

Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста

И.Н. Захарова¹
А.Н. Цуцаева²
Л.Я. Климов³,
e-mail: klimov_leo@mail.ru

В.А. Курьянинова²
С.В. Долбня²
А.Л. Заплатников¹
Н.Е. Верисокина²

А.А. Дятлова²
Ш.О. Кипкеев²
А.К. Минасян²
Д.В. Бобрышев²

Г.С. Анисимов³
Р.О. Будкевич³

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

³ Северо-Кавказский федеральный университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

Резюме

Актуальность: иммуностропные эффекты холекальциферола опосредуются витамин-D-индуцируемым синтезом антимикробных пептидов (АМП), в частности β-дефензинов. Исследований, подтверждающих влияние обеспеченности витамином D на синтез АМП, в педиатрической клинической практике крайне мало.

Цель: анализ взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и продукцией АМП и оценка влияния приема препаратов холекальциферола на синтез дефензинов у детей раннего возраста.

Материалы и методы: Обследовано 108 здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, из которых адекватно обеспеченных витамином D (уровень кальцидиола более 30 нг/мл) – 34 (31,5%), с недостаточностью (от 20 до 30 нг/мл) – 40 (37,0%), дефицитом витамина D (от 10 до 20 нг/мл) – 27 (25,0%) и тяжелым дефицитом (менее 10 нг/мл) – 7 (6,5%) детей. При наличии гиповитаминоза D с целью коррекции назначался месячный курс холекальциферола в дозах 2000–4000 МЕ/сут, а при нормальной обеспеченности – профилактический прием 1000 МЕ/сут. Трехкратно определялись показатели 25(OH)D, β1- и β2-дефензинов.

Результаты. На естественном вскармливании показатели β1-дефензина в 2,3 раза ($p < 0,05$), а β2-дефензина в 7,5 раза ($p < 0,001$) превосходят таковые у детей, находящихся на искусственном вскармливании.

На фоне курса коррекции уровень β1-дефензина вырос с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 3,7 [2,25–6,32] пг/мл ($p = 0,05$), а β2-дефензина – с 240,7 [86,77–686,64] пг/мл до 514,2 [468,19–1104,98] пг/мл ($p < 0,001$). Лечебные дозы холекальциферола способствовали более существенному приросту β1- и β2-дефензина, между суточной дозой витамина D и приростом β2-дефензина выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,34, p < 0,05$).

Прием профилактической дозы холекальциферола 1000 МЕ/сут в течение 6 мес сопровождался дальнейшим увеличением продукции АМП – уровень β1-дефензина вырос в 2,4 раза ($p < 0,001$), а уровень β2-дефензина – в 2,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с исходными значениями.

Выводы. Прием препаратов холекальциферола у детей раннего возраста сопровождается повышением уровня β-дефензинов – важнейших факторов врожденного иммунитета.

Ключевые слова: витамин D, холекальциферол, иммуностропные эффекты, антимикробные пептиды, дефензины, врожденный иммунитет

Для цитирования: Захарова И.Н., Цуцаева А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Заплатников А.Л., Верисокина Н.Е., Дятлова А.А., Кипкеев Ш.О., Минасян А.К., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С., Будкевич Р.О. Витамин D и продукция дефензинов у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2020;(1):158-169. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vitamin D and defensins production in infants

Irina N. Zakharova¹
Anna N. Tsutsayeva²
Leonid Ya. Klimov³,
e-mail: klimov_leo@mail.ru

Viktoriya A. Kur'yaninova²
Svetlana V. Dolbnya²
Andrey L. Zaplatnikov¹
Natal'ya E. Verisokina²

Anna A. Dyatlova²
Shamil' O. Kipkeyev²
Artyom K. Minasyan²
Dmitriy V. Bobryshev²

Georgiy S. Anisimov³
Roman O. Budkevich³

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

³ North-Caucasus Federal University; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia

Abstract

Relevance: immunotropic effects of cholecalciferol are caused by vitamin-D-induced synthesis of antimicrobial peptides (AMP), in particular β-defensins. There are very few studies in pediatric clinical practice confirming the effect of vitamin D availability on AMP synthesis.

Aim: analysis of the correlation between vitamin D availability and AMP production and assessment of the effect of cholecalciferol medication intake on defensin synthesis in young children.

Materials and methods: 108 healthy children aged 1 month to 3 years were examined, of which 34 (31.5%) were adequately provided with vitamin D (calcidiol level over 30 ng/ml), 40 (37.0%) with insufficiency (20 to 30 ng/ml), 27 (25.0%) with vitamin D deficiency (10 to 20 ng/ml) and 7 (6.5%) with severe deficit (less than 10 ng/ml). In the presence of hypovitaminose of vitamin D the monthly course of cholecalciferol in doses of 2000-4000 IU/day was prescribed for correction, and in normal provision – prophylactic administration of 1000 IU/day. The indices of 25(OH)D, β 1- and β 2-defensins were determined three times.

Results. On natural feeding, the rates of β 1-defensin are 2.3 times ($p < 0.05$) and β 2-defensin 7.5 times ($p < 0.001$) higher than those of children on artificial feeding.

Against the background of the correction course, the level of β 1-defensin increased from 3.3 [2.24-5.85] pg/ml to 3.7 [2.25-6.32] pg/ml ($p = 0.05$), and β 2-defensin from 240.7 [86.77-686.64] pg/ml to 514.2 [468.19–1104.98] pg/ml ($p < 0.001$). The treatment doses of cholecalciferol contributed to a more significant increase of β 1- and β 2-defensin; a direct correlation relationship ($r = 0.34$, $p < 0.05$) was found between the daily dose of vitamin D and the increase of β 2-defensin.

Reception of the prophylactic dose of cholecalciferol of 1000 IU/day during 6 months was accompanied by further increase of AMP production – the level of β 1-defensin increased 2.4 times ($p < 0.001$), and the level of β 2-defensin – 2.5 times ($p < 0.001$) in comparison with the initial values.

Conclusions. Administration of cholecalciferol preparations in children of early age is accompanied by an increase in the level of β -defensins – the most important factors of congenital immunity.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, immunotropic effects, antimicrobial peptides, defensins, congenital immunity

For citation: Zakharova I.N., Tsutsayeva A.N., Klimov L.Y., Kur'yaninova V.A., Dolbnya S.V., Zaplatnikov A.L., Verisokina N.E., Dyatlova A.A., Kipkeyev S.O., Minasyan A.K., Bobryshev D.V., Anisimov G.S., Budkevich R.O. Vitamin D and defensins production in infants. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(1):158-169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-158-169.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Влиянию витамина D на функции иммунной системы в последнее время уделяется огромное значение [1–9]. Первые упоминания о роли витамина D в механизмах иммунной защиты были предложены более 150 лет назад, когда в Британии обнаружили положительный клинический эффект при использовании рыбьего жира у больных туберкулезом [10].

Однако собственно роль витамина D как одного из иммуномодуляторов была обоснована лишь в 80-х годах XX столетия, когда впервые были обнаружены рецепторы витамина D (VDR) на поверхности ряда клеток иммунной системы, включая моноциты, Т- и В-лимфоциты [11]. На сегодняшний день рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены на поверхности практически всех иммунных клеток: CD4+ и CD8+ лимфоцитов, В-лимфоцитов, нейтрофилов, антигенпрезентирующих клеток, в том числе макрофагов и дендритных клеток [2, 9, 12, 13], делая их восприимчивыми к витамин-D-опосредованной модуляции.

Помимо прямого модулирующего действия на различные клетки иммунной системы, имеется еще один очень важный механизм, обеспечивающий иммуотропное действие витамина D, – влияние на продукцию антимикробных пептидов (АМП) [2, 13–18].

АМП представляют собой универсальные молекулы, являющиеся важнейшим звеном врожденного иммунитета. АМП принадлежат к группе эволюционно старейших механизмов защиты организма от чужеродных агентов и представлены группой относительно небольших по размеру пептидов, которые встречаются в организме всех млекопитающих, в том числе человека [18–21].

Очень большой и разнообразной группой представлены АМП, принадлежащие к семейству дефензинов. Дефензины являются амфипатическими молекулами, то есть их гидрофильные и гидрофобные участки четко

отделены друг от друга. Это свойство облегчает связывание и встраивание их в фосфолипидный бислой микроорганизмов [20, 22].

Вторичная структура дефензинов представлена β -складчатой антипараллельной структурой (β -листы, или складчатые слои), стабилизированной тремя внутримолекулярными дисульфидными мостиками между остатками цистеина. Наличие дисульфидных связей обеспечивает сохранение устойчивости молекул дефензинов к многочисленным лейкоцитарным и микробным протеиназам и сохранение антибиотических свойств в очаге воспаления [18–23]. Из-за различного расположения этих дисульфидных связей семейство дефензинов делят на три типа: α - (HNP, HD), β - (HBD) и θ -дефензины [18, 23, 24].

Пептиды из семейства β -дефензинов построены из 38–42 аминокислотных остатков и имеют молекулярную массу 4–5 кДа. Их третичная структура сходна с таковой α -дефензинов, но дисульфидные мостики у них расположены между остатками Cys1-Cys5, Cys2-Cys4 и Cys3-Cys6 [22, 23].

Первый β -дефензин человека был выделен в 1995 г. K.W. Vensch и соавт. из диализата гемофильтрата. Это был пептид, состоящий из 36 аминокислотных остатков, его обозначили HBD-1 (HumanBeta Defensin-1) [25]. Последующие β -дефензины принято обозначать, добавляя к аббревиатуре HBD порядковый номер по мере их открытия. На данный момент у человека известно шесть β -дефензинов (HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4, HBD-5 и HBD-6) [20, 26]. Основными продуцентами β -дефензинов являются различные эпителиоциты, в том числе кератиноциты. HBD, в частности, экспрессируются эпителиоцитами респираторного и урогенитального трактов, энтероцитами толстого кишечника, клетками роговицы, эпителиоцитами конъюнктивы [21]. Пептиды HBD-1, HBD-2, HBD-3 также экспрессируются моноцитами, макрофагами, дендритными и NK-клетками [18, 20, 21].

Непосредственный эффект противомикробной защиты АМП осуществляют путем неокислительного киллинга бактерий. Пептиды связываются с клеточной мембраной патогенных микроорганизмов благодаря электростатическому взаимодействию между их положительно заряженной мембраной и отрицательно заряженной липидной мембраной бактериальных клеток [27].

В многочисленных исследованиях продемонстрирована роль представителей семейства β -дефензинов в отношении бактерий, вирусов и грибов. В частности, показана бактерицидная активность β -дефензинов в отношении *S. Typhimurium* [28], *in vitro* показана значительная противомикробная активность против *E. coli* и *S. Typhi* [29, 30], против *Actinobacillus pleuropneumoniae* у свиней [31]. Доказана бактерицидная активность представителей семейства β -дефензинов в отношении бактерий, поражающих респираторный тракт: *H. Influenzae* [32, 33], *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* [33, 34].

Продemonстрировано снижение под действием β -дефензинов инфицированности клеток вирусом иммунодефицита человека [35, 36]. На фоне повышения продукции β -дефензинов происходит блокирование проникновения РС-вируса в клетку хозяина [37]. *In vitro* показано ингибирование вируса ветряной оспы *Varicella zoster* [38], продемонстрированы эффективность и механизмы действия в отношении *Candida albicans* [39, 40].

Помимо своего непосредственного противомикробного эффекта, дефензины могут активировать различные клеточные популяции для синтеза и секреции провоспалительных и иммунорегуляторных медиаторов [13, 21]. Они способны индуцировать секрецию цитокинов за счет участия в регуляции экспрессии генов соответствующих рецепторов. Показано, что HBD-2, HBD-3 и HBD-4, но не HBD-1 стимулируют кератиноциты человека, что, в свою очередь, способствует увеличению генной экспрессии и, как следствие, увеличению продукции интерлейкинов (IL-6, IL-10) и интерферонов (ИФН- α) [13, 21]. В то же время ингибирование HBD способствует снижению миграции и пролиферации кератиноцитов [21].

Помимо этого, показана роль β -дефензинов в снижении аллергических заболеваний, обусловленная влиянием на различные звенья воспаления [41-48]. Так, Dilek F. и соавт. показали, что уровни β -2-дефензинов среди детей с аллергическим ринитом были достоверно ниже по сравнению с группой контроля – 173,8 и 241,6 пг/мл соответственно ($p = 0,01$). Также была получена выраженная отрицательная корреляция между уровнями HBD-2 и степенью тяжести заболевания ($r = -0,78, p < 0,001$) [41].

В других исследованиях демонстрируется защитная роль β -дефензинов при атопическом дерматите [44-46] и бронхиальной астме [47, 48].

Продукция дефензинов начинается в рибосомах различных клеток организма в виде прекурсорных молекул, состоящих из 64–100 аминокислотных остатков [18, 21, 49]. В дальнейшем происходит модификация предшественников дефензинов в комплексе Гольджи, которая заключается в удалении части сигнальной последовательности и отщеплении определенных сегментов от

терминального региона молекулы [18, 21]. В результате этих преобразований формируется несколько молекулярных форм, создающих разнообразие АМП, из которых происходит образование фрагментов с наиболее мощным бактерицидным эффектом [21, 49].

Как упоминалось выше, экспрессия β -дефензинов может быть конститутивной и индуцибельной [18, 49]. При этом активация продукции β -дефензинов может происходить через TLR-зависимый путь, посредством активации TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 и TLR9 [18, 21, 50, 51], а также через TLR-независимый путь за счет активации рецепторов PAR (активируемый протеазой рецептор) [21, 22]. Помимо этого, активация синтеза β -дефензинов может происходить в результате воздействия витамина D – так называемая VDR-опосредованная индукция [13, 17, 52].

Рассматривается несколько вариантов влияния холекальциферола на продукцию АМП, однако большинство авторов придерживаются мнения о наличии рецепторов витамина D (VDR) в промоторной части генов, кодирующих синтез АМП из семейства дефензинов (DEF4A). Взаимодействие витамина D с VDR-промотором генов DEF4A обуславливает индукцию синтеза дефензинов [13, 18, 52].

Цель работы – анализ взаимосвязи между обеспеченностью витамином D и продукцией АМП и оценка влияния приема препаратов холекальциферола на синтез дефензинов у детей раннего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках регионального фрагмента фармако-эпидемиологического исследования РОДНИЧОК-2, проводившегося в Северо-Кавказском федеральном округе, выполнен анализ зависимости уровней АМП из семейства β -дефензинов (β 1- и β 2-дефензины) от обеспеченности витамином D у детей раннего возраста.

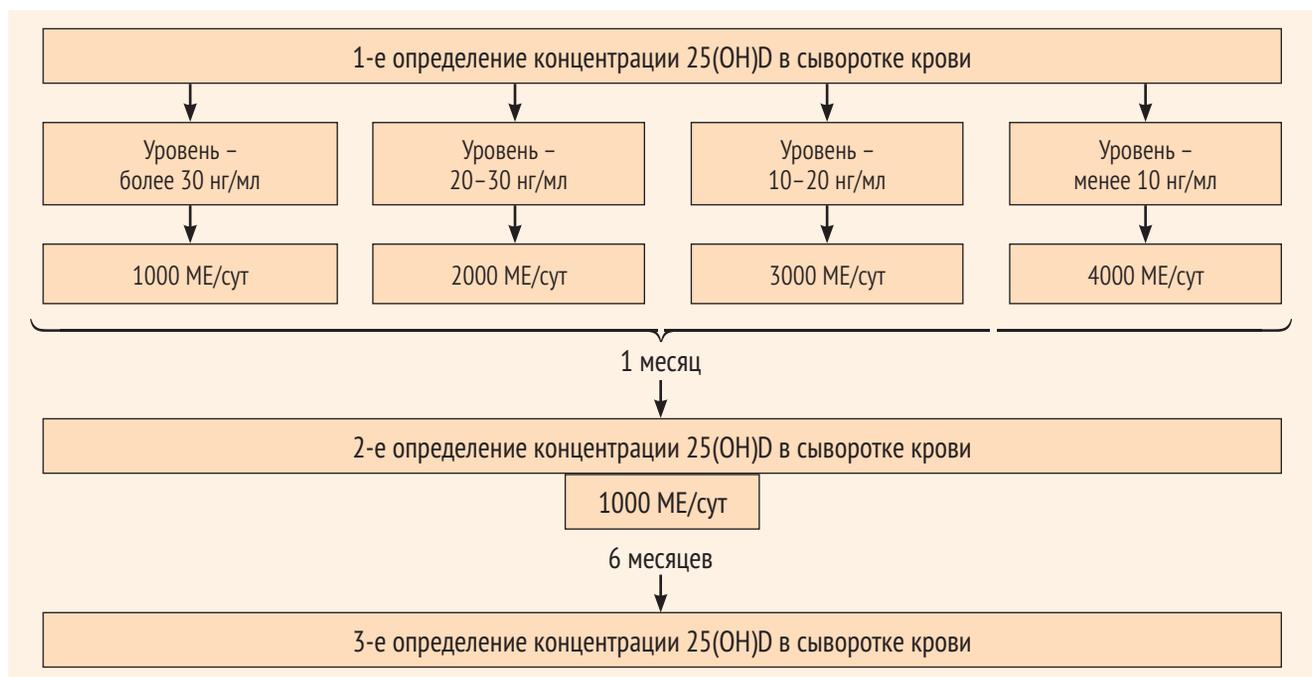
В исследовании приняли участие 108 условно здоровых детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет жизни, из которых 50 (46,3%) – первого года жизни, 30 (27,8%) – второго и 28 (25,9%) – третьего года жизни.

После получения результатов первого определения концентрации кальцидиола и АМП сыворотки общая группа пациентов была распределена на подгруппы в зависимости от исходной на момент начала исследования обеспеченности витамином D: пациенты с адекватной обеспеченностью витамином D – 34 (31,5%), с недостаточностью – 40 (37,0%) детей, дефицитом витамина D – 27 (25,0%) детей и тяжелым дефицитом 7 (6,5%) пациентов. Далее назначение лечебных доз препарата холекальциферола происходило дифференцированно в зависимости от исходной обеспеченности витамином D.

Схема назначения препаратов витамина D детям, вошедшим в исследование, на основании их исходной обеспеченности витамином D представлена на рис. 1.

На этапе коррекции статуса витамина D (второй этап исследования) детьми с гиповитаминозом D в течение 30 дней принимались так называемые лечебные дозировки препаратов холекальциферола, а детьми, у которых на первом этапе уровень обеспеченности соответствовал

- **Рисунок 1.** Схема профилактики и коррекции недостаточности витамина D
- **Figure 1.** Scheme of prevention and correction of vitamin D deficiency



нормальному (более 30 нг/мл), – профилактическая доза – 1000 МЕ/сут. По истечении месяца приема пациенты были приглашены для повторного забора крови с целью определения эффективности проводимой коррекции недостаточности, а также оценки β 1- и β 2-дефенинов на фоне проводимой коррекции.

На третьем этапе исследования детям назначалась профилактическая доза водного раствора холекальциферола – 1000 МЕ/сут – длительностью курса 6 месяцев, после чего пациенты вновь приглашались для взятия крови с целью определения концентраций кальцидиола сыворотки и уровней антимикробных пептидов (β 1- и β 2-дефенинов). К концу третьего этапа исследования численность выборки составила 72 ребенка, что составило 66,7% от исходного числа детей, вошедших в группу.

Обеспеченность витамином D оценивалась на основании определения концентрации кальцидиола (25(OH)D) сыворотки крови методом конкурентного хемилюминесцентного иммуноанализа (CLIA), выполненного в лаборатории научного центра «ЭФиС» г. Москвы.

Оценку результатов обеспеченности витамином D осуществляли в соответствии с критериями, отраженными в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018): концентрация кальцидиола сыворотки менее 10 нг/мл (менее 25 нмоль/л) – тяжелый дефицит витамина D; уровень кальцидиола сыворотки от 10 до 20 нг/мл (25–50 нмоль/л) – дефицит; концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (51–75 нмоль/л) – недостаточность; адекватный уровень витамина D определялся как концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (более 75 нмоль/л); уровень с возможным проявлением токсичности – более 100 нг/л (более 250 нмоль/л);

абсолютно токсичный уровень – концентрация 25(OH)D более 200 нг/мл (более 500 нмоль/л) [53].

Содержание β 1- и β 2-дефенинов в образцах сыворотки крови определяли иммуноферментным методом («Сэндвич»-метод) с использованием набора реактивов SEB373Hu и SEA072Hu фирмы Cloud-CloneCorp.®(США/КНР) соответственно на мультимодальном ридере VarioskanFlash «ThermoFisherScientific» (США) в научно-исследовательской лаборатории «Нанобиотехнология и биофизика» Центра биотехнологического инжиниринга Северо-Кавказского федерального университета г. Ставрополя. Для оценки уровней β 1- и β 2-дефенинов нет общепринятых референсных значений.

Статистическая обработка и анализ результатов исследования проводились с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA 10.0. Для параметрических количественных данных определяли среднее арифметическое значение (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных данных определяли медиану (Me), а также 25-й и 75-й квартили (25Q–75Q). В случае нормального распределения для оценки межгрупповых различий при анализе количественных параметрических данных использовали t -критерий Стьюдента, при аномальном распределении в группах с количественными непараметрическими данными использовались U -критерий Манна – Уитни. Для выявления статистической значимости различий между качественными данными использовали критерий Пирсона (χ^2) с поправками для малых выборок и точный критерий Фишера (если один из показателей был менее 4, а общее число показателей менее 30). Для оценки связи между показателями использовали коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и Кендалла. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

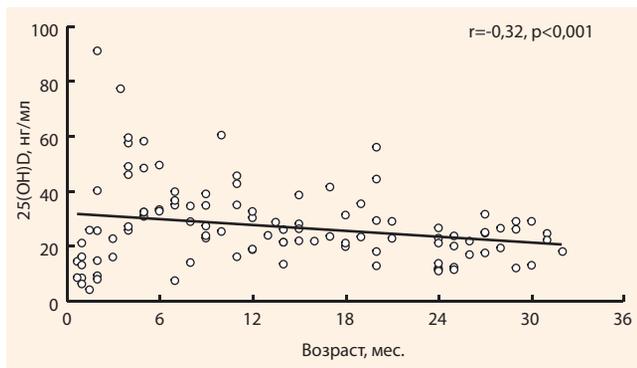
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная обеспеченность витамином D в анализируемой группе детей находилась в диапазоне недостаточности – медиана (Me [25Q–75Q]) составила 24,8 [17,6–32,5] нг/мл, средний уровень 25(OH)D сыворотки – $27,3 \pm 1,4$ нг/мл.

На *рис. 2* представлена гистограмма распределения показателей 25(OH)D у включенных в исследование детей на первом этапе.

● **Рисунок 2.** Распределение показателей 25(OH)D у детей в зависимости от возраста

● **Figure 2.** Distribution of 25(OH)D indicators in children by age



Исходно оптимальный статус витамина D имели лишь 34 (31,5%) ребенка, в то время как у 40 (37,0%) детей была диагностирована недостаточность, у 27 (25,0%) – дефицит, а у 7 (6,5%) – тяжелый дефицит витамина D. Исходные показатели β 1-дефензина составили: медиана – 3,31 [2,24–5,85] пг/мл, средний уровень – $4,31 \pm 0,509$ пг/мл; уровень β 2-дефензина: медиана – 240,65 [86,77–686,64] пг/мл, средний уровень – $437,07 \pm 44,41$ пг/мл.

При анализе влияния приема профилактических доз препаратов холекальциферола на исходные уровни антимикробных пептидов выявлено, что медианы β 1-дефензина и β 2-дефензина у детей, принимавших препараты витамина D до включения в исследование, были выше по сравнению с детьми, не получавшими витамин D, соответственно обеспеченности витамином D.

Медиана уровня β 1-дефензина в группе детей, которым исходно не проводилась профилактика недостаточности витамина D, составила 3,2 [1,99–5,76] пг/мл, а в группе с исходным приемом препаратов витамина D – 3,3 [2,43–5,85] пг/мл ($p > 0,05$) (*рис. 3А*).

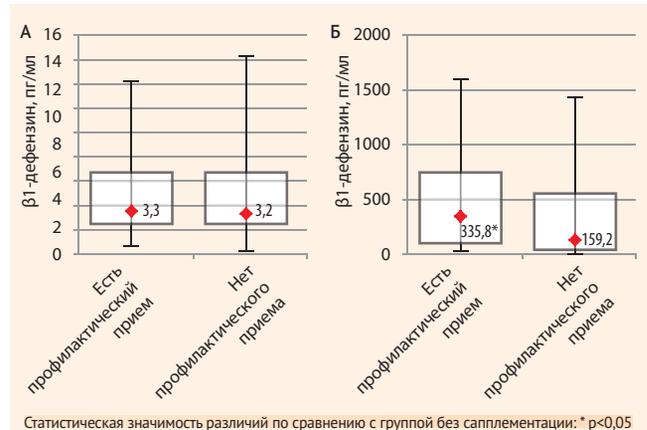
Сравнительный анализ показателей β 2-дефензина (*рис. 3Б*) показал, что дети, получавшие накануне первого определения препараты холекальциферола, имели достоверно большие значения β 2-дефензина по сравнению с детьми, не получавшими профилактические дозы препаратов холекальциферола – 335,78 [116,0–767,4] пг/мл и 159,21 [74,0–584,6] пг/мл соответственно ($p < 0,05$).

В *табл. 1* представлена зависимость исходной концентрации β -дефензинов от обеспеченности витамином D.

Анализ данных *табл. 1* демонстрирует отсутствие прямой зависимости между исходными показателями 25(OH)D

● **Рисунок 3.** Уровни β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) у детей раннего возраста в зависимости от исходного приема препаратов холекальциферола

● **Figure 3.** Levels of β 1-defensin (A) and β 2-defensin (B) in young children depending on the initial administration of cholecalciferol drugs



и β -дефензинов. Объяснением этому факту может служить то, что в группе с дефицитом витамина D относительно больше детей, находящихся на естественном вскармливании, являющемся независимо от холекальциферола мощнейшим индуктором гуморальных факторов врожденного иммунитета, к числу которых принадлежат АМП.

На *рис. 4* представлены возрастные особенности уровней β -дефензинов у детей на протяжении первого – третьего года жизни.

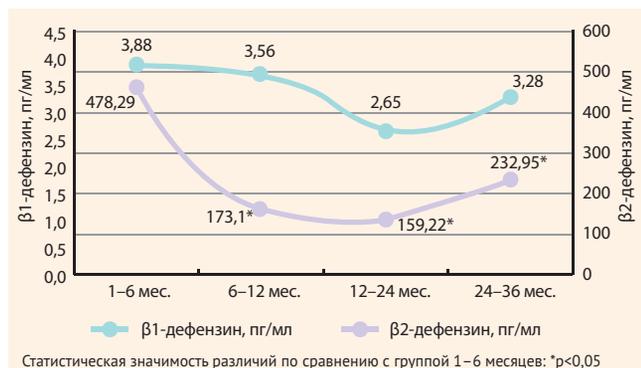
Наблюдается схожесть кривых медиан кальцидиола и β -дефензинов у детей раннего возраста. В частности, наиболее высокий исходный уровень β 1- и β 2-дефензинов выявлен у детей первых 6 месяцев жизни, что обусловлено в большей степени как колонизацией микроорганизмами слизистых оболочек и кожи детей после рождения, способствующей синтезу АМП через TLR, так и более высокой частотой естественного вскармливания в этом возрасте и наличием дополнительных иммуностропных факторов грудного молока, которые независимо от уровня 25(OH)D стимулируют продукцию дефензинов. Медиана β 1-дефензина в группе детей первых 6 месяцев составила 3,88 [0,79–4,24] пг/мл, средний уровень составил 4,55 \pm 1,33 пг/мл, медиана β 2-дефензина – 478,29 [113,53–994,83] пг/мл, средний уровень – $634,67 \pm 105,67$ пг/мл.

● **Таблица 1.** Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D

● **Table 1.** Dependence of β -defensin levels on vitamin D availability

Обеспеченность витамином D	β -1-дефензин, пг/мл	β -2-дефензин, пг/мл
	Me [25Q–75Q]	Me [25Q–75Q]
Менее 20 нг/мл, n – 34	3,59 [2,12–5,86]	570,13 [123,05–1144,71]
20–30 нг/мл, n – 40	3,88 [2,7–4,36]	232,95 [52,21–527,63]
Более 30 нг/мл, n – 34	2,57 [1,87–3,38]	162,29 [88,32–345,2]

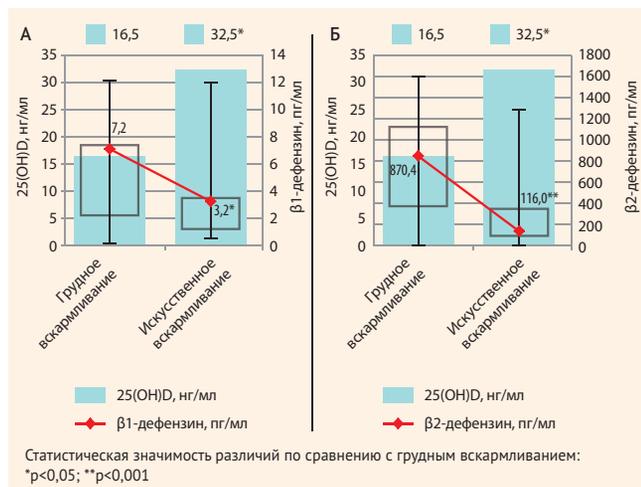
- **Рисунок 4.** Зависимость уровней β 1-дефензина и β 2-дефензина от возраста пациентов
- **Figure 4.** Dependence of β 1-dephensin and β 2-dephensin levels on patient age



С возрастом уровень как β -1-, так и β -2-дефензинов достоверно снижался параллельно снижению концентрации 25(OH)D сыворотки крови, составляя к третьему году 3,28 [2,9–4,0] пг/мл ($p<0,05$) и 206,59 [101,5–684,0] пг/мл ($p<0,05$) соответственно.

Интересным и крайне важным является анализ зависимости уровней β -дефензинов у детей первого года жизни от вида вскармливания (рис. 5).

- **Рисунок 5.** Зависимость уровней β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) от вида вскармливания среди детей первого года жизни
- **Figure 5.** Dependence of β 1-dephensin (A) and β 2-dephensin (B) levels on the type of feeding among children of the first year of life



Известно, что дети первого года жизни, находящиеся на грудном вскармливании, имеют худший статус витамина D, при этом данная группа детей представлена в основном пациентами с гиповитаминозом D. Тем не менее уровни как β 1-, так и β 2-дефензина у детей на грудном вскармливании были достоверно выше по сравнению с детьми на искусственном вскармливании, что объясняется как наличием в грудном молоке самих АМП [54, 55], так и присутствием в материнском молоке других компонентов

врожденного иммунитета, включая различные цитокины, рецепторы, иммуноглобулины, микроорганизмы и другие, которые способны индуцировать синтез АМП [55].

В общей группе пациентов по итогам курса коррекции недостаточности витамина D препаратами холекальциферола наблюдался значительный прирост уровня 25(OH)D сыворотки крови – с 24,8 [17,6–32,5] нг/мл до 49,1 [39,7–69,8] нг/мл ($p<0,001$). При анализе динамики в зависимости от назначенной дозы зафиксировано, что средний прирост 25(OH)D при приеме холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут составил 4,7 [7,9–8,1] нг/мл, при приеме 2000 МЕ/сут – 23,3 [14,3–33,1] нг/мл ($p = 0,0013$). Использование витамина D в дозе 3000 МЕ/сут сопровождалось приростом кальцидиола на 43,9 [27,6–57,4] нг/мл ($p = 0,00011$), а в дозе 4000 МЕ/сут – на 86,3 [71,5–95,3] нг/мл ($p = 0,002$). Получена положительная корреляция между приростом 25(OH)D и суточной дозой холекальциферола – $r = 0,67$ ($p<0,001$).

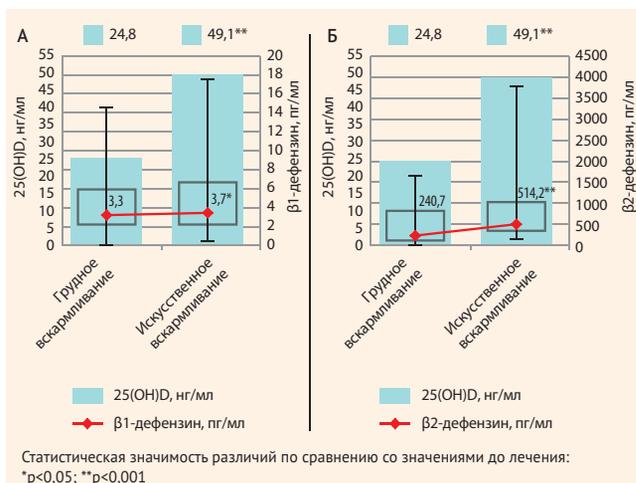
На фоне месячного курса приема препаратов витамина D параллельно увеличению концентрации кальцидиола сыворотки наблюдался прирост показателей как β 1-, так и β 2-дефензинов (рис. 6 А-Б).

В частности, средний уровень β 1-дефензина вырос с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 3,7 [2,25–6,32] пг/мл ($p = 0,05$). Динамика β 2-дефензина была более существенной: до терапии медиана составляла 240,7 [86,77–686,64] пг/мл, после курса коррекции – 514,2 [468,19–1104,98] пг/мл ($p<0,001$). Обращает на себя внимание, что во всех анализируемых группах (от 1000 до 3000–4000 МЕ/сут) отмечался положительный прирост как β 1-дефензина, так и β 2-дефензина.

Месячный курс приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сут сопровождался приростом уровня β 1-дефензина с 2,57 [1,87–3,38] пг/мл до 3,59 [2,0–4,98] пг/мл ($p>0,05$). Лечебные дозы витамина D способствовали значимому увеличению концентрации β 1-дефензина: при использо-

- **Рисунок 6.** Динамика β 1-дефензина (А) и β 2-дефензина (Б) на фоне месячного курса приема препаратов холекальциферола

- **Figure 6.** Dynamics of β 1-dephensin (A) and β 2-dephensin (B) on the background of the monthly course of cholecalciferol drugs intake



вании 2000 МЕ/сут уровень β 1-дефензина вырос с 3,88 [2,7–4,36] пг/мл до 4,12 [2,1–6,14] пг/мл ($p = 0,05$), а при назначении 3000–4000 МЕ/сут – с 3,59 [2,1–5,86] пг/мл до 4,07 [3,95–8,79] пг/мл ($p < 0,01$).

Динамика уровня β 2-дефензина на фоне курсового приема препаратов холекальциферола в зависимости от дозы была еще более существенной. В частности, назначение профилактической дозы витамина D (1000 МЕ/сут) способствовало увеличению медианы β 2-дефензина со 162,29 [88,32–345,2] пг/мл до 450,46 [357,71–505,68] пг/мл ($p = 0,00098$), прием 2000 МЕ/сут – с 232,95 [52,21–527,63] пг/мл до 505,24 [264,76–1034,1] пг/мл ($p = 0,0097$). Коррекция исходного дефицита витамина D сопровождалась увеличением уровня β 2-дефензинов с 570,13 [123,05–1144,71] пг/мл до 644,65 [380,96–1072,35] пг/мл ($p = 0,039$). Выявлена прямая корреляционная связь между суточной дозой холекальциферола и приростом β 2-дефензина – $r = 0,34$ ($p < 0,05$).

По итогам месячного курса коррекции, в отличие от исходных, показатели как β 1-, так и β 2-дефензинов отчетливо коррелируют с обеспеченностью витамином D (табл. 2).

- **Таблица 2.** Зависимость уровней β -дефензинов от обеспеченности витамином D после курса коррекции
- **Table 2.** Dependence of β -dephensin levels on vitamin D availability after the correction course

Обеспеченность витамином D	β 1-дефензин, пг/мл	β 2-дефензин, пг/мл
	Me[25Q–75Q]	Me[25Q–75Q]
менее 20 нг/мл, n – 5	3,35* [3,1–4,48]	323,46* [260,61–708,54]
20–30 нг/мл, n – 6	4,93 [2,84–6,79]	380,55* [238,15–931,17]
более 30 нг/мл, n – 61	4,18 [2,16–5,8]	522,78 [350,16–996,14]

Статистическая значимость различий по сравнению группой оптимальной обеспеченности: * $p < 0,05$

Максимальные уровни β 2-дефензинов выявлены у детей с нормальной обеспеченностью, они в 1,37 раза выше, чем у детей с недостаточностью ($p < 0,05$) и в 1,62 раза выше, чем у детей с дефицитом витамина D ($p < 0,05$). Корреляционная связь между 25(OH)D и уровнем β 1-дефензина в сыворотке крови по итогам второго этапа исследования составила $r = 0,39$ ($p < 0,01$), а между кальцидиолом и уровнем β 2-дефензина $r = 0,42$ ($p < 0,01$).

На фоне профилактического приема препаратов витамина D в общей группе пациентов произошло снижение концентрации 25(OH)D сыворотки крови относительно результатов после курса коррекции лечебными дозами – медиана в третьей точке составила 28,9 [24,7–36,8] нг/мл по сравнению с результатами во второй точке исследования – 49,1 [39,7–69,75] нг/мл ($p < 0,001$).

Обнаруженная динамика обусловлена прежде всего снижением комплаенса приема препаратов холекальциферола родителями детей. В частности, к моменту заключительного забора крови лишь 12 (17,1%) из 70 дошедших до конца третьего этапа исследования детей продолжали принимать рекомендованные профилактические дозы препаратов холекальциферола, в то время

как 58 (82,9%), несмотря на рекомендации, прервали профилактический прием препаратов витамина D. Закономерно, что между комплаентными пациентами и детьми, прервавшими курс профилактики, выявлена существенная разница в уровне 25(OH)D в третьей точке исследования – 45,15 [29,8–51,3] нг/мл и 27,3 [24,3–34,9] нг/мл соответственно ($p < 0,01$).

В то же время концентрация АМП на фоне профилактического курса холекальциферола продолжала возрастать. Прием витамина D способствовал увеличению концентрации β 1-дефензина в 2,4 раза по сравнению с исходным значением – с 3,3 [2,24–5,85] пг/мл до 7,8 [6,24–10,39] пг/мл ($p < 0,001$). По сравнению с результатами после курса коррекции прирост β 1-дефензина составил 4,82 [1,07–7,6] пг/мл ($p < 0,001$) (рис. 7).

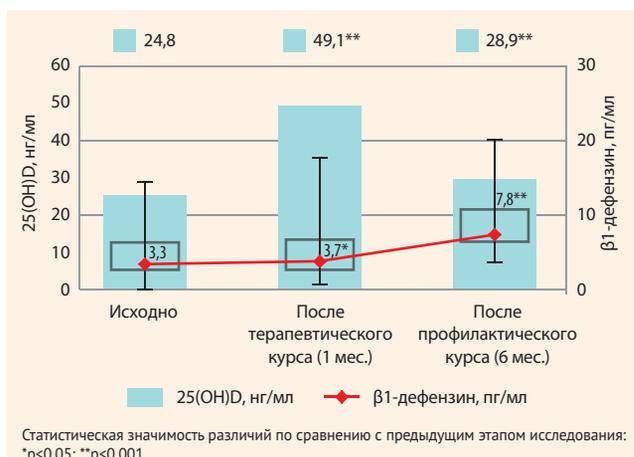
Динамика 25(OH)D и β 2-дефензина на фоне терапевтического и профилактического курса приема витамина D представлена на рис. 8.

Уровень β 2-дефензина на фоне профилактического приема витамина D также увеличился с 514,2 [344,08–1038,8] пг/мл до 586,0 [475,52–1135,58] пг/мл ($p < 0,001$). При этом прием детьми раннего возраста холекальциферола на протяжении полугода способствовал увеличению концентрации β 2-дефензина практически в 2,5 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$).

По-видимому, в комплексе факторов, необходимых для инициации синтеза АМП, необходимо создание оптимальной обеспеченности 25(OH)D, что в нашем исследовании произошло на фоне месячного курса коррекции гиповитаминоза D и было зафиксировано во второй точке исследования. Дальнейший прием профилактических доз холекальциферола, несмотря на постепенное снижение 25(OH)D, не приводит к падению уровней АМП, что, по всей видимости, объясняется возможностью создания некоторого пула дефензинов на фоне оптимального статуса витамина D.

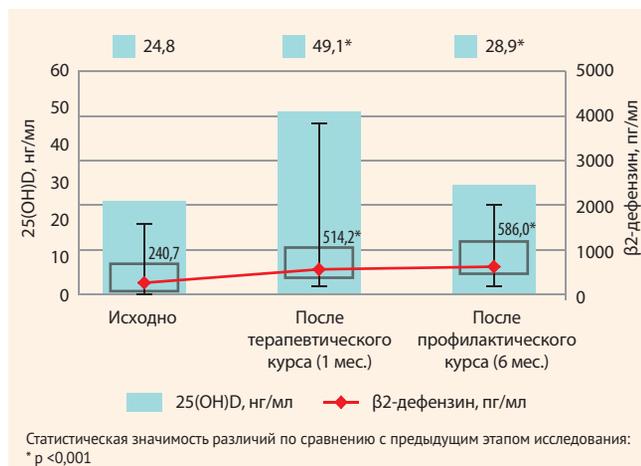
- **Рисунок 7.** Динамика 25(OH)D и β 1-дефензина на фоне приема лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола

- **Figure 7.** Dynamics of 25(OH)D and β 1-defensin on the background of therapeutic (1 month) and prophylactic (6 months) doses of cholecalciferol



● **Рисунок 8.** Динамика 25(OH)D и β 2-дефензина на фоне приема лечебных (1 месяц) и профилактических (6 месяцев) доз холекальциферола

● **Figure 8.** Dynamics of 25(OH)D and β 2-defensin on the background of therapeutic (1 month) and prophylactic (6 months) doses of cholecalciferol



Детальный анализ показал различия в уровнях АМП у детей, прервавших и не прерывавших профилактический курс приема витамина D. В частности, медиана β 1-дефензина в группе детей, не прерывавших курс приема витамина D, составила 7,8 [6,63–9,61] пг/мл, в то же время в группе прекративших прием ранее срока третьего забора крови медиана β 1-дефензина составила 7,5 [5,98–8,7] пг/мл. Концентрации β 2-дефензина в группе комплаентных детей были статистически значимо выше – 673,0 [504,51–1876,01] пг/мл ($1021,1 \pm 179,96$ пг/мл) – по сравнению с детьми, прервавшими прием холекальциферола, – 580,0 [454,29–1046,0] пг/мл ($782,2 \pm 65,73$ пг/мл) ($p < 0,05$).

На фоне пролонгированного приема витамина D отмечалось дальнейшее достоверное повышение уровней АМП во всех возрастных группах. При этом по окончании исследования уровни β -дефензинов были достоверно выше по сравнению с исходными значениями. Так, концентрация β 1-дефензина в группе детей первого года жизни на фоне длительного приема препаратов витамина D выросла в 2 раза – с 3,7 [1,87–7,77] пг/мл на исходном этапе до 7,6 [5,54–9,8] пг/мл в конце исследования ($p = 0,005$), а уровни β 2-дефензина возросли еще больше – с 301,6 [95,37–831,94] пг/мл до 656,2 [524,1–954,97] пг/мл ($p = 0,0035$).

В группе детей второго года жизни также отмечалось достоверное увеличение концентраций АМП на фоне длительного приема витамина D. Концентрации β 1-дефензина увеличились по сравнению с исходными значениями в 2,7 раза – с 2,7 [2,24–6,92] пг/мл до 7,4 [5,93–8,17] пг/мл ($p = 0,0015$), а уровень β 2-дефензина на фоне приема холекальциферола увеличился с исходных 159,2 [55,67–410,66] пг/мл до 534,5 [487,3–722,27] пг/мл ($p = 0,00054$).

На третьем году жизни концентрация β 1-дефензина у детей равномерно повышалась на протяжении длительного приема препаратов витамина D, достигнув к окончанию исследования уровня 9,7 [7,69–12,28] пг/мл, что было статистически значимо выше по сравнению с

исходными значениями ($p = 0,000039$). Концентрация β 2-дефензина у детей третьего года жизни по окончании профилактического курса несколько снизилась, но, несмотря на это, она значительно превышала исходные значения – 557,0 [446,9–1340,91] пг/мл и 233,0 [100,32–669,11] пг/мл соответственно ($p = 0,0029$).

На российском фармацевтическом рынке витамин D3 для детей зарегистрирован как в качестве лекарственных средств, так и в качестве биологических добавок к пище, имеющих различные формы выпуска: масляный и водный раствор, капсулы, таблетки. Детримакс® Бэби представляет собой чистый масляный раствор (среднепечочечные триглицериды из кокосового масла), содержащий в одной капле 200 МЕ (5 мкг) холекальциферола. Особенностью Детримакс® Бэби является то, что он обладает уникальным помповым дозирующим устройством, позволяющим точно и быстро отмерить необходимую дозу витамина D в диапазоне как лечебных, так и профилактических доз. При дозировании нет необходимости переворачивать флакон, что снижает возможность проливания его содержимого. Помпа-дозатор делает невозможным случайное увеличение дозы, что важно у детей младшего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние обеспеченности витамином D на различные компоненты иммунной системы интенсивно изучается как в эпидемиологических, экспериментальных, так и в клинико-лабораторных исследованиях. Стимуляция врожденного иммунитета и повышение показателей противоинфекционной защиты на фоне дотации рациона детей раннего возраста холекальциферолом являются крайне важными аргументами, объясняющими как в профессиональном сообществе, так и среди населения целесообразность пролонгированного приема препаратов витамина D.

В нашей работе представлены объективные лабораторные данные, характеризующие уровни важнейших факторов врожденного иммунитета – антимикробных пептидов β 1- и β 2-дефензинов у детей раннего возраста исходно, по итогам курса коррекции гиповитаминоза D и на фоне пролонгированного приема профилактической дозы 1000 МЕ/сут. Индукция синтеза антимикробных пептидов характерна для детей всех возрастных интервалов, на фоне как профилактических, так и лечебных доз витамина D. Показано, что витамин D относится к числу важных нутритивных факторов, прием которых обеспечивает увеличение концентрации β -дефензинов, положительно влияя на показатели врожденного иммунитета.

Выявленные закономерности подчеркивают важность повсеместного внедрения Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков в Российской Федерации: современные подходы к коррекции», необходимость круглогодичной дотации рациона препаратами холекальциферола, разработки и внедрения фортифицированных продуктов питания для детей всех возрастов.

Поступила / Received 20.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 17.01.2020
Принята в печать / Accepted 20.01.2020

1. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*. 2015;86(1):114–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-immunitet/viewer>.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.; 2017. 576 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., Малявская С.И. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2017;(19):52–60. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-52-60.
4. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Горелов А.В. и др. Взаимосвязь инфекционной заболеваемости и недостаточности витамина D: современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2018;16(3):69–78. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Иванова А.В. и др. Современные представления об иммунотропных эффектах витамина D. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;14(1):7–17. doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
6. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
7. Климов Л.Я., Кондратьева Е.И., Ильенкова Н.А., Долбня С.В., Дятлова А.А., Енина Е.А. и др. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):59–66. doi: 10.2644/2/26586630.2019.1.190198.
8. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батуринов А.К., Никитюк Д.Б., Тубельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;(2):47–62. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28990189>.
9. Holick M.F. Vitamin D: extracellular health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.jec.2010.02.016.
10. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London J Med*. 1849;1:1–18.
11. Provedini D.M., Tsoukas C.D., Defetos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*. 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
12. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays*. 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.
13. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоиной иммунной системы и их роль в аллергическом воспалении и астме. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2015;(3):21–24. Режим доступа: <https://kiia.ru/ru-issue-article-917/Effektornye-kletki-vrozhdennoy-immunnoy-sistemy-i-ih-rol-v-allergicheskoy-vospalenii-i-astme>.
14. Dьяченко А.Г., Дьяченко П.А. Эффекторные клетки врожденной иммунной системы и их роль в аллергическом воспалении и астме. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2015;(3):21–24. Режим доступа: <https://kiia.ru/ru-issue-article-917/Effektornye-kletki-vrozhdennoy-immunnoy-sistemy-i-ih-rol-v-allergicheskoy-vospalenii-i-astme>.
15. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Grob K., Bradac E., Buchau A. et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide /alarmin expression in psoriasis. *PLoS One*. 2009;4(7):e6340. doi: 10.1371/journal.pone.0006340.
16. Amado C.A., Garcia-Unzueta M.T., Fariñas M.C., Santos F., Ortiz M., Muñoz-Cacho P., Amado J.A. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and non-infectious pleural effusions. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):99. doi: 10.1186/s12890-016-0259-4.
17. Абатуров А.Е., Загородняя Н.Ю. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов. *Здоровье ребёнка*. 2012;(1):105–110. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>.
18. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребёнка*. 2011;(7):161–171. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>.
19. Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;(2):143–150. doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
20. Болатчиев А.Д., Батуринов В.А. Дефензины. Роль в патологии человека и перспективы применения. *Вестник молодого учёного*. 2016;15(4):17–22. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27672073>.
21. Agjer J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw*. 2016;70:618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
22. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Загородняя Н.Ю. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания. Одесса; 2011. 264 с.
23. Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S. Towards the application of human defensins as antivirals. *Biomolecules & Therapeutics*. 2018;26(3):242–254. doi: 10.4062/biomolther.2017.172.
24. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals*. 2013;6(12):1543–1575. doi: 10.3390/ph6121543.
25. Bensch K.W., Raida M., Mäget H.J., Schulz-Knappe P., Forssman W.G. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett*. 1995;368(2):331–335. doi: 10.1016/0014-5793(95)00687-5.
26. Yamaguchi Y., Nagase T., Makita R., Fukuhara S., Tomita T., Tominaga T. et al. Identification of multiple novel epididymis-specific beta-defensin isoforms in humans and mice. *J Immunol*. 2002;169(5):2516–2523. doi: 10.4049/jimmunol.169.5.2516.
27. Rashid R., Veleba M., Kline K.A. Focal targeting of the bacterial envelope by antimicrobial peptides. *Front. Cell Dev Biol*. 2016;4:55. doi: 10.3389/fcell.2016.00055.
28. Fusco A., Savio V., Cammarota M., Alfano A., Schiraldi C., Donnarumma G. Beta-defensin-2 and beta-defensin-3 reduce intestinal damage caused by Salmonella typhimurium modulating the expression of cytokines and enhancing the probiotic activity of Enterococcus faecium. *J Immunol Res*. 2017;2017:6976935. doi: 10.1155/2017/6976935.
29. Patro S., Maiti S., Panda S.K., Dey N. Utilization of plant-derived recombinant human β-defensins (hBD-1 and hBD-2) for averting salmonellosis. *Transgenic Res*. 2015;24(2):353–364. doi: 10.1007/s11248-014-9847-3.
30. Mathew B., Nagaraj R. Variations in the interaction of human defensins with Escherichia coli: Possible implications in bacterial killing. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175858. doi: 10.1371/journal.pone.0175858.
31. Maisetta G., Batoni G., Esin S., Raco G., Bottai D., Favilli F. et al. Susceptibility of Streptococcus mutans and Actinobacillus actinomycetemcomitans to bactericidal activity of human beta-defensin 3 in biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(3):1245–1248. doi: 10.1128/AAC.49.3.1245-1248.2005.
32. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β-defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun*. 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
33. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and nontypeable Haemophilus influenzae. *BMC Infect Dis*. 2004;4(12). doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
34. Scharf S., Zahlten J., Szymanski K., Hippenstiel S., Suttorp N., N’Gouessan P.D. Streptococcus pneumoniae induces human β-defensin-2 and -3 in human lung epithelium. *Exp Lung Res*. 2012;38(2):100–110. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.
35. Herrera R., Morris M., Rosbe K., Feng Z., Weinberg A., Tugizov S. Human beta-defensins 2 and -3 coinitalize with human immunodeficiency virus via heparan sulfate proteoglycans and reduce infectivity of intracellular virions in tonsil epithelial cells. *Virology*. 2016;487:172–187. doi: 10.1016/j.virol.2015.09.025.
36. Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H.R. et al. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS*. 2003;17(1):39–48. doi: 10.1097/00002030-200311070-00001.
37. Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor-α/NF-κappaB-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem*. 2008;283(53):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
38. Crack L.R., Jones L., Malavige G.N., Patel V., Ogg G.S. Human antimicrobial peptides LL-37 and human β-defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(5):534–543. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04305.x.
39. Tomalka J., Azodi E., Narra H.P., Patel K., O’Neill S., Cardwell C., et al. β-Defensin 1 plays a role in acute mucosal defense against Candida albicans. *J Immunol*. 2015;194(4):1788–1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239.
40. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between Candida albicans and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell*. 2014;13(8):950–957. doi: 10.1128/EC.00093-14.
41. Dilek F., Emin O., Gültepe B., Yazıcı M., Çakır E., Gedik A.H. Evaluation of nasal fluid β-defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Türk Pediatri Ars*. 2017;52(2):79–84. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4497.
42. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Обеспеченность микронутриентами и профилактика аллергии – существует ли «окно превентивной витаминизации»? (часть 1). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;(6):157–165. Режим доступа: <http://pediatriajournal.ru/archive?show=355§ion=4786>.
43. Niyonsaba F., Kiatsurayanon C., Ogawa H. The role of human β-defensins in allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(12):1522–1530. doi: 10.1111/cea.12843.
44. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β-defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2017;190(2):155–166. doi: 10.1111/cei.13013.
45. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Advances Dermatol Allergol*. 2016;33(1):6–12. doi: 10.5114/pdia.2015.48066.
46. Clausen M.L., Jungersted J.M., Andersen P.S., Slotved H.C., Krogfelt K.A., Agner T. Human β-defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;169(3):587–593. doi: 10.1111/bjd.12419.
47. Baines K.J., Wright T.K., Simpson J.L., McDonald V.M., Wood L.G., Parsons K.S. et al. Airway β-defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:407271. doi: 10.1155/2015/407271.
48. Thijs W., Janssen K., van Schadewijk A.M., Papapoulos S.E., le Cessie S., Middeldorp S. et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1,25(OH)₂ vitamin D₃ treatment. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140986. doi: 10.1371/journal.pone.0140986.

49. Witkowska D, Bartys A, Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:694–707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188885>.
50. McGlasson S.L., Semple F., MacPherson H., Gray M., Davidson D.J., Dorin J.R. Human β -defensin 3 increases the TLR9-dependent response to bacterial DNA. *Eur J Immunol.* 2017;47(4):658–664. doi: 10.1002/eji.201646799.
51. Biragyn A., Ruffini P.A., Leifer C.A., Klyushnikova E., Shakhov A., Chertov O. et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin-2. *Science.* 2002;298(5595):1025–1029. doi: 10.1126/science.1075565.
52. Kroner Jde C., Sommer A., Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients.* 2015;7(6):4170–4188. doi: 10.3390/nu7064170.
53. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Вахлова И.В., Горелов А.В., Гуменик О.И., Гусев Е.И. и др. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
54. Захарова И.Н., Мачнева Е.Б., Облогина И.С. Грудное молоко – живая ткань! Как сохранить грудное вскармливание? *Медицинский совет.* 2017;(19):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-24-29.
55. Cacho N.T., Lawrence R.M. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017;8:584. doi: 10.3389/fimmu.2017.00584.
1. Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine.* 2015;(1):114–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-immunitet/viewer>.
2. Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – smena paradigmy = Vitamin D – paradigm shift.* Moscow; 2017. 576 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N., Malyavskaya S.I. Role of vitamin D in regulation of immunity, prevention and therapy of infectious pediatric diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(19):52–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-19-52-60.
4. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Gorelov A.V. Interrelationships between the incidence of infectious diseases and vitamin D deficiency: The current state of the problem. *Infektsionnye Bolezni = Infectious diseases.* 2018;16(3):69–78. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-69-78.
5. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Ivanova A.V. Modern conception about vitamin D immunotropic effects. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(1):7–17. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2019-1-7-17.
6. Munns C.F., Shaw N., Kiely M., Specker B.L., Thacher T.D., Ozono K. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
7. Klimov L.Ja., Kondrat'eva E.I., Il'enkova N.A., Dolbnya S.V., Diatlova A.A., Enina E.A. et al. Features of innate immunity against the background of chronic respiratory tract infection in children with cystic fibrosis. *Pediatriya. Consilium Medicum = Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;(1):59–66. doi: 10.26442/26586630.2019.1.190198.
8. Kodentsova V.M., Mendel O.I., Khotimchenko S.A., Baturin A.K., Tutelyan V.A. Physiological needs and effective doses of Vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition.* 2017;(2):47–62. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28990189>.
9. Holick M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):141–160. doi: 10.1016/j.jec.2010.02.016.
10. Williams C.J.B. On the use and administration of cod-liver oil in pulmonary consumption. *London J Med.* 1849;1:1–18.
11. Provedini D.M., Tsoukas C.D., Defetos L.J., Manolagas S.C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181–1183. doi: 10.1126/science.6310748.
12. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays.* 2004;26(1):21–28. doi: 10.1002/bies.10368.
13. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics.* 2017;96(4):171–179. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=359§ion=4992>.
14. D'yachenko A.G., D'yachenko P.A. Congenital immune system effector cells and their role in allergic inflammation and asthma. *Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* = Clinical Immunology. Allergy. Infectology. 2013;(3):21–24. (In Russ.) Available at: <https://kia.com.ua/ru-issue-article-917/Effektornye-kletki-vrozhdennoy-immunnoy-sistemy-i-ih-rol-v-allergicheskoy-vospalenii-i-astme>.
15. Peric M., Koglin S., Dombrowski Y., Grob K., Bradac E., Buchau A. et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide / α -defensin expression in psoriasis. *PLoS One.* 2009;4(7):e6340. doi: 10.1371/journal.pone.0006340.
16. Amado C.A., Garcia-Unzueta M.T., Fariñas M.C., Santos F., Ortiz M., Muñoz-Cacho P., Amado J.A. Vitamin D nutritional status and vitamin D regulated antimicrobial peptides in serum and pleural fluid of patients with infectious and noninfectious pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):99. doi: 10.1186/s12890-016-0259-4.
17. Abaturon A.Ye., Zavgorodnyaya N.Yu. Vitamin D Dependent Production of Antimicrobial Peptides. *Zdorov'e rebenka = Child's Health.* 2012;(1):105–110. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26038>.
18. Abaturon A.E. Cationic antimicrobial peptides of the system of non-specific protection of respiratory tract: defensins and cathelicidins. Defensins – molecules undergoing renaissance (part 1). *Zdorov'e rebenka = Child's Health.* 2011;(7):161–171. (In Russ.) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/26053>.
19. Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defining the urinary tract against infections. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2019;(2):143–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.
20. Bolatchiev A.D., Baturin V.A. Defensins. The role in human pathology and application prospects. *Vestnik molodogo uchenogo = The Young Scientist's Bulletin.* 2016;15(4):17–22. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27672073>.
21. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70:618–636. doi: 10.5604/17322693.1205357.
22. Abaturon A.E., Gerasimenko O.N., Vysochina I.L., Zavgorodnyaya N.Yu. *Defenziny i defenzin-zavisimyye zabolevaniya = Defensins and defensin-dependent diseases.* Odessa; 2011. 264 p. (In Russ.)
23. Park M.S., Kim J.I., Lee I., Park S., Bae J.Y., Park M.S. Towards the application of human defensins as antivirals. *Biomolecules & Therapeutics.* 2018;26(3):242–254. doi: 10.4062/biomolther.2017.172.
24. Bahar A.A., Ren D. Antimicrobial peptides. *Pharmaceuticals.* 2013;6(12):1543–1575. doi: 10.3390/ph6121543.
25. Bensch K.W., Raida M., Mägert H.J., Schulz-Knappe P., Forssmann W.G. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett.* 1995;368(2):331–335. doi: 10.1016/0014-5793(95)00687-5.
26. Yamaguchi Y., Nagase T., Makita R., Fukuhara S., Tomita T., Tominaga T. et al. Identification of multiple novel epididymis-specific beta-defensin isoforms in humans and mice. *J Immunol.* 2002;169(5):2516–2523. doi: 10.4049/jimmunol.169.5.2516.
27. Rashid R., Veleva M., Kline K.A. Focal targeting of the bacterial envelope by antimicrobial peptides. *Front. Cell Dev Biol.* 2016;4:55. doi: 10.3389/fcell.2016.00055.
28. Fusco A., Savio V., Cammarota M., Alfano A., Schiraldi C., Donnarumma G. Beta-defensin-2 and beta-defensin-3 reduce intestinal damage caused by Salmonella typhimurium modulating the expression of cytokines and enhancing the probiotic activity of Enterococcus faecium. *J Immunol Res.* 2017;2017:6976935. doi: 10.1155/2017/6976935.
29. Patro S., Maiti S., Panda S.K., Dey N. Utilization of plant-derived recombinant human β -defensins (hBD-1 and hBD-2) for averting salmonellosis. *Transgenic Res.* 2015;24(2):353–364. doi: 10.1007/s11248-014-9847-3.
30. Mathew B., Nagaraj R. Variations in the interaction of human defensins with Escherichia coli: Possible implications in bacterial killing. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175858. doi: 10.1371/journal.pone.0175858.
31. Maisetta G., Batoni G., Esin S., Raco G., Bottai D., Favilli F. et al. Susceptibility of Streptococcus mutans and Actinobacillus actinomycetemcomitans to bactericidal activity of human beta-defensin 3 in biological fluids. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(3):1245–1248. doi: 10.1128/AAC.49.3.1245-1248.2005.
32. Woo J.I., Kil S.H., Brough D.E., Lee Y.J., Lim D.J., Moon S.K. Therapeutic potential of adenovirus-mediated delivery of β -defensin 2 for experimental otitis media. *Innate Immun.* 2015;21(2):215–224. doi: 10.1177/1753425914534002.
33. Lee H.Y., Andalibi A., Webster P., Moon S.K., Teufert K., Kang S.H. et al. Antimicrobial activity of innate immune molecules against Streptococcus pneumoniae, Moraxella catarrhalis and nontypeable Haemophilus influenzae. *BMC Infect Dis.* 2004;4:12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
34. Scharf S., Zahnten J., Szymanski K., Hippenstiel S., Suttrop N., N'Gouan P.D. Streptococcus pneumoniae induces human β -defensin-2 and -3 in human lung epithelium. *Exp Lung Res.* 2012;38(2):100–110. doi: 10.3109/01902148.2011.652802.
35. Herrera R., Morris M., Roske B., Feng Z., Weinberg A., Tugizov S. Human beta-defensins 2 and -3 coinitalize with human immunodeficiency virus via heparan sulfate proteoglycans and reduce infectivity of intracellular virions in tonsil epithelial cells. *Virology.* 2016;487:172–187. doi: 10.1016/j.virol.2015.09.025.
36. Quinones-Mateu M.E., Lederman M.M., Feng Z., Chakraborty B., Weber J., Rangel H.R. et al. Human epithelial beta-defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *AIDS.* 2003;17(1):39–48. doi: 10.1097/00002030-200311070-00001.
37. Kota S., Sabbah A., Chang T.H., Harnack R., Xiang Y., Meng X., Bose S. Role of human beta-defensin-2 during tumor necrosis factor- α /NF- κ B-mediated innate antiviral response against human respiratory syncytial virus. *J Biol Chem.* 2008;283(33):22417–22429. doi: 10.1074/jbc.M710415200.
38. Crack L.R., Jones L., Malavige G.N., Patel V., Ogg G.S. Human antimicrobial peptides LL-37 and

- human β -defensin-2 reduce viral replication in keratinocytes infected with varicella zoster virus. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(5):534–543. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04305.x.
39. Tomalka J., Azodi E., Narra H.P., Patel K., O'Neill S., Cardwell C., et al. β -Defensin 1 plays a role in acute mucosal defense against *Candida albicans*. *J Immunol.* 2015;194(4):1788–1795. doi: 10.4049/jimmunol.1203239.
 40. Swidergall M., Ernst J.F. Interplay between *Candida albicans* and the antimicrobial peptide armory. *Eukaryot Cell.* 2014;13(8):950–957. doi: 10.1128/EC.00093-14.
 41. Dilek F., Ermin O., Gültepe B., Yazıcı M., Çakır E., Gedik A.H. Evaluation of nasal fluid β -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Türk Pediatri Ars.* 2017;52(2):79–84. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4497.
 42. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Sufficiency of micronutrients and allergy prevention – is there a “period of preventive vitaminization”? (part 1). *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrya.* 2016;(6):157–165. (In Russ.) Available at: <http://pediatryajournal.ru/archive?show=355§ion=4786>.
 43. Niyonsaba F., Kiatsurayanon C., Ogawa H. The role of human β -defensins in allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(12):1522–1530. doi: 10.1111/cea.12843.
 44. Chieosilapatham P., Ogawa H., Niyonsaba F. Current insights into the role of human β -defensins in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol.* 2017;190(2):155–166. doi: 10.1111/cei.13013.
 45. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Advanced Dermatol Allergol.* 2016;33(1):6–12. doi: 10.5114/pdia.2015.48066.
 46. Clausen M.L., Jungersted J.M., Andersen P.S., Slotved H.C., Krogfelt K.A., Agner T. Human β -defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):587–593. doi: 10.1111/bjd.12419.
 47. Baines K.J., Wright T.K., Simpson J.L., McDonald V.M., Wood L.G., Parsons K.S. et al. Airway β -defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:407271. doi: 10.1155/2015/407271.
 48. Thijs W., Janssen K., van Schadewijk A.M., Papapoulos S.E., le Cessie S., Middeldorp S. et al. Nasal levels of antimicrobial peptides in allergic asthma patients and healthy controls: differences and effect of a short 1,25(OH)₂ vitamin D3 treatment. *PLoS One.* 2015;10(11):e0140986. doi: 10.1371/journal.pone.0140986.
 49. Witkowska D., Barts A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw.* 2008;62:694–707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188885>.
 50. McGlasson S.L., Semple F., MacPherson H., Gray M., Davidson D.J., Dorin J.R. Human β -defensin 3 increases the TLR9-dependent response to bacterial DNA. *Eur J Immunol.* 2017;47(4):658–664. doi: 10.1002/eji.201646799.
 51. Biragyn A., Ruffini P.A., Leifer C.A., Klyushnikova E., Shakhov A., Chertov O. et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin-2. *Science.* 2002;298(5595):1025–1029. doi: 10.1126/science.1075565.
 52. Kroner Jde C., Sommer A., Fabri M. Vitamin D every day to keep the infection away? *Nutrients.* 2015;7(6):4170–4188. doi: 10.3390/nu7064170.
 53. Zakharova I.N., Borovik T.E., Vakhlova I.V., Gorelov A.V., Gumenyuk O.I., Gusev E.I. et al. National program “Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction”. Moscow: Pediatr; 2018. 96 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34881251>.
 54. Zakharova I.N., Machneva E.B., Oblogina I.S. Breast milk is a living tissue! How to preserve breastfeeding? *Meditsinskiy Sovet = Medical Council.* 2017;(19):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-24-29>.
 55. Cacho N.T., Lawrence R.M. Innate immunity and breast milk. *Front Immunol.* 2017;8:584. doi: 10.3389/fimmu.2017.00584.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-irina@yandex.ru

Цуцаева Анна Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Вересокина Наталья Евгеньевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Дятлова Анна Александровна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Кипкеев Шамиль Османович, врач-педиатр, соискатель кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeev@gmail.com

Минасян Артём Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0001-7519-8646; e-mail: artem.minasyan@inbox.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к.м.н., начальник Центра персонализированной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Анисимов Георгий Сергеевич, к.т.н., доцент, директор центра биотехнологического инжиниринга Института живых систем, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный

университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; ORCID: 0000-0001-9257-9571; e-mail: ags88@mail.ru

Будкевич Роман Олегович, к.б.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Нанобиотехнология и биофизика» Института живых систем, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1; ORCID: 0000-0001-8777-8592; e-mail: budkev@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics with the course of polyclinic pediatrics named after G.N. Speransky, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-4200-4598; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Anna N. TSutsayeva, assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-9524-8724; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Leonid YA. Klimov, Cand. of Sci. (Med), assistant professorhead of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7248-1614; e-mail: klimov_Leo@mail.ru

Viktoriya A. Kur'yaninova, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-0731-7153; e-mail: vichkak@mail.ru

Svetlana V. Dolbnaya, Cand. of Sci. (Med), assistant professor of the Department of Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-2056-153X; e-mail: svet-lana.dolbnaya@yandex.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. of Sci. (Med), professor, vice-rector for academic work, head of the department of neonatology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation; bld. 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ORCID: 0000-0003-1303-8318; e-mail: zaplatnikov@mail.ru

Natal'ya E. Verisokina, assistant professor of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-5444-8351; e-mail: veris.natalya@yandex.ru

Anna A. Dyatlova, student of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-6983-0967; e-mail: anndiatlova@mail.ru

Shamil' O. Kipkeyev, pediatrician, applicant of the department of faculty pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-7865-3509; e-mail: Shamil.Kipkeyev@gmail.com

Artyom K. Minasyan, postgraduate student of the department of pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-7519-8646; e-mail: artem.minasyan@inbox.ru

Dmitriy V. Bobryshev, Cand. of Sci. (Med), chief of the personalized medicine center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0002-3947-4786; e-mail: innova@stgmu.ru

Georgiy S. Anisimov, Cand. of Sci. (Tech), assistant professor, Director of the Biotechnology Engineering Centre of the Institute of Living Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "North-Caucasus Federal University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-9257-9571; e-mail: ags88@mail.ru

Roman O. Budkevich, Cand. of Sci. (Bio), assistant professor, Head of the Research Laboratory "Nanobiotechnology and Biophysics" of the Institute of Living Systems, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education "North-Caucasus Federal University" of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation; 1, Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia; ORCID: 0000-0001-8777-8592; e-mail: budkev@mail.ru