

© Коллектив авторов, 2020
УДК 616.37-053.2/.5
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15047>
ISSN – 2073-8137

АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Е. К. Жекайте¹, Л. Я. Климов², С. В. Долбня², Е. И. Кондратьева¹,
Н. А. Ильенкова³, В. А. Курьянинова², В. В. Чикунов³, Е. А. Енина²,
В. Д. Шерман¹, Ю. Л. Мельяновская¹, А. А. Дятлова²

¹ Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова,
Москва, Российская Федерация

² Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

³ Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

ACTIVITY OF THE ANTIMICROBIAL PEPTIDE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Zhekaite E. K.¹, Klimov L. Ya.², Dolbnya S. V.², Kondratyeva E. I.¹,
Ilyenkova N. A.³, Kuryaninova V. A.², Chikunov V. V.³, Enina E. A.²,
Sherman V. D.¹, Melyanovskaya Yu. L.¹, Dyatlova A. A.²

¹ Research Center for Medical Genetic, Moscow, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Russian Federation

³ V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Russian Federation

Обследовано 100 пациентов с муковисцидозом в возрасте от 0 до 18 лет и 58 здоровых детей в Москве, Красноярске и Ставрополе. У всех пациентов определяли концентрацию α -1-3-дефензина (HNP1-3), кателицидина (LL-37) и кальцидиола в сыворотке крови. Выявлено значимое ухудшение обеспеченности витамином D по мере взросления детей. Показано, что уровень HNP1-3 выше 4270 пг/мл выявляется достоверно чаще у подростков, и, напротив, в группе пациентов младше 3 лет уровень HNP1-3 менее 2980 пг/мл определяется чаще, чем у старших детей (критерий χ^2 , $p=0,008$). Уровень LL-37 был практически одинаков во всех возрастных группах. Пациенты с муковисцидозом характеризуются достоверно более низкими уровнями кальцидиола сыворотки – 25,1 [16,6–38,6] нг/мл, чем здоровые дети 31,7 [23,3–42,7] нг/мл ($p=0,003$). При этом уровень HNP1-3 ниже 2980 пг/мл значимо чаще выявлялся среди здоровых детей – 28 (48,3 %), чем у пациентов с МВ – 26 (26,0 %; $p=0,017$). Обнаружена слабая связь между уровнем витамина D и LL-37 – $r=0,278$, $p=0,001$. Для пациентов с МВ характерно увеличение LL-37 при хроническом инфицировании *Ps. aeruginosa*, для HNP1-3 такой зависимости не получено.

Ключевые слова: муковисцидоз, антимикробные пептиды, кателицидин, α -1-3-дефензины, *Ps. aeruginosa*, функция легких, витамин D

100 patients with cystic fibrosis aged 0 to 18 years and 58 healthy children were examined in Moscow, Krasnoyarsk and Stavropol. The concentration of α -1-3-defensin (HNP1-3), cathelicidin (LL-37), and caldiol in the blood serum was determined in all patients. A significant deterioration in the availability of vitamin D was revealed as children grow. It was shown that the level of HNP1-3 above 4270 pg/ml is detected significantly more often in adolescents and, conversely, in the group of patients younger than 3 years, the level of HNP1-3 less than 2980 pg/ml is determined more often than in older children (χ^2 test, $p=0.008$). The activity of LL-37 is almost the same in all age groups. Patients with cystic fibrosis are characterized by significantly lower serum caldiol levels – 25.1 [16.6–38.6] ng/ml than healthy children 31.7 [23.3–42.7] ng/ml ($p=0.003$). Moreover, the level of HNP1-3 below 2980 pg/ml was significantly more often detected among healthy children – 28 (48.3 %) than in patients with CF – 26 (26.0 %; $p=0.017$). A weak relationship was revealed between the level of vitamin D and LL-37 – $r=0.278$, $p=0.001$. Patients with CF are characterized by an increase in LL-37 in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, for HNP1-3 such a relationship is not obtained.

Keywords: cystic fibrosis, antimicrobial peptides, cathelicidin, α -1-3-defensins, *Pseudomonas aeruginosa*, lung function, vitamin D

Для цитирования: Жекайте Е. К., Климов Л. Я., Долбня С. В., Кондратьева Е. И., Ильенкова Н. А., Курьянинова В. А., Чикунов В. В., Енина Е. А., Шерман В. Д., Мельяновская Ю. Л., Дятлова А. А. АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(2):195-200. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15047>

For citation: Zhekaite E. K., Klimov L. Ya., Dolbnya S. V., Kondratyeva E. I., Ilyenkova N. A., Kuryaninova V. A., Chikunov V. V., Enina E. A., Sherman V. D., Melyanovskaya Yu. L., Dyatlova A. A. ACTIVITY OF THE ANTIMICROBIAL PEPTIDE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(2):195-200. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15047> (In Russ.)

АМП – антимикробные пептиды	при муковисцидозе, а также название гена, кодирующего этот белок
ЖЕЛ – жизненная емкость легких	HD5 и HD6 – α -дефензины 5-6
ИЛ – интерлейкин	HNP1-3 – α -дефензины 1-3
ИМТ – индекс массы тела	LL-37 – кателицидин
МВ – муковисцидоз	NF- κ B – ядерный фактор «каппа-би»
ОФВ ₁ – объем форсированного выдоха 1	TGF- β – трансформирующий ростовой фактор β
ФВД – функция внешнего дыхания	25(OH)D – кальцидиол
ФНО- α – фактор некроза опухолей α	
CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator – белок регулятор трансмембранной проводимости	

Муковисцидоз (МВ) – орфанное заболевание с высокой медико-социальной значимостью в связи с необходимостью постоянного диспансерного наблюдения, трудностями проведения пожизненной терапии, с ранней инвалидизацией и низкой продолжительностью жизни [1, 2].

Патогенез поражения легких при МВ развивается в виде порочного круга «обструкция – инфекция – воспаление». Высокая концентрация хлоридов в лёгочной жидкости инактивирует естественные антимикробные вещества: β -дефензины 1 и 2, лизоцим, лактоферрин, секреторный лейкопротеиназный ингибитор, секреторную фосфолипазу А2, кателицидин LL-37. Повышение разности потенциалов между наружной и внутренней сторонами цитоплазматической мембраны снижает защитную функцию эпителиальных клеток. Эпителий дыхательных путей при МВ не способен продуцировать достаточное количество оксида азота для эффективного NO-опосредованного киллинга. Таким образом, бронхолёгочный тракт при МВ представляет собой уникальную среду для комфортного существования микроорганизмов [3–5].

По мере взросления у больных МВ формируются постоянные очаги хронической бронхолегочной инфекции [6–8]. В условиях полирезистентности возбудителей к антибиотикам перспективным является изучение антимикробных пептидов (АМП), как звена врождённого иммунитета. Эти молекулы способны к непосредственному киллингу микроорганизмов, а также модулируют иммунный ответ. Они могут усиливать хемотаксис фагоцитов и опсонизацию бактерий, стимулируют синтез провоспалительных цитокинов (TGF- β , ИЛ-10), обладают антипротеазной и антиэндотоксиновой активностью, стимулируют ангиогенез. Выявлено, что уменьшение уровня АМП приводит к развитию инфекционных осложнений [9, 10].

Ведущими семействами эндогенных АМП у человека являются: дефензины, кателицидины и гистатины. Согласно международной базе данных (APD: the Antimicrobial Peptide Database) существует более 2600 различных наименований АМП [10].

Дефензины – это катионные белки трех семейств – α , β и θ -дефензинов. Среди шести α -дефензинов четыре являются нейтрофильными (human neutrophils peptides 1–4), они принимают участие в кислороднезависимом уничтожении фагоцитированных микроорганизмов, α -дефензины 5 и 6 (HD5 и HD6) вырабатываются в клетках дыхательных путей, урогенитального тракта, в поджелудочной железе и клетках Паннета. Синтез HD5 увеличивается при наличии воспалительного процесса любой этиологии, секреция HD6 возрастает исключительно при инфекции [10–13].

Кателицидины синтезируются нейтрофилами. Единственным представителем семейства кателицидинов в организме человека является лейцин-лейцин-37 (LL-37). Его синтез зависит от обеспеченности витамином D, поскольку кальцитриол стимулирует транскрипцию катионного антимикробного белка человека, Toll-подобных рецепторов и CD14 [14, 15].

Цель работы – исследование у детей с МВ уровня эндогенных АМП (α -дефензинов и кателицидина), их влияния на развитие хронической бронхолегочной инфекции и функцию лёгких, а также зависимость от обеспеченности пациентов витамином D.

Материал и методы. В ходе работы с января по март 2018 года нами были обследованы 100 пациентов с муковисцидозом и 58 здоровых детей, наблюдающихся в трёх исследовательских центрах: в Москве – 73 (46,2 %) (51 – МВ, 22 – здоровые), в Красноярске – 45 (28,5 %) (29 – МВ, 16 – здоровые) и в Ставрополе 40 (25,3 %) детей (20 – МВ, 20 – здоровые). В исследование включены дети от 0 до 18 лет, которые были разделены на подгруппы: до 3 лет, с 3 до 12 лет и с 12 до 18 лет соответственно.

Диагноз «муковисцидоз» устанавливался по критериям, изложенным в Национальном консенсусе «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [16]. Все пациенты входят во всероссийский регистр больных с муковисцидозом. В сравниваемых регионах РФ больные, включенные в исследование, не имели значимых отличий по возрасту, полу и тяжести течения заболевания.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов включала оценку функции внешнего дыхания, изучение микробиоты респираторного тракта, определение нутритивного статуса. Состояние функции легких у больных муковисцидозом анализировалось по данным ФЖЕЛ и ОФВ₁. Спирометрия выполнена по критериям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества в группе детей, способных сделать дыхательный маневр [17, 18]. Больные подразделялись на подгруппы в зависимости от уровня ФЖЕЛ и ОФВ₁: с нормальными показателями функции внешнего дыхания – процент от должного больше или равно 80 % и низкими – процент от должного менее 80 %. Деление на группы по микробиологическому диагнозу проводили с учетом изменений микрофлоры респираторного тракта в течение года. Выделялась группа с хроническим носительством патогенной флоры.

Уровень физического развития больных МВ оценивался с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Quetelet (масса (кг)/рост (м)²) [19]. При анализе использовали систему отклонений Z-score.

Всем пациентам определяли концентрацию анти-микробных пептидов (HNP1-3 и LL-37) в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью наборов Hycult biotech. Общепринятых референтных значений содержания в крови HNP1-3 и LL-37 не существует. Статистически обосновано по содержанию HNP1-3 наши пациенты были разделены на группы – менее 2980 пг/мл, от 2980 до 4270 и более 4270 пг/мл. По уровню LL-37 деление на подгруппы было представлено как менее 35,8 нг/мл, 35,9–50,3 нг/мл, более 50,4 нг/мл соответственно.

Обеспеченность детей витамином D оценивалась по концентрации 25(OH)D сыворотки. Определение уровня кальцидиола выполнено методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Euroimmune AG (Германия) и планшетного спектрофлуориметра EnSpire (PerK iN Elmer, Финляндия) на базе ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (г. Москва). Трактовку результатов обеспеченности витамином D осуществляли согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов. Дефицит верифицировался при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл; недостаточность – 21–29 нг/мл; нормальное содержание – 30–100 нг/мл [20].

Добровольное информированное согласие было получено от родителей каждого ребёнка. Протокол исследования одобрен комиссией этического комитета ФГБНУ «МГНЦ», протокол «Алгоритм диагностики и коррекции дефицита витамина D у детей РФ» № 9 от 8 декабря 2017 года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 24. Для вы-

яснения типа распределения данных использовали критерий Шапиро – Уилка. Описание исходной выборки при нормальном распределении проводилось с использованием среднего арифметического (M) и ошибки среднего (m). Интерпретация результатов, не имеющих нормального распределения, проводилась с применением медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3 [Q25–Q75]. Применяли критерии параметрической и непараметрической статистики соответственно (указаны в тексте). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обследованных детей младше 3 лет было 33 (20,9 %), от 3 до 12 лет – 91 (57,6 %), старше 12 лет – 34 (21,5 %). У всех детей с возрастом уровень обеспеченности витамином D снижается: у здоровых он становится ниже с 39,2 [28,0–53,8] нг/мл в раннем детстве до 23,8 [19,1–31,7] нг/мл у подростков (критерий Манна – Уитни, $p < 0,001$), а у пациентов с МВ – с 36,1 [22,0–45,3] нг/мл в раннем возрасте до 19,6 [9,4–25,2] нг/мл у школьников старше 12 лет (критерий Манна – Уитни, $p < 0,001$). Возрастные закономерности обеспеченности витамином D детей схожи с работами, проведенными в Российской Федерации ранее [21].

На рисунке представлен сравнительный анализ уровня α -дефензинов и кателицидина у детей разных возрастных групп. Показано, что уровень HNP1-3 выше 4270 пг/мл выявляется достоверно чаще у подростков, и, напротив, в группе пациентов младше 3 лет уровень HNP1-3 менее 2980 пг/мл определяется чаще, чем у старших детей (критерий χ^2 , $p = 0,008$). Активность LL-37 практически одинакова во всех возрастных группах.

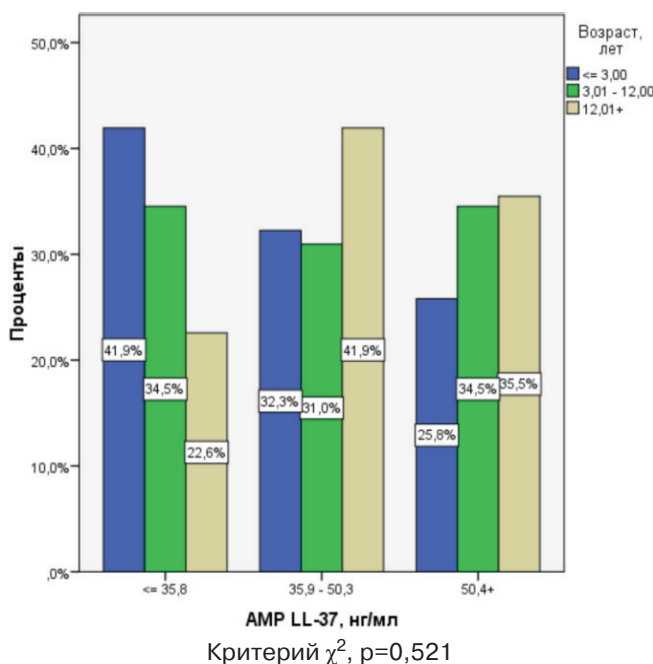
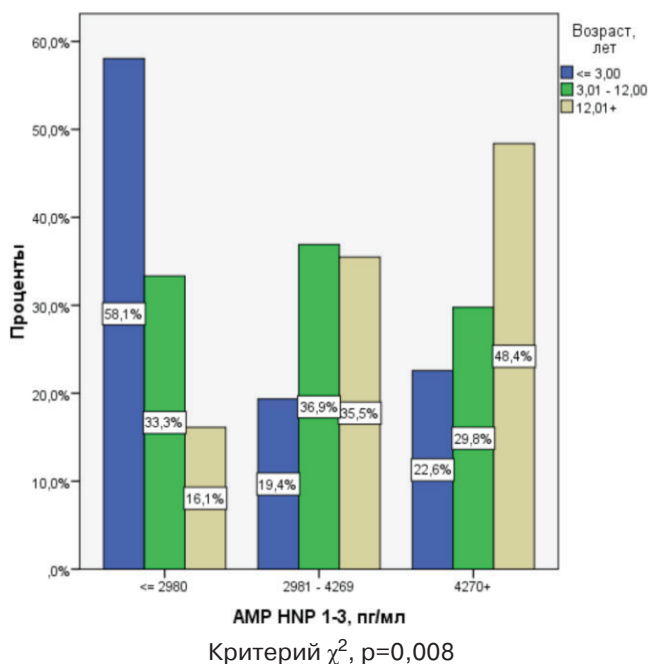


Рис. Сравнительный анализ уровня HNP1-3 и LL-37 у пациентов в различные возрастные периоды

Пациенты с МВ, которые в силу разнообразных патогенетических механизмов имеют большие шансы на формирование гиповитаминоза D, в нашей работе также характеризуются достоверно более низкими уровнями 25(OH)D, чем здоровые дети. Уровень 25(OH)D у больных с МВ – 25,1 [16,6–38,6] нг/мл, в группе контроля – 31,7 [23,3–42,7] нг/мл (критерий Манна – Уитни, $p = 0,003$). Наблюдается тенденция к

более высокому уровню HNP1-3 среди пациентов с МВ – 3712,5 [2955,5–5880,3] пг/мл, по сравнению с контрольной группой – 2963,0 [1649,6–15338,4] пг/мл (критерий Манна – Уитни, $p = 0,1$). При этом среди пациентов с различным уровнем HNP1-3 статистически значимо чаще уровень ниже 2980 пг/мл выявлялся среди здоровых детей, а уровень более 2981 пг/мл – у пациентов с МВ (критерий χ^2 , $p = 0,017$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с различным уровнем α -дефензинов и кателицидина в группах больных муковисцидозом и здоровых детей

Уровень АМП		Группа		Всего
		муковисцидоз	здоровые	
HNP 1-3, пг/мл	менее 2980	n 26	28	54
		% 26,0 %	48,3 %*	34,2 %
	2981–4269	n 37	15	52
		% 37,0 %*	25,9 %	32,9 %
	более 4270	n 37	15	52
	% 37,0 %*	25,9 %	32,9 %	
Всего		n 100	58	158
		% 100,0 %	100,0 %	100,0 %
LL-37, нг/мл	<= 35,8	n 30	23	53
		% 30,0 %	39,7 %	33,5 %
	35,9–50,3	n 31	22	53
		% 31,0 %	37,9 %	33,5 %
	50,4+	n 39	13	52
		% 39,0 %**	22,4 %	32,9 %
Всего		n 100	58	158
		% 100,0 %	100,0 %	100,0 %

Примечание: * – асимптотическая значимость (2-сторонняя), $p=0,017$; ** – асимптотическая значимость (2-сторонняя), $p=0,052$.

С учётом литературных данных полученные результаты выглядят вполне логичными. Высокий уровень провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов в дыхательных путях при МВ способствует гибели активированных нейтрофилов, освобождению ДНК и волокнистого актина, что увеличивает вязкость мокроты и снижает антибактериальную активность АМП. Таким образом, обнаруженное повышение уровня HNP1-3 выступает компенсаторной реакцией, направленной на преодоление контаминации патогена [14, 22].

Однако HNP1-3 в высокой концентрации способствуют дегрануляции тучных клеток, повышают проницаемость микроциркуляторного русла, индуцируют высвобождение эпителиального нейтрофил-активирующего пептида-78 и ИЛ-8 из клеток респираторного тракта, что приводит к дополнительной миграции полиморфноядерных лейкоцитов в очаг воспаления, что, в свою очередь, способствует формированию ещё большего повреждения базальной мембраны альвеол, эндотелиоцитов [9, 12, 13, 22]. В этих условиях направленной на преодоление контаминации патогена адаптивная реакция приобретает характер патологической и выступает дополнительным фактором поражения лёгочной паренхимы.

Уровень LL-37 практически не отличался у больных и здоровых детей 44,2 [32,9–57,9] нг/мл и 43,3 [35,9–57,7] нг/мл соответственно. Сравнительный анализ распределения пациентов в группах с различным уровнем АМП (LL-37) выявил тенденцию к более частой встречаемости уровня более 50,4 нг/мл среди больных МВ (критерий χ^2 , $p=0,052$) (табл. 2).

Увеличивается количество работ, доказывающих роль витамина D в продукции АМП. Показано, что синтез LL-37 зависит от уровня витамина D [14], но в отношении всего семейства дефензинов такого однозначного мнения нет. Большинство исследователей указывают, что оптимальная обеспеченность организма витамином D в большей степени сказывается на продукции β -дефензинов, хотя J. J. Schneider

с соавт. демонстрируют влияние холекальциферола и на продукцию α -дефензинов [12].

Таблица 2

Количество пациентов с муковисцидозом, имеющих различный уровень антимикробных пептидов, в зависимости от функции легких

Уровень АМП		ОФВ ₁		ЖЕЛ		Всего
		менее 80,0 % от должного	более 80 % от должного	менее 80,0 % от должного	более 80 % от должного	
HNP 1-3, пг/мл	менее 2980	n 3	5	2	6	8
		% 18,8 %	16,7 %	18,2 %	17,1 %	17,4 %
	2981–4269	n 5	13	5	13	18
		% 31,3 %	43,4 %	45,5 %	37,1 %	39,1 %
	более 4270	n 8	12	4	16	20
	% 50,0 %	40,0 %	36,4 %	45,7 %	43,5 %	
Всего		n 16	30	11	35	46
		% 100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
LL-37, нг/мл	менее 35,8	n 1	8	2	7	9
		% 6,3 %	26,7 %	18,2 %	20,0 %	19,6 %
	35,9–50,3	n 3	8	1	10	11
		% 18,8 %	26,7 %	9,1 %	28,6 %	23,9 %
	более 50,4	n 12	14	8	18	26
	% 75,0 %	46,7 %	72,7 %	51,4 %	56,5 %	
Всего		n 16	30	11	35	46
		% 100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

В нашей работе получена слабая связь между уровнем витамина D и LL-37 – корреляция Спирмена $r=0,278$, $p=0,001$. Корреляционная зависимость между уровнем 25(OH)D и α -дефензинов отсутствует ($r=-0,131$, $p=0,125$).

Нутритивный статус пациентов с МВ, к сожалению, достигает целевых значений не у всех детей: Z-score индекса массы тела менее -2Δ выявлен у 9 (9,0 %) больных, в диапазоне от $-1,9\Delta$ до $1,0\Delta$ – у 77 (77,0 %), и более $+1,1\Delta$ – у 14 (14,0 %) пациентов.

Уровень HNP1-3 менее 2980 пг/мл зафиксирован у 1 (11,1 %) ребенка с Z-score ИМТ ниже -2Δ , у 20 (26,0 %) больных при Z-score ИМТ от $-1,9\Delta$ до $1,0\Delta$ и у 5 (35,7 %) пациентов с Z-score ИМТ более $1,1\Delta$. Содержание HNP1-3 в диапазоне 2980–4269 пг/мл выявлено у 2 (22,2 %), 32 (41,6 %) и 3 (21,4 %) пациентов, а уровень более 4270 пг/мл обнаружен у 6 (66,7 %), 25 (32,5 %) и 6 (42,9 %) детей соответственно. Таким образом, наблюдается тенденция к более высоким значениям HNP1-3 у пациентов с Z-score ниже -2Δ (критерий χ^2 Пирсона $p=0,210$).

Сходная картина выявлена при анализе уровня кателицидина у больных муковисцидозом с различным уровнем физического развития. Активность LL-37 менее 35,8 нг/мл наблюдалась у 1 (11,1 %) ребенка с Z-score ИМТ ниже -2Δ , у 22 (28,6 %) детей при Z-score ИМТ от $-1,9\Delta$ до $1,1\Delta$ и у 7 (50,0 %) больных с отклонением индекса массы тела $+1,1\Delta$. Уровень от 35,9 до 50,3 нг/мл выявлен у 3 (33,3 %), 24 (31,2 %) и 4 (28,6 %) пациентов, а уровень выше 4270 пг/мл определялся у 5 (55,6 %), 31 (40,3 %) и 3 (21,4 %) детей соответственно. Тенденция к большей частоте

выявления LL-37 выше 50,4 нг/мл среди больных с дефицитом ИМТ -2Δ относительно группы пациентов при Z-score ИМТ более 1,1 Δ не является статистически значимой из-за малой численности групп (критерий χ^2 Пирсона $p=0,310$).

ОФВ₁ у пациентов московского региона составлял 91,4 \pm 22,2 % от должного, в Красноярском крае – 86,3 \pm 13,8 %, в Ставропольском крае – 83,5 \pm 25,1 %, ЖЕЛ определялась как 95,8 \pm 19,4 %, 94,8 \pm 16,0 % и 83,5 \pm 23,0 % от должного соответственно ($p>0,05$).

При исследовании уровня АМП в зависимости от функции лёгких установлено, что между уровнем HNP 1-3 и параметрами ОФВ₁ и ЖЕЛ связи нет. Наблюдается лишь тенденция к большему числу пациентов с уровнем LL-37 более 50,4 нг/мл среди больных с ОФВ₁ менее 80 % от должного ($p>0,05$) (табл. 2).

Хроническая бронхолегочная инфекция – основной фактор, определяющий тяжесть клинического течения и прогноз МВ. При изучении микрофлоры респираторного тракта в различных возрастных группах больных с МВ установлено, что золотистый стафилококк доминирует в дыхательных путях в первые годы жизни, а затем ведущим возбудителем становится синегнойная палочка [2, 6, 7].

Микрофлора респираторного тракта у обследованных больных в 79,7 % случаев была представлена хронической инфекцией *S. aureus*, у 16,9 % наблюдался интермиттирующий высев *Ps. aeruginosa* и у 23,9 % – хроническое инфицирование *Ps. aeruginosa*, что в целом согласуется с данными национального регистра больных МВ [16].

Уровень кателицидина LL-37 у пациентов с МВ при инфицировании *Ps. aeruginosa* составлял 52,3 [38,7–61,9] нг/мл, тогда как в отсутствии синегнойной палочки он был равен 41,2 [31,1–52,7] нг/мл. Таким образом, для пациентов с МВ характерно увеличение

LL-37 при инфицировании *Ps. aeruginosa* (критерий χ^2 , $p=0,05$). Согласно данным Q. Dai с соавт., а также Г. А. Леженко с соавт., у больных (в том числе муковисцидозом) с хроническим высевом *Ps. aeruginosa* наблюдается более высокий уровень α -дефензинов [22, 23], чем среди неинфицированных пациентов. В нашем исследовании для HNP1-3 такой зависимости выявлено не было, что может объясняться тем, что HNP1-3 являются не только важным биомаркером инфекции, но и эффектором, способствующим воспалению в легких, и должны учитываться не только сам факт инфицированности *Ps. aeruginosa*, но и активность инфекционного процесса.

Заключение. Выявлена тенденция к увеличению уровня АМП HNP1-3 и LL-37 у детей с МВ с возрастом и стажем заболевания. Показано, что уровень HNP1-3 достоверно выше у больных МВ по сравнению со здоровыми. Содержание в крови LL-37 коррелирует с обеспеченностью детей витамином D. Уровень HNP1-3 и LL-37 несколько выше у пациентов с МВ при Z-score индекса массы тела менее -2Δ .

Наблюдается тенденция к большему числу больных с высоким содержанием LL-37 среди пациентов с ОФВ₁ менее 80 % от должного. Для пациентов с МВ характерно увеличение LL-37 при хроническом инфицировании *Ps. aeruginosa*, для HNP1-3 такой зависимости не получено.

Работа выполнена в рамках государственного заказа ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова» и является фрагментом выполнения гранта РФФИ – 18-015-00482 «Изучение влияния генетических и экологических факторов на развитие дефицита витамина D у здоровых детей и детей с муковисцидозом в возрастном аспекте».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю. Муковисцидоз. М.: ИД «Медпрактика-М», 2014. [Kapranov N. I., Kashirskaia N. Yu. Cystic fibrosis. M.: «Medpraktika-M», 2014. (In Russ.)].
- Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» (Координаторы: Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю.). *Медицинская генетика*. 2016;11:108-109. [National consensus «Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy» (Coordinators: Kapranov N., Kondratieva E., Kashirskaia N.). *Medical Genetics*. 2016;11:108-109. (In Russ.)].
- Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Шерман В. Д., Воронкова А. Ю., Шабалова Л. А. [и др.]. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы: методические рекомендации. Москва, 2011. [Kapranov N. I., Kashirskaia N. Yu., Sherman V. D., Voronkova A. Yu., Shabalova L. A. [et al.]. Cystic fibrosis: current advances and current problems: guidelines. Moscow, 2011. (In Russ.)].
- Döring G., Hoiby N. Consensus Study Group. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004;3(2):67-91. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.03.008>
- Кондратьева Е. И., Янкина Г. Н., Тарасенко Н. В., Лoshkova E. V. Роль цитокинов семейства интерлейкина 1 в формировании муковисцидоза и его осложнений. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011;6(129):77-82 [Kondratyeva E. I., Yankina G. N., Tarasenko N. V., Loshkova E. V. The role of cytokines interleukin-1 family in formation cystic fibrosis and its complications. *Kubansky nauchny meditsinsky vestnik*. – *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011;6(129):77-82. (In Russ.)].
- Шагинян И. А., Капранов Н. И., Чернуха М. Ю., Алексеева Г. В., Семькин С. Ю. [и др.]. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010;1:15-20.

- [Shaginyan I. A., Kapranov N. I., Chernukha M. Yu., Alekseeva G. V., Semykin S. Yu. [et al.]. Microbial landscape of the lower respiratory tract in various age groups of children with cystic fibrosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. – *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2010;1:15-20. (In Russ.)].
- Hauser A. R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S. A. Microbes and outcomes in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011;24:1-70. <https://doi.org/10.1128/CMR.00036-10>
- Smyth A. R., Bell S. C., Bojcin S., Bryon M., Duff A. [et al.]. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014;13(Suppl. 1):23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
- Кокряков В. Н., Ковальчук Л. В., Алешина Г. М., Шамова О. В. Катионные противомикробные пептиды как молекулярные факторы иммунитета. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006;2:98-105 [Kokryakov V. N., Kovalchuk L. V., Aleshina G. M., Shamova O. V. Cationic antimicrobial peptides as molecular immunity factors: multi-functionality. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. – *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2006;2:98-105. (In Russ.)].
- Nakatsuji T., Gallo R. L. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J. Invest. Dermatol.* 2012;132(3Pt2):887-895. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.387>
- Будихина А. С., Пинегин Б. В. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008;2:31-40. [Budikhina A. S., Pinegin B. V. Defensins – multifunctional cations peptides of human. *Immunopathology, allergology, infektologiya*. – *Immunopathology, Allergology, Infektology*. 2008;2:31-40. (In Russ.)].
- Schneider J. J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H. C. Human defensins. *J. Mol. Med. (Berl)*. 2005;83(8):587-595. <https://doi.org/10.1007/s00109-005-0657-1>
- van Wetering S., Manesse-Lazeroms S. P., van Sterkenburg M. A., Hiemstra P. S. Neutrophil defensins stimulate

- the release of cytokines by airway epithelial cells: modulation by dexamethasone. *Inflamm. Res.* 2002;51(1):8-15. <https://doi.org/10.1007/pl00000282>
14. Weiner D. J., Bucki R., Janmey P. A. The Antimicrobial Activity of the Cathelicidin LL37 Is Inhibited by F-actin Bundles and Restored by Gelsolin. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003;28(6):738-745. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0191OC>
 15. Беляева И. В., Николаев А. В., Чурилов Л. П., Яблонский П. К. Кателицидины, витамин D и туберкулез. *Вестник Санкт-Петербургского университета.* 2013;3:3-18. [Belyaeva I. V., Nikolaev A. V., Churilov L. P., Yablonskij P. K. Katelitsidins, vitamin D and tuberculosis. *Vestnik Sankt-Petersburgskogo universiteta. – Bulletin of St. Petersburg University.* 2013;3:3-18. (In Russ.)].
 16. Шагинян И. А., Чернуха М. Ю., Капранов Н. И., Кондратьева Е. И., Каширская Н. Ю. [и др.]. Консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». *Педиатр.* 2016;8(1):80-96. [Shaginyan I. A., Chernukha M. Yu., Kapranov N. I., Kondratyeva E. I., Kashirskaya N. Yu. [et al.]. Consensus «Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment». *Pediatr. – Pediatric (St. Petersburg).* 2016;8(1):80-96. (In Russ.)].
 17. Miller M. R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R. [et al.]. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005;26:319-338. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00034805>
 18. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R. O., Burgos F. [et al.]. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005;26:511-522. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>
 19. Оценка физического развития по программам ВОЗ: WHO Anthro <http://www.who.int/childgrowth/software/en/> (для детей до 5 лет) и WHO Anthroplus <http://www.who.int/growthref/tools/en/> (для детей старше 5 лет).
 20. Hall W. B., Sparks A. A., Aris R. M. Vitamin D Deficiency in Cystic Fibrosis. *Int. J. Endocrinol.* 2010:218691. <https://doi.org/10.1155/2010/218691>
 21. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России [и др.]. М.: ПедиатрЪ, 2018. [National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Union of Pediatricians of Russia [et al.]. M.: Pediatr, 2018. (In Russ.)].
 22. Lezhenko G. O., Abaturov O. Ye., Pashkova O. Ye., Pantyushenko L. I. Pathogenetic significance of antimicrobial peptides in the implementation of antibacterial protection in children with cystic fibrosis. *Child health.* 2013;3(46):44-49.
 23. Dai Q., Morita Y., Huang Y., Liaw P. C., Wu J. [et al.]. Modulation of Human Neutrophil Peptides on P. aeruginosa Killing, Epithelial Cell Inflammation and Mesenchymal Stromal Cell Secretome Profiles. *J. Inflamm. Res.* 2019;12:335-343. <https://doi.org/10.2147/JIR.S219276>

Сведения об авторах:

Жекайте Елена Кястутисовна, врач-педиатр отделения муковисцидоза МОКДЦД, научный сотрудник НКО муковисцидоза; тел.: 84951110303; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5013-3360

Климов Леонид Яковлевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: klimov_leo@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7248-1614

Долбня Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2056-153X

Кондратьева Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-консультативного отдела муковисцидоза; тел.: 84951110303; e-mail: elenafpk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6395-0407

Ильenkova Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней с курсом ПО; тел.: 83912640961; e-mail: ilenkova1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8058-7806

Курьянинова Виктория Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней; тел.: (8652)352339; e-mail: vichkak@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0731-7153

Чикунев Владимир Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом ПО; тел.: 83912640961; e-mail: doctorvov@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6011-2360

Енина Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии; тел.: (8652)352339; e-mail: enina_ea@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-5306-8223

Шерман Виктория Давидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза; тел.: 84955873366; e-mail: tovika@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2206-1528

Мельяновская Юлия Леонидовна, научный сотрудник; тел.: 89169244225; e-mail: melcat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8814-5532

Дятлова Анна Александровна, студентка; тел.: (8652)352339; e-mail: anndiatlova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6983-0967