



УДК 616.248-053.2:577.161.2-008.64
DOI 10.24144/1998-6475.2020.47-48.66-72

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ РІВНЕМ С-КІНЦЕВОГО НСАР-18 АНТИМІКРОБНОГО ПЕПТИДУ КАТЕЛІЦИДИНУ LL-37 ТА ПОКАЗНИКАМИ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ МУКОВІСЦИДОЗУ У ДІТЕЙ

Дудник В.М., Демянишина В.В.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Резюме. Вступ. Муковісцидоз (МВ) – це спадкове захворювання, тяжкість перебігу якого залежить від швидкості ураження легень. Епітеліальні клітини дихальних шляхів синтезують ряд білків, що здійснюють захист від бактерій та вірусів, зокрема кателіцидин людини LL-37. Вивчення зв'язку між цим пептидом та тяжкістю перебігу муковісцидозу є актуальним напрямком сьогодні.

Мета дослідження: вивчити зв'язок між рівнем антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та тяжкістю перебігу муковісцидозу у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 84 дитини, хворі на МВ. Усім дітям проведено загальноклінічні обстеження, спірометрія, бактеріологічне обстеження мокротиння та визначено вміст антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати досліджень. Хворі на муковісцидоз діти, котрі мають підвищений рівень антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 у сироватці крові, асоціюються із тяжким перебігом захворювання. При значеннях LL-37 вище 31,50 нг/мл, ризик зниження ОФВ₁ зростає в 4,3 разу, а при значеннях LL-37 менше 18,90 нг/мл цей ризик значно знижується (OR=0,206; 95% CI: 0,043 – 0,976; $\chi^2=4,577$; p=0,033). У групі пацієнтів із вмістом кателіцидину більше 31,51 нг/мл ризик висіву *Ps. aeruginosa* підвищений в 3,3 разу (OR=3,379; 95% CI: 1,109 – 8,800; $\chi^2=4,057$; p=0,044).

Висновки. Підвищення рівня антимікробного пептиду кателіцидину в сироватці крові дітей, хворих на муковісцидоз, асоціюється із тяжким перебігом хвороби, погіршенням показників спірометрії та висівом у мокротинні *Ps. aeruginosa*.

Ключові слова: муковісцидоз, кателіцидин LL-37, діти.

Analysis of the relationship between the level of c-term hcap-18 antimicrobial peptide catelicidine LL-37 and severity of cystic fibrosis in children

Dudnyk V.M., Demianyshyna V.V.

Abstract. Introduction. Severity of CF depends on speed of lung disease progression which depend on many factors. Respiratory epithelial cells secrete a number of proteins that protect against bacteria and viruses, including human cathelicidin LL-37. The study of the relationship between this peptide and the severity of cystic fibrosis is relevant today.

Purpose - to study the relationship between the level of c-term hcap-18 antimicrobial peptide catelicidine LL-37 and severity of cystic fibrosis in children

Materials and methods. 84 children suffering from CF have been examined. Level catelicidine LL-37 in blood serum measured with immunosorbent assay. Patients were performed spirometry and the bacteriograms of sputum coughed up by children were analyzed.

Results. Children with elevated serum levels of the antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 is associated with severe disease. At values of LL-37 above 31,50 ng / ml, the risk of decrease in FEV1 increases in 4,3 times, and at values of LL-37 less than 18,90 ng / ml this risk considerably decreases (OR = 0,206; 95% CI: 0,043 - 0,976; $\chi^2 = 4.577$; p = 0.033). In the group of patients with cathelicidin content greater than 31.51 ng / ml risk *Ps. aeruginosa*-positive culture increased 3.3 times (OR = 3,379; 95% CI: 1,109 - 8,800; $\chi^2 = 4,057$; p = 0,044).

Conclusions. Elevated levels of the antimicrobial peptide cathelicidin in the serum of children with cystic fibrosis are associated with severe disease, deterioration of spirometry and sputum *Ps. aeruginosa* culture.

Key words: cystic fibrosis, catelicidine LL-37, children.



Вступ

Муковісцидоз (МВ) – це спадкове ауто-сомно-рецесивне захворювання, яке виникає внаслідок мутації гена CFTR, білка, що виконує функцію хлорного каналу. Тяжкість перебігу МВ залежить здебільшого від швидкості прогресування легневих проявів захворювання, які, в свою чергу, залежать від бактеріальної інфекції, харчового статусу, якості та ефективності лікування та індивідуальних факторів [3].

Епітеліальні клітини дихальних шляхів синтезують ряд білків, що захищають на пряму або опосередковано від проникнення у клітини таких патологічних агентів, як бактерії та віруси. До них належать лізоцим, лактоферин, дефензини, інтерферони, хемокіни й цитокіни та кателіцидин людини LL-37 (людський катіонний АМП 18 (hCAP-18), який найбільш активний у дихальних шляхах [2]. Білок-попередник кателіцидину LL-37 був виявлений у нейтрофілах, епітелії легень та альвеолярних макрофагах, та після перетворення діє як багатofункціональний імуномодулятор, що володіє хемотактичною активністю щодо нейтрофілів, моноцитів, Т-клітин, мастоцитів і стимулює фагоцитоз, синтез лейкотрієну В₄, дегрануляцію мастоцитів [5].

Антимікробна активність кателіцидину людини LL-37 була показана у багатьох дослідженнях проти цілого ряду грам-позитивних, грам-негативних бактерій, вірусів та грибів. Цей пептид, наприклад, здійснює елімінацію внутрішньоклітинних мікобактерій та регулює процеси їх фагоцитозу [1]. Beaumont та співавт. виявили позитивний ефект від введення синтетичного кателіцидину людини у легені мишей, інфікованих *Ps. aeruginosa*. Кателіцидин LL-37 виявив захисну прозапальну реакцію на інфекцію, стимулюючи ранню нейтрофілну відповідь, що сприяло бактеріальному кліренсу легень [3].

Вивчення вмісту кателіцидину людини LL-37 у зразках мокротиння пацієнтів із МВ показало, що у бронхо-альвеолярних змивах та мокротинні, яке виділяли хворі, рівень пептиду був значно вищим, ніж у здорових людей. Основним джерелом LL-37 у мокротинні були нейтрофіли, які були виявлені у великій кількості та були насичені гранулами [6]. Вивчення бактерицидної активності кателіцидину, як ефективного методу боротьби з інфекційними ускладненнями, у пацієнтів з муковісцидозом є перспективним напрямком багатьох досліджень.

Мета дослідження

Визначити зв'язок між рівнем антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та тяжкістю перебігу муковісцидозу у дітей.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 84 дитини, хворі на МВ. Верифікацію діагнозу проводили відповідно до рекомендацій з діагностики МВ «Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation» [4]. Для усіх хворих була проведена оцінка скарг, даних анамнезу життя та захворювання, а також результатів об'єктивного та інструментального обстеження. Оцінку тяжкості захворювання проводили за шкалою Швахмана-Брасфільда.

Усім дітям досліджуваної групи було проведено визначення вмісту антимікробного пептиду LL-37 в сироватці крові імуноферментним методом за набором «Human LL-37 ELISA kit» (Hycult Biotech, Нідерланди) у відповідності до інструкції фірми-виробника. Отримані дані було поділено на 4 квартилі: I квартиль (менше 18,90 нг/мл), II квартиль (18,91 – 25,60 нг/мл), III квартиль (25,61 – 31,50 нг/мл) та IV квартиль (більше 31,51 нг/мл).

Хворим, що досягли 5-річного віку та могли виконувати інструкції дослідника, була проведена спірометрія та оцінена функція зовнішнього дихання (n=80). Оцінювалися такі параметри: ФЖЄЛ (форсована життєва ємність легень), ПШВ (пікова швидкість видиху), індекс Тіффно, МОШ 25%, МОШ 50%, МОШ 75% (максимальна об'ємна швидкість повітря на рівні видиху 25%, 50% та 75% ФЖЄЛ) та ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за першу секунду). Основним параметром тяжкості легневих проявів був показник ОФВ₁ як найбільш значимий параметр [3], та інтерпретувався як «норма» при значеннях 80 % та вище, 65–79 % – «помірне порушення», 64 % та нижче – як «тяжке порушення».

Також нами було вивчено бактеріограми мокротиння, що виділяли діти з МВ, на момент обстеження.

Для вивчення можливості використання кателіцидину LL-37 як прогностичного маркера тяжкості перебігу МВ у дітей, нами були порівняні між собою група дітей із тяжким перебігом та об'єднана група середньотяжкого та легкого перебігу.

Роботу розпочинали після отримання згоди хворого та його батьків на участь у дослідженні.



дженні з дотриманням положень із конвенції ООН про права дитини. Матеріали дослідження не суперечать Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України, відповідають основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.).

Результати дослідження статистично оброблені за допомогою статистичної системи «IBM SPSS Statistics» версія 12 (20) із застосуванням параметричних і непараметричних методів та ROC-аналізу.

Результати досліджень

Серед обстежених дітей було 47 хлопчиків (55,95%) та 37 дівчаток (44,0%). Середній вік склав $9,71 \pm 4,33$ року. За формою захворювання розподіл був такий: із панкреатичною недостатністю – 82 дитини (97,62%), без панкреатичної недостатності – 2 хворих (2,38%). Тяжкий перебіг МВ спостерігався у 40,5% дітей, середньо-тяжкий – у 46,4% та легкий у 13,1% хворих. Оцінка мутації гена CFTR показала, що серед обстеженої групи дітей 44,0% мали мутацію F508del у гомозиготному стані, 40,5% мутацію F508del у компаунд-гетерозиготному стані з іншою мутацією даного гену, та у 15,5% хворих на МВ виявлено інші мутації.

Оцінка отриманих даних спірометрії показала, що діти з тяжким та середньо-тяжким перебігом мали достовірно нижчі показники, порівняно з групою легкого перебігу. Так, середнє значення ОФВ1 як основного пара-

метру спірометрії для визначення тяжкості, у групі дітей із тяжким перебігом складало $72,34 \pm 2,70$ % ($p \leq 0,01$), у групі середньотяжкого перебігу – $77,68 \pm 2,91$ % ($p \leq 0,05$), у групі легкого – $91,50 \pm 4,08$ %.

Аналіз результатів посіву мокротиння, що виділяли діти, хворі на МВ, показав, що найбільш часто висівались такі бактерії, як *St.aureus* (54,8 %), *Ps. aeruginosa* (38,1 %), *Str. Pyogenes* (33,3 %), *Str. viridans* (45,2 %), *Str. Agalactiae* (10,7 %), *C. albicans* (56,0 %) та *Enterococcus spp.* (41,7%).

У хворих із тяжким перебігом частіше висівались такі бактерії, як *St. aureus* (67,6 %), *Ps. aeruginosa* (52,9%), *Str. agalactiae* (20,6 %), *Enterococcus spp* (44,1 %), порівняно з середньо-тяжким (*St. aureus* 43,6 %, *Ps. aeruginosa* 33,3 %, *Str. agalactiae* 17,7 %, *Enterococcus spp* 43,6 % відповідно) та легким перебігом (*St. aureus* 54,5 %, *Ps. aeruginosa* 9,1 %, *Str. agalactiae* 18,2 %, *Enterococcus spp.* 27,3 % відповідно). *Str. Pyogenes*, *Str. Viridans*, *St. pneumoniae*, *C. albicans* рівномірно висівались у всіх групах та не мали переваги за перебігом.

Оцінка вмісту кателіцидину серед груп дітей із різною тяжкістю показала, що середній рівень у дітей із тяжким перебігом МВ був вищим, порівняно із середньо-тяжким/легким перебігом. Так, у хворих III квартилю (25,61–31,50 нг/мл) із тяжким перебігом рівень пептиду був вищим, порівняно з дітьми із середньо-тяжким/легким перебігом ($p=0,047$). Серед дітей інших квартилів статистично значимих відмінностей не виявлено (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, залежно від тяжкості захворювання

Рівень кателіцидину LL-37	Тяжкий перебіг	Середньотяжкий/легкий перебіг
I квартиль (менше 18,90 нг/мл)	$17,83 \pm 0,53$	$14,47 \pm 0,82$
II квартиль (18,91–25,60 нг/мл)	$23,37 \pm 0,38$	$23,15 \pm 0,54$
III квартиль (25,61–31,50 нг/мл)	$29,47 \pm 0,72^*$	$27,80 \pm 0,43$
IV квартиль (більше 31,51 нг/мл)	$35,53 \pm 0,95$	$34,16 \pm 1,45$

Примітка: * $p = 0,047$ – різниця достовірна відносно показників групи середньотяжкого/легкого перебігу.



Оцінка взаємозв'язку між показниками спірометрії, зокрема ОФВ₁, та рівнем кателіцидину в сироватці крові дітей із МВ показала, що діти I квартилю, які мали найменший рівень пептиду (менше 18,90 нг/мл), найсильніше асоціювались із нормальними показниками ОФВ₁ – вище 80% (OR=3,378; 95% CI: 1,163–9,816; $\chi^2=5,279$; $p=0,022$), окрім того, хворі даної групи мали нижчі шанси до зниження ОФВ₁ на рівні 65–79%, і достовірно нижчий ризик зниження цього показни-

ка менше 65% (OR=0,206; 95% CI: 0,043–0,976; $\chi^2=4,577$; $p=0,033$).

Також простежувалося погіршення показника спірометрії ОФВ₁ із зростанням рівня кателіцидину. Так, пацієнти IV квартилю (вище 31,51 нг/мл), мали значимо нижчі шанси потрапити до групи ОФВ₁ вище 80% (OR=0,064; 95% CI: 0,013–0,305; $\chi^2=16,986$; $p<0,001$), а ризик погіршення даного параметру зростає та склало OR=4,375; 95% CI: 1,027–18,629; $\chi^2=4,208$; $p=0,041$ (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз відношення шансів зміни ступеня обструкції дихальних шляхів залежно від рівня кателіцидину LL-37 в сироватці крові дітей, хворих на МВ

Показник ОФВ ₁		Рівень кателіцидину LL-37			
		I квартиль (менше 18,90 нг/мл)	II квартиль (18,91–25,60 нг/мл)	III квартиль (25,61–31,50 нг/мл)	IV квартиль (більше 31,51 нг/мл)
80 % та вище	OR	3,378 1,163-9,816	0,485 0,132-1,784	0,929 0,303-2,848	0,064 0,013-0,305
	χ^2	5,279	1,201	0,017	16,986
	p	0,022	0,274	0,897	<0,001
65–79 %	OR	0,743 0,163-3,383	0,500 0,061-4,090	0,833 0,115-6,012	4,375 1,027-18,629
	χ^2	0,148	0,423	0,033	4,208
	p	0,701	0,516	0,857	0,041
64 % та менше	OR	0,206 0,043-0,976	4,846 0,847-27,704	1,82 0,533-6,219	1,714 0,545-5,396
	χ^2	4,577	3,533	0,930	0,860
	p	0,033	0,061	0,335	0,354

Визначення вмісту кателіцидину в сироватці крові пацієнтів із МВ, залежно від результатів посіву мокротиння, показав, що діти із позитивними культурами *St.aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *Str. Pyogenes*, *C. albicans* та *Enterococcus spp.* мали в середньому вищі показники LL-37, порівняно з дітьми, у яких ці

бактерії не висіяні. Достовірно підвищений рівень антимікробного пептиду LL-37 був для *Ps. Aeruginosa*, який склав 28,19±1,41 нг/мл проти 23,04±1,07 нг/мл ($p=0,004$). Однак діти, котрі мали в мокротинні *Str. Viridans*, мали достовірно нижчі показники даного пептиду ($p=0,02$) (табл. 3).



Таблиця 3

Вміст антимікробного пептиду кателіцидину в сироватці крові дітей, хворих на МВ, залежно від результатів посіву мокротиння

Висіаний мікроорганізм	Значення LL-37 нг/мл			
	Бактерія висіяна		Бактерія не висіяна	
	n	M±m	n	M±m
St.aureus	46	26,53±1,29	38	23,17±1,16
Ps. Aeruginosa	32	28,19±1,41*	52	23,04±1,07
Str. Pyogenes	28	26,11±1,72	56	24,46 ±1,03
Str. Viridans	38	22,76±1,36**	46	26,86±1,25
Str. Agalactiae	16	24,79±3,19	68	25,06±0,98
St. pneumoniae	9	27,52±2,59	75	24,71±0,95
C. albicans	47	25,28±1,61	37	24,72±1,41
Enterococcus spp.	35	26,68±1,38	49	23,82±1,15

Примітка: * $p=0,004$ – різниця достовірна відносно показників групи дітей, котрі не мають даної бактерії в мокротинні; ** $p=0,02$ – різниця достовірна відносно показників групи дітей, котрі не мають даної бактерії в мокротинні.

Оцінка взаємозв'язків між рівнем кателіцидину сироватки крові та висіяними бактеріями показала, що низький рівень пептиду асоціювався із зниженням шансу висіву таких бактерій, як *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*, *C. albicans*, *Str. Pyogenes*, *St. pneumoniae* та *Enterococcus spp.* У групі дітей першого квартилю кателіцидину (менше 18,90 нг/мл) достовірно менше траплялася *Ps. aeruginosa*, відношення шансів висіву якої склало (OR=0,280; 95% CI: 0,085–0,920; $\chi^2=4,740$; $p=0,030$).

У групі IV квартилю кателіцидину (більше 31,51 нг/мл) виявлена асоціація із *St. aureus* та *Ps. aeruginosa*. Шанс висіву *St. aureus* зростав в 3 рази (OR=3,000; 95% CI: 1,022–8,802; $\chi^2=4,200$; $p=0,041$, а *Ps. aeruginosa* – в 3,3 рази (OR=3,379; 95% CI: 1,109–8,800; $\chi^2=4,057$; $p=0,044$).

Для *Str. viridans* розподіл ризиків був дещо інший та показав, що діти із низьким рівнем кателіцидину, менше 18,90 нг/мл, більше асоціювались із висівом цієї бактерії, ніж діти II, III та IV квартилів (OR=1,773; 95% CI: 0,682–4,606; $\chi^2=1,396$; $p=0,238$). А от хворі IV квартилю мали достовірно нижчий ризик висіву *Str. viridans* (OR=0,250; 95% CI: 0,075–0,830; $\chi^2=5,600$; $p=0,018$).

Аналіз асоціації між рівнем сироваткового кателіцидину та тяжкістю перебігу МВ показав, що діти із тяжким перебігом захворювання асоціюються із вищими показниками кателіцидину. Так, у дітей IV квартилю (більше 31,51 нг/мл) ризик тяжкого перебігу МВ зростав у 15,7 рази (OR=15,667; 95% CI: 4,074–60,246; $\chi^2=21,599$; $p=0,00000$).

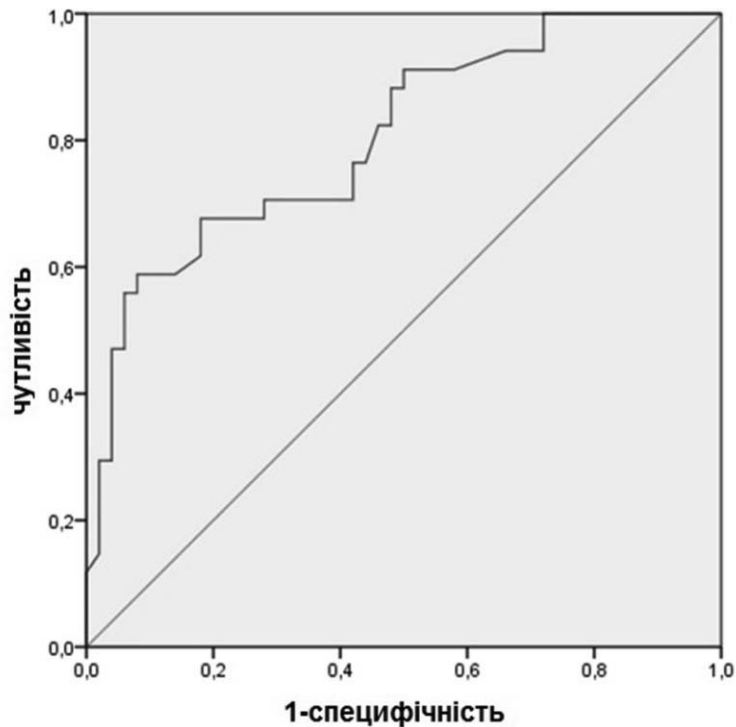


Рис. 1. ROC – крива: Вміст кателіцидину LL-37 у сироватці крові для дітей із тяжким перебігом МВ.

ROC-крива, побудована для перевірки діагностичної значимості методу, показала, що чутливість визначення вмісту кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, для діагностики тяжкого перебігу хвороби становила 67 %, а специфічність склала 82 % (рис. 1). Площина під кривою – 0,804; 95 % CI: 0,709 – 0,899 ($p=0,049$).

Висновки

Хворі на муковісцидоз діти, що мають підвищений рівень антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 у сироватці крові, асоціюються із тяжким перебігом захворювання.

При значеннях LL-37 вище 31,50 нг/мл, ризик зниження ОФВ₁ зростає в 4,3 разу, а при значеннях LL-37 менше 18,90 нг/мл цей ризик значно знижується (OR=0,206; 95% CI: 0,043–0,976; $\chi^2=4,577$; $p=0,033$). У групі пацієнтів із вмістом кателіцидину більше 31,51 нг/мл ризик висіву *Ps. aeruginosa* підвищений у 3,3 разу (OR=3,379; 95% CI: 1,109–8,800; $\chi^2=4,057$; $p=0,044$).

Чутливість визначення вмісту кателіцидину LL-37 у сироватці крові дітей, хворих на МВ, для діагностики тяжкого перебігу хвороби становила 67 %, а специфічність склала 82 %.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chaeuk Chung 1, Prashanta Silwal 2,3, Insoo Kim 2,3, Robert L. Modlin 4,5, Eun-Kyeong Jo (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12
2. A. Schrupf, M. A. J. A. van Sterkenburg, R. M. Verhoosel, S. Zuyderduyn, and P. S. Hiemstra (2012) Interleukin 13 Exposure Enhances Vitamin D-Mediated Expression of the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18/LL-37 in Bronchial Epithelial Cells. December 2012 Volume 80 Number 12 *Infection and Immunity* p. 4485–4494
3. Beaumont PE, McHugh B, Gwyer Findlay E, Mackellar A, Mackenzie KJ, et al. (2014) Cathelicidin Host Defence Peptide Augments Clearance of Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection by Its Influence on Neutrophil Function In Vivo. *PLoS ONE* 9(6): e99029. doi:10.1371/journal.pone.0099029
4. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., ... & Sermet-Gaudelus, I. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, 181, S4-S15.



5. Sanjay H. Chotirmall, Catherine M. Greene, Peter Greally, Gudmundur Bergsson, Emer P. Reeves, Paul McNally (2009) LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline. *J Immunol* 183:543-551doi: 10.4049/jimmunol.0803959
6. Wei Xiao, MD; Yao-Pi Hsu, MS; Akitoshi Ishizaka, MD; Teruo Kirikae, MD, PhD; and Richard B. Moss, MD (2005). Sputum Cathelicidin, Urokinase Plasminogen Activation System Components, and Cytokines Discriminate Cystic Fibrosis, COPD, and Asthma Inflammation. *CHEST / 128/4/ OCTOBER, 2005*

REFERENCES

1. Chaek Chung 1, Prashanta Silwal 2,3, Insoo Kim 2,3, Robert L. Modlin 4,5, Eun-Kyeong Jo (2020) Vitamin D-Cathelicidin Axis: at the Crossroads between Protective Immunity and Pathological Inflammation during Infection. *Immune Netw.* 2020 Apr;20(2):e12
2. A. Schrupf, M. A. J. A. van Sterkenburg, R. M. Verhoosel, S. Zuyderduyn, and P. S. Hiemstra (2012) Interleukin 13 Exposure Enhances Vitamin D-Mediated Expression of the Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide 18/LL-37 in Bronchial Epithelial Cells. December 2012 Volume 80 Number 12 *Infection and Immunity* p. 4485–4494
3. Beaumont PE, McHugh B, Gwyer Findlay E, Mackellar A, Mackenzie KJ, et al. (2014) Cathelicidin Host Defence Peptide Augments Clearance of Pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* Infection by Its Influence on Neutrophil Function In Vivo. *PLoS ONE* 9(6): e99029. doi:10.1371/journal.pone.0099029
4. Farrell, P. M., White, T. B., Ren, C. L., Hempstead, S. E., Accurso, F., Derichs, N., ... & Sermet-Gaudelus, I. (2017). Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of pediatrics*, 181, S4-S15.
5. Sanjay H. Chotirmall, Catherine M. Greene, Peter Greally, Gudmundur Bergsson, Emer P. Reeves, Paul McNally (2009) LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline. *J Immunol* 183:543-551doi: 10.4049/jimmunol.0803959
6. Wei Xiao, MD; Yao-Pi Hsu, MS; Akitoshi Ishizaka, MD; Teruo Kirikae, MD, PhD; and Richard B. Moss, MD (2005). Sputum Cathelicidin, Urokinase Plasminogen Activation System Components, and Cytokines Discriminate Cystic Fibrosis, COPD, and Asthma Inflammation. *CHEST / 128/4/ OCTOBER, 2005*

Отримано 04.06.2020 р.