IQRO JURNALI / 2023
GUVOHNOMA № 060680
E-ISSN : 2181-4341
https://wordlyknowledge.uz
IMPACT FACTOR(SJIF) : 3,934
IMPACT FACTOR (RESEARCH BIB) – 7,245
SPECIAL ISSUE, VOLUME 5, ISSUE 2, 2023

STUDY OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES

N.I. Alimov
4th year student of the Faculty of Medicine
Andijan State Medical Institute

Abstract

The oral cavity is the main gateway for infection to enter the human body. With inhaled air and food, a huge number of different microorganisms, including pathogens, are deposited on the mucous membrane. Most currently known AMPs have a broad spectrum of antimicrobial activity, acting against Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as yeast and some viruses. In addition, convincing evidence has been obtained that a number of AMPs have anticarcinogenic activity, as well as immunomodulators. The article examines in detail the biochemical and immunological features of antimicrobial peptides in the oral cavity. Due to the fact that oral AMPs are diverse and act on microorganisms very quickly, the likelihood of developing resistance to them is quite small. This gives hope that AMPs can be used to produce antimicrobials, resistance to which develops very slowly. Therefore, it is proposed to use AMPs with antiviral and antifungal activity in immunocompromised individuals, including AIDS patients, for the prevention and treatment of candidiasis and herpetic gingivostomatitis. The use of AMP for the prevention and treatment of gingivitis and periodontitis seems promising.

Key words

AMP, mucous membrane, immunological and biochemical functions, α- and β-defensins, cathelicidins, salivary glands.

ИЗУЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

Н.И. Алимов
Студент 4-го курса лечебного факультета
Андижанский государственный медицинский институт

Аннотация

Полость рта является главными воротами для проникновения инфекции в организм человека. С вдыхаемым воздухом и пищей на слизистой оболочке осаждается огромное количество различных микроорганизмов, в том числе и болезнетворных. Большинство известных в настоящее время АМП обладают широким спектром антимикробной активности, действуя против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжей и некоторых вирусов. Кроме того, получены убедительные доказательства, что ряд АМП обладает антиканцерогенной активностью, а также является иммуномодуляторами. В статье подробно изучены биохимические и иммунологические особенности антимикробных пептидов в полости рта. В связи с тем, что АМП полости рта разнообразны и действуют на микроорганизмы очень быстро, вероятность развития резистентности к ним достаточно мала. Это позволяет надеяться, что АМП могут использоваться для получения антимикробных препаратов, устойчивость к которым развивается очень медленно. Поэтому предлагается

применение АМП, обладающих антивирусной и противогрибковой активностью, у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе, больных СПИДом, для профилактики и лечения кандидозов и герпетических гингивостоматитов. Представляется перспективным использование АМП для профилактики и лечения гингивита и пародонтита.

Ключевые слова

АМП, слизистая оболочка, иммунологические и биохимические функции, α- и β-дефензины, кателицидины, слюнные железы.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Полость рта является главными воротами для проникновения инфекции в организм человека. С вдыхаемым воздухом и пищей на слизистой оболочке осаждается огромное количество различных микроорганизмов, в том числе и болезнетворных. При этом подавляющее большинство патогенов успешно и очень быстро обезвреживается уже в момент проникновения, что указывает на

мощную систему антибактериальной защиты в полости рта человека. Эта защита носит многофакторный и многокомпонентный характер. Во-первых, слизистая оболочка полости рта создает физический барьер для внедрения микроорганизмов. Во-вторых, при попадании микробов эпителиальные клетки выделяют цитокины и секреторный иммуноглобулин А, что активирует приток нейтрофилов в десневую бороздку. В-третьих, важнейшие антимикробные функции выполняют слюнные железы. В слюне обнаружено множество факторов неспецифической и специфической защиты от патогенов: муцины, антибактериальные пептиды, ферменты, антитела, белки системы комплемента и др. Среди защитных факторов ротовой полости особое место занимают антимикробные пептиды (АМП). Это небольшие молекулы, содержащие от 12 до 50 аминокислотных остатков, способные убивать клетки микроорганизмов. Большинство известных в настоящее время АМП обладают широким спектром

антимикробной активности, действуя против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжей и некоторых вирусов. Кроме того, получены убедительные доказательства, что ряд АМП обладает антиканцерогенной активностью, а также является иммуномодуляторами.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования заключалась в изучении биохимических и иммунологических особенностей антимикробных пептидов.

Задачами исследования явились:

1. Определить АМП в ротовой полости
2. Изучить общую характеристику АМП
3. Изучить роль АМП при патологии ротовой полости

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проводилась волонтерская работа по исследованию слизистой оболочки ротовой полости и выявления биохимических и иммунологических особенностей АМП. Объектом исследования стали учащиеся 7-8-9-ых классов общеобразовательных школ №4 и №37. Для исследования были отобраны 87 учеников, среди них мальчиков – 42, а девочек – 45. В

течение 1 месяца проводилась исследовательская работа по определению динамики биохимических и иммунологических функций АМП. Были изучены истории болезней каждого исследуемого учащегося, также были учтены режим питания, условия и образ жизни. При проведении исследования мы были сосредоточены на каждом ученике, обращая внимания на рост и снижение биохимических, иммунологических функций. Исследование проводилось ежедневно 2 раза в день - утром и вечером.

В процессе исследования был проведен опрос и полноценный осмотр ротовой полости (также внешний), обследование зубов, а также околочелюстных мягких тканей, зондирование, перкуссия и пальпация. Каждые два дня проводилось бактериальное исследование мазков со слизистой оболочки ротовой полости.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В полости рта обнаружены следующие виды АМП: α- и β-дефензины, кателицидины человека, источниками которых являются слизистая оболочка ротовой полости, слюнные железы и нейтрофилы. В ротовой полости АМП не только уничтожают патогенные микроорганизмы, но и участвуют в поддержании нормальной микрофлоры. Несмотря на различия в первичной структуре, все АМП обладают рядом общих характеристик. Большинство АМП являются амфифильными молекулами: содержат положительно заряженные аминокислотные остатки аргинина, лизина или гистидина, а также более 50% неполярных аминокислот. Их наличие позволяет АМП взаимодействовать с липидным бислоем плазматической мембраны патогенов и нарушать его структуру и целостность. Кроме того, многие АМП оказывают влияние на различные внутриклеточные процессы. Наибольшее количество АМП вырабатывается именно в слизистой оболочке полости рта, поскольку эпителий активно реагирует на сигналы из окружающей среды, на инфекцию, интегрируя врожденные и приобретенные иммунные реакции. Выделяемые слизистой оболочкой β-дефензины, кателицидин, адреномедуллин, а также антимикробный белок кальпротектин дополняют защитную функцию антимикробных факторов слюнных желез, лизоцима и иммуноглобулинов.

Дефензины (от англ. defense — оборона, защита и лат. -in(e) — суффикс, обозначающий «подобный») — семейство катионных пептидов длиной 18—45 аминокислотных остатков и содержащих 6—8 остатков цистеина. Пространственная белковая структура дефензинов содержит антипараллельные β-слои и стабилизирована тремя дисульфидными мостиками. Наличие дисульфидных связей повышает устойчивость дефензинов к лейкоцитарным и микробным протеазам в очаге воспаления. Дефензины активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, а также против многих вирусов. Как правило, дефензины присоединяются к внешней клеточной мембране микроба и углубляются в нее, формируя порообразные разрывы. Нарушение барьерной функции мембраны приводит к гибели микробной клетки. Мишенью для положительно заряженных дефензинов являются отрицательно заряженные молекулы фосфатидилглицерола, которыми богаты мембраны бактерий. Наличие в мембранах клеток хозяина большого количества молекул фосфатидилхолина, несущего значительный положительный заряд, препятствует присоединению дефензинов к клеткам макроорганизма. В дополнение к антимикробным свойствам дефензины активируют факторы хемотаксиса и иммуномодуляторы. Часть дефензинов синтезируется конститутивно, а образование других молекул повышается в ответ

на инфекцию или активный синтез провоспалительных цитокинов. На основании структурных отличий дефензины разделяются на два семейства: α-дефензины, образующиеся преимущественно в нейтрофилах, и β-дефензины, синтезируемые клетками эпителия. У человека α-дефензины впервые были выделены из нейтрофилов, поэтому их также называют «пептиды нейтрофилов человека» (human neutrophil peptides, HNP). Нейтрофилы, мигрируя через эпителий в десневую борозду, обеспечивают защиту зубодесневого соединения от патогенов. В настоящее время охарактеризовано шесть групп α-дефензинов. Из них четыре группы (HNP1—4) образуются в нейтрофилах, а еще две выделены из клеток Пеннета и обозначаются HD5 и HD6 (от Human Defensin). Все HNP организма человека выделяются из гранул нейтрофилов до созревания и дифференцировки клеток. Пептиды HNP-1 и HNP-3 состоят из 30 аминокислотных остатков. Они идентичны друг другу за исключением замены аланина на аспарагин. HNP-2 состоит из 29 аминокислот и получается в результате отщепления первой аминокислоты от HNP-1 и HNP-3. В меньших количествах, чем другие пептиды нейтрофилов, образуется HNP-4. Несмотря на сходство аминокислотной последовательности, каждый из α-дефензинов обладает уникальным спектром антимикробной активности. Например, HNP-3 высокоэффективен против Porphyromonas gingivalis, вызывающих поражение тканей пародонта. α-Дефензины обладают выраженной антивирусной активностью, при этом предполагается, что они могут взаимодействовать как с вирусными частицами, так и с вирусинфицированными клетками. Так, HNP-1—3 оказывают угнетающее действие на вирусы герпеса, гриппа, гепатита С, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)-1, цитомегаловирусы, папилломавирусы, аденовирусы. Поскольку HNP формируют каналы в мембране и могут попадать в клетку, они дают и разнообразные внутриклеточные эффекты. Показано, что они могут ингибировать синтез нуклеиновых кислот и белка. Учёные показали, что α-дефензины, связываясь с плазминогеном, препятствуют распространению инфекции. Кроме того, α-дефензины также способствуют активации фагоцитоза. При снижении продукции интерлейкина (ИЛ)-10 моноцитами HNP-1—3 усиливают синтез фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и ИЛ-1, что очень важно для развития локальной воспалительной реакции.

Кателицидины — это семейство АМП, обнаруженных у различных живых организмов. Единственный кателицидин человека носит название LL-37, так как он состоит из 37 аминокислотных остатков и содержит два остатка лейцина на N-конце. Синтез LL-37 начинается с образования крупного предшественника, который затем подвергается ограниченному протеолизу под действием эластазы или протеиназы-3. При нейтральных значениях pH пептид LL-37 заряжен положительно, и более половины его аминокислотных остатков неполярны. В водном растворе LL-37 образует беспорядочный клубок, но формирует α-спираль при встраивании в двойной слой липидов биологических мембран. Способность образовывать α-спираль, по-видимому, и определяет антимикробную активность данного пептида. Механизм антимикробного действия кателицидина человека отличается от такового дефензинов. Предполагается, что LL-37 покрывает мембрану наподобие ковра и разрушает ее аналогично детергентам с образованием множества мицелл. Экспрессируется LL-37 в эпителиальных клетках дыхательных путей, пищеварительного и урогенитального трактов, а также в полости рта. В смешанную слюну человеческий кателицидин выделяется нейтрофилами и, в меньшей степени, эпителиальными клетками. Показано, что при воспалении определяется синтез LL-37 происходит в клетках эпителия десны, языка,

слизистой оболочки щек. По результатам исследований было установлено, что кателицидин снижает развитие воспалительной реакции в ответ на внедрение P. gingivalis в десну человека. Кателицидин LL-37 является хемоаттрактантом для иммунных клеток и вызывает миграцию нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в участок воспаления. Некоторые исследователи считают, что человеческий кателицидин является «сигналом тревоги», и основная его функция — активация антиген-презентирующих клеток. LL-37 играет важную и сложную роль в канцерогенезе, и его действие отличается тканеспецифичностью.

ВЫВОД

АМП при некоторых наследственных патологиях сопровождаются развитием заболеваний тканей полости рта. Так, синдром Папийона-Лефевра, характеризующийся ранним пародонтитом и множественным кариесом зубов, возникает вследствие мутации в гене катепсина С. В связи с тем, что АМП полости рта разнообразны и действуют на микроорганизмы очень быстро, вероятность развития резистентности к ним достаточно мала. Это позволяет надеяться, что АМП могут использоваться для получения антимикробных препаратов, устойчивость к которым развивается очень медленно. Поэтому предлагается применение АМП, обладающих антивирусной и противогрибковой активностью, у лиц с ослабленным иммунитетом, в том числе, больных СПИДом, для профилактики и лечения кандидозов и герпетических гингивостоматитов. Представляется перспективным использование АМП для профилактики и лечения гингивита и пародонтита. Существует предположение, что применение АМП может остановить прогрессирование этих заболеваний. С этой целью предлагается использование АМП в составе гелей, полосканий или аппликаций для местного применения. В настоящее время на основе кателицидина свиньи создан лекарственный препарат Изеганан (Iseganan), который успешно применяется при лечении мукозитов слизистой оболочки полости рта, возникающих у онкологических больных на фоне химиотерапии.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Furci L, Sironi F, Tolazzi M, Vassena L, Lusso P. Alpha-defensins block the early steps of HIV-1 infection: interference with the binding of gp120 to CD4. Blood. 2007;109(7):2928-2935. doi:10.1182/blood-2006-05-024489.

2. Higazi AA, Ganz T, Karikoi K, Cines DB. Defensin modulates Tissue-type Plasminogen Activator and Plasminogen Binding to Fibrin and Endothelial Cells. Journal Biological Chemistry. 1996;271(30):17650-17655. doi:10.1074/jbc.271.30.17650.

3. Van Wetering S, Tjabringa S, Hiemstra PS. Interaction between neurtophildelided antimicrobial peptides and airway epithelial cells. Journal of Leukocyte Biology. 2005;77(4):444-450. doi:10.1189/jlb.0604367.

4. Puklo M, Guentsch A, Hiemstra PS, Eick S, Potempa J. Analysis of neutrophil-derived antimicrobial peptides in gingival crevicular fluid suggests importance of cathelicidin ll-37 in theinnate immune response against periodontogenic bacteria. Oral Microbiology and Immunology. 2008;23(4):328-335. doi:10.1111/j.1399-302x.2008.00433.x.

5. Aarbiou J, Verhoosel R, van Wetering S, de Boer W, van Krieken J, Litvinov S, Rabe K. and Hiemstra P. Neutrophil Defensins Enhance Lung Epithelial Wound Closure and Mucin Gene Expression In Vitro. Am J Respir Cell Mol Biol. 2004;30(2):193-201. doi:10.1165/rcmb.2002-0267oc.

Google Scholar OpenAIRE zenodo doi digital object identifier ResearchGate ADVANCED SCIENCE INDEX
SEMANTIC SCHOLAR Crossref DRJI Scientific Journal Impact Factor
TOGETHER WE REACH THE GOAL

6. Mavlonovna, R. D. Participation of Uzbek Women in Socio-economical and Spiritual Life of the Country (on the Examples of Bukhara and Navoi Regions). *International Journal on Integrated Education*, *4*(6), 16-21.

7. Mavlonovna, R. D. (2021, May). PARTICIPATION OF WOMEN IN EDUCATION AND SCIENCE. In *E-Conference Globe* (pp. 158-163).

8. Mavlonovna, R. D., & Akbarovna, M. V. (2021, July). PROVISION OF FAMILY STABILITY AS A PRIORITY OF STATE POLICY. In *Archive of Conferences* (pp. 34-39).



WORDLY
KNOWLEDGE