

**Ю.К. Больбот,  
Т.А. Бордій,  
Я.В. Віленський**

## **РОЛЬ ЛЮДСЬКОГО $\beta$ -ДЕФЕНЗИНУ 2 (HbD-2) ТА КАТЕЛІЦИДИНУ (LL-37) У МІСЦЕВОМУ ЗАХИСТІ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ ТА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра педіатрії 3 та неонатології  
(зав. – д. мед. н., проф. Ю.К. Больбот)  
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Pediatrics 3 and Neonatology  
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine  
e-mail: bolbot.u@gmail.com

**Цитування:** Медичні перспективи. 2021. Т. 26, № 1. С. 150-155

**Cited:** Medicni perspektivi. 2021;26(1):150-155

**Ключові слова:** бронхіальна астма, алергічний риніт, антимікробні пептиди, діти, кателіцидин, людський дефензин бета-2, LL-37, HbD-2

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, аллергический ринит, антимикробные пептиды, дети, кателицидин, человеческий дефензин бета-2, LL-37, HbD-2

**Key words:** bronchial asthma, allergic rhinitis, antimicrobial peptides, children, cathelicidin, human defensin beta-2, LL-37, HbD-2

**Реферат.** Роль человеческого  $\beta$ -дефензина 2 (HbD-2) и кателицидина (LL-37) в местной защите верхних дыхательных путей у детей, больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Больбот Ю.К., Бордий Т.А., Виленский Я.В. Аллергические заболевания дыхательной системы серьезно влияют на психологические, физические и социальные аспекты жизни больных детей, а также морально и финансово истощают членов их семей. Известно, что обострение аллергических заболеваний респираторного тракта возникают из-за взаимодействия с многочисленными триггерами, одним из которых является респираторная вирусная инфекция. В то же время широко известно, что больные с аллергическими заболеваниями дыхательных путей более подвержены заболеванию ОРВИ. Одной из причин такой склонности сегодня все чаще называют недостаточную активность неспецифических факторов местного иммунитета респираторной системы – амфифильных эндогенных антимикробных пептидов, в частности наиболее изученных их представителей – семейства дефензины и человеческого кателицидина. Современные исследования доказывают, что данные антимикробные пептиды характеризуются широкой противовирусной, противомикробной и иммуномодулирующей активностью. Целью данного исследования стало изучение концентраций факторов местного иммунитета – человеческого HbD-2 и LL-37 – в секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и аллергическим ринитом и выяснения их роли в защите от респираторных вирусных инфекций у данного контингента больных. Мы провели лабораторное и клиническое обследование 76 детей в возрасте от 7 до 18 лет, из которых у 24 был диагностирован аллергический ринит, у 28 детей – бронхиальная астма, а у 24 – бронхиальная астма и аллергический ринит. Группой контроля были 20 здоровых детей соответствующего пола и возраста. Кроме общеобразовательных клинических методов, были проанализированы паттерны респираторной заболеваемости и определены концентрации антимикробных пептидов: человеческого кателицидина (LL-37),  $\beta$ -дефензина 2 (HbD-2) в секрете верхних дыхательных путей методом ИФА и проведен статистический анализ. Было установлено, что для детей с аллергическими заболеваниями дыхательного тракта характерна большая частота ОРВИ с более частым вовлечением нижних дыхательных путей, что приводит к увеличению продолжительности заболеваний по сравнению с их здоровыми сверстниками. У детей, больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, выявлено существенное снижение концентраций обоих антимикробных пептидов в секрете верхних дыхательных путей при сравнении с контрольной группой.

**Abstract.** The role of human  $\beta$ -defensin 2 (HbD-2) and cathelicidin (LL-37) in the local protection of the upper respiratory tract in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. Bolbot Yu.K., Bordii T.A., Vilenskiy Ya.V. Allergic diseases of the respiratory system seriously affect the psychological, physical and social aspects of the live of sick children, morally and financially exhausting members of their families as well. It is known that exacerbations of allergic diseases of the respiratory tract occur due to interaction with numerous triggers, one of

*which is a respiratory viral infection. At the same time, it is widely known that patients with allergic respiratory diseases are more prone to acute respiratory infections. One of the reasons for this tendency often is an insufficient activity of non-specific factors of local immunity of the respiratory system – endogenous amphiphilic antimicrobial peptides, in particular the most studied their representatives - the family of defensins and human cathelicidin. Current research proves that these antimicrobial peptides are characterized by broad antiviral, antimicrobial and immunomodulatory activity. The aim of this study was to study the concentrations of local immune factors - human HbD-2 and LL-37 - in the secretion of the mucous membranes of the upper respiratory tract in children with asthma and allergic rhinitis and to clarify their role in protection against respiratory viral infections in this contingent of patients. We performed laboratory and clinical examinations of 76 children aged 7 to 18 years, of whom 24 were diagnosed with allergic rhinitis, 28 children - bronchial asthma, and 24 - bronchial asthma and allergic rhinitis. The control group consisted of 20 healthy children of the appropriate sex and age. In addition to general clinical methods, patterns of respiratory morbidity were analyzed and concentrations of antimicrobial peptides were determined: by ELISA human cathelicidin (LL-37),  $\beta$ -defensin 2 (HbD-2) in the secretion of the upper respiratory tract, statistical analysis was performed. It was found that children with allergic diseases of the respiratory tract are characterized by a higher frequency of acute respiratory infections with more frequent involvement of the lower respiratory tract, which led to an increase in the duration of the disease compared to their healthy peers. In children with allergic rhinitis and bronchial asthma, there was revealed a significant decrease in the concentrations of antimicrobial peptides in the secretion of the upper respiratory tract compared with the control group.*

Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, проблема дитячої бронхіальної астми (БА) та алергічного риніту (АР) продовжує залишатися значним глобальним медичним та соціальним тягарем у світовій педіатрії. Бронхіальна астма продовжує залишатися одним з тих захворювань, що найбільше впливають на показники смертності населення та асоціюються з високим ризиком інвалідизації. Відповідно до даних ВООЗ, серед 15 мільйонів пацієнтів, що є інвалідами, 1% складають хворі на БА. За різними оцінками, близько третини дорослого європейського населення страждають на АР, а поширеність його серед дітей оцінюється приблизно в 40% [1, 9, 10]. Окрім істотного погіршення якості життя пацієнтів, наявність АР тягне за собою і неабиякі фінансові витрати. Дані Asthma and Allergy Foundation of America підтверджують, що в 2010 р. витрати на лікування АР становили приблизно 17,5 млрд доларів (США). БА та АР серйозно впливають на психічні, фізичні та соціальні аспекти життя хворих дітей, можуть призводити до тяжких ускладнень, призводити до інвалідності, а також морально та фінансово виснажувати членів їх сімей [6].

Загальновідомо, що загострення алергічних захворювань респіраторного тракту виникають через взаємодію з численними провокуючими факторами. Одним з таких факторів є респіраторна вірусна інфекція, яка не тільки може викликати загострення БА та АР, але й значно подовжувати та ускладнювати їх перебіг. У той же час відомо, що хворі з алергічними захворюваннями дихальних шляхів більш схильні до захворювання на ГРВІ. Однією з причин такої схильності можна назвати порушення проникності епітеліальних бар'єрів за рахунок дефіциту їх важливих складових – неспецифічних анти-

мікробних пептидів (АМП). Одними з найбільш вивчених ендогенних катіоноактивних амфіфільних АМП є сімейства людських дефензинів та кателіцидину людини (LL-37), що секретуються кератиноцитами, епітеліоцитами слизових оболонок, нейтрофілами, лімфоцитами та моноцитами [3, 8].

Ці АМП проявляють широкий спектр антимікробної активності як проти грамнегативних, так і проти грампозитивних бактерій, а також мають протівірусну дію. Так, за даними низки досліджень, LL-37 є одним з ключових компонентів захисту від респіраторно-синцитіального (РС) вірусу, індукуючи пряме пошкодження вірусної оболонки, порушуючи цілісність вірусних частинок та таким чином зменшуючи зв'язування вірусу з епітеліальними клітинами людини [7, 11], а дефензини стримують проникнення вірусів грипу А, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів у клітину, руйнують вірусну оболонку та інактивують віріони РС-вірусу [7].

Ряд авторів вважає, що зниження концентрацій ендогенних АМП на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів може бути фактором, що сприяє розвитку респіраторних інфекцій. У той же час значне підвищення їх рівнів у хворих з активним запальним процесом з великою ймовірністю може свідчити про їх активну участь у запальному процесі [2, 4, 7].

За останні роки в медичній науковій літературі з'явилось багато публікацій, присвячених ролі АМП у розвитку інфекційної патології респіраторного тракту в дітей, у тому числі й рекурентної. Однак досліджень про стан продукції АМП слизовими оболонками дихальних шляхів у хворих з алергічними захворюваннями практично немає.

Беручи до уваги все вищезазначене, метою нашої роботи було вивчення концентрацій

факторів місцевого імунітету людського  $\beta$ -2 дефензину (HbD-2) та кателіцидину (LL-37) в секреті слизових оболонок верхніх дихальних шляхів (ВДШ) у дітей, хворих на бронхіальну астму та алергічний риніт, при різних проявах тяжкості алергічної патології.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Наше дослідження було проведене на базі КП «Спеціалізований медико-реабілітаційний центр для дітей та підлітків» ДОР» з вересня 2018 до серпня 2019 р. (директор – к. мед. н. Т.Ю. Коваленко). Проведення дослідження дозволено Комісією з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Проведено лабораторне та клінічне обстеження 76 дітей віком від 7 до 18 років, з яких у 24 був діагностований алергічний риніт, у 28 – бронхіальна астма, а в 24 – бронхіальна астма та алергічний риніт. Група контролю – 20 клінічно здорових дітей відповідної статі та віку.

Критерії включення: письмове підтвердження згоди батьків на участь у дослідженні, верифікований діагноз алергічного риніту та/або бронхіальної астми тривалістю не менше ніж 1 рік, вік від 7 до 18 років. Критерії виключення: наявне загострення хронічної алергічної або неалергічної патології дихальних шляхів, хронічні, спадкові та вроджені захворювання бронхолегеневої системи, прийом пробіотичних засобів, системних чи місцевих протимікробних препаратів протягом 1 місяця до початку дослідження, наявність гострого інфекційного захворювання на момент дослідження.

Діагноз бронхіальної астми та алергічного риніту встановлювався на основі Уніфікованого протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма у дітей» МОЗ України № 868 від 08 жовтня 2013 та Наказу МОЗ України «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування алергологічних хвороб у дітей» № 767 від 27.12.2005.

Оцінка даних анамнезу проведена шляхом анкетування батьків та вивчення медичної документації дитини. Усім дітям проведено стандартні клінічні та лабораторні обстеження, що передбачені відповідними нормативними документами, включаючи визначення рівнів загального імуноглобуліну Е (IgE) та аналіз причинно-значущих алергенів. Також протягом останніх трьох років були проаналізовані та вивчені характер гострих респіраторних інфекцій, їх тривалість та частота.

Рівні антимікробних пептидів у секреті ВДШ визначались за допомогою імуноферментного

аналізу (Hycult biotech, Нідерланди). Імунологічні дослідження виконувались у Лікувально-діагностичному центрі ТОВ «Аптеки медичної академії», м. Дніпро (завідувач лабораторією – к. біол. н. О.В. Братусь).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою стандартних пакетів прикладного статистичного аналізу для Statistica for Windows v. 6.1 та Microsoft Excel. Перевірка нормальності розподілу кількісних показників проводилась за допомогою критерію Шапіро – Уїлка. Оскільки переважна більшість отриманих даних характеризувалась типом розподілу, що відрізняється від нормального, при статистичному аналізі результатів дослідження розраховувались непараметричні показники: кількісні дані представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (IQR) – Q1(25-й перцентиль) і Q3 (75-й перцентиль). Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами для кількісних ознак використовувався критерій Манна – Уїтні (U). Для порівняння трьох незалежних груп за однією ознакою використовувався критерій Краскела-Уолліса. Для визначення зв'язку між досліджуваними параметрами розраховували показники рангової кореляції Спірмена [5].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед дітей, які були включені в дослідження, переважна більшість були молодшого та середнього шкільного віку (від 7 до 14 років), на їх частку припадало 94%. Медіана віку обстежених дітей становила 11 (9; 12) років. Суттєвої різниці у віці між дітьми з різними нозологіями ми не виявили. Так, у групі дітей з АР медіана віку становила 10,5 (10; 11) років, у групі дітей з БА – 9 (8; 12) років, а в групі дітей з поєднанням цих нозологій – 11 (11; 12) років.

Проаналізувавши гендерний склад обстежених, ми встановили, що у всіх вікових групах переважали хлопчики. Але найбільш вираженим їх домінування було в групі хворих на БА та АР. Так, у групі з АР хлопчиків було 41%, у групі БА – 57%, а в групі з обома нозологіями хлопчиків виявилось 83%.

Серед хворих на АР медіана тривалості захворювання становила 5 (4; 6) років, а в групі з поєднанням АР та БА вона становила 6 (5; 7) років. При ізольованому АР хворих із сезонними проявами захворювання було 58%, а при поєднанні з БА їх частка знижувалась і становила 42%. Помірний ступінь тяжкості риніту при ізольованому АР зареєстровано в 54% випадків, при поєднанні з БА – у 53% пацієнтів. Серед пацієнтів з ізольованим АР, на момент вклю-

чення в дослідження, терапію отримували 75%. У групі дітей, хворих на БА та АР, медикаментозну терапію алергічного риніту отримували 70,83% пацієнтів. Серед пацієнтів, які отримували терапію, у групі дітей з АР контрольований перебіг риніту спостерігався в 94% випадків, а в групі дітей БА+АР – у 88% випадків. Контрольований перебіг риніту в пацієнтів, які не отримували терапію, спостерігався у 83% випадків у групі дітей з ізольованим АР та у 85% випадків у групі дітей БА+АР.

У групі БА медіана тривалості захворювання становила 5,5 (5; 6) років, у групі з поєднанням БА та АР вона становила 6 (6; 7) років. На момент установлення діагнозу серед дітей з ізольованою БА переважали пацієнти з інтермітуючим перебігом (53%). Легка персистуюча астма була виявлена в 28% пацієнтів, а персистуюча астма середнього ступеня тяжкості – у 17%. У групі з поєднанням БА та АР частка дітей з інтермітуючою астмою становила 66%, у решти пацієнтів було діагностовано легку персистуючу астму (33%). Серед пацієнтів з ізольованою БА на момент включення в дослідження терапію отримували 17%. Серед дітей, хворих на БА та АР, базисну терапію БА отримували 12%. Серед пацієнтів, які отримували базисну терапію, у групі дітей з БА контрольований перебіг астми спостерігався у 80% випадків, а в групі дітей БА+АР – у 66% випадків. Серед пацієнтів, які не отримували базисну терапію, у групі дітей з ізольованою БА контрольований перебіг спостерігався в 91% випадків, а в групі дітей БА+АР – у 85% випадків.

Причинно-значущими алергенами при ізольованому АР визначені: пилоква група алергенів у 55% випадків, алергени епідермальної групи – у 38%, група цвілевих грибів – у 26%, алергени побутового пилу – у 7% випадків. У групі БА в якості причинно-значущих алергенів були ідентифіковані: пилоква група – 62% випадків, епідермальні – 33%, група цвілевих грибів – 20%, алергени побутового пилу – у 25% випадків. У разі поєднання нозологій АР та БА структура алергенів була такою: пилоква група – 29%, епідермальні алергени – 33%, цвілеві гриби – 12%, алергени побутового пилу – 37%.

У більшості хворих відзначались еозинофілія та підвищення рівня загального IgE, що підтверджує атопічну природу захворювань. Суттєвої різниці в середніх рівнях еозинофілії та середніх рівнях концентрацій IgE в сироватці крові між групами нами виявлено не було.

При аналізі патернів респіраторної захворюваності виявилось, що загалом за останні три

роки діти з алергічними захворюваннями дихальних шляхів хворіли на ГРВІ частіше, ніж їх здорові однолітки з контрольної групи. Найвищою середня частота гострих респіраторних захворювань виявилась у хворих на БА – 8 (6; 8) епізодів на рік. Вони хворіли не тільки майже в 2 рази частіше, ніж діти контрольної групи 2 (1; 3) епізоди на рік;  $p=0,005$ , але й достовірно частіше, ніж діти з АР – 6 (3,5; 8) епізодів на рік;  $p=0,01$ . Майже такою ж високою була захворюваність на ГРВІ в групі з поєднанням АР та БА – 6 (5,5; 10) епізодів на рік. На фоні перенесених ГРВІ погіршення симптомів алергічних захворювань, які потребували корекції лікувального плану, спостерігались у 81% дітей у групі БА, у 83% – у групі БА+АР та в 53% пацієнтів у групі АР. Це супроводжувалось подовженням середньої тривалості одного епізоду захворювання на ГРВІ. Найбільшим цей показник виявився в групі дітей, хворих на БА та АР – 18 (17,5; 19) днів, що майже в 2,5 рази більше, ніж у групі контролю – 7 (7; 8) днів ( $p=0,01$ ), тоді як при ізольованій БА середня тривалість одного епізоду ГРВІ становила 14 (13; 14) днів, а при АР – 10,5 (10; 11,5) днів.

Медіани рівнів концентрацій HbD-2 у секреті ротової порожнини в дітей з алергічними захворюваннями виявились достовірно нижчими порівняно з групою контролю (табл.): в 1,2 рази в дітей з групи АР, в 1,7 рази в дітей з групи БА та майже в 2 рази – у дітей із поєднанням цих нозологій. При цьому відмінності в рівнях концентрацій HbD-2 у секреті ротової порожнини в дітей між деякими групами теж виявились статистично значущими ( $p=0,04$  для порівняння груп АР та (БА+АР);  $p=0,05$  для порівняння БА та (БА+АР)). Пацієнти з АР продемонстрували найвищий рівень HbD-2 серед усіх груп, тоді як у пацієнтів із поєднаною патологією на БА+АР були виявлені найнижчі концентрації HbD-2.

Нами було виявлено достовірне зниження медіан рівнів концентрацій LL-37 у секреті ротової порожнини в пацієнтів усіх досліджуваних груп порівняно з показниками контрольної групи: у 2 рази в дітей з групи АР, у 2,9 рази в дітей з групи БА та в 2,4 рази в дітей з поєднанням цих нозологій. Також були виявлені достовірні відмінності рівня концентрацій LL-37 при порівнянні групи АР та БА ( $p=0,02$ ), а також між групами АР та (БА+АР) ( $p=0,04$ ). У групі пацієнтів, хворих на БА, було виявлено найнижчі рівні LL-37.

**Медіани концентрації антимікробних пептидів HbD-2 (pg/ml) та LL-37 (ng/ml) у секреті ВДШ дітей досліджуваних груп**

Групи	HbD-2, pg/ml	LL-37, ng/ml
АР (n=24)	195(190;197)*	0,43 (0,41; 0,46)#
БА (n=28)	146(129;179)*	0,33 (0,28; 0,34)#
БА+АР (n= 24)	126(119;136)*	0,36 (0,33; 0,38)#
Контроль (n=20)	251 (248; 253)	0,89 (0,83; 0,92)

Примітки: \* – p=0,03 при порівнянні з групою контролю; # – p=0,02 при порівнянні з групою контролю.

Проведений кореляційний аналіз показав, що рівні досліджуваних АМП зворотно залежали від ступеня тяжкості алергічної патології. Так, виявлено зв'язок середньої сили між концентрацією LL-37 у секреті верхніх дихальних шляхів та ступенем тяжкості АР ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ), ступенем тяжкості БА ( $r = -0,54$ ,  $p < 0,05$ ), а також між концентрацією в секреті ротової порожнини HbD-2 та ступенем тяжкості АР ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ). Сильний негативний зв'язок відзначався між концентрацією HbD-2 в секреті верхніх дихальних шляхів та ступенем тяжкості БА ( $r = -0,86$ ,  $p < 0,05$ ). Прийом базисної терапії на момент проведення дослідження показав значущий позитивний зв'язок з рівнями концентрацій обох АМП (LL-37 ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ), HbD-2 ( $r = 0,73$ ,  $p < 0,05$ )). Але при цьому нами не було виявлено зв'язків між концентраціями АМП та тривалістю захворювань, рівнем еозинофілії та концентрацією IgE в сироватці крові.

При вивченні зв'язку між рівнями АМП та патернами гострої респіраторної захворюваності дітей, що хворіють на АР та БА, було виявлено наявність негативного зв'язку середньої сили між частотою ГРВІ за останні три роки та рівнями концентрації LL-37 у групі пацієнтів з БА ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,05$ ), а також негативний слабкий зв'язок між концентраціями LL-37 та HbD-2 в секреті ротової порожнини та середньою тривалістю одного випадку ГРВІ при БА ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,05$  та  $r = -0,49$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

Таким чином, у цьому дослідженні продемонстровано, що пацієнти з алергічними захворюваннями дихальних шляхів характеризуються нижчим, ніж в однолітків, вмістом LL-37 та HbD-2 в секреті слизових оболонок ротової

порожнини, при цьому найбільшою мірою цей показник залежить від ступеня активності алергічного запалення. З іншого боку, низькі концентрації захисних пептидів у нашому дослідженні асоціювались із підвищенням захворюваності на ГРВІ та подовженням перебігу їх епізодів. Отже, можливими шляхами терапевтичної корекції можуть бути, з одного боку – посилення протизапальної терапії алергічних захворювань для досягнення контролю симптомів, а з іншого – застосування засобів, що здатні підвищувати продукцію захисних пептидів слизовими оболонками – наприклад, пробіотиків.

#### ВИСНОВКИ

- Діти, що хворіють на алергічний риніт та бронхіальну астму, характеризуються достовірно нижчими рівнями концентрацій обох антимікробних пептидів у секреті верхніх дихальних шляхів порівняно з контрольною групою.
- Діти з алергічними хворобами дихальної системи хворіють на ГРВІ достовірно частіше, ніж діти з групи контролю, для них також характерне збільшення середньої тривалості одного випадку захворювання на ГРВІ.
- Установлено, що на рівні концентрацій АМП позитивно впливає прийом препаратів базисної терапії, а негативно – ступінь тяжкості алергічних захворювань та відсутність контролю симптомів.
- Виявлено наявність зв'язку між рівнями концентрацій АМП в секреті ВДШ та збільшенням частоти і подовженням перебігу гострих респіраторних інфекцій у дітей з групи БА.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А. Е., Крючко Т. А., Леженко Г. А., Завгородняя Н. Ю. Антимикробные пептиды и протеины респираторного тракта, диагностическая

значимость и терапевтические возможности: монография. Харьков: Планета-Принт, 2018. 496 с.

2. Бронхіальна астма, поєднана з алергічним ринітом, у дітей: місце антигістамінних препаратів у лікуванні / Ю. Г. Антипкін та ін. *Астма та алергія*. 2015. № 4. С. 60-65.
3. Геппе Н. А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*. 2012. Т. 91, № 3. С. 76-82.
4. Охотнікова О. М., Дзюблик І. В., Руденко С. М. Актуальні респіраторні віруси як індуктори бронхообструктивних захворювань у дітей і можливості антивірусної терапії. *Астма та алергія*. 2016. № 2. С. 29-38.
5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера, 2018. 312 с.
6. Речкіна О. О., Костроміна В. П. Роль вірусної інфекції в розвитку бронхіальної астми у дітей. *Клін. імунологія, алергологія і інфектологія*. 2016. № 3. С. 51-54.
7. Bandurska K. Unique features of human cathelicidin LL-37 / K. Bandurska et al. *Biofactors*. 2015. Sept-Oct. (Vol. 41, No. 5). P. 289-300. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1225>
8. Currie S. M. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus / S. M. Currie et al. *PLoS One*. 2013. 30. Aug (Vol. 8, No. 8). P. e73659. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073659>
9. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin incongenital pneumonia / G. I. Gad et al. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015. Vol. 25, No. 18. P. 2197-2200. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.981806>
10. Hancock R. E. W., Scott M. G. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2015. 1 Aug. (Vol. 97, No. 16). P. 8856-8861. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.8856>
11. Serum LL-37 Levels Associated With Severity of Bronchiolitis and Viral Etiology / J. M. Mansbach et al. *Clin Infect Dis*. 2017. 15 Sep. (Vol. 65, No. 6). P. 967-975. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix483>

## REFERENCES

1. Abaturov AE, Kryuchko TA, Lezhenko GA, Zavgornodnyaya NYu. [Antimicrobial peptides and proteins of the respiratory tract, diagnostic value and therapeutic potential: monograph. Kharkiv: Planet-Print; 2018. p. 496. Russian.
2. Antipkin YuH, Regeda MS, Regeda MM, Furdychko LO, et al. [Bronchial asthma combined with allergic rhinitis in children: the place of antihistamines in the treatment]. *Astma ta alerhiia*. 2015;4:60-65. Ukrainian.
3. Geppe NA. [Relevance of the problem of bronchial asthma in children Pediatrics]. 2012;91(3):76-82. Russian.
4. Oxotnikova OM, Dzyublyk IV, Rudenko SM. [Topical respiratory viruses as inducers of broncho-obstructive diseases in children and the possibility of antiviral therapy]. *Astma ta alerhiia*. 2016;2:29-38. Ukrainian.
5. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica applications]. Moskva: MediaSfera; 2018. p. 312. Russian.
6. Rechkina OO, Kostromina VP. [The role of viral infection in the development of bronchial asthma in children]. *Klinichna imunologiya, alerholohiia i infektoholiia*. 2011;3:51-54. Ukrainian.
7. Bandurska K, Berdowska A, Barczynska-Felusiak R, Krupa P. Unique features of human cathelicidin LL-37. *Biofactors*. 2015 Sept-Oct;41(5):289-300. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1225>
8. Currie SM, Findlay EG, McHugh BJ, et al. The human cathelicidin LL-37 has antiviral activity against respiratory syncytial virus. *PLoS One*. 2013;8(8):e73659. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073659>
9. Gad GI, Abushady NM, Fathi MS, Elsaadany W. Diagnostic value of anti-microbial peptide, cathelicidin incongenital pneumonia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;25(18):2197-200. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.981806>
10. Hancock REW, Scott MG. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 2000;97(16):8856-61. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.97.16.8856>
11. Mansbach JM, Hasegawa K, Ajami NJ, et al. Serum LL-37 Levels Associated With Severity of Bronchiolitis and Viral Etiology. *Clin Infect Dis*. 2017 Sep 15;65(6):967-75. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/cix483>

Стаття надійшла до редакції  
06.07.2020

