

Концентрация фекального β -дефензина-2 у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника?

А.Т. Камилова¹, Д.И. Ахмедова^{1,2}, З.Е. Умарназарова¹, Д.А. Абдуллаева¹, С.И. Геллер¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан;

²Ташкентский медицинский педиатрический институт, Ташкент, Узбекистан

Concentration of fecal β -defensin-2 in children with cystic fibrosis: how the inneral intestinal immune response?

A.T. Kamilova¹, D.I. Akhmedova^{1,2}, Z.E. Umarnazarova¹, D.A. Abdullaeva¹, S.I. Geller¹

¹Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Pediatrics, Tashkent, Uzbekistan;

²Tashkent Medical Pediatric Institute, Tashkent, Uzbekistan

Муковисцидоз — заболевание, вызванное мутациями в гене, который кодирует белок — регулятор трансмембранной проводимости (CFTR), находящийся в апикальной мембране эпителиальных клеток дыхательных путей, кишечника и поджелудочной железы. Дефензины служат важными компонентами врожденной иммунной системы человека, играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты макроорганизма от инфекции, обладают высокой антимикробной, противовирусной, цитотоксической активностью.

Цель исследования. Определить значения фекального β -дефензина-2 у детей с муковисцидозом и выявить зависимость его уровня от внешнесекреторной функции поджелудочной железы и тяжести состояния пациентов.

Характеристика детей и методы исследования. Обследованы 57 детей, больных муковисцидозом, средний возраст составил $20,93 \pm 2,9$ мес. Диагноз муковисцидоз устанавливали на основании увеличения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота по Куку (>60 мэкв/л). Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы определяли активность фекальной эластазы. Оценка уровня фекальных β -дефензина-2 и кальпротектина проводилась с помощью количественного иммуноферментного анализа.

Результаты. Уровни фекального β -дефензина-2 были повышены ($108,2 \pm 11,3$ нг/мл) у всех обследуемых детей. Не было выявлено корреляции между уровнем фекального β -дефензина-2 и фекальной эластазы. Уровень фекального кальпротектина в группе детей с муковисцидозом был значительно выше, чем в контрольной. Выявлена достоверная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и фекального β -дефензина-2 ($r=0,57$; $p<0,05$), однако между уровнями фекального β -дефензина-2 и фекальной эластазы корреляций не установлено. В группе детей с тяжелым течением заболевания достоверно чаще отмечалось повышение уровня фекального β -дефензина-2, фекального кальпротектина.

Заключение. У детей с муковисцидозом выявлено достоверное повышение концентрации β -дефензина-2 по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию системы врожденной иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Прослежена зависимость между высокими уровнями фекального β -дефензина-2 и тяжестью течения заболевания. Уровни фекального β -дефензина-2 прямо коррелировали с концентрацией фекального кальпротектина и не отмечено корреляции между степенью выраженности панкреатической недостаточности и концентрацией фекального β -дефензина-2.

Ключевые слова: дети, муковисцидоз, фекальный β -дефензин-2, фекальный кальпротектин, фекальная эластаза.

Для цитирования: Камилова А.Т., Ахмедова Д.И., Умарназарова З.Е., Абдуллаева Д.А., Геллер С.И. Концентрация фекального β -дефензина-2 у детей с муковисцидозом: как реагирует врожденный иммунный ответ кишечника? Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 71–76. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-71-76

Муковисцидоз — заболевание, вызванное мутациями в гене, который кодирует белок-регулятор трансмембранной проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator — CFTR) [1]. CFTR находится в апикальной мембране эпителиальных клеток разных органов, включая дыхательные пути, кишечник и поджелудочную железу. Дисфунк-

ция CFTR приводит к выделению густого вязкого секрета в различных пораженных заболеванием органах [2]. Воспаление дыхательных путей — наиболее частый признак поражения легких при муковисцидозе и остается основной причиной тяжелого течения и смертности при этом заболевании. Изменения в микробиоме легких у больных муковисцидозом

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Камилова Алтиной Турсуновна — д.м.н., проф., рук. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0003-1695-0978
e-mail: okamilova@mail.ru

Ахмедова Дилором Ильхамовна — д.м.н., проф., дир. Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, зав. кафедрой Госпитальной педиатрии №2 Ташкентского медицинского педиатрического института, ORCID: 0000-0001-8962-8176

Умарназарова Зулхумор Ерназаровна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела га-

строэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0002-3447-7793

Абдуллаева Дильрабо Абдуазизовна — к.м.н., ст. науч. сотр. гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0003-4202-3203

Геллер Светлана Игоревна — мл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии и нутрициологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии, ORCID: 0000-0002-1210-6633
100179 Ташкент, ул. Чимбай 2, проезд Талант, д. 3

Cystic fibrosis is a disease caused by mutations in a gene encoding CFTR-protein (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), located in the apical membrane of epithelial cells of the respiratory tract, intestines and pancreas. Defensins serve as important components of the innate human immune system, they play a key role in providing the first line of defense of a macroorganism against infection; they have high antimicrobial, antiviral, cytotoxic activity.

Objective. To determine the values of fecal β -defensin-2 in children with cystic fibrosis and to reveal the dependence of its level on the exocrine function of the pancreas and the severity of the patient's condition.

Characteristics of children and research methods. The study included 57 children with cystic fibrosis, the average age was 20.93 ± 2.9 months. Cystic fibrosis was diagnosed on the basis of an increase in immunoreactive trypsin, sweat chlorides by Cook's method (>60 meq / l). To assess the exocrine function of the pancreas the scientists determined the activity of fecal elastase. They evaluated the levels of fecal β -defensin-2 and calprotectin using a quantitative enzyme immunoassay.

Results. The levels of fecal β -defensin-2 were increased (108.2 ± 11.3 ng / ml) in all children under examination. The researchers found no correlation between the levels of fecal β -defensin-2 and fecal elastase. The level of fecal calprotectin was significantly higher in the group of children with cystic fibrosis as compared to the control group. There was a significant correlation between the levels of fecal calprotectin and fecal β -defensin-2 ($r=0.57$; $p < 0.05$), however, no correlations were found between the levels of fecal β -defensin-2 and fecal elastase. The group of children with a severe course of the disease demonstrated an increase in the level of fecal β -defensin-2, fecal calprotectin significantly more frequent.

Conclusion. Children with cystic fibrosis demonstrated a significant increase in the concentration of β -defensin-2 as compared to the control group, which confirms the activation of the innate immune system of the intestinal mucosa. The researchers traced the relationship between high levels of fecal β -defensin-2 and the severity of the disease. The levels of fecal β -defensin-2 directly correlated with the concentration of fecal calprotectin and there was no correlation between the severity of pancreatic insufficiency and the concentration of fecal β -defensin-2.

Key words: children, cystic fibrosis, fecal β -defensin-2, fecal calprotectin, fecal elastase

For citation: Kamilova A.T., Akhmedova D.I., Umarnazarova Z.E., Abdullaeva D.A., Geller S.I. Concentration of fecal β -defensin-2 in children with cystic fibrosis: how the inner intestinal immune response? *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2021; 66:(6): 71–76 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-71-76

тщательно исследованы, в частности выделена частая колонизация и неблагоприятная роль *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что дефект бактериального клиренса происходит вскоре после рождения, с ранней колонизацией бактерий и нарушением эрадикации, и все это приводит к затяжному воспалительному поражению дыхательных путей в течение нескольких месяцев после рождения [4]. Точно так же избыточный бактериальный рост тонкой кишки уже давно признан как осложнение муковисцидоза [5, 6]. В частности, доказано, что у пациентов с муковисцидозом, особенно с «тяжелыми» генотипами, отмечается рост *Escherichia coli* и сокращение популяции бифидобактерий [7]. Хотя основные механизмы дисбиоза кишечника при муковисцидозе остаются неясными, потенциальными факторами риска его развития рассматриваются густая слизь, задержка транзита по тонкой кишке, изменение буферной способности бикарбонатов в проксимальных отделах тонкой кишки и регулярные повторные курсы антибиотикотерапии [2, 8]. Введение пробиотиков пациентам с муковисцидозом приводит к частичному восстановлению микробиоты кишечника (с увеличением видов *Bacteroides* и *Fecalibacterium prausnitzii*) и уменьшению воспаления кишечника, что было доказано при измерении концентрации фекального кальпротектина [9].

Фекальный кальпротектин — наиболее часто используемый биомаркер воспаления кишечника при муковисцидозе, увеличение его концентрации связано с повреждением слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, причем отмечено, что фекальный кальпротектин статистически значимо коррелирует со снижением физического развития

детей с муковисцидозом [10–12]. Роль врожденной иммунной системы в развитии дисбиоза кишечника при муковисцидозе изучена недостаточно. Врожденная иммунная система включает антимикробные пептиды, в том числе такие, как альфа- и бета-дефензины, которые присутствуют на различных поверхностях человеческого тела, а также в нейтрофилах, моноцитах и лимфоцитах человека [7].

β -Дефензин-2 открыт одним из первых антимикробных белков человека и продуцируется эпителием как часть защиты организма [13]. β -Дефензин-2 индуцируется и активируется при воспалительных процессах или под воздействием бактерий [1, 13]. Повышенные уровни β -дефензина-2 в кале обнаружены у пациентов с язвенным колитом, болезнью Крона и синдромом раздраженной кишки [13]. Данные о наличии корреляции уровней β -дефензина-2 и кальпротектина в кале при воспалительных заболеваниях кишечника противоречивы [13, 14].

Диагностика муковисцидоза в Республике Узбекистан улучшилась за последние годы в связи с внедрением неонатального скрининга. Вместе с тем часто наблюдается поздняя диагностика в связи с высокой распространенностью нетипичных форм заболевания, отсутствия должной настороженности у врачей и родителей, что сказывается на статусе больных с впервые установленным диагнозом. В этом исследовании мы стремились определить уровни фекального β -дефензина-2 у детей с муковисцидозом и в контрольной группе, выявить параллели между уровнями фекального β -дефензина-2 и фекального кальпротектина и зависимость изучаемых показателей от тяжести состояния больных и внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Характеристика детей и методы исследования

Нами обследованы 57 детей, больных муковисцидозом, находящихся на лечении в отделении гастроэнтерологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра педиатрии. Средний возраст пациентов составил $20,93 \pm 2,9$ мес (от 2 мес до 3 лет). Девочек было 26 (45,6%), мальчиков — 31 (54,4%). Пациенты с обострением воспаления легких, нуждающиеся во внутривенном и пероральном введении антибиотиков, в исследование не входили. Контрольную группу составили 36 детей того же возраста ($23,3 \pm 2,4$ мес) с другими хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта; всего 20 мальчиков и 16 девочек. Пациенты с муковисцидозом и пациенты контрольной группы, получавшие пробиотики или нестероидные противовоспалительные препараты в последние 2 нед, тоже были исключены. Информированное согласие получено у родителей каждого пациента.

Общеклиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза, объективный осмотр, инструментально-лабораторные методы исследования. У детей с муковисцидозом внимание обращали на сроки отхождения мекония, продолжительность неонатальной желтухи, наличие эпизодов выпадения прямой кишки, случаи диссеминированного внутрисосудистого свертывания в раннем детстве, уточнялись наличие родственного брака, случаи летальных исходов у предыдущих детей.

Диагноз устанавливали на основании увеличения иммунореактивного трипсина, хлоридов пота по Куку (более 60 экв/л). Уровень фекального β -дефензина-2 определяли с помощью иммуноферментного набора для количественного определения в образцах кала (Immundiagnosics, Германия). Образцы кала после предварительной обработки специальным экстракционным буфером замораживали и хранили при температуре -200°C . Уровни фекального кальпротектина измеряли с использованием набора Human Fecal Calprotectin (NucultBiotech, Нидерланды) для количественного определения в образцах кала. Применяли твердофазный иммуноферментный анализ (одностадийный «сэндвич»-вариант). Образцы кала после предварительной обработки специальным экстракционным буфером замораживали и хранили при температуре -200°C .

Для оценки экзокринной функции поджелудочной железы определяли активность фекальной эластазы в зависимости от тяжести заболевания с помощью иммуноферментного анализа ELISA («ScheBo-Tech», Германия) с использованием моноклональных антител против специфических эпитопов поджелудочной железы человека. Концентрация фекальной эластазы более 200 мг/г кала свидетельствовала о нормальной функции поджелудочной железы уровни 100–200 мг/г кала указывали на умеренную недостаточность поджелудочной железы;

тяжелая экзокринная недостаточность органа подтверждалась при уровне менее 100 мг/г кала. [15].

Показатели физического развития оценивали по стандартам физического развития детей, рекомендованными в 2006 г. Всемирной организации здравоохранения — ВОЗ (WHO Multicentre Growth Reference Study Group) [16].

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете Excel, с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p). Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований. Коэффициент корреляции Спирмена использовали для оценки корреляция между концентрациями фекального β -дефензина-2, кальпротектина и фекальной эластазы.

Результаты

Среди обследованных больных у 33 (57,9%) состояние было оценено как тяжелое, в остальных случаях как среднетяжелое. Нутритивная недостаточность зафиксирована у 54 (94,7%) пациентов с муковисцидозом, из них у 33 (57,9%) детей массо-ростовой индекс был ниже -3 стандартных отклонений по ВОЗ [16]. Были также характерны потливость (100%), частый жирный стул у 53 (92,9%), выраженный метеоризм 46 (80,1%), полифекалия 49 (70,2%), увеличение печени 23 (41,0%), в каждом третьем случае наблюдалась рвота 20 (35,1%).

Концентрация фекального β -дефензина-2 была повышена у всех обследуемых детей основной группы и составила $108,2 \pm 11,3$ (8,8–185,3) нг/мл, при уровне в контрольной группе $64,4 \pm 2,4$ (14–84,4) нг/мл. Среди детей с муковисцидозом низкие концентрации фекальной эластазы отмечены у 29 (50,9%), среднее значение в данной группе пациентов — $72,8 \pm 10,3$ (4,6–120) мкг/г, у 28 (49,1%) уровни фекальной эластазы были в норме и составляли $328,8 \pm 75,6$ (270–990) мкг/г. Не выявлено корреляции между уровнями фекального β -дефензина-2 и фекальной эластазы.

Концентрация фекального кальпротектина — показателя воспаления кишечника, в группе детей с муковисцидозом была значительно выше, чем в контрольной, и составила в среднем $87,7 \pm 18,1$ (21–308) нг/кг против $19,59 \pm 1,1$ (14,5–51,2) нг/кг ($p < 0,001$). Выявлена достоверная корреляция между уровнями фекального кальпротектина и фекального β -дефензина-2 ($r = 0,57$; $p < 0,05$).

Мы проанализировали основные лабораторные показатели пациентов в зависимости от тяжести состояния (см. таблицу). Полученные данные

демонстрируют более низкие уровни общего белка, гемоглобина и фекальной эластазы ($p<0,05$), а также повышение концентраций фекального β -дефензина-2, фекального кальпротектина ($p<0,05$) у детей с тяжелым течением заболевания. Отмечено повышение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и лейкоцитов у больных с муковисцидозом, достоверно отличных от показателей контрольной группы, но между подгруппами больных с разной тяжестью течения заболевания статистически значимых различий не установлено.

Обсуждение

В этом исследовании мы обнаружили, что фекальный β -дефензин-2 был увеличен у всех пациентов с муковисцидозом. Кроме того, концентрация β -дефензина-2 в кале была повышена в случае воспаления кишечника (повышенный уровень кальпротектина в кале) и не зависела от экзокринной функции поджелудочной железы. Аналогичные данные получены Т.А. Шуматовой и соавт. [17], которые установили, что концентрация β -дефензина-2 в копрофильтратах у детей с муковисцидозом составляет $39,12\pm4,32$ нг/мл, т.е. в 1,8 раза ($p<0,01$) превышает содержание β -дефензина-2 в копрофильтратах у здоровых детей ($21,96\pm3,06$ нг/мл). Противоположные данные получены Y. Chee и соавт. [18], которые не выявили у детей с муковисцидозом различий по концентрации фекального β -дефензина-2 по сравнению со здоровым контролем и связывают это со снижением врожденного иммунного ответа при муковисцидозе у детей даже во время выраженного воспаления в кишечнике, что было подтверждено повышенным уровнем фекального кальпротектина.

Известно, что β -дефензина-2 способствует антимикробной защите за счет широкого спектра анти-

микробного действия [3]. Высокий уровень β -дефензина-2 в копрофильтратах (более чем в 10 раз) наблюдался у детей с язвенным колитом, тогда как пациенты с тяжелым колитом на фоне болезни Крона имели только 3–4-кратное повышение уровня β -дефензина-2 в кале. Это было трудно объяснить, поэтому авторы пришли к выводу, что требуется проведение более крупных исследований [19]. Вместе с тем имеются и противоположные мнения. Так, по данным других авторов, уровни фекального β -дефензина-2 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника были сопоставимы со значениями контрольной группы [20].

Патогенез воспаления кишечника при муковисцидозе неизвестен, но предполагается, что это связано с измененной микробиотой. В исследовании, сравнивающем младенцев с некротическим энтероколитом и без него, фекальный β -дефензин-2 положительно коррелировал с общим количеством бактерий, а также количеством *E. coli* в кале [21]. Экспрессия β -дефензина-2 служит реакцией только на воспалительные и инфекционные стимулы [22]. Учитывая, что β -дефензины-2 синтезируются эпителиоцитами слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, в том числе желудка, в ответ на повреждающий фактор, ученые считают, что дефензин можно рассматривать в качестве молекулярного маркера воспаления слизистой оболочки [23]. В работе В. Вауер и соавт. [24] установлено значительное повышение экспрессии β -дефензина-2 в биоптате слизистой оболочки желудка при ассоциированном с *Helicobacter pylori* гастрите у взрослых. При увеличении уровня β -дефензина-2 возрастает степень обсемененности *H. pylori* и выраженность дистрофических процессов в клетках слизистой оболочки желудка.

Таблица. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у детей с муковисцидозом в зависимости от тяжести заболевания

Table. Comparative characteristics of laboratory parameters in children with cystic fibrosis, depending on the severity of the disease

Показатель	Контроль	Среднетяжелое течение	Тяжелое течение	p
Общий белок, г/л	69,8 \pm 0,7	62,6 \pm 0,5	56,4 \pm 0,8	<0,001* <0,001** <0,001***
Гемоглобин, г/л	124,2 \pm 2,4	93,5 \pm 2,3	88,2 \pm 1,8	<0,001* <0,05** <0,001***
Количество лейкоцитов, $\cdot 10^9$	7,5 \pm 0,8	9,7 \pm 1,8	11,6 \pm 4,4	>0,05*
АлАТ, ммоль/л	27,0 \pm 1,8	42,1 \pm 3,61	48,3 \pm 3,15	<0,001* <0,001***
АсАТ, ммоль/л	36 \pm 2,1	52,1 \pm 10,65	59,1 \pm 5,01	<0,001***
Фекальный кальпротектин, нг/кг	19,9 \pm 1,0	88,1 \pm 13,6	96,4 \pm 11,5	<0,001* <0,001***
Фекальный β -дефензин-2, нг/мл	64,0 \pm 2,4	96,1 \pm 12,5	121,7 \pm 19,2	<0,01* <0,002***
Фекальная эластаза-1, мкг/г	250 \pm 20,1	138,7 \pm 3,03	62,7 \pm 5,01	<0,001* <0,001** <0,001***

Примечание. * — между контролем и подгруппой со средней степенью тяжести, ** — между подгруппами со средней степенью тяжести и тяжелым течением, *** — между контролем и подгруппой с тяжелым течением. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза.

Заслуживает внимания исследование, в котором наблюдали 44 недоношенных новорожденных, разделенных на 4 группы следующим образом: получавших только грудное молоко, получавших питание с преобладанием грудного молока, питание с преобладанием молочной смеси и дети, кормящиеся только молочной смесью [25]. Уровни β -дефензина-2 значительно различались между группами. Наибольшие уровни фекального β -дефензина-2 обнаружены в группе с преобладанием молочной смеси ($344,87 \pm 61,2$ нг/мл). Следует отметить, что по сравнению с другими группами в группе, получавшей только молочную смесь, было наибольшее количество клебсиелл. Уровни фекального β -дефензина-2 не коррелировали с количеством *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Klebsiella* (корреляционный тест Пирсона, $p > 0,05$). В заключение авторы отмечают, что уровни фекального β -дефензина-2 были значительно выше в группе с преобладанием молочной смеси по сравнению с группой, получавшей только грудное молоко. Наше исследование было ограничено относительно небольшой выборкой. Мы исключили пациентов, которые болели гастроэнтеритом и/или принимали определенные лекарственные

препараты, такие как нестероидные противовоспалительные препараты, в предыдущие 2 нед, поскольку они могут повлиять на изучаемые нами параметры. Нам не известно о публикациях в литературе, свидетельствующих о времени, необходимом, чтобы эти биомаркеры нормализовались, но период обновления эпителия составляет примерно 3–5 и 5–7 дней для тонкой и толстой кишки соответственно [26].

Заключение

Таким образом, полученные результаты указывают на значительное повышение уровня фекального β -дефензина-2 у пациентов с муковисцидозом по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активацию системы врожденной иммунной системы слизистой оболочки кишечника. Прослежена прямая зависимость между высокими концентрациями фекального β -дефензина-2 и тяжестью течения заболевания. Уровни фекального β -дефензина-2 прямо коррелировали с концентрациями фекального кальпротектина и не отмечено корреляции между степенью выраженности панкреатической недостаточности и уровнями фекального β -дефензина-2 и фекального кальпротектина.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Riordan J.R., Rommens J.M., Kerem B., Alon N., Rozmahel R., Grzelczak Z. et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 2010; 245: 1066–1073. DOI: 10.1126/science.2475911
2. Garcia M.A., Yang N., Quinton P.M. Normal mouse intestinal mucus release requires cystic fibrosis transmembrane regulator dependent bicarbonate secretion. *J Clin Invest* 2009; 119: 2613–2622. DOI: 10.1172/JCI38662
3. Brennan S. Innate immune activation and cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 271–280. DOI: 10.1016/j.prrv.2008.05.008
4. Stoltz D.A., Meyerholz D.K., Pezzulo A.A., Ramachandran S., Rogan M.P., Davis G.J. et al. Cystic fibrosis pigs develop lung disease and exhibit defective bacterial eradication at birth. *Sci Transl Med* 2010; 2:29ra31.6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000928
5. O'Brien S., Mulcahy H., Fenlon H., O'Brian A., Casey M., Burke A. et al. Intestinal bile acid malabsorption in cystic fibrosis. *Gut* 2013; 34: 1137–1141.8. DOI: 10.1136/gut.34.8.1137
6. Schippa S., Iebba V., Santangelo F., Gagliardi A., De Biase R.V., Stamato A. et al. CFTR allelic variants relate to shifts in fecal microbiota of cystic fibrosis patients. *PLoS ONE*. 2013; 8:e61176. DOI: 10.1371/journal.pone.0061176
7. Selsted M.E., Miller S.I., Henschen A.H., Ouellette A.J. Enteric defensins: antibiotic peptide components of intestinal host defense. *J Cell Biol* 2015; 118: 929–936. DOI: 10.1083/jcb.118.4.929
8. Pang T., Leach S.T., Katz T., Jaffe A., Day A.S., Ooi C.Y. Elevated fecal M2-pyruvate kinase in children with cystic fibrosis: A clue to the increased risk of intestinal malignancy in adulthood? *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 866–871. DOI: 10.1111/jgh.12842
9. Bruzzese E., Callegari M.L., Raia V. Disrupted intestinal microbiota and intestinal inflammation in children with cystic fibrosis and its restoration with *Lactobacillus GG*: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2014; 9: e87796. DOI: 10.1371/journal.pone.0087796
10. Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Ooi C.Y. Fecal biomarkers of intestinal health and disease in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 6. DOI: 10.3389/fped.2014.00006
11. Dhaliwal J., Leach S., Katz T., Nahidi L., Pang T., Lee J.M. et al. Intestinal inflammation and impact on growth in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2015; 60: 521–526. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000683
12. Werlin S.L., Benuri-Silbiger I., Kerem E., Adler S.N., Goldin E., Zimmerman J. et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastr Nutr* 2010; 51: 304–308. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b013
13. Harder J., Bartels J., Christophers E. A peptide antibiotic from human skin. *Nature* 2007; 387: 861. DOI: 10.1038/43088
14. Kolho K.L., Sipponen T., Valtonen E., Savilahti E. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 43–50. DOI: 10.1007/s00384-013-1775-9
15. Рылова Н.В. Панкреатическая эластаза в диагностике функциональных и структурных изменений поджелудочной железы у детей. *Практическая медицина* 2018; 2(113): 66–69. [Rylova N.V. Pancreatic elastase in the diagnosis of functional and structural changes in the pancreas in children. *Prakticheskaya meditsina* 2018; 2(113): 66–69 (in Russ.)]
16. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatrica* 2006; 450(Suppl): 76–8.5 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x
17. Шуматова Т.А., Шишацкая С.Н., Зернова Е.С., Катенкова Э.Ю., Оденбах Л.А., Приходченко Н.Г. Современные маркеры в диагностике пищевой непереносимости у детей грудного возраста. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2015; 3: 55–55. [Shumatova T.A., Shishatskaya S.N.,

- Zernova E.S., Katenkova E.Y., Odenbakh L.A., Prihodchenko N.G. Modern markers in diagnostics of food intolerance in infant. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* 2015; 3: 55–55. (in Russ.)]
18. Ooi I C.Y., Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Adam J. Fecal Human b-Defensin 2 in Children with Cystic Fibrosis: Is There a Diminished Intestinal Innate Immune Response? *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2946–2952. DOI: 10.1007/s10620-015-3842-2
 19. Kapel N., Benahmed N., Morali A., Svahn J., Canioni D., Goulet O., Ruemmele F.M. Fecal b-Defensin-2 in Children With Inflammatory Bowel Diseases. *JPGN* 2009; 48: 117–120. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318174e872
 20. Kolho K.L., Sipponen T., Elsa Valtonen E.S. Fecal calprotectin, MMP-9, and human beta-defensin-2 levels in pediatric inflammatory bowel disease *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 43–50. DOI: 10.1007/s00384-013-1775-9
 21. Jenke A.C., Postberg J., Mariel B., Hensel K., Foell D., Dabritz J., Wirth S. S100A12 and hBD2 correlate with the composition of the fecal microflora in ELBW infants and expansion of *E. coli* is associated with NEC. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 150372. DOI: 10.1155/2013/150372
 22. Shitrit A.B., Braverman D., Stankiewicz H., Stankiewicz H., Shitrit D., Peled N. et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 2188–2193. DOI: 10.1007/s10350-007-9038-x
 23. Ohara T., Morishita T., Suzuki H., Masaoka T., Nishizawa T., Hibi T. Investigation of the possibility of human-beta defensin 2 (hBD2) as a molecular marker of gastric mucosal inflammation. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1320–1324
 24. Bauer B., Wax T., Kuester D., Meyer T., Malfertheiner P. Differential Expression of Human Beta Defensin 2 and 3 in Gastric Mucosa of *Helicobacter pylori* Infected Individuals. *Helicobacter* 2013; 18(1): 16–12. DOI: 10.1111/hel.12000
 25. Corebima B.I.R.V., Rohsiswatmo R., Gayatri P., Patole S. Fecal human β -defensin-2 (hBD-2) levels and gut microbiota patterns in preterm neonates with different feeding patterns. *Iran J Microbiol* 2019; 11(2): 151–159
 26. Barker N. Adult intestinal stem cells: critical drivers of epithelial homeostasis and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 19–33. DOI: org/10.1038/nrm3721

Поступила: 08.07.20

Received on: 2020.07.08

Исследование выполнено в рамках прикладного гранта при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан «Разработка дифференцированных методов лечения синдрома мальабсорбции у детей на основе оценки состояния проницаемости кишечного барьера». Шифр: ПЗ-20170925127

The study was carried out within the framework of an applied grant under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan “Development of differentiated methods of treatment of malabsorption syndrome in children based on an assessment of the state of intestinal barrier permeability.”

Code: ПЗ-20170925127

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.