



## РОЛЬ ЕНДОГЕННИХ АНТИМІКРОБНИХ ПЕПТИДІВ У БАКТЕРІАЛЬНІЙ КОЛОНІЗАЦІЇ НОСОГЛОТКИ В ДІТЕЙ ІЗ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ РЕТРОНАЗАЛЬНОЇ МИГДАЛИНИ

**Резюме.** Досліджено рівень антимікробних пептидів у сироватці крові 35 дітей з аденоїдитом, асоційованим із гіперплазією ретроназальної мигдалини. Установлено, що в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини відбувається зниження вмісту в сироватці крові кателіцидину LL-37, сурфактантного білка SP-D, бактерицидного білка, що посилює проникність клітин, та підвищення рівня лактоферину. Доведено, що порушення продукції антимікробних пептидів є одним із патогенетичних факторів розвитку хронічного запалення в носоглотці при гіперплазії ретроназальної мигдалини в дітей. При цьому вираженість даних змін залежить від ступеня гіперплазії ретроназальної мигдалини та максимально проявляється при аденоїдних вегетаціях 3-го ступеня. Фактором компенсації, спрямованим на відновлення адекватної імунної реактивності в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини, є розвиток гіперплазії піднебінних мигдалин, що необхідно враховувати при плануванні обсягу лікувальних заходів.

**Ключові слова:** гіперплазія ретроназальної мигдалини, кателіцидин LL-37, сурфактантний білок SP-D, бактерицидний білок, що посилює проникність клітин, лактоферин, діти.

Однією з найпоширеніших патологій у структурі захворювань лор-органів у дітей є лімфоїдна гіперплазія лімфоглоткового кільця, частота виникнення якої варіює від 5–6,6 до 74,3–87,3 % залежно від віку дитини [5, 13, 16]. У групі дітей, які тривало та часто хворіють, випадки захворювання лімфоглоткового кільця діагностуються в 50 % пацієнтів [12]. Збільшення глоткової мигдалини в дітей призводить не тільки лише до утруднення носового дихання, але й до частих простудних захворювань і часто супроводжується розвитком хронічного запалення [2]. Це відбувається внаслідок того, що гіперплазія лімфоглоткового кільця, в основі якої є реактивна гіперплазія місцевої лімфоїдної тканини у відповідь на антигенні впливи, формується на фоні значних імунних порушень у тканині самих мигдалин [1, 3, 6, 14]. Результати проведених досліджень вказують, що для дітей із гіпертрофією піднебінних і глоткової мигдалин притаманні запальні зміни і гіперплазія лімфоїдних фолікулів, міжфолікулярних тканин, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів. Усе це підтверджує наявність неадекватності імунної відповіді та хронізації запалення [9, 10], що в поєднанні з хронічною носоглотковою інфекцією в по-

дальшому призводить до розвитку місцевого імунodefіциту слизових [3].

Дослідження останніх років свідчать про патогенетичне значення ендогенних антимікробних пептидів (АМП) у формуванні запального процесу при різних формах патології [4, 7, 20]. Відомо, що антимікробні пептиди виступають першою лінією захисту при респіраторній патології за рахунок зниження життєдіяльності основних збудників [25]. Однак продукція антимікробних пептидів і їх діагностичне значення при хронічній патології лімфоглоткового кільця в дітей вивчені недостатньо. Уточнення характеру реагування антимікробних пептидів у дітей із гіперплазією ретроназальної та піднебінних мигдалин дозволить виявити механізми, які лежать в

Адреса для листування з авторами:  
Леженко Геннадій Олександрович  
E-mail: lezhenko@yandex.ru

© Леженко Г.О., Абатуров О.Є., Пашкова О.Є., 2016

© «Здоров'я дитини», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

основі формування різних клінічних проявів захворювання, що і визначило мету даної роботи.

**Мета дослідження:** дослідити роль ендогенних антимікробних пептидів у бактеріальній колонізації носоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини.

## Матеріали та методи дослідження

Нами було відібрано 35 хворих віком від 3 до 10 років (середній вік пацієнтів становив  $6,6 \pm 0,9$  року) із хронічним аденоїдитом, що був асоційований із гіперплазією ретроназальної мигдалини. Схема обстеження дітей включала загальний огляд, проведення отоларингологічного огляду з визначенням ступеня збільшення аденоїдних вегетацій, піднебінних мигдалин та їх запалення, ендоскопічне дослідження порожнини носа, клінічний аналіз крові, рентгенографію придаткових пазух носа, мікробіологічне дослідження мазків із ротоглотки. За формою лор-патології діти були розподілені на 3 групи: аденоїдні вегетації II ступеня — 11 дітей (1-ша група), аденоїдні вегетації III ступеня — 13 дітей (2-га група) та аденоїдні вегетації 3-го ступеня в поєднанні з гіпертрофією піднебінних мигдалин II–III ступеня — 11 дітей (3-тя група). Контрольну групу становили 15 здорових дітей, репрезентативних за віком та статтю.

Проведено визначення вмісту антимікробного пептиду — кателіцидину (LL-37) у сироватці крові дітей методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням комерційного набору LL-37 (Nuculbiotech, Нідерланди). Дослідження рівня лактоферину проводилося з використанням комерційного набору Human Lactoferrin виробництва Nuculbiotech (Нідерланди). Визначення сурфактантного білка SP-D у сироватці крові проводили за допомогою методу ІФА з використанням комерційного набору Human SP-D виробництва Nuculbiotech (Нідерланди). Рівень бактеріцидного білка, що підвищує проникність клітин (bactericidal/permeability-increasing protein — hBPI), вивчався методом ІФА з використанням тест-наборів Human BPI (Nuculbiotech, Нідерланди).

Отримані результати опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням пакета аналізу програми Statistica for Windows 6.0 з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення ( $\sigma$ ) і середніх помилок (m), коефіцієнта парної лінійної кореляції Пірсона (r). Для оцінки відмінностей показників у порівнюваних групах використовувався t-критерій Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш характерними скаргами в групі дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини були утруднення носового дихання (100 %), сон із відкритим ротом (85,7 %), хрипіння під час сну (94,3 %), кашель, переважно вночі та в ранкові години (71,4 %), зниження слуху різного ступеня вираженості (31,4 %), наявність виділень із порожнини носа (51,4 %). У більшості дітей відзначалися часті гострі респіраторні вірусні інфекції (74,3 %) та наявність рецидивуючих синуситів (68,6 %).

При дослідженні в носоглотці в дітей визначалися аденоїдні вегетації 2–3-го ступеня, набряк слизової оболонки порожнини носа. У 20 (57,1 %) дітей у носових ходах були наявні слизові або слизово-гнійні виділення. Слизовий в'язкий або гнійний ексудат на задній стінці глотки був наявний у 23 випадках (65,6 %). В 11 дітей (31,4 %) визначалася гіпертрофія піднебінних мигдалин 2–3-го ступеня.

У процесі клінічного обстеження додатково було проведено бактеріологічне обстеження мазків ротоглотки дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини. Результати проведеного обстеження наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, мікрофлорою, що домінувала в ротоглотці дітей усіх груп спостереження, виступали бактерії роду *Haemophilus* (23 дитини — 65,7 %), в 3 рази рідше зустрічалася кокова флора (7 дітей — 20,0 %), у поодиноких випадках висівалися дріжджоподібні гриби (2 дитини — 5,7 %) та паличка синьо-зеленого гною (1 дитини — 2,8 %). У 2 (5,7 %) дітей патогенної мікрофлори при бактеріологічному дослідженні мазків із ротоглотки виділено не було.

**Таблиця 1. Результати мікробіологічного дослідження мазків із ротоглотки в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини**

Мікрофлора	1-ша група, n = 11		2-га група, n = 13		3-тя група, n = 11	
	n	%	n	%	n	%
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	3	27,3	4	30,8	4	36,4
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	36,4	5	38,5	3	27,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	–	1	7,7	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	9,1	1	7,7	–	–
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	9,1	–	–	1	9,1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	–	2	15,4	1	9,1
<i>Candida albicans</i>	–	–	–	–	1	9,1
<i>Candida, non albicans</i>	–	–	–	–	1	9,1
Ріст мікроорганізмів відсутній	2	18,2	–	–	–	–

З урахуванням того, що стійкість до інфікування слизової оболонки ротоглотки і навколоносових пазух забезпечується не тільки мукоциліарною транспортною системою та механізмами специфічного імунітету, а й антимікробними факторами [11], наступним етапом роботи було визначення в сироватці крові 35 дітей із гіперплазією лімфоцитів кільця антимікробних пептидів (табл. 2).

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що вміст кателіцидину LL-37 у групі дітей із аденоїдними вегетаціями II ст. був у 5,5 рази вищим від показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Тобто колонізація верхніх дихальних шляхів патогенною мікрофлорою в дітей з аденоїдними вегетаціями II ст. призводить до продукції LL-37, що має широкий спектр антимікробної активності щодо бактерій, грибів, паразитів, у тому числі бактерій роду *Haemophilus* [31, 32]. У той же час у групі дітей з аденоїдними вегетаціями III ст. та при їх поєднанні з гіпертрофією піднебінних мигдалин вміст LL-37 статистично не відрізнявся від показників контрольної групи. Установлений факт потребує всебічного вивчення, однак можливо припустити, що зниження вмісту LL-37 у сироватці крові дітей 2-ї та 3-ї груп зумовлене не недостатнім синтезом, а підвищеною утилізацією означеного антимікробного пептиду в умовах значної колонізації грамнегативною флорою. Додатковим фактором, що сприяє зниженню вмісту в сироватці крові LL-37, на наш погляд, виступає те, що означений антимікробний пептид виконує протизапальну функцію, внаслідок чого відбувається прискорення його метаболізму. Не виключена також можливість негативного впливу муцину слини на активність LL-37, що знижує антимікробні властивості даного антимікробного пептиду [17] і, як наслідок, сприяє його підвищеній утилізації.

Аналіз вмісту лактоферину в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини виявив його суттєве підвищення в сироватці крові порівняно з показниками контрольної групи (табл. 2). До того ж найбільш значуще збільшення продукції лактоферину було відмічено в групах дітей з аденоїдними вегетаціями II ст. та при поєднанні аденоїдних вегетацій із гіпертрофією піднебінних мигдалин, в яких рівень даного антимікробного пептиду був підвищений у 37 та 30 разів відповідно. У групі пацієнтів з аденоїдними вегетаціями III ст. хоча і спостерігалось підвищення концентрації лактоферину в сироватці крові відповідно до показників контрольної групи, але його вміст був майже в 3 рази нижчим, ніж у групі дітей з аденоїдними вегетаціями II ст. ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що лактоферин може активно синтезуватися клітинами слизових оболонок, має виражену протизапальну активність і здатність блокувати формування бактеріальних біоплівки і виступає першим бар'єром на шляху інфекції [15, 28, 30]. У зв'язку з цим збільшення концентрації лактоферину в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини, ймовірно, пов'язане з розвитком протизапальної

реакції. З іншого боку, за даними Beata Nadolska та співавт. [27], великі концентрації лактоферину призводять до пригнічення проліферації фібробластів, у зв'язку з чим можливо припустити, що в дітей з аденоїдними вегетаціями III ст. відбувається недостатній синтез даного пептиду або його виснаження внаслідок підвищеного споживання. Нами отримано прямий кореляційний зв'язок між вмістом LL-37 та лактоферину ( $r = +0,55$ ), тобто при недостатній експресії LL-37 спостерігається зниження синтезу лактоферину.

Таким чином, означені дані виступають чітким свідченням того, що при збільшенні ретроназальної мигдалини до 3-го ступеня на фоні повної обтурації хоан та розвитку хронічного запалення відбувається вірогідне зниження вмісту антимікробних пептидів першої лінії захисту, тобто формуються порушення місцевого імунітету та зниження запальної імунореактивності організму. На даному тлі гіпертрофія піднебінних мигдалин слід розглядати як компенсаторний процес, спрямований на відновлення імунної реактивності.

Наступним етапом роботи було дослідження в сироватці крові дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини вмісту сурфактантного білка SP-D (табл. 2). Відомо, що SP-D — це компонент сурфактанту легень, представник сімейства колагеноподібних лектинів (колектинів), що відіграє одну з важливих ролей у вродженій антитілонезалежній імунній відповіді [8]. На сьогодні добре вивчена роль SP-D в імунному захисті нижніх дихальних шляхів, де даний антимікробний пептид зв'язується з фрагментами карбогідратів, які присутні на поверхні бактерій, грибів та вірусів [24].

За результатами дослідження було встановлено, що вміст сурфактантного білка SP-D у сироватці крові дітей з аденоїдними вегетаціями II ст. мав тенденцію до зниження порівняно з показниками контрольної групи, але без статистичної вірогідності. Натомість у групі дітей з аденоїдними вегетаціями III ст. вміст SP-D у 2,8 рази був нижчим, ніж його рівень у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Найбільш низькі концентрації означеного антимікробного пептиду (у 5 разів нижчими за показники контрольної групи) були встановлені в групі дітей, у яких аденоїдні вегетації поєднувалися з гіпертрофією піднебінних мигдалин. При цьому найбільш низький вміст SP-D був притаманний пацієнтам, у яких визначалися найменші значення LL-37 ( $r = +0,61$ ,  $p < 0,05$ ). Отримані нами результати збігаються із даними Xiao-Peng Qu та співавт. [29], які вважають недостатню експресію сурфактантного білка SP-D однією з провідних причин формування хронічного запалення в носоглотці та розвитку хронічного риносинуситу при аденоїдній гіпертрофії в дітей.

У подальшому було досліджено вміст у сироватці крові дітей, які знаходилися під спостереженням, бактерицидного білка, що підвищує проникність клітин, який є єдиним антибактеріальним пепти-

дом, що як діє проти грамнегативних бактерій, так і нейтралізує ендотоксини [19]. Крім того, hBPI виступає потужним нейтралізатором прозапальних молекул ліпополісахаридів на зовнішній мембрані грамнегативних бактерій, збільшує проникність мембрани мікроорганізму і може забезпечити першу лінію захисту від можливого проникнення бактерій [18].

Проведений аналіз, дані якого наведено в табл. 2, показав, що в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини, незалежно від її ступеня, відбувалося зниження hBPI більше ніж в 3 рази порівняно зі значеннями контрольної групи ( $p < 0,05$ ). З урахуванням того, що hBPI реалізує свою дію проти грамнегативних бактерій, недостатня його продукція в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини може виступати ще одним патогенетичним фактором формування та підтримання хронічного запалення в носоглотці на фоні домінування патогенної грамнегативної мікрофлори.

Таким чином, виходячи з даних проведеного дослідження, можна стверджувати, що в дітей із початковим ступенем гіперплазії ретроназальної мигдалини на фоні бактеріальної колонізації носоглотки спостерігається індукція виробітки антимікробних пептидів, високий рівень яких у циркулюючій крові зменшує число загострень бактеріальної інфекції та забезпечує більш легкий перебіг захворювання [33]. У той же час самі антимікробні пептиди можуть призводити до зростання бактеріальної вірулентності через кооптацію пептидів або зміну бактеріальної експресії генів вірулентності [21].

Найбільш добре вивченим механізмом формування резистентності грамнегативних бактерій до антимікробних пептидів є модифікація ліпополісахаридів бактеріальної клітини, що призводить до зменшення електронегативної поверхні. Ці зміни спричиняють зниження електростатичного притягання позитивно заряджених антимікробних пептидів до бактерій і таким чином зменшують АМП-опосередковану загибель мікроорганізму [26]. Якщо стінки грампозитивних бактеріальних клітин містять невелику кількість ліпополісахаридів, то грамнегативні бактерії виробляють велику кількість ліпополісахаридів, і, таким чином, за рахунок пригнічення взаємодії з АМП ці поверхневі

структури приводять до зменшення їх бактерицидної дії [22].

Ще одним механізмом стійкості багатьох бактерій до антимікробних пептидів, що сприяє колонізації організму, є активне вигнання АМП з бактеріальної клітини за допомогою ефлюксних насосів [21]. Формування резистентності бактерій до антимікробних пептидів пов'язане також з активним синтезом протеаз, що призводять до зниження активності АМП із подальшою їх деградацією [23]. Крім того, проведені дослідження вказують на те, що бактерії роду *Haemophilus* мають також механізм активного імпорту антимікробних пептидів у цитоплазму з подальшою їх внутрішньоклітинною деградацією. При цьому нейтралізовані таким чином АМП служать живильним середовищем для росту бактерій [21].

Таким чином, наявність певних механізмів стійкості бактерій до антимікробних пептидів призводять до порушення регуляції синтезу останніх і зниження їх активності (рис. 1).

При цьому недостатній синтез хоча б одного з антимікробного пептиду може істотно вплинути на патогенез захворювання, що підкреслює важливість їх концентрації в підтримці гомеостазу [21]. Ці дані свідчать про те, що зниження синтезу антимікробних пептидів сприяє розвитку надмірного бактеріального росту, насамперед за рахунок грамнегативної мікрофлори, та хронізації запального процесу в носоглотці.

## Висновки

1. Результати проведеного дослідження свідчать, що в дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини формується дисбаланс продукції антимікробних пептидів із формуванням локальної недостатності захисних механізмів і розвитком хронічного запального процесу.

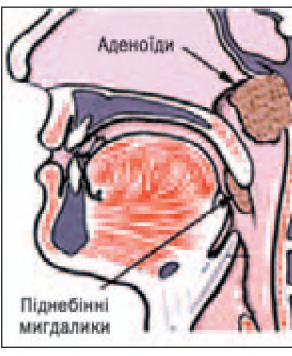

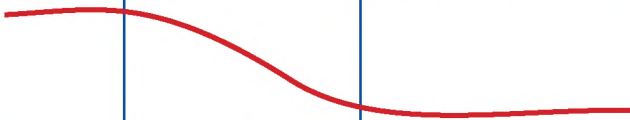
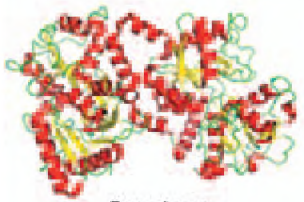
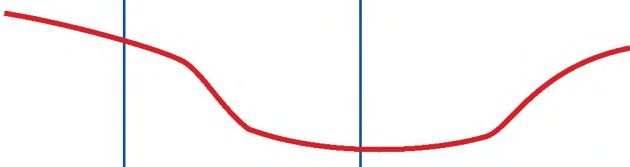
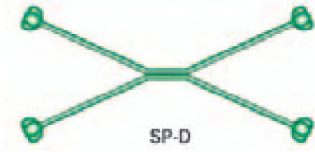
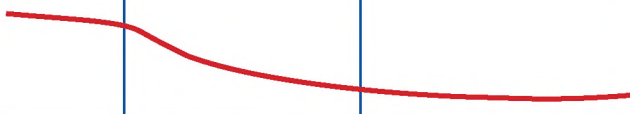


2. Вираженість даних змін залежить від ступеня лімфоїдної гіперплазії, та вони максимально проявляються при аденоїдних вегетаціях 3-го ступеня.

3. Розвиток гіперплазії піднебінних мигдалин є фактором компенсації, спрямованим на відновлення адекватної імунної реактивності, що потрібно враховувати при плануванні обсягу лікувальних заходів дітям із гіперплазією ретроназальної мигдалини.

**Таблиця 2. Вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей із гіперплазією ретроназальної мигдалини ( $M \pm m$ )**

Антимікробні пептиди	1-ша група, n = 11	2-га група, n = 13	3-тя група, n = 11	Контрольна група, n = 15
LL-37, нг/мл	1,37 ± 0,19 <sup>1</sup>	0,38 ± 0,08 <sup>2</sup>	0,33 ± 0,09 <sup>2</sup>	0,25 ± 0,04
Лактоферин, нг/мл	7,82 ± 0,81 <sup>1</sup>	2,73 ± 0,69 <sup>1,2</sup>	6,30 ± 0,54 <sup>1,3</sup>	0,21 ± 0,03
SP-D, нг/мл	44,15 ± 8,92	22,10 ± 5,73 <sup>1,2</sup>	12,39 ± 2,87 <sup>1,2</sup>	63,17 ± 11,37
hBPI, нг/мл	3,27 ± 0,55 <sup>1</sup>	2,95 ± 0,48 <sup>1</sup>	3,15 ± 0,51 <sup>1</sup>	11,23 ± 1,15

**Примітки:** <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – порівняно з показниками контрольної групи; <sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – порівняно з показниками групи дітей з аденоїдними вегетаціями II ст.; <sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – порівняно з показниками групи дітей з аденоїдними вегетаціями III ст.

Антимікробні пептиди	Ступінь гіпертрофії ретроназальної мигдалини			Бактеріальна асоціація
				
	Аденоїдні вегетації II ступеня	Аденоїдні вегетації III ступеня	Аденоїдні вегетації III ступеня + гіпертрофія піднебінних мигдалин	
 <p>LL-37</p>	<p>Норма</p> 			<p>Грамнегативна флора — 68,5 %; грампозитивна флора — 20,0 %, гриби — 5,7 %</p>
 <p>Лактоферин</p>	<p>Норма</p> 			
 <p>SP-D</p>	<p>Норма</p> 			
 <p>hBPI</p>	<p>Норма</p> 			

**Рисунок 1. Вміст антимікробних пептидів у сироватці крові дітей залежно від ступеня гіперплазії ретроназальної та піднебінних мигдалин**

### Список літератури

1. Амирова П.Ю. Изучение иммуноморфологических и клинических особенностей аденоидных вегетаций у часто болеющих детей: Автореф. дис... канд. мед. наук / П.Ю. Амирова. — М., 2006. — 25 с.
2. Борзов Е.В. Факторы риска развития аденоидных вегетаций у детей / Е.В. Борзов // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 2. — С. 22-23.
3. Быкова В.П. Аденоиды и аденоидиты в физиологии и патологии детского возраста / В.П. Быкова, О.А. Бруевич, О.В. Паюшина // Арх. пат. — 2007. — № 4. — С. 50-56.
4. Ващенко В.И. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2016. — Т. 14. — doi: <http://dx.doi.org/10.17816/RCF1423-37>.

5. Дашевская Н.Д. Состояние здоровья детей дошкольного возраста перед поступлением в школу / Н.Д. Дашевская, А.М. Чередищенко // Мат-лы IX съезда педиатров России. — М., 2001. — С. 176-177.
6. Калинин Д.В. Патоморфология аденоидных вегетаций в возрастном аспекте (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук / Д.В. Калинин. — М., 2013 // [www.docment](http://www.docment)
7. Леженко Г.А. Уровень противомикробных белков у детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта / Г.А. Леженко, Е.Е. Пашкова, А.Е. Абатуров, А.В. Абрамов // Педиатрия. Восточная Европа. — 2014. — № 1. — С. 21-30.
8. Лямина С.В. Сурфактантный белок D — эндогенный регулятор воспаления и иммунной защиты / С.В. Лямина, Ш.Л. Шмишелаивили, И.Ю. Мальшев // Патол. физиол. эксп. тер. — 2012. — № 1. — С. 60-66.
9. Мещеряков К.Л. Цитокины и оксид азота при хронической патологии лимфоидного кольца глотки у детей: Автореф.

дис... канд. мед. наук / К.Л. Мещераков. — М., 2010 // www.document

10. Смирнов И.Е. Показатели цитокинов у детей с хронической патологией глоточной миндалины / И.Е. Смирнов, А.П. Якушеникова, К.Л. Мещераков и др. // Крелевская медицина. Клинический вестник. — 2009. — № 4. — С. 24-25.

11. Тарасова Г.Д. Аденоиды: причина, следствие или..? / Г.Д. Тарасова // Русский медицинский журнал. — 2016. — № 6. — С. 391-394.

12. Толкачева Е.В. Иммунологические аспекты формирования патологии глоточной миндалины у детей и оптимизация ее консервативного лечения: Автореф. дис... канд. мед. наук / Е.В. Толкачева. — М., 2010. — 20 с.

13. Трищенкова С.Н. Распространенность патологии ЛОР-органов среди юных спортсменов города Новокузнецка / С.Н. Трищенкова, Н.В. Мингалев // Мат-лы XVIII съезда оториноларингологов России. — СПб., 2011. — Т. 1. — С. 154-156.

14. Arita M. Single cell analysis of adenoid CD5+ B cells and their protective contributions to nasopharyngeal immunity / M. Arita, S. Kodama, M. Suzuki, G. Mogi // Laryngoscope. — 2003. — Vol. 113, № 3. — P. 484-491. — doi: 10.1097/00005537-200303000-00017.

15. Berlutti F. Antiviral properties of lactoferrin — a natural immunity molecule / F. Berlutti, F. Pantanella, T. Natalizi [et al.] // Molecules. — 2011. — Vol. 16(8). — P. 6992-7018. — doi:10.3390/molecules16086992.

16. Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know / P. Brandtzaeg // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2003. — Vol. 67, Suppl. 1. — P. 69-76. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0531-5131(03)00964-6.

17. Bucki R. Salivary mucins inhibit antibacterial activity of the cathelicidin-derived LL-37 peptide but not the cationic steroid CSA-13 / R. Bucki, D.B. Namiot, Z. Namiot [et al.] // Journal of antimicrobial chemotherapy. — 2008. — Vol. 62(2). — P. 329-335. — doi: 10.1093/jac/dkn176.

18. Chockalingam A. Antimicrobial activity of bovine bactericidal permeability-increasing protein-derived peptides against gram-negative bacteria isolated from the milk of cows with clinical mastitis / A. Chockalingam, D.S. Zarlega, D.D. Bannerman // American journal of veterinary research. — 2007. — Vol. 68(11). — P. 1151-1159. — doi: 10.2460/ajvr.68.11.1151.

19. Gui T. Validation of a recombinant human bactericidal/permeability-increasing protein (hBPI) expression vector using murine mammary gland tumor cells and the early development of hBPI transgenic goat embryos / T. Gui, X. Liu, J. Tao // Animal Reproduction Science. — 2013. — Vol. 143(1). — P. 48-56. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.anireprosci.2013.10.017.

20. Hancock R.E. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies / R.E. Hancock, H.G. Sahl // Nat. Biotechnol. — 2006. — Vol. 24(12). — P. 1551-1567. — doi:10.1038/nbt1267.

21. Heimlich D.R. Host antimicrobial peptides in bacterial homeostasis and pathogenesis of disease / D.R. Heimlich, A. Harrison, K.M. Mason // Antibiotics. — 2014. — Vol. 3. — № 4. — P. 645-676. — doi:10.3390/antibiotics3040645.

22. Herasimenka Y. Interaction of antimicrobial peptides with bacterial polysaccharides from lung pathogens / Y. Herasimenka, M. Benincasa, M. Mattiuzzo [et al.] // Peptides. — 2005. — Vol. 26. — P. 1127-1132. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2005.01.020.

23. Hollands A. A bacterial pathogen co-opts host plasmin to resist killing by cathelicidin antimicrobial peptides / A. Hollands, D. Gonzalez, E. Leire [et al.] // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 287. — P. 40891-40897. — doi: 10.1074/jbc.M112.404582.

24. Holmskov U.L. Collectins and collectin receptors in innate immunity / U.L. Holmskov // Apmsis. — 2000. — Vol. 100. — P. 1-59. — doi: 10.1111/j.1600-0463.2000.tb05694.x.

25. Lee H. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and non-typeable *Haemophilus influenzae* / H. Lee, A. Andalibi, P. Webster [et al.] // BMC Infect. Dis. — 2004. — Vol. 4. — P. 12. — doi: 10.1186/1471-2334-4-12.

26. Lysenko E.S. Bacterial phosphorylcholine decreases susceptibility to the antimicrobial peptide LL-37/hCAP18 expressed in the upper respiratory tract / E.S. Lysenko, J. Gould, R. Bals [et al.] // Infect. Immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 1664-1671. — doi: 10.1128/IAI.68.3.1664-1671.2000.

27. Nadolska B. Lactoferrin inhibits the growth of nasal polyp fibroblasts / B. Nadolska, M. Fraczek, T. Krecicki [et al.] // Pharmacological Reports. — 2010. — Vol. 62. — P. 1139-1147. — doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1734-1140(10)70376-5.

28. Pierce A. Lactoferrin: a multifunctional protein / A. Pierce, D. Legrand, J. Mazurier // Med. Sci. (Paris) — 2009. — Vol. 25(4) — P. 361-369. — doi: 10.1051/medsci/2009254361.

29. Qu X.P. Expression of Innate Immunity Genes in Epithelial Cells of Hypertrophic Adenoids with and without Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A Preliminary Report / X.P. Qu, Z.X. Huang, Y. Sun [et al.] // Chinese medical journal. — 2015. — Vol. 128(21). — P. 2913. — doi: 10.4103/0366-6999.168056.

30. Singh P.K. Iron sequestration by human lactoferrin stimulates *P.aeruginosa* surface motility and blocks biofilm formation / P.K. Singh // Biometals. — 2004. — Vol. 17(3). — P. 267-270. — doi:10.1023/B:BIOM.0000027703.77456.27.

31. Wang G. Structural studies of antimicrobial peptides provide insight into their mechanisms of action Chapter 9 // Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies (Series: Advances in molecular and cellular microbiology) / Ed. by G. Wang. Chippingham UK, CPI Antony Rowe. — CAB International, 2010. — 230 p. — ISBN1845936949, 9781845936945.

32. Yang D. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense / D. Yang, A. Biragyn, D.M. Hoover [et al.] // Annu. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 22. — P. 181-215. — doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104603.

33. Yount N.Y. Immunocontinuum: Perspectives in Antimicrobial. Peptide Mechanisms of Action and Resistance. Protein and Peptide / N.Y. Yount, M.R. Yeaman // Protein and Peptide Letters. — 2005. — Vol. 12, № 1. — P. 49-67. — doi: http://dx.doi.org/10.2174/0929866053405959.

Отримано 08.10.16 ■

Леженко Г.А.<sup>1</sup>, Абатуров А.Е.<sup>2</sup>, Пашкова Е.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОЛОНИЗАЦИИ НОСОГЛОТКИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРПАЗИЕЙ РЕТРОНАЗАЛЬНОЙ МИНДАЛИНЫ

**Резюме.** Исследован уровень антимикробных пептидов в сыворотке крови 35 детей с аденоидитом, ассоциированным с гиперплазией ретроназальной миндалины. Установлено, что у детей с гиперплазией ретроназальной миндалины происходит снижение содержания в сыворотке крови кателицидина LL-37, сурфактантного белка SP-D, бактерицидного белка, усиливающего проницаемость

клеток, и повышение уровня лактоферрина. Доказано, что нарушение продукции антимикробных пептидов является одним из патогенетических факторов развития хронического воспаления в носоглотке при гиперплазии ретроназальной миндалины у детей. При этом выраженность данных изменений зависит от степени гиперплазии ретроназальной миндалины и максимально проявляется

ся при аденоидных вегетациях 3-й степени. Фактором компенсации, направленным на восстановление адекватной иммунной реактивности у детей с гиперплазией ретроназальной миндалины, является развитие гиперплазии небных миндалин, что необходимо учитывать

при планировании объема лечебных мероприятий детям.

**Ключевые слова:** гиперплазия ретроназальной миндалины, кателицидин LL-37, сурфактантный белок SP-D, бактерицидный белок, усиливающий проницаемость клеток, лактоферрин, дети.

---

Lezhenko G.O.<sup>1</sup>, Abaturov O.E.<sup>2</sup>, Pashkova O.E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>2</sup>State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

#### THE ROLE OF ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN THE BACTERIAL COLONIZATION OF THE NASOPHARYNX IN CHILDREN WITH HYPERPLASIA OF THE PHARYNGEAL TONSIL

**Summary.** We have investigated the level of antimicrobial peptides in the blood serum of 35 children with adenoiditis associated with hyperplasia of the pharyngeal tonsil. It was found that children with hyperplasia of the pharyngeal tonsil showed a reduction in the content of serum catelicidin LL-37, surfactant protein SP-D, bactericidal permeability-increasing protein, and an increase in the level of lactoferrine. It is proved that impaired production of antimicrobial peptides is one of the pathogenetic factors for chronic inflammation in the hyperplasia of the pharyngeal tonsil in children. The severity of these changes

depends on the degree of hyperplasia of the pharyngeal tonsil and is manifested maximally in the adenoid vegetations degree 3. Factor of compensation aimed to restore an adequate immune reactivity in children with hyperplasia of the pharyngeal tonsil is the development of hyperplasia of the palatine tonsils that should be considered when planning the extent of therapeutic interventions.

**Key words:** hyperplasia of the pharyngeal tonsil, catelicidin LL-37, surfactant protein SP-D, bactericidal permeability-increasing protein, lactoferrin, children.