

УДК 616.98:578.834]-036.1-053.2:575.28:612.017.1

Л.І. Романчук, О.К. Колоскова

## Дефензини в біосередовищах хворих на COVID-19 дітей: особливості визначення та інтерпретації

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 92-98; doi: 10.15574/PP.2024.98.92

**For citation:** Romanchuk LI, Koloskova OK. (2024). Defensins in the biological fluids of children suffer from COVID-19: peculiarities of identification and interpretation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 92-98; doi: 10.15574/PP.2024.98.92.

Новий коронавірус SARS-CoV-2 зумовив світову пандемію та спричинив летальні випадки в людській популяції. Дефензини — антимікробні пептиди, які чинять прозапальну та протизапальну активність і можуть пригнічувати вірусну інфекцію шляхом модуляції функцій імунних клітин.

**Мета** — дослідити вміст дефензинів у біологічних рідинах (сироватці крові, легеневому експіраті) для встановлення діагностичної та прогностичної значущості цих дефензинів щодо перебігу інфекційного процесу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 223 дитини різного віку. Досліджувану групу сформовано зі 124 пацієнтів, у яких підтверджено інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2, до контрольної групи залучено 99 дітей, у яких діагноз COVID-19 спростовано. У хворих дітей визначено рівень дефензинів у сироватці крові та легеневому експіраті. Для проведення розрахунків і статистичного аналізу застосовано статистичний пакет із використанням методів описової статистики та клінічної епідеміології. Для популяційного аналізу оцінено атрибутивний (АР) і відносний ризику (ВР) з обчисленням довірчих інтервалів (95% ДІ) для ВР і співвідношення шансів (СШ). Статистично значущими прийнято відмінності, якщо критерій Стьюдента був  $<0,05$  ( $P<0,05$ ).

**Результати.** Визначаючи рівень дефензинів у сироватці дітей досліджуваних груп, статистичних відмінностей не виявлено. Проте за результатами дослідження кількості пептидів у легеневому експіраті встановлено, що в пацієнтів I групи впродовж першого тижня захворювання рівень дефензинів був вищим порівняно з II групою. Кількість поліпептидів у конденсаті видихуваного повітря пацієнтів з ускладненим перебігом захворювання становила  $>300,0$  пг/мл у дітей I групи, особливо дівчаток, порівняно з контрольною групою: АР — 33%, ВР — 1,86 (95% ДІ: 1,19–2,88), СШ — 4,0 (95% ДІ: 2,14–7,49).

**Висновки.** Конденсат легеневого експірату інфікованих вірусом SARS-CoV-2 дітей містить достовірно більше дефензинів. Максимально високі концентрації асоціюють із тяжкістю ураження респіраторних органів (СШ=4,0) і приналежністю до жіночої статі ( $P<0,05$ ). Визначення концентрації протимікробних пептидів у легеневому експіраті при запальних процесах органів респіраторної системи, зокрема при COVID-19, може слугувати діагностичним маркером.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** діти, вірус SARS-CoV-2, дефензини, сироватка крові, легеневий експірат.

### Defensins in the biological fluids of children suffer from COVID-19: peculiarities of identification and interpretation

L.I. Romanchuk, O.K. Koloskova

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The SARS-CoV-2 novel coronavirus caused a global pandemic and mortality in the human population. Defensins are antimicrobial peptides that exert pro-inflammatory and anti-inflammatory activity and can inhibit viral infection by modulating of immune cells functions.

**Aim** — to study the content of defensins in biological fluids — blood serum, lung expirate, to establish their diagnostic and prognostic significance in relation to the course of the infectious process.

**Materials and methods.** 223 children of various ages were examined. The study group consisted of 124 patients (1<sup>st</sup> group) who suffered from confirmed SARS-CoV-2 infection. The control group (2<sup>nd</sup> group) included 99 children who were not diagnosed with COVID-19. The level of defensins in serum and pulmonary was determined in sick children. For calculations and statistical analysis, a statistical package was used using methods of descriptive statistics and clinical epidemiology. The population analysis evaluated attributive (AR) and relative risks (VR) with calculation of confidence intervals (95% CI) for VR and odds ratio (OR). Statistically significant differences are accepted when the Student's test is less than 0.05 ( $P<0.05$ ).

**Results.** Determining the level of defensins in the serum of the study groups, no statistical differences were found. However, when studying the amount of peptides in the pulmonary expirate, it was found that in patients of 1<sup>st</sup> group during the first week of the disease, the level of defensins was higher compared to of 2<sup>nd</sup> group. The amount of polypeptides in the exhaled air condensate of patients with a complicated course of the disease was more than 300.0 pg/ml in children of 1<sup>st</sup> group, especially girls, comparing with the control group: AR — 33%, BP — 1.86 (95% CI 1.19–2.88), OR — 4.0 (95% CI 2.14–7.49). AR=33%, VR = 1.86 (95% CI 1.19–2.88), OR = 4.0 (95% CI 2.14–7.49).

**Conclusions.** The condensate of pulmonary expirate infected with the SARS-CoV2 virus of children contains significantly more defensins. The highest concentrations are associated with the severity of respiratory organ damage (OR=4.0) and belonging to the female sex ( $P<0.05$ ). Determination of the concentration of antimicrobial peptides in the pulmonary expirate in inflammatory processes of the respiratory system, in particular in COVID-19, can serve as a diagnostic marker.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. Informed consent of parents and children was obtained for research.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** children, SARS-CoV-2 virus, defensins, blood serum, lung expirate.

## Вступ

Поява нового штаму коронавірусу людини, названого «тяжкий гострий респіраторний синдром — коронавірус 2» (SARS-CoV-2) і вперше виявленого в Китаї у грудні 2019 року, призвела до бурхливого і почасти трагічного поширення у світі клінічної картини «коронавірусної хвороби COVID-19» [6], яку вже в березні 2020 року визнано пандемією Всесвітньою організацією охорони здоров'я. На сьогодні накопичено безліч спостережень, які свідчать, що клінічна картина COVID-19 варіює від безсимптомних до летальних варіантів, а основними патогенетичними компонентами визнано запалення та судинні ускладнення. Так, приблизно у 15% хворих інфекція призводить до тяжкої пневмонії, майже у 6% прогресує гострий респіраторний дистрес-синдром і розвивається мультиорганна недостатність [12].

Досвід свідчить, що ряд сурогатних маркерів, зокрема, запальні цитокіни, є незалежними предикторами тяжкості та прогностичними факторами, а рівень D-димеру асоціює з потребою в інвазивній вентиляції легень і показником летальності [17].

Посмертне дослідження легеневої тканини померлих від COVID-19 хворих виявило масивну інфільтрацію легеневих капілярів нейтрофілами, утворення позаклітинних пасток нейтрофілів і генералізовані екстравазати в альвеолярному просторі на тлі ознак паренхіматозного запалення [16]. З патогенетичної точки зору існує припущення, що активація внутрішнього каскаду згортання крові, яку ініціює запальний процес, стимулює нейтрофільні гранулоцити до вивільнення антимікробних пептидів, зокрема дефензинів.

Дефензини — це сімейство антимікробних пептидів, які беруть участь у вродженій імунній відповіді господаря шляхом руйнування клітинної стінки патогенів через порушення аніонної бактеріальної мембрани [15]. Це сімейство складається з трьох підродин:  $\alpha$ -дефензини,  $\beta$ -дефензини та  $\theta$ -дефензини, які відрізняються розташуванням дисульфідних зв'язків, місцями експресії та біологічною активністю.

Дефензини знаходяться в тканинах, що беруть участь в імунній відповіді господаря на мікробну інвазію, зокрема, у лейкоцитарних гранулах. Дефензини володіють широким діапазоном антимікробної, протівірусної та протигрибкової активності. Хоча  $\theta$ -дефензини у людини не присутні, разом із тим відомо, що

синтетичні гуманізовані  $\theta$ -дефензини можуть володіти терапевтичним ефектом при бактеріальних і вірусних легеневих інфекціях [13], а також виявляють протизапальні ефекти [7].  $\alpha$ -дефензини організму людини включають пептиди, які переважно експресуються в нейтрофілах, тоді як людські  $\beta$ -дефензини широко представлені в епітеліальних клітинах, зокрема, дихальних шляхів.

Дефензини здатні рекрутувати запальні клітини, сприяючи механізмам вродженого й адаптивного імунного захисту, а дослідженнями останніх років показано, що дефензини мають протизапальні властивості, зокрема, при коронавірусній хворобі COVID-19. Так, у препаратах легеневої тканини померлих від коронавірусної хвороби пацієнтів показано, що  $\alpha$ -дефензини прискорюють полімеризацію фібрину, збільшують щільність волокон і вбудовуються у фібринові згустки, що перешкоджає фібринолізу [2]. За результатами імуногістохімічного дослідження зрізів легень померлих хворих показано екстравазацію  $\alpha$ -дефензину з нейтрофілів до внутрішньосудинних тромбів і внутрішньоальвеолярного фібрину [1]. Зважаючи на це, дослідження концентрації дефензинів у біосередовищах хворих на COVID-19 дітей є актуальним завданням, проте недостатньо висвітленим у джерелах наукової інформації.

**Мета** дослідження — дослідити вміст дефензинів у сироватці крові та конденсаті видихуваного повітря у хворих на COVID-19 дітей різного віку для встановлення діагностичної і прогностичної значущості цих дефензинів щодо перебігу інфекційного процесу.

## Матеріали та методи дослідження

В умовах інфекційних відділень ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» обстежено 223 дитини різного віку, госпіталізованих з ознаками гострих респіраторних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів. В усіх дітей визначено інфікування вірусом SARS-CoV-2 на підставі отримання в ході полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) позитивної відповіді на нуклеїнову кислоту в зразках мазків із носа та глотки. Сформовано дві групи дітей: I групу порівняння становили 124 хворі з гострим перебігом COVID-19, а II групу порівняння — 99 дітей, у яких цю інфекцію спростовано.

Окрім регламентованих загальноклінічних і лабораторних досліджень, у пацієнтів визначено

Таблиця 1

Розподіл за віком дітей груп порівняння (%)

Вік дітей	Група порівняння		P
	I (n=124)	II (n=99)	
Новонароджені	–	7,07	–
Від 1 до 12 місяців	–	1,01	–
Від 1 до 3 років	3,22	6,06	>0,05
Від 3 років до 7 років	10,48	19,19	=0,05
Від 7 до 12 років	35,48	30,30	>0,05
Від 12 до 18 років	50,81	35,40	<0,05

вміст дефензину в сироватці крові та конденсаті легеневого експірату. Забір крові здійснено з ліктьової вени в пробірку з етилендіамінтетраоцтовою кислотою для вимірювання концентрації дефензину або з внесенням 0,32% цитрату для вимірювання D-димеру. Плазму крові отримано шляхом центрифугування (2000 об.) упродовж 10 хв. Конденсат легеневого експірату в кількості 1,5–2 мл отримано в результаті вільного дихання упродовж 10–15 хв із використанням власноруч спроектованого і захищеного патентом пристрою згідно з вимогами до отримання взірців [3]. Біохімічні дослідження проведено в сертифікованій навчально-науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету. Вміст дефензину визначено сендвіч-хемілюмінесцентним імунологічним методом із використанням набору Human Neutrophil Peptide 1–3 (HNP 1–3) CLIA Kik (№ C2110512C, виробництва «Abbexa LLC», Г'юстон, штат Техас, США).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням методів біостатистики та клінічної епідеміології [8]. За нормально розподілу даних і великих вибірок використано параметричні методи аналізу, у малих вибірках – непараметричні. Діагностичну цінність тестів обчислено з урахуванням чутливості (ЧТ), специфічності (СТ), позитивної (ПЦ+) і негативної передбачуваної цінності (ПЦ-), посттестової достовірності позитивного (ПВ+) і негативного (ПВ-) результатів. За результатами проведення популяційного аналізу оцінено атрибутивний (АР) і відносний ризик (ВР), а також співвідношення шансів (СШ) з обчисленням довірчих інтервалів (95% ДІ) для ВР. Статистично значущими прийнято відмінності при  $P < 0,05$ .

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінської декларації та протоколу, ухваленого комісією з біомедичної етики Буковинського державного медичного університету

і дитячої обласної клініки (м. Чернівці). На проведення дослідження отримано інформовану згоду дітей, батьків дітей (або опікунів).

### Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено характеристику вікового розподілу дітей клінічних груп порівняння.

Відсутність серед пацієнтів I групи новонароджених і дітей грудного віку пояснювалася особливостями профілю ліжок інфекційних відділень лікарні в період пандемії, де проводилося дослідження, проте звертає увагу переважання когорти підлітків серед госпіталізованих хворих на COVID-19. Частка хлопчиків у I групі становила 55,65%, у II групі – 38,36% ( $P < 0,05$ ), а частка дівчат відповідно дорівнювала 44,35% і 62,64% ( $P < 0,05$ ). Більшість хворих направлялися на стаціонарне лікування із сільських районів області (62,90% – у I групі, 69,70% – у II групі;  $P > 0,05$ ), а решта дітей мешкали в обласному центрі та зверталися по допомогу переважно самоплином.

У роботі показано, що частка госпіталізованих хворих підліткового віку достовірно переважала серед дітей I групи, що співпадає з даними інших дослідників [9], а, отже, під час пандемії COVID-19 віковий фактор може розглядатися як предикторний щодо позитивного результату на виявлення збудника SARS-CoV-2. Так, порівняно з дітьми раннього віку шанси бути інфікованими вірусом SARS-CoV-2 у хворих від 12 до 18 років становили: АР – 60%, ВР – 2,79 (95% ДІ: 1,01–8,31), СШ – 31,04 (95% ДІ: 9,56–100,77).

Наведений у таблиці 1 віковий розподіл хворих груп порівняння узгоджувався з результатами дослідників, наведеними у великому метааналізі, що об'єднував дані 24 наукових досліджень особливостей коронавірусної хвороби COVID-19 у дитячій популяції [4]. У цьому огляді віковий розподіл когорти з 2492 педіатричних пацієнтів був таким:

Таблиця 2

## Основні клінічні діагнози в дитячій групі порівняння (%)

Нозологічна форма	Група порівняння		P
	I (n=124)	II (n=99)	
Гостра інфекція верхніх дихальних шляхів множинної локалізації	31,45	12,12	<0,05
Гострий бронхіт	11,29	22,22	<0,05
Позалікарняна пневмонія	51,61	60,51	>0,05
Мультисистемний запальний синдром	5,65	–	–
Інші	–	5,15	–

Примітка: інші — кишкова форма, загострення бронхіальної астми.

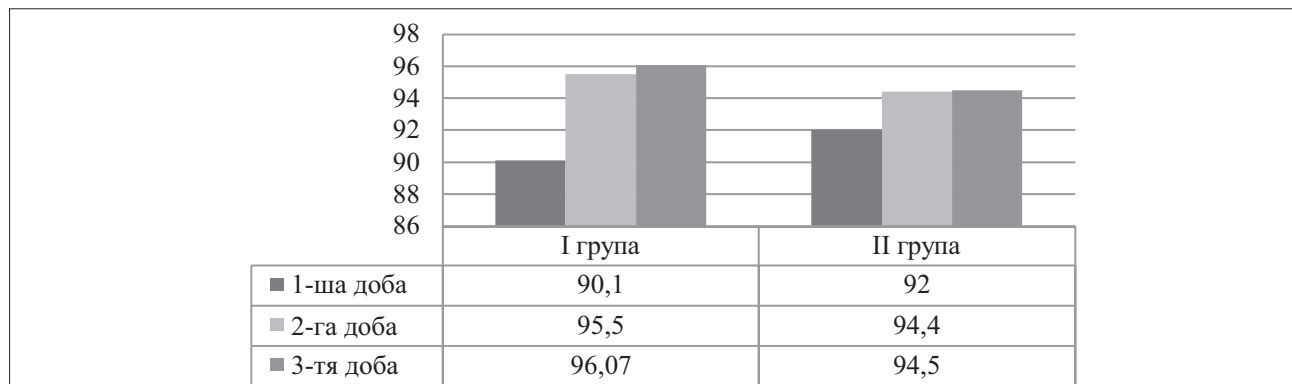


Рис. 1. Середні показники пульсоксиметрії в дитячій групі порівняння, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії (%)

до 1 року — 17,9%, від 1 до 6 років — 23,8%, від 6 до 11 років — 25,1%, від 11 років — 33,2%, тобто частота інфікованості зростала з віком. У наведеній нами роботі статистично значуще переважання частки підлітків I групи відносно їхніх однолітків у II групі свідчило про більшу вразливість підлітків вірусом SARS-CoV-2.

Більша ураженість хлопчиків COVID-19, порівняно з відповідною гендерною когортою в II групі, також узгоджувалася з даними інших дослідників [5] і могла асоціювати з тяжким перебігом захворювання, про який свідчать результати інших науковців [10]. У нашій роботі показано, що в період розпалу пандемії хлопчики мали достовірно вищі шанси хворіти на COVID-19: СШ — 2,01 (95% ДІ: 1,15–3,54), ВР — 1,41 (95% ДІ: 1,04–1,92), АР — 17%, а серед госпіталізованих дівчат більше значення мали інші збудники гострих респіраторних захворювань: АР — 18%, ВР — 1,46 (95% ДІ: 1,11–1,90), СШ — 2,10 (95% ДІ: 1,20–3,70).

У таблиці 2 наведено порівняльну характеристику клінічних діагнозів, з приводу яких представники груп порівняння отримували стаціонарне лікування.

Отже, COVID-19 у I групі в третині випадків перебігав з ураженням верхніх дихальних шляхів та в кожній другій дитині проявлявся ураженням паренхіми легень. За частотою

реєстрації позалікарняної пневмонії групи не відрізнялися, але через тяжкість порушення загального стану, зниження показників сатурації кисню з потребою в кисневій підтримці та постійному моніторингу життєвоважливих функцій до відділення анестезіології, інтенсивної терапії (ВАІТ) госпіталізовано 31,45% дітей I групи та лише 19,19% хворих II групи (P<0,05). Ризик потреби в інтенсивній терапії у ВАІТ серед хворих I групи порівняно з дітьми II групи становив: АР — 16%, ВР — 1,35 (95% ДІ: 1,01–2,22), СШ — 1,93 (95% ДІ: 1,0–3,71). На наш погляд, це певною мірою підкреслює тяжкий характер перебігу нової коронавірусної хвороби порівняно з гострими респіраторними захворюваннями іншої етіології в обстежених нами дітей. Наведена тяжкість порушення загального стану на момент госпіталізації до стаціонару під час розпалу пандемії COVID-19 може розглядатися як своєрідний клінічний тест на коронавірусну інфекцію з недостатньою ЧТ (31,45%), проте задовільною СТ (80,8%) і зростанням ПВ за позитивного результату тесту на 12,11%.

На рисунку 1 наведено середні результати пульсоксиметрії в дитячій групі порівняння впродовж перших трьох діб лікування в умовах відділення інтенсивної терапії.

Слід відзначити дещо швидшу позитивну динаміку відновлення показників сатурації

Таблиця 3

## Середній вміст дефензинів у біосередовищах дітей груп порівняння (пг/мл)

Доба визначення рівня дефензинів	Група порівняння		P
	I (n=34)	II (n=40)	
<b>Сироватка крові</b>			
I визначення (1-ша доба)	3284,47±328,44	3283,77±314,68	>0,05
<b>Конденсат легеневого експірату</b>			
I визначення (1-ша доба)	412,72±98,38	281,54±22,52	<0,05
II визначення (4-та доба)	604,27±319,89	220,8±13,3	<0,05
III визначення (7-ма доба)	239,75±18,52	203,16±10,11	>0,05

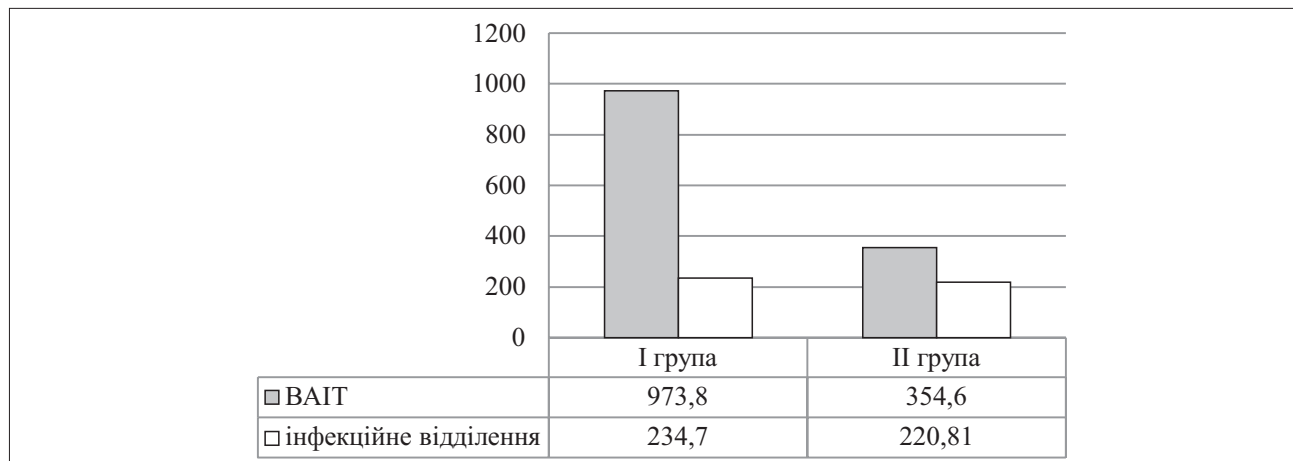


Рис. 2. Концентрація дефензинів (пг/мл) у конденсаті легених експіратів з огляду на маршрутизацію пацієнтів груп порівняння

кисню у хворих I групи порівняно з представниками II групи. Так, середній показник пульсоксиметрії, після стабілізації загального стану у ВАІТ, у дітей I групи становив  $96,6 \pm 0,42\%$ , а у хворих II групи —  $95,1 \pm 0,68\%$  ( $P > 0,05$ ).

Після стабілізації відносно тяжкий стан залишався у  $8,86\%$ , а критичний через ознаки мультиорганної невідповідності був у  $0,9\%$  представників I клінічної групи. У II групі частота важкого загального стану відзначалася у  $6,08\%$  випадків, а поліорганна недостатність — у  $1,01\%$  хворих ( $P > 0,05$ ). Проте без ускладнень основного захворювання інфекція перебігала у  $41,94\%$  хворих I групи і лише у  $21,21\%$  дітей II групи ( $P < 0,05$ ), причому найчастіше траплялися прояви дихальної недостатності та синдрому бронхіальної обструкції. Відсутність ускладненого перебігу гострої респіраторної інфекції в пролікованих у ВАІТ дітей свідчила про кращу ефективність інтенсивної та підтримувальної терапії у хворих на COVID-19 порівняно з дітьми II групи: зростання АР —  $12,40\%$ , зростання ВР —  $36,66\%$  (95% ДІ: 27,22–46,91).

Визначення концентрації пептидів проводили у двох біологічних рідинах хворих, зокрема, у сироватці крові однократно на момент

госпіталізації до відділення, а в конденсаті легеневого експірату — тричі (на 1, 4 і 7-му добу лікування), оскільки надавали перевагу неінвазивним діагностичним прийомам. У таблиці 3 наведено результати дослідження дітей груп порівняння в динаміці лікування.

Отже, якщо в сироватці крові показники середнього вмісту дефензинів у групах порівняння збігалися абсолютно, то в конденсаті легеневого експірату хворих на COVID-19 вони достовірно переважали упродовж першого тижня стаціонарного лікування. На нашу думку, такі закономірності свідчать, що нейтрофільні антимікробні пептиди у сироватці відображають імунний захист на інфекцію в цілому, а в легеневому експіраті — топічну характеристику патологічного процесу. У роботах інших дослідників показано зростання рівня дефензинів у запалених тканинах порівняно зі здоровими пацієнтами та зворотну закономірність сироваткової концентрації дефензинів, яка була у хворих менше, ніж у здорових осіб [11]. Виходячи з цього, можна рекомендувати топічне визначення концентрації протимікробних пептидів при запальних процесах органів респіраторної системи, зокрема при коронавірусній хворобі COVID-19.

Таблиця 4

## Середній вміст дефензинів у біосередовищах дітей груп порівняння залежно від статі (пг/мл)

Гендерна група	Група порівняння		P
	I (n=34)	II (n=40)	
<b>Сироватка крові</b>			
Хлопчики	3332,88±465,43	3288,2±416,97	>0,05
Дівчатка	3212,89±460,5	3369,27±480,41	>0,05
<b>Конденсат легеневого експірату</b>			
Хлопчики	332,64±48,17	281,14±35,33	>0,05
Дівчатка	789,0±47,33*	282,19±29,84	<0,05
P	<0,05	>0,05	

Примітки: \* — достовірність значень для дівчаток і хлопчиків I групи становить  $P < 0,05$ , для II групи —  $P > 0,05$ .

На рисунку 2 наведено порівняльні результати середніх величин концентрації дефензинів у конденсаті легеневого експірату у хворих залежно від тяжкості їхнього стану, яку віддзеркалював маршрут пацієнтів: ВАІТ чи боксоване відділення крапельних інфекцій.

Отже, найвища концентрація дефензинів у конденсаті видихуваного повітря реєструвалась у тяжко хворих дітей на COVID-19, госпіталізованих до ВАІТ; а найнижча концентрація, натомість, відзначалася в нетяжко хворих дітей II групи, госпіталізованих до боксованого інфекційного відділення. Госпіталізовані до ВАІТ хворі I групи мали достовірно вищий ризик накопичення в легеновому експіраті антимікробних дефензинів у кількості  $>300,0$  пг/мл порівняно з представниками II групи: АР — 33%, ВР — 1,86 (95% ДІ: 1,19–2,88), СШ — 4,0 (95% ДІ: 2,14–7,49). Такий результат визначення вмісту дефензинів у конденсаті легеневого експірату дає змогу прогнозувати наявність інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 у тяжко хворої дитини з ознаками гострого респіраторного захворювання із СТ (80,0%), ПЦ(+) — 71,43%, ПЦ(-) — 61,54%. ПВ(+) наявності COVID-19 зростає на 21,43%, а при ПВ(-) тесту знижується на 11,54%. Водночас на етапі сортування хворих цей тест недоцільно використовувати через низьку ЧТ (50,0%).

Цікавими є результати оцінювання вмісту дефензинів у біосередовищах дітей залежно від статі (табл. 4).

Наші результати щодо відмінностей у середніх показниках вмісту дефензинів у біологічних рідинах дітей клінічних груп порівняння залежно від статевої приналежності свідчать, що в сироватці крові достовірних відмінностей не виявлено ані всередині групи між дітьми з різною гендерною приналежністю, ані при порівнянні гендерних підгруп клінічних груп

між собою. Проте, всупереч переважанню чоловічої статі серед хворих COVID-19, в конденсатах легеневого експірату дівчат вміст дефензинів був достовірно вищим, ніж у хлопчиків, а також представників обох гендерних підгруп II клінічної групи. Оскільки серед хворих I групи переважали діти препубертатного і пубертатного віку, виявлені закономірності можна було пов'язати зі статевими гормональними особливостями імунної відповіді на інфекцію. Так, у механізмах вродженого імунного захисту (до них належить експресія дефензинів) чоловічі статеві гормони мають пригнічувальний вплив на активність імунокомпетентних клітин, а на протипагу цьому, жіночі статеві гормони володіють відносно кращою здатністю до стимуляції ефективнішої імунної відповіді на інфекцію [14]. Тривалість стаціонарного лікування в групах не відрізнялася і становила  $11,45 \pm 0,34$  доби в I групі та  $10,05 \pm 0,67$  доби в II групі ( $P > 0,05$ ).

## Висновки

Антимікробні пептиди в сироватці крові відображають рівень імунного захисту організму в цілому, у легеновому експіраті — топічну характеристику патологічного процесу.

У конденсаті легеневого експірату дітей з COVID-19 накопичується достовірно більше антимікробних пептидів (дефензинів), ніж за інших вірусних інфекцій, а максимально високі концентрації асоціюють із тяжкістю ураження респіраторних органів (СШ=4,0) і приналежністю до жіночої статі ( $P < 0,05$ ).

Топічне визначення рівня дефензинів у легеновому конденсаті може слугувати діагностичним маркером запального процесу органів респіраторної системи, зокрема, при COVID-19.

Автори заявляють про відсутність конфліктів інтересів і власних фінансових зацікавлень, які могли б вплинути на результати або інтерпретацію рукопису.

*References/Lітература*

1. Abdeen S, Bdeir K, Abu-Fanne R, Maraga E, Higazi M, Khurram N et al. (2021, Jul). Alpha-defensins: risk factor for thrombosis in COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 194(1): 44–52. Epub 2021 May 30. doi: 10.1111/bjh.17503. PMID: 34053084; PMCID: PMC8239944.
2. Abu-Fanne R, Stepanova V, Litvinov RI, Abdeen S, Bdeir K, Higazi M et al. (2019, Jan 31). Neutrophil  $\alpha$ -defensins promote thrombosis in vivo by altering fibrin formation, structure, and stability. *Blood.* 133(5): 481–493. Epub 2018 Nov 15. doi: 10.1182/blood-2018-07-861237. PMID: 30442678; PMCID: PMC6356988.
3. American Thoracic Society; European Respiratory Society. (2005, Apr 15). ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 171(8): 912–930. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST. PMID: 15817806.
4. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y et al. (2020, Sep). Children with coronavirus disease 2019: A review of demographic, clinical, laboratory, and imaging features in pediatric patients. *J Med Virol.* 92(9): 1501–1510. Epub 2020 Jun 2. doi: 10.1002/jmv.26023. PMID: 32418216; PMCID: PMC7276885.
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. (2020, Jun). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 145(6): e20200702. Epub 2020 Mar 16. doi: 10.1542/peds.2020-0702. PMID: 32179660.
6. Hashemi SA, Golab Behbahan NG, Bahrani S, Mousavi SM, Gholami A, Ramakrishna S et al. (2021, Jan 1). Ultra-sensitive viral glycoprotein detection NanoSystem toward accurate tracing SARS-CoV-2 in biological/non-biological media. *Biosens Bioelectron.* 171: 112731. Epub 2020 Oct 15. doi: 10.1016/j.bios.2020.112731. PMID: 33075725; PMCID: PMC7558249.
7. Hazlett L, Wu M. (2011, Jan). Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res.* 343(1): 175–88. Epub 2010 Aug 21. doi: 10.1007/s00441-010-1022-4. PMID: 20730446.
8. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD et al. (2004). *Medical Epidemiology*. 4th Edition. Norwalk, CT: Appleton & Lange: 196.
9. Murillo-Zamora E, Aguilar-Sollano F, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. (2020, Dec). Predictors of laboratory-positive COVID-19 in children and teenagers. *Public Health.* 189: 153–157. Epub 2020 Oct 23. doi: 10.1016/j.puhe.2020.10.012. PMID: 33246302; PMCID: PMC7584439.
10. Murillo-Zamora E, Trujillo X, Huerta M, Ríos-Silva M, Mendoza-Cano O. (2020, Sep 16). Male gender and kidney illness are associated with an increased risk of severe laboratory-confirmed coronavirus disease. *BMC Infect Dis.* 20(1): 674. doi: 10.1186/s12879-020-05408-6. PMID: 32938419; PMCID: PMC7493056.
11. Öztürk A, Kurt-Bayrakdar S, Avci B. (2021, May). Comparison of gingival crevicular fluid and serum human beta-defensin-2 levels between periodontal health and disease. *Oral Dis.* 27(4): 993–1000. Epub 2020 Sep 21. doi: 10.1111/odi.13597. PMID: 32772492.
12. Shrivastava S, Chelluboina S, Jedge P, Doke P, Palkar S et al. (2021, Oct 21). Elevated Levels of Neutrophil Activated Proteins, Alpha-Defensins (DEFA1), Calprotectin (S100A8/A9) and Myeloperoxidase (MPO) Are Associated With Disease Severity in COVID-19 Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 11: 751232. doi: 10.3389/fcimb.2021.751232. PMID: 34746027; PMCID: PMC8566808.
13. Teclé T, Tripathi S, Hartshorn KL. (2010, Jun). Review: Defensins and cathelicidins in lung immunity. *Innate Immun.* 16(3): 151–159. Epub 2010 Apr 23. doi: 10.1177/1753425910365734. PMID: 20418263.
14. Tokatli MR, Sisti LG, Marziali E, Nachira L, Rossi MF, Amantea C et al. (2022, Mar 7). Hormones and Sex-Specific Medicine in Human Physiopathology. *Biomolecules.* 12(3): 413. doi: 10.3390/biom12030413. PMID: 35327605; PMCID: PMC8946266.
15. Wang G. (2014, May 13). Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel).* 7(5): 545–594. doi: 10.3390/ph7050545. PMID: 24828484; PMCID: PMC4035769.
16. White D, MacDonald S, Bull T, Hayman M, de Monteverde-Robb R, Sapsford D et al. (2020, Aug). Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 50(2): 287–291. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jun 22; PMID: 32445064; PMCID: PMC7242778.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. (2020, Mar 28). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 395(10229): 1054–1062. Epub 2020 Mar 11. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

**Відомості про авторів:**

**Романчук Леся Іванівна** — асистент каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, Театральна пл., 2; тел./факс: +38 (0372) 55-37-54. <https://orcid.org/0000-0002-0676-3960>.

**Колоскова Олена Костянтинівна** — д.мед.н. проф., зав. каф. педіатрії та дитячих інфекційних хвороб БДМУ. Адреса: м. Чернівці, вул. Руська, 207А; тел. +38 (0372) 575-660. <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>.

Стаття надійшла до редакції 09.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.