетическая неоднородность больных при поздней манифестации и неклассическом течении муковисцидоза / Т.Е. Гембицкая, Т.Э. Иващенко, А.Г. Черменский, Ю.А. Насыхова // Пульмонология. — 2014. — № 1. — С. 66-70.
5. Капранов Н.И. Современная диагностика, терапия и социальная адаптация больных муковисцидозом в Российской Федерации / Н.И. Капранов // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 4. — С. 6-10.
6. Леженко Г.О. Патогенетичне значення антимікробних пептидів у реалізації антибактеріального захисту у дітей, хворих на муковісцидоз / Г.О. Леженко, О.Є. Абатуров, О.Є. Пашкова // Здоровье ребенка. — 2013. — № 3(46).
7. Муковісцидоз в Україні: проблема, що потребує негайних дій // Современная педиатрия. — 2014. — № 3 — С. 23-27.
8. Симонова О.И. Решение проблемы хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом / [О.И. Симонова, Ю.В. Горина, А.В. Лазарева и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 66-73.
9. Феклин В.А. Микробный пейзаж дыхательных путей при муковисцидозе у детей / [В.А. Феклин, В.П. Кандыба, Е.Г. Колушко и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2009. — № 13(1/2). — С. 342.
10. Чернуха М.Ю. Фенотипические и генотипические особенности штаммов *Burkholderia cepacia* complex, выделенных от больных муковисцидозом / [М.Ю. Чернуха, Л.П. Аветисян, И.А. Шагинян и др.] // Педиатрия. — 2014. — Т. 93, № 4. — С. 24-29.
11. Albercht M.T. Binding of protegrin-1 to *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* / M.T. Albercht, W. Wang, O. Shatova, R.I. Lehrer, N.L. Schiller // Respiratory Research. — 2002. — Vol. 3(1). — P. 18-29.
12. APD: the Antimicrobial Peptide Database. — <http://aps.unmc.edu/AP/>.
13. Belostotsky V. A single high dose of ergocalciferol can be used to boost 25-hydroxyvitamin D levels in children / V. Belostotsky, Z. Mughal // Pediatr. Nephrol. — 2009. — Vol. 24. — P. 625-626.
14. Bikle D.D. Vitamin D regulation of immune function / D.D. Bikle // Vitam. Horm. — 2011. — Vol. 86. — P. 1-21. — Doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00001-0.
15. Boyle M. Failure of high dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis / M. Boyle, M. Noschese, S. Watts [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005. — Vol. 172. — P. 212. — Doi: 10.1164/rccm.200403-3870C.
16. Brandt T. DNA concentration and length in sputum of patients with cystic fibrosis during inhalation with recombinant human DNase / T. Brandt, S. Breitenstein, H. von der Hardt, B. Tummler // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 880-882. — PMID: 7570441.

17. Brogden K. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? / K. Brogden // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 238-250. — PMID: 15703760.
18. Chesdachai S. Treatment of vitamin D deficiency in cystic fibrosis / S. Chesdachai, V. Tangpricha // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* — 2015 Sep 10. — Doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.013.
19. Darling K.E.A. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in internalization of *Pseudomonas aeruginosa* by polarized respiratory epithelial cells / K.E.A. Darling, A. Dewar, T.J. Evans // *Cellular Microbiology.* — June 2004. — Vol. 6, I. 6. — P. 521-533. — Doi: 10.1111/j.1462-5822.2004.00380.x.
20. Diamond G. The Roles of Antimicrobial Peptides in Innate Host Defense / G. Diamond, N. Beckloff, A. Weinberg, K.O. Kisich // *Curr. Pharm.* — 2009. — Vol. 15(21). — P. 2377-2392. — PMID: PMC2750833.
21. Diamond T. Annual intramuscular injection of megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data / T. Diamond, K. Ho, P. Rohl, M. Meerkin // *Med. J. Aust.* — 2005. — Vol. 183(1). — P. 10-12.
22. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2002. — Vol. 15. — P. 167-193. — PMID: 11932229.
23. European Cystic Fibrosis Patient Registry. Version 01.2014. Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation. — <http://www.cff.org>.
24. Ferec C. Assessing the Disease-Liability of Mutations in CFTR / C. Ferec, Garry R. Cutting // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* — 2012. — Vol. 2(12). — P. 009480. — Doi: 10.1101/cshperspect.a009480.
25. Ferguson J.H. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis / J.H. Ferguson, A.B. Chang // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 14(5). — CD007298. — Doi: 10.1002/14651858.CD007298.pub4.
26. Green D. Current treatment recommendations for correcting vitamin D deficiency in pediatric patients with cystic fibrosis are inadequate / D. Green, K. Carson, A. Leonard et al. // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 153. — P. 554-559. — PMID: 15992330.
27. Grossmann R.E. Pilot study of vitamin D supplementation in adults with cystic fibrosis pulmonary exacerbation / R.E. Grossmann, S.M. Zughaierbe, M. Kumarid et al. // *Dermato-Endocrinology.* — 2012. — Vol. 4(2). — P. 191-197. — Doi:10.4161/derm.20332.
28. Herr Ch. Vitamin D increases anti-microbial activity in human airway epithelial cells / Ch. Herr, J. Niederstraßer, R. Bals // *Large Image / 22<sup>nd</sup> Annual Congress, Munich, Germany, 2014.* — Vol. 44(58).
29. Hiemstra P.S. Antimicrobial peptides and innate lung defenses: Role in infectious and non-infectious lung diseases and therapeutic applications / P.S. Hiemstra, G.D. Amatngalim, A.M. van der Does, Ch. Taube // *Chest.* — 2015. — Doi:10.1378/chest.15-1353.
30. Kerem B. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis / B. Kerem, E. Kerem // *Eur. J. Hum. Genet.* — 1996. — Vol. 4. — P. 65-73.
31. Knudsen P.K. Differences in prevalence and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden / P.K. Knudsen, H.V. Olesen, N. Hiniby et al. // *Journal of Cystic Fibrosis.* — 2009. — Vol. 8. — P. 135-142.
32. Maurya N. Association of CFTR gene mutation with bronchial asthma / N. Maurya, S. Awasthi, P. Dixit // *Indian J. Med. Res.* — 2012. — Vol. 135(4). — P. 469-478. — PMID: 22664493.
33. Nakatsuji T. Antimicrobial peptides: Old molecules with new ideas / T. Nakatsuji, R.L. Gallo // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132. — P. 887-895. — Doi: 10.1038/jid.2011.387.
34. Nash E.F. «Cepacia syndrome» associated with *Burkholderia cepacia* (genomovar I) infection with cystic fibrosis / E.F. Nash, A. Thomas, R. Whitmill et al. // *Pediatr. Pulmonol.* — 2011. — Vol. 46(5). — P. 512-514. — Doi: 10.1002/ppul.21404.
35. Norton L. Prevalence of Inadequate Vitamin D Status and Associated Factors in Children With Cystic Fibrosis / L. Norton, S. Page, M. Sheehan et al. // *Nutr. Clin. Pract.* — 2015. — Vol. 30(1). — P. 111-116. — Doi: 10.1177/0884533614562839.
36. Oceandy D. Gene complementation of airway epithelium in the cystic fibrosis mouse is necessary and sufficient to correct the pathogen clearance and inflammatory abnormalities / D. Oceandy, B.J. McMorran, S.N. Smith, R. Schreiber, K. Kunzelmann, E.W.F.W. Alton, D.A. Hume, B.J. Wainwright // *Hum. Mol. Genet.* — 2002. — Vol. 11(9). — P. 1059-1067. — Doi: 10.1093/hmg/11.9.1059.
37. Patrick A.E. Alteration of CFTR transmembrane span integration by disease-causing mutations / A.E. Patrick, A.L. Karamyshev, L. Millen, P.J. Thomas // *Mol. Biol. Cell.* — 2011. — № 22(23). — P. 4461-4471. — Doi: 10.1091/mbc.E11-05-0396.
38. Pattison S.H. Molecular detection of CF lung pathogens: Current status and future potential / S.H. Pattison, G.B. Rogers, M. Crockard, J.S. Elborn, M.M. Tunney // *Journal of Cystic Fibrosis.* — 2013. — № 12(3). — P. 194-205. — Doi: 10.1016/j.jcf.2013.01.007.
39. Pier G.B. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung / G.B. Pier, M. Grout, T.S. Zaidi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 12088-12093.
40. Pier G.B. Role of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in innate immunity to *Pseudomonas aeruginosa* infections / Gerald B. Pier // *The National Academy of Sciences of the United States of America.* — 2000. — Vol. 97, № 16. — P. 8822-8828. — Doi: 10.1073/pnas.97.16.8822.
41. Pompilio A. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients / A. Pompilio, M. Scocchi, S. Pomponia et al. // *Peptides.* — 2011. — Vol. 32(9). — P. 1807-1814. — Doi: 10.1016/j.peptides.2011.08.002.
42. Pranting M. Mechanism and fitness costs of PR-39 resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2 / M. Pranting, A. Negrea, M. Rhen, D. Andersson // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52(8). — P. 2734-2741. — Doi: 10.1128/AAC.00205-08.
43. Richards M.J. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States / M.J. Richards, J.R. Edwards, D.H. Culver et al. // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 21(8). — P. 510-515. — PMID: 10968716.
44. Rowntree R.K. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations / R.K. Rowntree, A. Harris // *Annals of Human Genetics.* — 2003. — Vol. 67. — P. 471-485. — Doi: 10.1046/j.1469-1809.2003.00028.x.
45. Sermet-Gaudelus I. European cystic fibrosis bone mineralization guidelines / I. Sermet-Gaudelus, M.L. Bianchi, M. Garabedian et al. // *J. Cyst. Fibros.* — 2011. — Vol. 10. — P. S16-S23. — Doi: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
46. Shepherd D. Single high-dose oral vitamin D3 (stoss) therapy — A solution to vitamin D deficiency in children with cystic fibrosis? / D. Shepherd, Y. Belessis, T. Katz [et al.] // *Journal of Cystic Fibrosis.* — 2013. — Vol. 12(2). — P. 177-182. — Doi:10.1016/j.jcf.2012.08.007.
47. Tangpricha V. An update on the screening, diagnosis, management and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation / V. Tangpricha, A. Kelly, A. Stephenson et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97(4). — P. 1082-1093. — Doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3050>.
48. The CF mutation database 2014. — <http://www.genet.sick-kids.on.ca/cftr>
49. Vandamme P. Classification and identification of *Burkholderia cepacia* complex: Past, present and future / P. Vandamme, P. Dawyndt // *Syst. Appl. Microbiol.* — 2011. — Vol. 34(2). — P. 87-95. — Doi: 10.1016/j.syapm.2010.10.002.

50. Verkman A.S. *CFTR Inhibitors* / A.S. Verkman, D. Synder, L. Tradtrantip, J.R. Thiagarajah, M.O. Anderson // *Curr. Pharm. Des.* — 2013. — № 19. — P. 3529-3541. — PMID: 23331030.

51. Voglis S. *Human neutrophil peptides and phagocytic deficiency in bronchiectatic lungs* / S. Voglis, K. Quinn, E. Tullis, M. Liu [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180, № 2. — P. 159-166.

52. Wang T.-T. *Cutting Edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression* / T.-T. Wang, F.P. Nestel, V. Bourdeau [et al.] // *The Journal of Immunology.* —

2004. — Vol. 173(5). — P. 2909-2912. — Doi: 10.4049/jimmunol.173.5.2909.

53. *World Health Organization* — <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>.

54. Yedery R.D. *Augmentation of Cationic Antimicrobial Peptide Production with Histone Deacetylase Inhibitors as a Novel Epigenetic Therapy for Bacterial Infections* / R.D. Yedery, A.E. Jerse // *Antibiotics.* — 2015. — Vol. 4(1). — P. 44-61. — Doi:10.3390/antibiotics4010044.

Получено 20.01.16 ■

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна

### МЕДИКАМЕНТОЗНЕ УПРАВЛІННЯ ПРОДУКЦІЄЮ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ У ДІТЕЙ

**Резюме.** У статті подані відомості про медикаментозне управління продукцією антимікробних пептидів при муковісцидозі у дітей. Наведено дані про типи та класи мутацій гена трансмембранного регуляторного протеїну муковісцидозу (*CFTR*) та їх асоціації з клінічними особливостями кістозного фіброзу. Наведено значення антимікробних пептидів у хронічному інфекційно-запальному процесі органів дихання при муковісцидозі. Продемонстровані молекулярні механізми впливу вітаміну D на експресію антимікробних пептидів у респіраторному тракті при муковісцидозі, а також проаналізовані нові можливості застосування вітаміну D у терапії дітей із даним захворюванням.

**Ключові слова:** муковісцидоз, діти, антимікробні пептиди, вітамін D.

Abaturov O.Ye., Babych V.L.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

### DRUG MANAGEMENT OF ANTIMICROBIAL PEPTIDE PRODUCTION IN CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN

**Summary.** This article provides information about drug management of antimicrobial peptide production in cystic fibrosis in children. The data are provided on the types and classes of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (*CFTR*) gene, and their association with clinical features of cystic fibrosis. The value of antimicrobial peptides in chronic infectious-inflammatory process of the respiratory organs in cystic fibrosis is described. The molecular mechanisms of vitamin D effect on the expression of antimicrobial peptides in the respiratory tract in cystic fibrosis were shown, as well as new limitations of using vitamin D in the therapy of children with this disease were analyzed.

**Key words:** cystic fibrosis, children, antimicrobial peptides, vitamin D.