

42. Radcliff K., Kepler C., Reitman C., Harrop J., Vaccaro A. CT and MRI-based diagnosis of craniocervical dislocations: the role of the occipitoatlantal ligament. Clin. Orthop. Relat. Res., 2012, vol. 470, no. 6, pp. 1602–1613.
43. Susic A., Lulic T. J., Veljovic F. Ergonomic evaluation of task execution: Surface electromyography in muscular activity screening [Ergonomic evaluation of task execution: Surface electromyography in muscular activity screening]. Periodicum Biologorum, 2010, vol. 112, no. 1, pp. 33–38.
44. Swichuk L. Imaging of the cervical Spine in Children [Imaging of the cervical Spine in Children]. New York, Springer, 2002, 141 p.
45. Tins B. J., Cassar-Pullicino V. N. Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook [Imaging of acute cervical spine injuries: review and outlook]. Clinical radiology, 2004. vol. 59, no. 10, pp. 865–880.
46. Wackenheim A. Rontgen diagnosis of the craniovertebral region [Rontgen diagnosis of the craniovertebral region]. New York, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlang, 1974, 601 p.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика
(медицинские науки)

УДК 616.34-007.43-089.85-089.48

DOI 10.17021/2020.15.3.32.47

© А.А. Серебряков, А.В. Коханов, А.А. Николаев, 2020

УРОПРОТЕИНЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Серебряков Александр Александрович, аспирант кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; врач-уролог, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова», Россия, 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2, тел.: 8-917-099-45-12, e-mail: serebryakov30@mail.ru.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru

Николаев Александр Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-555-51-44, e-mail: chimnik@mail.ru.

Описаны физико-химические и биологические свойства лизоцима, лактоферрина, липокалина, белка Тамма-Хорсфалла и других пептидов мочи с антимикробной активностью. Показано, что белки и пептиды не только проявляют антибактериальные, антифунгицидные и даже противовирусные свойства, но и непосредственно воздействуют на различные звенья иммунной системы. На биохимическом и клеточном уровнях у этих протеинов и пептидов реализуется множество специфических механизмов влияния на конкретных возбудителей, как по принципу модуляции специфических факторов иммунитета, так и по механизму воздействия на неспецифическую резистентность. Установленные факты создают перспективу для использования препаратов на основе антибактериальных уропротеинов в качестве диагностических инструментов и лекарственных средств для лечения инфекций мочевых путей.

Ключевые слова: уропротеины, лизоцим, лактоферрин, липокалин-2, белок Тамма-Хорсфалла, физико-химические свойства, биологическая роль, диагностическое значение, применение.

UROPROTEINS WITH ANTIBACTERIAL PROPRIETIES: VALUE FOR CLINIC AND DIAGNOSTIC

Serebryakov Aleksandr A., post graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; urologist, City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia, tel: 8-917-099-45-12, e-mail: serebryakov30@mail.ru.

Kokhanov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

Nikolaev Aleksandr A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-555-51-44, e-mail: chimnik@mail.ru.

The review article describes the physicochemical and biological properties of lysozyme, lactoferrin, lipocalin, Tamm-Horsfall protein, and other urine peptides with antimicrobial activity. It was shown that proteins and peptides not only exhibit antibacterial, antifungicidal and even antiviral properties, but also directly affect various parts of the immune system. At the biochemical and cellular levels, these proteins and peptides have many specific mechanisms of influence on specific pathogens, both by the principle of modulation of specific immunity factors and by the mechanism of action on nonspecific resistance. The established facts create the prospect of using drugs based on antibacterial uroproteins as diagnostic tools and drugs for the treatment of urinary tract infections.

Key words: *uroproteins, lysozyme, lactoferrin, lipocalin-2, Tamm-Horsfall protein, physicochemical properties, biological role, diagnostic value, application.*

Введение. В нормальной моче человека содержится минимальное количество белка, не выявляемое рутинными лабораторными анализами на его наличие. При ряде заболеваний, прежде всего при почечной патологии, содержание белка в моче возрастает, что проявляется протеинурией различного генеза. Кроме сывороточных белков, источником белка в моче могут быть органоспецифические белки различных отделов мочевыделительной системы [3, 5, 15, 21]. На фоне протеинурии в моче повышается активность диагностически значимых ферментов практически всех видов обмена: углеводного, липидного, белкового и энергетического [5, 20]. Современные протеомные и иммунохимические технологии позволили накопить информацию о достаточно большом количестве белков и пептидов, выявляемых в моче как здоровых людей, так и больных с ренальной и экстраренальной патологией [8, 10, 21]. В настоящее время интенсивно исследуется функция уропротеинов и уропептидов, обнаруженных в моче [7, 11, 22, 68]. В ряде исследований постулируется роль некоторых уропептидов как естественных антиинфекционных факторов мочевой системы [7, 11, 60].

Антибактериальную активность проявляют следующие уропротеины относящихся к различным по строению классам биополимеров: уромоделин, ранее известный как белок Тамма-Хорсфалла, лактоферрин, лизоцим, липокалин, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов, дефензин, кателицидин, гепсидин, миелопероксидаза и рибонуклеаза [6, 25, 51, 60]. И этот список непрерывно расширяется [61]. Как правило, уропротеины с антимикробной активностью относятся к небольшим катионным белкам, часто термостабильным [2, 6, 27], за счет электростатического взаимодействия нарушающим целостность отрицательно заряженной клеточной стенки бактерий [29, 67]. Источником антимикробных уропротеинов служат лейкоциты или эпителиальные клетки мочевыделительной системы [68].

Цель: проанализировать и обобщить сведения, касающиеся антимикробных свойств белков и пептидов мочи, представляющих интерес для медицинской общественности как наиболее перспективных для применения в качестве диагностических инструментов и лекарственных препаратов.

Лизоцим

Лизоцим, открытый в 1922 г. Александром Флемингом, в хронологическом плане стал первым белком с досконально изученной антибактериальной активностью. По химическому строению лизоцим – это небольшой белок с массой от 10 до 18 тысяч дальтон, относящийся к классу гидролаз (КФ 3.2.1.17), способный гидролизовать β-1,4 гликозидную связь между молекулами N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетилглюкозамина. В результате такого действия фермента мурамидазы нарушается структура пептидогликана в бактериальной клеточной стенке и происходит лизис бактерий.

По химическому строению молекула лизоцима представлена единственной полипептидной цепью из 127–130 остатков аминокислот, всегда начинающейся лизином на N-конце и заканчивающейся лейцином на C-конце цепи. Лизоцим содержит большое количество аминокислот аргинина и лизина, придающих ему основной характер. Изоэлектрическая точка лизоцима находится в щелочном диапазоне между 10,5–11,0. Третичная структура белка стабилизирована четырьмя дисульфидными связями, причем у лизоцима нет свободных SH-групп.

Лизоцим относится к термостабильным белкам, в обычных условиях он стабилен при температуре 70°C, а в слабокислой среде его раствор выдерживает даже кипячение в течение 45 минут. Растворимость, термостабильность и ферментативная активность лизоцима резко снижается в щелочной среде.

Лизоцим – универсальный фермент, широко распространенный в природе среди представителей всех царств: животных, грибов и растений, бактерий и даже вирусов [8, 17]. Сегодня семейство лизоцимов, кроме давно известных лизоцимов животных, включает в себя лизоцимы бактериофагов,

бактериальные мурамидазы, гликозидазы и хитозаназы, а также лизоцимоподобные белки, общим свойством которых, кроме способности к гидролизу гликозидных связей в пептидогликанах бактерий, является сходная вторичная и третичная структура лизоцимов, а также единый план строения их активных центров. Например, лизоцимы типа гликозидаз (КФ 3.2.1.14) и хитозаназ (КФ 3.2.1.132), помимо мурамидазной субстратной специфичности, обладают способностью гидролизовать связи между двумя соседними остатками N-ацетилглюкозамина в молекулах хитина или хитозана.

Лизоцим не разрушается протеолитическими ферментами, например, трипсином и папаином, наоборот, ионы металлов (типа, Mn^{2+}) повышают устойчивость лизоцима к действию протеиназ. Ферментативная активность лизоцима в момент формирования фермент-субстратного комплекса во многом зависит от наличия остатка аминокислоты триптофана, а на стадии гидролиза гликозидной связи требуется четкое кооперативное взаимодействие остатка глутаминовой кислоты в 35 положении полипептидной цепи, с остатком аспарагиновой кислоты, находящемся в 52 положении.

Лизоцим обладает многообразными функциями. Например, роль лизоцима у бактериофагов сводится сначала к проникновению нуклеиновых кислот фага внутрь бактерии, а после завершения литического цикла заключается в выходе зрелых частиц вируса. Мурамидазы в период роста и деления бактерий принимают участие в обменных процессах в стенках бактерий, постоянно участвуют в транспорте многих макромолекул, а также обеспечивают межвидовую конкуренцию бактерий. Основная роль лизоцима у позвоночных и человека состоит в защите организма-хозяина от большого числа патогенов бактериальной и, возможно, грибковой природы.

Лизоцим в организме человека обнаруживается в составе различных тканей и биологических жидкостей, например, в клетках крови основным депо лизоцима являются моноциты крови, тканевые макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты. Некоторые неспецифические факторы защиты, такие как лактоферрин, секреторный IgA [8] и многие пероксидазные системы, проявляют синергизм в отношении бактерицидного эффекта лизоцима.

Среди других механизмов бактерицидного действия лизоцима можно отметить активацию фагоцитоза в макрофагах и лейкоцитах. Как литический фермент лизоцим не только растворяет клеточную оболочку бактерий и грибов, но и угнетает размножение вирусов [8, 17]. Лизоцим непосредственно способен стимулировать выработку антибактериальных антител и активировать иммунитет. Среди прочих замечательных свойств лизоцима следует отметить его противовоспалительный, муколитический и ранозаживляющий эффекты.

Однако основным назначением лизоцима остается лечение гнойно-бактериальных заболеваний, прежде всего, в качестве лекарственного средства, усиливающего действие антибиотиков, особенно пенициллинового ряда [17, 19]. Лизоцим в значительной степени угнетает рост грамположительной микрофлоры, грамотрицательные бактерии к нему менее чувствительны.

Лизоцим показан в комплексной антимикробной терапии при хронических септических состояниях и гнойных процессах, для лечения ожогов, отморожений, конъюнктивитов, эрозий роговицы, афтозных стоматитов и других инфекционных заболеваний.

Тест на лизоцим в моче и сыворотке крови имеет диагностическое значение в качестве маркера острого моноцитарного лейкоза и острого миеломоноцитарного лейкоза. Повышенные уровни лизоцима в синовиальной жидкости характерны для артритов и остеоартрозов. Лизоцим в слюне является маркером инфекции ротовой полости и связанной с ней гипергликемии, гипертензии и ранних стадий сердечно-сосудистой патологии. В новейших исследованиях гена лизоцима установлено, что некоторые его мутации у человека могут приводить к наследственному системному амилоидозу.

Для медицинского применения допускается только очищенный лизоцим человека, а для наружного применения, глазных капель и косметической продукции вполне подходит лизоцим, полученный из белка куриных яиц, дополнительно очищенный до гомогенного состояния.

Как пищевая добавка E1105 препараты лизоцима широко используются для изготовления сыров и иной кисломолочной продукции, а как консервант E1105 применяется при производстве некоторых видов лекарств [17].

Липокалин

В 1993 г. во вторичных гранулах полиморфно-ядерных клеток человека был обнаружен новый низкомолекулярный компонент, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, получивший название сидерокалин или липокалин 2. Историческое название NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin) не совсем точно, так как не отражает возможности синтеза липокалина разными типами клеток в различных органах. Поэтому NGAL в литературе упоминается под названиями: липокалин

нейтрофилов, ЛН (neutrophil lipocalin, NL), липокалин из нейтрофилов человека, ЛНЧ (human neutrophil lipocalin, HNL), липокалин 2 (lipocalin 2), сидерокалин (siderocalin), утерокалин (uterocalin), он же онкогенный белок 24p33 (oncogene protein 24p33), 2-micro-globulin-related protein [4, 49].

NGAL синтезируется в клетке в форме полипептида с молекулярной массой 22 килодальтона, который в процессе посттрансляционного гликозилирования набирает массу 25 килодальтон. Как и другие липокалины, NGAL имеет общую для белков третичную структуру, представляющую собой восемь бочкообразных антипараллельных β -листов с участком связывания гидрофобного лиганда в их углублении.

Именно в этом «кармане» происходит связывание липокалинов с сидерофорами, образуется макромолекулярный комплекс. Бактериальные белки-сидерофоры (энтерохелин и аэробактин) обеспечивают возбудителей ионами железа, однако в присутствии NGAL транспорт и доставка железа в клетки бактерий с помощью бактериальных сидерофоров нарушается.

Таким образом, одной из наиболее важных биологических функций NGAL является предотвращение развития инфекции путем подавления роста бактерий, что на клеточном уровне реализуется путем лишения клеток бактерий железа [36, 40]. В зависимости от присутствия (голо-NGAL) или отсутствия (апо-NGAL) сидерофора активность NGAL может изменяться в диаметрально противоположном направлении.

Сидерофоры являются одним из важнейших, но не единственным лигандом NGAL, в частности, NGAL может связывать другие специфические рецепторы на клеточной поверхности, что позволяет некоторым авторам причислить NGAL к группе транспортных белков.

Как уже упоминалось, NGAL может связываться с желатиназой определенного типа, а именно – с матриксной металлопротеиназой 9-го типа (ММП-9). ММП – это ферменты, относящиеся к семейству цинковых металлопротеиназ, регулирующих обмен белков в межклеточном матриксе. Все эти белки имеют сходную первичную структуру, субстратную специфичность и клеточную локализацию, синтезируются в форме проферментов. Наиболее важные представители ММП относятся к семействам коллагеназ и желатиназ, а к подсемействам коллагеназ IV типа – наиболее важные представители – желатиназа А (ММП-2) и желатиназа В (ММП-9). Таким образом, желатин – это деструктурированный коллаген.

NGAL в комплексе с нейтрофильной коллагеназой IV типа (ММП-9) регулирует состав межклеточного матрикса, гидролизует коллаген IV типа, тем самым обеспечивая инвазию кератиноцитов, моноцитов, тканевых макрофагов, полиморфно-ядерных лейкоцитов и различных типов злокачественных клеток через базальные мембраны.

За 3 года до открытия NGAL в составе активированных полиморфно-ядерных лейкоцитов, до появления самого термина (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) J. Mishra с соавторами в 1989 г., в условиях детского кардиохирургического отделения, после операции на сердце, сопровождавшейся ишемией и реперфузионными осложнениями на фоне острой почечной недостаточности, обнаружили в крови ребенка чрезвычайно быстрое повышение концентрации неизвестного вещества [49].

После отождествления биосинтеза NGAL с патологией почек была установлена точная локализация его повышенного синтеза в области проксимальных канальцев. Поражение почек нефротоксическими соединениями или хроническая почечная недостаточность также могут стать причинами увеличения NGAL в моче и сыворотке крови [9, 23, 40].

Очень быстрое повышение концентрации крови (от 2 до 6 часов) позволило проводить раннее лечение пациентов после почечного приступа, в отличие от других маркеров, таких как креатинин сыворотки, уровень которого повышается только через 48–72 ч после приступа почек. Таким образом, повреждение почечных канальцев у человека и лабораторных животных сопровождается резким возрастанием уровня NGAL в моче, плазме и сыворотке крови, а также в паренхиме почек [4, 9]. Причем если уровень NGAL в сыворотке крови возрастает в 7–16 раз, то в моче он увеличивается даже в 25–1 000 раз [4, 36, 40].

В многочисленных клинических наблюдениях показано, что уровни NGAL в моче и плазме зависят от степени тяжести и длительности повреждения почек [25, 40, 50]. Даже единичное измерение уровня NGAL дает возможность дифференцировать острое повреждение почек от их дегидратации или хронического заболевания [50].

Острая почечная недостаточность приводит к повышению концентрации NGAL и в крови, и во многих других тканях: в частности, в почках, легких, печени, в различных типах клеток иммунной системы – нейтрофилах, макрофагах и т. д. Свободно проникая в клубочки из плазмы, подобно

большинству других белков, NGAL реабсорбируется обратно в проксимальных канальцах не за счет реабсорбции, а путем эндоцитоза. В отличие от многих антибактериальных белков типа лактоферрина, для которых доказана тесная связь с лейкоцитозом и степенью тяжести общего состояния больных, уровни NGAL очень слабо коррелируют с количеством нейтрофилов [4, 9]. Поэтому повышение уровня NGAL на фоне массивной секреции нейтрофилов – это явный признак бактериальной инфекции.

Доказана ценность NGAL в качестве раннего предиктора острой почечной недостаточности [4, 5, 9, 36]. В то же время на уровень сывороточного NGAL влияют различные сопутствующие заболевания – артериальная гипертензия, хронические заболевания почек, красная волчанка и другие системные инфекции, воспалительные явления в дистальных или проксимальных отделах дыхательных путей, в кишечнике и онкологические заболевания [4, 9, 23]. Повышение уровня NGAL могут вызывать и некоторые лекарства, такие как цисплатин или рентгенконтрастные вещества. Все это снижает специфичность теста NGAL.

Наименьшие надежды с NGAL связывают онкологи, так как NGAL, связываясь с MMP-9, усиливает ангиогенез, инвазию опухоли и ее метастазирование, что является индикатором плохого прогноза [4, 36]. Таким образом, роль NGAL в организме человека многообразна, одной из наиболее важных биологических функций NGAL является предотвращение развития инфекции. Не менее важна роль NGAL как маркера при повреждении почек. Однако, наряду с многочисленными достоинствами эффектов NGAL для организма, у этой молекулы выявлены и неблагоприятные для организма качества.

Лактоферрин

Лактоферрин (ЛФ) – это биологически активная молекула, относящаяся к железосодержащим белкам из семейства трансферринов. M. Sørensen, S. P. L. Sørensen в 1939 г. впервые обнаружили ЛФ в молоке человека и коровы и назвали его «красный белок молока». Этот белок является продуктом секреции эпителиоцитов различных типов желез внутренней секреции, которые выделяют ЛФ как в слизистые оболочки молочных желез, так и во многие другие типы биологических жидкостей организма. Значительно позднее установлен факт синтеза ЛФ вторичными гранулами нейтрофилов и макрофагов, что имеет первостепенное значение для антибактериальной защиты [13, 34]. Оба варианта ЛФ синтезируются одним и тем же геном [34, 39].

С биохимической точки зрения ЛФ имеет самый положительный заряд из всех представителей семейства трансферринов. Его изоэлектрическая точка имеет значение pH 8,4–9,0, в то время как pH остальных представителей трансферринов колеблется в диапазоне от 5,4 до 5,9. Высокая основность ЛФ объясняет не только его способность связывать ионы железа, но и его активность по отношению к другим анионным макромолекулам и различным типам клеток.

ЛФ представляет собой гликозилированный одноцепочечный белок весом 80 кДа из 708 аминокислот. Единственная полипептидная цепь ЛФ складывается в две симметричные глобулярные доли, представляющие N- и C-концевые половины полипептида. Обе доли дополнительно подразделяются на два домена, N1 и N2, C1 и C2. ЛФ имеет по одному сайту обратимого связывания трехвалентного железа в каждой доле. Четыре белковых лиганда через карбонат-анион связывают оба иона металла и два домена в единую высокостабильную структуру ЛФ.

Третичная структура ЛФ человека, свиньи, лошади, коровы, овцы, козы, верблюда, кролика и мыши построена аналогичным образом и имеет сходные сайты связывания железа. Все ЛФ гликозилированы, однако местоположение участков гликозилирования отличается для белков различных видов животных. При этом присоединение углеводов к белкам снижает их восприимчивость к протеолиту и термической денатурации.

Из-за обратного связывания железа ЛФ может существовать в двух формах: без железа – в апо-форме, или в ассоциации с железом – в голо-форме, имеющих различные трехмерные конформации. Связанная с железом форма ЛФ является конформационно жесткой и очень стабильной. Конформационные изменения голо- и апо-форм ЛФ не отражаются на поверхности макромолекулы и, следовательно, не влияют на способность ЛФ связывать бактериальные и вирусные рецепторы [13, 34].

В 1992 г. W. Bellamy с соавторами [33] идентифицировали в составе N-концевого участка полипептидной цепи ЛФ бактерицидного домена, который назвали лактоферрицин. Этот бактерицидный домен за счет специфического распределения положительно заряженных участков по поверхности макромолекулы образует сайт связывания для бактериального липополисахарида (LPS).

Еще более выраженный бактерицидный и фунгицидный эффект обнаружен у лактоферрицина [33], который выделен из ЛФ путем его гидролиза пепсином. В этом же антимикробном домене лактоферрина в 2004 г. был открыт еще один бактерицидный пептид [33], названный лактоферрампин,

который также способен инициировать свою бактерицидную активность, нарушая целостность мембраны.

Такие пептиды, как лактоферрицин и лактоферрампин, ответственны за основные антимикробные активности, получаемые путем ферментативного гидролиза лактоферрина, в 9 раз эффективнее в уничтожении бактерий, чем интактный белок. Пептиды проявляли активность против всех протестированных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Listeria spp.*, *Staphylococcus spp.*) и эффективны против инфекций, вызываемых устойчивыми к антибиотикам *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. Установлено, что для реализации антимикробной активности лактоферрицина и лактоферрампина наибольшее значение имело сохранение в их структуре двух первых остатков аргинина.

Железо является необходимым нутриентом для роста почти всех бактерий. Бактериостатическая форма ЛФ представляет собой либо апо-форму ЛФ, либо частично насыщенный ЛФ, поскольку полностью насыщенная форма не обладает антимикробной активностью. В этом случае бактерицидный эффект ЛФ можно восстановить путем добавления цитрата железа или натрия.

В процессе эволюции бактерии для удержания необходимого для их жизнедеятельности железа выработали несколько приспособительных механизмов. Один из них – синтез бактериями рецепторов, распознающих сидерофоры. Константа связывания для ионов железа у сидерофоров настолько высока, что позволяет отбирать эти ионы от трансферрина и лактоферрина. Кроме того, бактерии имеют и мембранные белки, которые функционируют в качестве рецепторов для комплексов трехвалентного железа с сидерофорами. Например, *E. coli* продуцирует хелатные соединения железа, такие как энтеробактин и аэробактин, экспрессирующиеся на наружных мембранах бактериальных клеток в форме рецепторов цитрата железа. Многие бактерии имеют специфические рецепторы на наружных мембранах, которые непосредственно связывают железо, отобранное у лактоферрина и трансферрина.

Несколько групп исследователей показало, что ЛФ убивает чувствительные микроорганизмы с помощью других механизмов, отличных от метаболизма железа, путем прямого взаимодействия с поверхностью бактериальных клеток. Этот бактерицидный механизм, ограничивающий размножение и адгезию микробов, основан на взаимодействии молекулы ЛФ с отрицательно заряженными компонентами клеточной поверхности бактерий. ЛФ вызывает высвобождение липополисахарида из клеточной стенки грамотрицательных бактерий, что приводит к увеличению проницаемости внешней мембраны. ЛФ с высокой степенью аффинности связывается с липидом А липополисахарида и может ингибировать рост бактерий или убивать их. В дополнение к этому антимикробному эффекту ЛФ, как сообщается, снижает липополисахарид-индуцированное высвобождение цитокинов.

ЛФ в одиночку проявляет в основном бактериостатический эффект, но в сочетании с другими противомикробными белками, такими как лизоцим, обладает синергетическим эффектом и бактерицидным действием на грамотрицательные бактерии. Кишечная палочка и многие другие грамотрицательные бактерии имеют на своей поверхности рецепторы порообразующих белков (поринов), которые создают бактериальный барьер для антибиотиков в наружной мембране бактерий. ЛФ распознает эти порины и связывается с ними.

Предполагается, что хронические инфекции связаны с образованием биопленки [50]. ЛФ путем хелатирования железа стимулирует сморщивание подвижной поверхности биопленки и ингибирование образования кластеров.

Лактоферрин это полифункциональный белок, которому, кроме регуляции гомеостаза железа и антибактериальных свойств, приписывается еще несколько биологических функций, в том числе клеточный рост и дифференцировка, противовоспалительная активность и защита от развития рака и метастазирования [13, 34].

Биологическая активность ЛФ зависит от присутствия конкретных клеток-мишеней и наличия на их поверхностях специфических рецепторов, таких как рецептор к ЛФ человека, обеспечивающий поглощение железа в тонком кишечнике новорожденных или рецептор к ЛФ на моноцитах, участвующий в воспалительных реакциях. Рецепторы к ЛФ также обнаружены в гепатоцитах, лимфоцитах, тромбоцитах, фибробластах и клетках остеобластов.

Установлено, что ЛФ способен модулировать воспалительный процесс и общий иммунный ответ. Известно, что люди с врожденным или приобретенным дефицитом ЛФ имеют повторяющиеся инфекции. Защитный эффект ЛФ включает в себя ингибирование продукции нескольких провоспалительных цитокинов: включая интерлейкины IL-1 β и IL-6, а также фактор некроза опухоли α (TNF- α), [13, 34].

ЛФ модулирует иммунный ответ путем уменьшения образования свободных радикалов. А.В. Коханов с соавторами (2010) предлагают использовать ЛФ при аллергических воспалительных заболеваниях человека, уменьшая накопление эозинофилов в дыхательных путях и предотвращая развитие клеток, продуцирующих муцин [11]. На клеточном уровне ЛФ модулирует миграцию и активацию клеток [13, 34]. Согласно современным представлениям, ЛФ может действовать как мощный противовоспалительный белок в очагах воспаления, включая дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [33, 34].

ЛФ – это полифункциональный белок, который иногда причисляют к белкам острой фазы воспаления. При развитии острой воспалительной реакции ЛФ высвобождается из нейтрофилов и макрофагов и взаимодействует с Toll-рецепторами CD 284, CD 14 и CD 22, модулируя провоспалительную активность цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, а также усиливая пролиферацию Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+) и NK-клеток [13].

В норме ЛФ в крови и сыворотке колеблется в пределах 400–1000 нг/мл и очень высоко поднимается у пациентов с гнойно-септическими процессами [18, 26], сепсисом [13, 26], пневмониями [13], панкреатитом [8, 26], при онкологических заболеваниях [10, 13]. Активно исследуется ЛФ как индикатор воспалительных процессов в почках и кишечнике [18, 33].

Белок Тамма-Хорсфалла

В почках обнаружен специфический гликопротеин, местом синтеза которого являются исключительно эпителиальные клетки толстой части восходящего отдела в петле Генле [43, 58, 62]. Впервые этот белок был обнаружен в 1952 г. Игорем Таммом и Франком Хорсфаллом в моче здоровых людей, позднее он был выявлен у многих млекопитающих, однако название белка Тамма-Хорсфалла (БТХ) закрепилось за ним. В современной литературе БТХ часто называют уромодулином [24, 62]. В мономерной форме белок имеет массу около 80–85 килодальтон, из которых 30 % приходится на углеводный компонент, представленный N-гликанами и сиаловыми кислотами [57, 58]. Клинически значимым свойством БТХ является склонность к полимеризации белка с образованием полианионной гелеобразной структуры, с молекулярной массой в несколько миллионов дальтон, которая обеспечивает водонепроницаемость эпителиального слоя [43, 65]. Оторвавшись от мембраны почечных канальцевых клеток, БТХ выделяется с током мочи. В моче здоровых людей БТХ составляет важную часть белковой фракции мочи, при этом с мочой ежедневно выделяется примерно 50 мг этого белка [58]. БТХ в моче выполняет несколько важных функций: при его участии регулируется коллоидно-осмотическое давление, создаются условия для формирования пересыщенных растворов солей и их кристаллизации и, как следствие, создаются условия для формирования гиалиновых мочевого цилиндры [32, 35, 46, 56, 58]. Таким образом, БТХ играет важную роль в предотвращении восходящей инфекции мочевыводящих путей.

Подобно другим рассматриваемым в данном обзоре антибактериальным белкам, БТХ оказывает влияние на различные компоненты иммунной системы (TNF- α , IL-1 β , IL-8, компоненты системы комплемента C1, C1q и C3, IgG и легкие цепи иммуноглобулинов). Следовательно, диагностическое значение БТХ в патогенезе нефропатий может проявляться как в виде нарушений структуры или функций почек, так и в виде характеристик, отражающих воспалительные изменения в различных отделах уrogenитального тракта [24, 37, 56, 58]. Для количественного определения БТХ в моче сегодня разработан высокочувствительный и специфичный метод иммуноферментного анализа [12, 44, 45].

Не являясь истинным антимикробным пептидом, БТХ за счет углеводного, богатого маннозой компонента блокирует связывание фимбрий *E. coli* и других бактерий с поверхностными рецепторами уротелия [53]. Помимо этого, участие БТХ в иммунном ответе заключается в активации дендритных клеток, о чем свидетельствует более длительная бактериурия и более выраженная микробная колонизация мочевого пузыря при дефиците БТХ [53].

БТХ оказывает двойное действие на мочекаменную болезнь: с одной стороны, его рассматривают как фактор, препятствующий камнеобразованию. Но с другой стороны, измененная различными патологическими воздействиями химическая структура БТХ может, наоборот, запустить процессы кристаллизации мочи [14, 48, 55, 64].

Дефензины

К наиболее хорошо изученным антимикробным пептидам относятся дефензины, проявляющие широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и простейших и даже некоторых вирусов [1]. Дефензины не только проявляют антимикробные

свойства, но и принимают участие в клеточно-опосредованных иммунных реакциях, обнаруживают свойства хемоаттрактанта по отношению к незрелым дендритным клеткам [2, 7, 47]. Классификация дефензинов человека включает в себя две группы: α -дефензины и β -дефензины по положению дисульфидных мостиков в их молекулах [2, 7].

Из всего отряда α -дефензинов в мочевыделительном тракте здорового человека обнаружен только α -дефензин HD-5, который обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении наиболее распространенных уропатогенных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий [7, 59]. Кроме того, у дефензина HD-5 обнаружена противовирусная активность в отношении некоторых уропатогенных вирусов, таких как аденовирус или полиомавирус [59].

У здоровых людей синтез дефензина HD-5 происходит на всем протяжении мочевыделительной системы, постепенно нарастая от верхних к нижним отделам мочевыводящих путей [42]. Установлено, что при инфицировании мочевых путей дефензин HD-5 может служить диагностическим индикатором инфекции, так как в этой ситуации в уротелиальных клетках резко активируется синтез HD-5.

В процессе развития уроинфекции в эпителиальных клетках петли Генле, дистальных трубочках и собирательных канальцах мочевыделительной системы начинают синтезироваться другие варианты α -дефензинов (HNP-1, HNP-2 и HNP-3) и β -дефензинов (HBD-1 и HBD-2), отсутствующие в нормальных мочевыводящих путях [2, 7, 42]. Этой концентрации дефензинов недостаточно, чтобы обеспечить моче бактерицидный эффект, но вполне приемлемо, чтобы создать антимикробное покрытие слизистой оболочки мочевого тракта, блокирующее инфицирование мочевых путей в результате присоединения бактерий к уротелию [63].

Кателицидины

Кателицидины, как и дефензины обладают широким антимикробным спектром в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также многих вирусов [31, 41, 66]. Различные кателицидины широко представлены в живой природе у представителей различных царств, однако в организме человека семейство кателицидинов представлено единственным вариантом кателицидина под номером LL-37 [7, 28]. Человеческий вариант кателицидина секретируется циркулирующими нейтрофилами, клетками костного мозга и эпителиальными клетками различного происхождения, а в почках и мочевыводящих путях LL-37 синтезируется клетками уротелия почечной лоханки, проксимальных канальцев и мочеточников [7]. Помимо прямого антимикробного действия, кателицидин LL-37 обладает в отношении нейтрофилов и моноцитов активностью хемоаттрактанта, которая проявляется взаимодействием LL-37 со специфическими хеморецепторами и обеспечивает внутриклеточное уничтожение бактерий после их фагоцитоза [38].

Кроме этого, кателицидин LL-37 является компонентом особой структуры, называемой нейтрофильной внеклеточной ловушкой (Neutrophil Extracellular Trap, или сокращенно – NET) [30]. Это своеобразная нейтрофильная внеклеточная сеть образуется в момент специфической гибели нейтрофила, завершающейся управляемым высвобождением из погибшего гранулоцита специфических внутриклеточных компонентов. Такой механизм обеспечивает гибель микроорганизмов в той ситуации, когда поглощаемый нейтрофилом объект слишком велик для обычного фагоцитоза, например, в случае паразитарной инфекции, и начинает действовать особенно активно при непосредственном участии кателицидина LL-37 [1, 7, 30]. Такой процесс запрограммированной смерти нейтрофилов получил название «негоза» (от англ. слов NET и апоптоз – NETosis) [30] по аналогии с апоптозом.

Показано, что концентрация LL-37 и в моче, и в сыворотке крови коррелирует с тяжестью течения инфекции мочевыводящих путей и может служить ее диагностическим маркером [30].

Для мочевыделительной системы при хронических инфекциях, помимо участия кателицидина LL-37 в модуляции врожденного иммунного ответа, критически важной способностью является его умение блокировать формирование биопленки. Установлено, что способность ингибировать формирование биопленок с помощью LL-37 включает в себя угнетение способности бактериальных клеток к прикреплению и воздействию на основные системы контроля кворума биопленки (Las и Rhl), что на генетическом уровне нарушает механизмы регуляции, необходимые для развития биопленки [52]. Показано, что LL-37 связывается с мономерной субъединицей фимбрии биопленок *E. coli*, тем самым ингибируя процессы полимеризации как важного этапа образования биопленки [52].

Гепсидин

Экспрессируемый печенью антимикробный пептид-1 (Liver-expressed antimicrobial peptide 1 (LEAP-1)), он же антимикробный пептид гепсидин (Hepcidin Antimicrobial Peptide (HAMPE)),

синтезируется в печени, но выделяется с мочой, где и был впервые обнаружен в 2001 г. как пептид с антибактериальными свойствами [54]. Антибактериальный эффект гепсидина заключается в интеркаляции и разрыве бактериальной мембраны. Однако роль гепсидина в противомикробной защите мочевыделительной системы не ограничивается его прямым антимикробным действием. Гепсидин запускает другие механизмы, в том числе механизм блокирования доступа к железу патогенным бактериям по аналогии с лактоферрином и NGAL [16, 54].)

Рибонуклеаза-7

В недавних исследованиях показано, что уроэпителий мочевого пузыря и мочеточников конститутивно вырабатывает рибонуклеазу-7 (РНКаза-7), обладающую высокой противомикробной активностью по отношению к грамположительным и грамотрицательным уропатогенам [61]. РНКаза-7 синтезируется клетками уроэпителия по всему мочевому тракту, однако ее экспрессия в мочевом пузыре значительно выше, чем в почках. РНКаза-7 обнаружена в мозговом и корковом веществе почек, но отсутствует в клубочках, проксимальных канальцах и петле Генле [61].

Кооперативное действие антибактериальных уропептидов

В эпителии мочевыделительной системы обнаружено множество пептидов с антибактериальной активностью – белки Тамма-Хорсфалла, лактоферрины, липокалина, дефензины, кателицидины и прочие антимикробные вещества, список которых непрерывно пополняется. Механизм, который используют бактерии для реализации своей антибактериальной программы, включает в себя активацию врожденных реакций иммунитета через Toll-рецепторы лимфоцитов, далее на возрастающую микробную нагрузку реагируют различные классы хемокинов и цитокинов (IL-8, IL-1, TNF α), которые дополнительно могут привлекать к месту повреждения нейтрофилы и макрофаги. Частью врожденной системы иммунитета являются антимикробные пептиды.

В первые несколько часов после внедрения инфекционного агента, пока не включились специфические механизмы антибактериальной защиты, интенсивному вторжению патогена препятствуют различные компоненты врожденной системы иммунитета. Такая большая скорость неспецифических защитных реакций опережает регенерацию и размножение микробов, а также препятствует накоплению в тканях организма-хозяина токсичных продуктов жизнедеятельности бактерий. Клинической особенностью фазы врожденных иммунных реакций является отсутствие на данном этапе признаков воспаления.

Среди антимикробных пептидов мочевыделительной системы наиболее активно изучаются дефензины (HNP) и кателицидин LL-37. Так, дефензин HNP-1 обеспечивает защиту почек от большинства бактерий. Благодаря интенсивной секреции HNP-1 смывается током мочи, повреждает и даже уничтожает микробы, которые прикрепились к уроэпителию. В то же время хронические почечные инфекции сопровождаются синтезом HNP-2, отсутствующего в здоровой почке и синтезирующегося в тех же анатомических образованиях, в которых в норме синтезируется HNP-1. Антимикробный пептид HNP-2, имеющий действие, схожее с дефензином HNP-1, обладает более выраженной активностью в отношении микроорганизмов группы *E. coli*.

БТХ, в отличие от лактоферрина, блокирует прикрепление *E. coli* к уроэпителию, однако и ЛФ, и БТХ с помощью однотипного механизма блокируют биодоступность железа для микробов. В отличие от БТХ, антимикробный пептид ЛФ вне инфекционного процесса в моче отсутствует. Кроме лишения бактерии доступа к железу, и ЛФ, и БТХ вызывают повреждение клеточной мембраны микробов путем кооперативного взаимодействия амфифильных или катионоактивных последовательностей.

Что касается липокалина, как и NGAL, то для его бактериостатического действия важное значение имеет способность перехватывать загруженные железом сидерофоры до того, как они доставят его бактериальным сидерофорам. Биосинтез липокалинов возрастает во всех структурных элементах почки, начиная с первых часов, как при повреждении почки любого генеза, так и при остром тубулярном некрозе вследствие ее ишемии. Высокие концентрации кателицидинов в моче характерны для инфекционного процесса в мочевыделительной системе и абсолютно не характерны для мочи здоровых людей. Все вышеперечисленные антимикробные пептиды синтезируются клетками уроэпителия, что подтверждается гистохимией и биопсией почек.

Если микроорганизмы преодолевают этап врожденных и неспецифических реакций иммунитета и успешно противостоят антибактериальным пептидам, то в борьбу с инфекцией постепенно подключаются все новые и новые защитные силы организма. На этом этапе возрастающая микробная контаминация может сопровождаться повреждением защитных барьеров, а со стороны макроорга-

низма происходит активация хемокинов и цитокинов (IL-8, IL-1, TNF α), привлекающих в очаг повреждения нейтрофилы и макрофаги. Если речь идет о мочевых путях, то сначала уроэпителий становится более восприимчивым к адгезии, а потом на фоне ослабления антиинфекционной защиты развивается местное повреждение уроэпителия. Если на фоне массивного притока нейтрофилов защитные силы организма не справятся, то, как следствие, нарушится нормальная микроанатомия уроэпителия и инфекция распространится по всей мочевыделительной системе.

Заключение. За последние годы в мочевыделительной системе обнаружено множество компонентов естественной резистентности, проявляющих различную антимикробную активность и относящихся к различным классам новых белков и пептидов. Из нейтрофилов и уроэпителиоцитов мочевыделительной системы выделено множество пептидов и белков с антибактериальной активностью, таких как белки Тамма-Хорсфалла, лактоферрины, липокалины, дефензины, кателицидины, гепсидин, рибонуклеаза 7, секреторный ингибитор протеиназы лейкоцитов и других антимикробных веществ, проявляющих свойства антибиотиков широкого спектра действия, препятствующих прогрессированию пиелонефрита, но, в отличие от антибиотиков, не вызывающих формирование резистентности у микроорганизмов [34, 68].

Важным преимуществом антимикробных пептидов перед современными синтетическими и полусинтетическими антибактериальными средствами является факт их многообразного влияния на различные стороны иммунной защиты. Поэтому они активно изучаются в качестве полезных моделей для разработки новых классов эффективных антимикробных препаратов для лечения инфекций мочевыделительной системы. Их универсальный механизм действия по отношению к различным возбудителям, способность модифицировать силу и направление иммунного ответа, а также неспособность микроорганизмов быстро видоизменять факторы резистентности в отношении антимикробных пептидов создают перспективу разработки препаратов на основе антимикробных пептидов как альтернативу антибактериальным препаратам.

Список литературы

1. Абатуров, А. Е. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания / А. Е. Абатуров, О. Н. Герасименко, И. Л. Высочина, Н. Ю. Завгородняя. – Одесса : ВМВ, 2011. – 264 с.
2. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта : дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1) / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 161–171.
3. Агрон, И. А. База данных по точным массово-временным меткам для хромато-масс-спектрометрического анализа протеома мочи / И. А. Агрон, Д. М. Автономов, А. С. Кононихин, И. А. Попов, С. А. Мошковский, Е. Н. Николаев // Биохимия. – 2010. – Т. 75, № 4. – С. 598–605.
4. Вельков, В. В. NGAL – «ренальный тропонин», ранний маркер острого повреждения почек : актуальность для нефрологии и кардиохирургии / В. В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 2 (38). – С. 90–100.
5. Веснина, Ж. В. Новые и потенциальные биомаркеры острого повреждения почек / Ж. В. Веснина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 7. – С. 388–396.
6. Жаркова, М. С. Антимикробные пептиды млекопитающих : классификация, биологическая роль, перспективы практического применения (обзорная статья) / М. С. Жаркова, Д. С. Орлов, В. Н. Кокряков, О. В. Шамова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3: Биология. – 2014. – № 1. – С. 98–114.
7. Захарова, И. Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Л. Я. Климов, А. Н. Касьянова, В. А. Курьянинова, И. Н. Лупан // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 143–150.
8. Зурнаджянц, В. А. Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс при моделировании гнойного и асептического перитонита / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов, А. А. Мусагалиев, А. Н. Деточкин, М. Ю. Воронкова // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 41–50.
9. Иванов, Д. Д. Информативность исследования липокалина (NGAL) у пациентов с острым повреждением почек / Д. Д. Иванов, Ю. В. Калантаренко, А. В. Корочев, И. Л. Кучма, П. С. Паламар, М. В. Перебейнос, Е. В. Томин // Почка. – 2012. – № 2. – С. 34–36.
10. Коханов, А. В. Биохимические аспекты патологических изменений у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А. В. Коханов, А. А. Николаев // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 9. – С. 63а–63.
11. Коханов, А. В. Фетальные и острофазовые белки как маркеры репаративных процессов / А. В. Коханов, А. А. Мяснянкин, Е. В. Метелкина, О. В. Мусатов, О. А. Луцева, В. В. Белопасов // Международный журнал экспериментального образования. – 2010. – № 11. – С. 89.

12. Крутецкая, И. Ю. Моноклональные антитела к белку Тамма-Хорсфолла : эпитопная специфичность и применение в иммуноанализе / И. Ю. Крутецкая, М. П. Самойлович, В. Б. Климович, А. В. Климович // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 5. – С. 264–268.
13. Кузнецов, И. А. Роль лактоферрина в биологических средах человека / И. А. Кузнецов, В. И. Потиевская, И. В. Качанов, О. О. Куралева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26522>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.09.2020.
14. Ланда, С. Б. Патохимические особенности олигомерных форм белка Тамма-Хорсвалла при уролитиазе / С. Б. Ланда, С. Х. Аль-Шукри, М. И. Горбачев, В. В. Егоров, В. Л. Эмануэль, Ю. В. Эмануэль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 335–342.
15. Ларина, И. М. Формирование протеома мочи здорового человека / И. М. Ларина, Л. Х. Пастушкова, К. С. Киреев, А. И. Григорьев // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 2. – С. 43–47.
16. Левина, А. А. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева, А. И. Сергеева, Ю. И. Мамукова, Е. А. Романова, М. М. Цибульская // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2008. – № 87(1). – С. 11–16.
17. Левицкий, А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. – Одесса : КП ОГТ, 2005. – 74 с.
18. Луцева, О. А. Уровни лактоферрина в сыворотке крови и фекальном экстракте при некоторых воспалительных заболеваниях кишечника / О. А. Луцева, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова, Р. Н. Иримия, Я. В. Зеленцова // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=28541>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.09.2020.
19. Мусагалиев, А. А. Динамика прокальцитонина и лизоцима в биологических жидкостях у пациентов с аппендикулярным перитонитом / А. А. Мусагалиев, О. А. Луцева, В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов // Инфекции в хирургии. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 27.
20. Мусатов, О. В. Динамика индикаторных ферментов сыворотки крови в зависимости от видов операций при разрыве почки в эксперименте / О. В. Мусатов, С. А. Зурнаджан, А. В. Коханов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 1. – С. 16–19.
21. Пастушкова, Л. Х. Обнаружение белков тканей почек и мочевыводящей системы в моче человека после космического полета / Л. Х. Пастушкова, К. С. Киреев, А. С. Кононихин, Е. С. Тийс, И. А. Попов, И. В. Доброхотов, В. А. Иванисенко, В. Б. Носков, И. М. Ларина, Е. Н. Николаев // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 5. – С. 99–103.
22. Прокопьева, Н. Э. Современные биомаркеры повреждения почек / Н. Э. Прокопьева, В. П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 5. – С. 29–35.
23. Пролетов, Я. Ю. Диагностическая значимость цистатина С и нейтрофильного липокалина, ассоциированного с желатиназой, при первичных гломерулопатиях / Я. Ю. Пролетов, Е. С. Саганова, О. В. Галкина, И. М. Зубина, Е. О. Богданова, В. Г. Сиповский, А. В. Смирнов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 10–16.
24. Смирнов, А. В. Уромодулин сыворотки как ранний биомаркер атрофии канальцев и интерстициального фиброза у пациентов с гломерулопатиями / А. В. Смирнов, М. Хасун, И. Г. Каюков, О. В. Галкина, В. Г. Сиповский, М. М. Парастаева, Е. О. Богданова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 6. – С. 41–47.
25. Снимщикова, И. А. Роль антимикробных пептидов в патогенезе и течении хронического первичного пиелонефрита / И. А. Снимщикова, М. А. Халилов, Е. В. Митяева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия : Естественные, технические и медицинские науки. – 2011. – № 3. – С. 264–267.
26. Сушков, С. В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С. В. Сушков, М. Я. Насиров, Н. Д. Гаджиев // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 67–70.
27. Чишиева, М. А. Белки мозга с экстремальными физико-химическими параметрами : иммунохимическая идентификация и моделирование тест-систем / М. А. Чишиева, А. А. Мяснянкин, А. В. Коханов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.
28. Agier, J. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity / J. Agier, E. Brzezinska-Blaszczyk // Postepy Hig. Med. Dosw (Online). – 2016. – Vol. 70. – P. 618–636.
29. Ali, A. S. Maintaining a sterile urinary tract : the role of antimicrobial peptides / A. S. Ali, C. L. Townes, J. Hall, R. S. Pickard // J. Urol. – 2009. – Vol. 182, № 1. – P. 21–28.
30. Babikir, I. H. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections / I. H. Babikir, E. A. Abugroun, N. E. Bilal, A. A. Alghasham, E. E. Abdalla, I. Adam // BMC Infect. Dis. 2018. – Vol. 18. – Режим доступа : <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2901-z>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.09.2020.
31. Barlow, P. G. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37 / P. G. Barlow, P. Svoboda, A. Mackellar, A. A. Nash, I. A. York, J. Pohl, D. J. Davidson, R. O. Donis // PLoS One. – 2011. – Vol. 6, № 10. – e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
32. Bleyer, A. J. Uromodulin-associated kidney disease / A. J. Bleyer, M. Zivná, S. Knoch // Nephron.Clin. Pract. – 2011. – Vol. 118, № 1. – P. 31–36.

33. Bellamy, W. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin / W. Bellamy, M. Takase, K. Yamauchi, H. Wakabayashi, K. Kawase, M. Tomita // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1992. – Vol. 1121, № 1–2. – P. 130–136.
34. Caccavo, D. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application / D. Caccavo, N. M. Pellegrino, M. Altamura, A. Rigon, L. Amati, A. Amoroso, E. Jirillo // *J. of Endotoxin Reseach.* – 2002. – Vol. 8, № 6. – P. 403–417.
35. Carvalho, M. Role of Tamm–Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization / M. Carvalho, R. A. Mulinari, Y. Nakagawa // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2002. – Vol. 35, № 10. – P. 1165–1172.
36. Devireddy, L. R. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production / L. R. Devireddy, D. O. Hart, D. H. Goetz, M. R. Green // *Cell.* – 2010. – Vol. 141, № 6. – P. 1006–1017.
37. El-Achkar, T. M. Uromodulin in kidney injury : An instigator, bystander, or protector? / T. M. El-Achkar, X. R. Wu // *Am. J. Kidney Dis.* – 2012. – Vol. 59, № 3. – P. 452–461.
38. Elssner, A. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release / A. Elssner, M. Duncan, M. Gavrilin, M. D. Wewers // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, № 8. – P. 4987–4994.
39. Farnaud, S. Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties / S. Farnaud, R. W. Evans // *Molecular Immunology.* – 2003. – Vol. 40, № 7. – P. 395–405.
40. Flo, T. H. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T. H. Flo, K. D. Smith, S. Sato, D. J. Rodriguez, M. A. Holmes, R. K. Strong, S. Akira, A. Aderem // *Nature.* – 2004. – Vol. 432, № 7019. – P. 917–921.
41. Gordon, Y. J. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity / Y. J. Gordon, L. C. Huang, E. G. Romanowski, K. A. Yates, R. J. Proske, A. M. McDermott // *Curr. Eye Res.* – 2005. – Vol. 30, № 5. – P. 385–394.
42. Ihi, T. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections / T. Ihi, M. Nakazato, H. Mukae, S. Matsukura // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25, № 5. – P. 1134–1140.
43. Jovine, L. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins / L. Jovine, H. Qi, Z. Williams, E. Litscher, P. M. Wassarman // *Nature Cell Biol.* – 2002. – Vol. 4, № 6. – P. 457–461.
44. Kobayashi, K. Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) method / K. Kobayashi, S. Fukuoka // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2001. – Vol. 388, № 1. – P. 113–120.
45. Lau, W. H. Qualification and application of an ELISA for the determination of Tamm-Horsfall protein (THP) in human urine and its use for screening of kidney stone disease / W. H. Lau, W. S. Leong, Z. Ismail, L. H. Gam // *Int. J. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 4, № 4. – P. 215–222.
46. Leeker, A. Tamm-Horsfall protein inhibits binding of S- and P-fimbriated *Escherichia coli* to human renal tubular epithelial cells / A. Leeker, B. Kreft, J. Sandmann, J. Bates, G. Wasenauer, H. Muller, K. Sack, S. Kumar // *Exp. Nephrol.* – 1997. – Vol. 5, № 1. – P. 38–46.
47. Lehrer, R. I. Defensins : antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells / R. I. Lehrer, A. K. Lichtenstein, T. Ganz // *Annu. Rev. Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 105–128.
48. Lens, X. M. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders : autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease / X. M. Lens, J. F. Banet, P. Outeda, V. Barrio-Lucia // *Am. J. Kidney Dis.* – 2005. – Vol. 46, № 1. – P. 52–57.
49. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury / J. Mishra, Q. Ma, A. Prada, M. Mitsnefes, K. Zahedi, J. Yang, J. Barasch, P. Devarajan // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 2534–2543.
50. Melchior, M. B. Biofilms : A role in recurrent mastitis infections? / M. B. Melchior, H. Vaarkamp, J. Fink-Gremmels // *Veterinary J.* – 2006. – Vol. 171, № 3. – P. 398–407.
51. Ohlsson, S. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney / S. Ohlsson, I. Ljungkrantz, K. Ohlsson, M. Segelmark, J. Wieslander // *Mediators Inflamm.* – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 347–350.
52. Overhage, J. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation / J. Overhage, A. Campisano, M. Bains, E. C. W. Torfs, B. H. A. Rehm, R. E. W. Hancock // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 9. – P. 4176–4182.
53. Pak, J. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors / J. Pak, Y. Pu, Z. T. Zhang, D. L. Hasty, X. R. Wu // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 13. – P. 9924–9930.
54. Park, C. H. Hecpidin : a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring, T. Ganz // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7806–7810.
55. Prajczner, S. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression / S. Prajczner, U. Heidenreich, W. Pfaller, P. Kotanko, K. Lhotta, P. Jennings // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25, № 6. – P. 1896–1903.
56. Saemann, M. D. Tamm-Horsfall protein : a multilayered defence molecule against urinary tract infection / M. D. Saemann, T. Weichhart, W. H. Horl, G. J. Zlabinger // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 35, № 4. – P. 227–235.

57. Sejdiu, I. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients / I. Sejdiu, O. Torffvit // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2008. – Vol. 42, № 2. – P. 168–174.
58. Serafini-Cessi, F. Tamm-Horsfall glycoprotein : Biology and clinical relevance / F. Serafini-Cessi, N. Malagolini, D. Cavallone // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 658–676.
59. Smith, J. G. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins / J. G. Smith, G. R. Nemerow // *Cell Host Microbe.* – 2008. – Vol. 3, № 1. – P. 11–19.
60. Spencer, J. D. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis / J. D. Spencer, A. L. Schwaderer, B. Becknell, J. Watson, D. S. Hains // *Pediatr. Nephrol.* – 2014. – Vol. 29, № 7. – P. 1139–1149.
61. Spencer, J. D. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract / J. D. Spencer, A. L. Schwaderer, J. D. Dirosario, K. M. McHugh, G. McGillivray, S. S. Justice, A. R. Carpenter, P. B. Baker, J. Harder, D. S. Hains // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80, № 2. – P. 174–180.
62. Tamm, I. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses / I. Tamm, F. L. Horsfall Jr. // *J. Exp. Med.* – 1952. – Vol. 95, № 1. – P. 71–97.
63. Valore, E. V. Human beta-defensin-1 : an antimicrobial peptide of urogenital tissues / E. V. Valore, C. H. Park, A. J. Quayle, K. R. Wiles, P. B. McCray Jr, T. Ganz // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 101, № 8. – P. 1633–1642.
64. Viswanathan, P. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein / P. Viswanathan, J. D. Rimer, A. M. Kolbach, M. D. Ward, J. G. Kleinman, J. A. Wesson // *Urol. Res.* 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 269–282.
65. Vyletal, P. Uromodulin biology and pathophysiology. An update / P. Vyletal, A. J. Bleyer, S. Knoch // *Kidney Blood Press Res.* – 2010. – Vol. 33, № 6. – P. 456–475.
66. Witkowska, D. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics / D. Witkowska, A. Bartys, A. Gamian // *Postepy Hig. Med. Dosw (Online).* – 2008. – Vol. 22. – P. 694–707.
67. Yeaman, M. R. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance / M. R. Yeaman, N. Y. Yount // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55, № 1. – P. 27–55.
68. Zasloff, M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract / M. Zasloff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 11. – P. 2810–2816.

References

1. Abaturov A. E., Gerasimenko O. N., Vysochina I. L., Zavgorodnaya N. Yu. Defenziny i defenzin-zavisimyye zabolevaniya [Defensins and defensin-dependent diseases]. Odessa, VMV, 2011, 264 p.
2. Abaturov A. E. Kationnyye antimikrobnyye peptidy sistemy nespetsificheskoy zashchity respiratornogo trakta: defenziny i katelitsidiny. Defenziny – molekuly, perezhivayushchiye renessans (chast' 1) [Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules that undergo a renaissance (part 1)]. *Zdorov'ye rebenka [Health of the child]*, 2011, vol. 7, no. 1, pp. 161–171.
3. Agron I. A., Avtonomov D. M., Kononikhin A. S., Popov I. A., Moshkovsky S. A., Nikolaev E. N. Baza dannykh po tochnym massovo-vremennym metkam dlya khromato-mass-spektrometricheskogo analiza proteoma mochi [The database of accurate mass-time labels for chromatography-mass spectrometric analysis of the urine proteome]. *Biokhimiya [Biochemistry]*, 2010, vol. 75, no. 4. pp. 598–605.
4. Velkov V. V. NGAL – “renal'nyy troponin”, ranniy marker ostrogo povrezhdeniya pochek: aktual'nost' dlya nefrologii i kardiokhirurgii [NGAL – “renal troponin”, an early marker of acute kidney damage: relevance for nephrology and cardiac surgery]. *Kliniko-laboratornyy konsilium [Clinical and laboratory consultation]*, 2011, no. 2 (38), pp. 90–100.
5. Vesnina Zh. V. Novyye i potentsial'nyye biomarkory ostrogo povrezhdeniya pochek [New and potential biomarkers of acute kidney damage]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2018, vol. 63, no. 7, pp. 388–396.
6. Zharkova M. S., Orlov D. S., Kokryakov V. N., Shamova O. V. Antimikrobnyye peptidy mlekopitayushchikh: klassifikatsiya, biologicheskaya rol', perspektivy prakticheskogo primeneniya (obzornaya stat'ya) [Antimicrobial peptides of mammals: classification, biological role, prospects for practical use (review article)]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 3. Biologiya [Bulletin of St. Petersburg University. Series 3. Biology]*, 2014, no. 1, pp. 98–114.
7. Zakharova, I. N., Osmanov I. M., Klimov L. Ya, Kas'yanova A. N., Kur'yaninova V. A., Lupan I. N. Rol' antimikrobnyykh peptidov v zashchite ot infektsiy mochevykh putey [The role of antimicrobial peptides in protection against urinary tract infections]. *Meditsinskiy sovet [Medical advice]*, 2019, no. 2, pp. 143–150.
8. Zurnadzh'yants V. A., Khibekov E. A., Kokhanov A. V., Musagaliyev A. A., Detochkin A. N., Voronkova M. Yu. Urovni bakteritsidnykh belkov v krovi i peritoneal'nom eksudate u krysa pri modelirovani gnoynogo i asepticheskogo peritonita [Levels of bactericidal proteins in the blood and peritoneal exudate in rats while modeling purulent and aseptic peritonitis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2019, vol. 14, no. 2. pp. 41–50.

9. Ivanov D. D., Kalantarenko Yu. V., Korochev A. V., Kuchma I. L., Palamar P. S., Perebeynos M. V., Tomin Ye. V. Informativnost' issledovaniya lipokalina (NGAL) u patsiyentov s ostrym povrezhdeniyem pochek [Informative study of lipocalin (NGAL) in patients with acute kidney damage]. *Pochki [Kidneys]*, 2012, no. 2, pp. 34–36.
10. Kokhanov A. V., Nikolayev A. A. Biokhimicheskiye aspekty patologicheskikh izmeneniy u bol'nykh s tyazheloy cherepno-mozgovoy travmoy [Biochemical aspects of pathological changes in patients with severe traumatic brain injury]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2007, no. 9, pp. 63a–63.
11. Kokhanov A. V., Myasnyankin A. A., Metelkina E. V., Musatov O. V., Lutseva O. A., Belopasov V. V. Fetal'nyye i ostrofazovyye belki kak markery reparativnykh protsessov [Fetal and acute phase proteins as markers of reparative processes]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya [International Journal of Experimental Education]*, 2010, no. 11, pp. 89.
12. Krutetskaya I. Yu., Samoylovich M. P., Klimovich V. B., Klimovich A. V. Monoklonal'nyye antitela k belku Tamma-Khorsfolla: epitopnaya spetsifichnost' i primeneniye v immunoanalize [Monoclonal antibodies to the Tamm-Horsfall protein: epitope specificity and use in immunoassay]. *Immunologiya [Immunology]*, 2014, vol. 35, no. 5, pp. 264–268.
13. Kuznetsov I. A., Potiyevskaya V. I., Kachanov I. V., Kuraleva O. O. Rol' laktoferrina v biologicheskikh sredakh cheloveka [The role of lactoferrin in human biological environments]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2017, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=26522> (accessed 01 September 2020).
14. Landa S. B., Al'-Shukri S. Kh., Gorbachev M. I., Yegorov V. V., Emanuel' V. L., Emanuel' Yu. V. Patokhimicheskiye osobennosti oligomernykh form belka Tamma-Khorsvalla pri urolitiazе [Pathochemical features of oligomeric forms of the Tamm-Horswall protein in urolithiasis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2016, vol. 61, no. 6, pp. 335–342.
15. Larina I. M., Pastushkova L. Kh., Kireyev K. S., Grigor'yev A. I. Formirovaniye proteoma mochi zdorovogo cheloveka [Formation of a urine proteome of a healthy person]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*, 2013, vol. 39, no. 2, pp. 43–47.
16. Levina A. A., Kazyukova T. V., Tsvetaeva N. V., Sergeeva A. I., Mamukova Yu. I., Romanova E. A., Tsubl'skaya M. M. Gepsidin kak regulyator gomeostaza zheleza [Hepsidin as a regulator of iron homeostasis]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*, 2008, no. 87 (1), pp. 11–16.
17. Levitsky A.P. Lizotsim vmesto antibiotikov [Lysozyme instead of antibiotics]. *Odessa: KP OGT*, 2005, 74 p.
18. Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu., Irimia R. N., Zelentsova Ya. V. Urovni laktoferrina v syvorotke krovi i fekal'nom ekstrakte pri nekotorykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishchnika [Levels of lactoferrin in blood serum and fecal extract for some inflammatory bowel diseases]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2019, no. 1. Available at: <http://www.science-education.ru/en/article/view?id=28541> (accessed 01 September 2020).
19. Musagaliyev A. A., Lutseva O. A., Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V. Dinamika prokal'tsitonina i lizotsima v biologicheskikh zhidkostyakh u patsiyentov s appendikulyarnym peritonitom [Dynamics of procalcitonin and lysozyme in biological fluids in patients with appendicular peritonitis]. *Infektsii v khirurgii [Infections in surgery]*, 2018, vol. 16, no. 1–2, p. 27.
20. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Kokhanov A. V. Dinamika indikatornykh fermentov syvorotki krovi v zavisimosti ot vidov operatsiy pri razryve pochki v eksperimente [Dynamics of indicator serum enzymes depending on the types of operations during kidney rupture in the experiment]. *Ekspеrimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and clinical urology]*, 2014, no. 1, pp. 16–19.
21. Pastushkova L. Kh., Kireev K. S., Kononikhin A. S., Tiys E. S., Popov I. A., Dobrokhotov I. V., Ivanisenko V. A., Noskov V. B., Larina I. M., Nikolaev E. N. Obnaruzheniye belkov tkaney pochek i mochevyvodyashchey sistemy v moche cheloveka posle kosmicheskogo poleta [Detection of proteins of tissues of the kidneys and urinary system in human urine after a space flight]. *Fiziologiya cheloveka [Human physiology]*, 2013, vol. 39, no. 5, pp. 99–103.
22. Prokop'yeva N. E., Novikova V. P. Sovremennyye biomarkery povrezhdeniya pochek [Modern biomarkers of kidney damage]. *Meditsina: teoriya i praktika [Medicine: theory and practice]*, 2018, vol. 3, no. S, pp. 29–35.
23. Proletov Ya. Yu., Saganova E. S., Galkina O. V., Zubina I. M., Bogdanova E. O., Sipovskiy V. G., Smirnov A. V. Diagnosticheskaya znachimost' tsistatina S i neytrofil'nogo lipokalina, assotsirovannogo s zhelatinazoy, pri pervichnykh glomerulopatiyakh [Diagnostic significance of cystatin C and neutrophilic lipocalin associated with gelatinase in primary glomerulopathies]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2013, vol. 85, no. 6, pp. 10–16.
24. Smirnov A. V., Khasun M., Kayukov I. G., Galkina O. V., Sipovskiy V. G., Parastaeva M. M., Bogdanova E. O. Uromodulin syvorotki kak ranniy biomarker atrofiy kanal'tsev i interstitsial'nogo fibroza u patsiyentov s glomerulopatiyami [Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathy]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2018, vol. 90, no. 6, pp. 41–47.
25. Snimshchikova I. A., Khalilov M. A., Mityayeva E. V. Rol' antimikrobnnykh peptidov v patogeneze i techenii khronicheskogo pervichnogo piyelonefrita [The role of antimicrobial peptides in the pathogenesis and course of chronic primary pyelonephritis]. *Uchenyye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Yestestvennyye, tekhnicheskkiye i meditsinskiye nauki [Scientific notes of the Oryol State University. Series: Natural, technical and medical sciences]*, 2011, no. 3, pp. 264–267.

26. Sushkov S. V., Nasirov M. Ya., Gadzhiyev N. D. Ferroproteiny kak biomarkery pri rasprostranennom peritonite [Ferroproteins as biomarkers with widespread peritonitis]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2012, vol. 20, no. 1, pp. 67–70.
27. Chishiyeva M. A., Myasnyankin A. A., Kokhanov A. V. Belki mozga s ekstremal'nymi fiziko-khimicheskimi parametrami: immunokhimicheskaya identifikatsiya i modelirovaniye test-sistem [Brain proteins with extreme physicochemical parameters: immunochemical identification and modeling of test systems]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical journal], 2012, vol. 7, no. 1, pp. 93–96.
28. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online), 2016, vol. 70, pp. 618–636.
29. Ali A. S., Townes C. L., Hall J., Pickard R. S. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J. Urol.*, 2009, vol. 182, no. 1, pp. 21–28.
30. Babikir I. H., Abugroun E. A., Bilal N. E., Alghasham A. A., Abdalla E. E., Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2901-z> (accessed 01 September 2020).
31. Barlow P. G., Svoboda P., Mackellar A., Nash A. A., York I. A., Pohl J., Davidson D. J., Donis R. O. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 10, e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333.
32. Bleyer A. J., Zivná M., Kmoch S. Uromodulin-associated kidney disease. *Nephron. Clin. Pract.*, 2011, vol. 118, no. 1, pp. 31–36.
33. Bellamy W., Takase M., Yamauchi K., Wakabayashi H., Kawase K., Tomita M. Identification of the bactericidal domain of lactoferrin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992, vol. 1121, no. 1-2, pp. 130–136.
34. Caccavo D., Pellegrino N. M., Altamura M., Rigon A., Amati L., Amoroso A., Jirillo E. Antimicrobial and immunoregulatory functions of lactoferrin and its potential therapeutic application. *Journal of Endotoxin Reseach*, 2002, vol. 8, no. 6, pp. 403–417.
35. Carvalho M., Mulinari R.A., Nakagawa Y. Role of Tamm–Horsfall protein and uromodulin in calcium oxalate crystallization. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 2002, vol. 35, no. 10, pp. 1165–1172.
36. Devireddy L. R., Hart D. O., Goetz D. H., Green M. R. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. *Cell.*, 2010, vol. 141, no. 6, pp. 1006–1017.
37. El-Achkar T. M., Wu X. R. Uromodulin in kidney injury: an instigator, bystander, or protector? *Am. J. Kidney Dis.*, 2012, vol. 59, no. 3, pp. 452–461.
38. Elssner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J. Immunol.*, 2004, vol. 172, no. 8, pp. 4987–4994.
39. Farnaud S., Evans R. W. Lactoferrin a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Molecular Immunology*, 2003, vol. 40, no. 7, pp. 395–405.
40. Flo T. H., Smith K. D., Sato S., Rodriguez D. J., Holmes M. A., Strong R. K., Akira S., Aderem A. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature*, 2004, vol. 432, no. 7019, pp. 917–921.
41. Gordon Y.J., Huang L.C., Romanowski E.G., Yates K.A., Proske R.J., McDermott A.M. Human cathelicidin (LL-37), a multifunctional peptide, is expressed by ocular surface epithelia and has potent antibacterial and antiviral activity. *Curr Eye Res.*, 2005, vol. 30, no. 5, pp. 385–394.
42. Ihi T., Nakazato M., Mukae H., Matsukura S. Elevated concentrations of human neutrophil peptides in plasma, blood, and body fluids from patients with infections. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, vol. 25, no. 5, pp. 1134–1140.
43. Jovine L., Qi H., Williams Z., Litscher E., Wassarman P. M. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins. *Nature Cell Biol.*, 2002, vol. 4, no. 6, pp. 457–461.
44. Kobayashi K., Fukuoka S. Conditions for solubilization of Tamm-Horsfall protein/uromodulin in human urine and establishment of a sensitive and accurate enzyme-linked immunosorbent Assay (ELISA) method. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2001, vol. 388, no. 1, pp. 113–120.
45. Lau W. H., Leong W. S., Ismail Z., Gam L. H. Qualification and application of an ELISA for the determination of Tamm-Horsfall protein (THP) in human urine and its use for screening of kidney stone disease. *Int. J. Biol. Sci.*, 2008, vol. 4, no. 4, pp. 215–222.
46. Leeker A., Kreft B., Sandmann J., Bates J., Wasenauer G., Muller H., Sack K., Kumar S. Tamm-Horsfall protein inhibits binding of S- and P-fimbriated *Escherichia coli* to human renal tubular epithelial cells. *Exp. Nephrol.*, 1997, vol. 5, no. 1, pp. 38–46.
47. Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 1993 vol. 11, pp. 105–128.
48. Lens X.M., Banet J.F., Outeda P., Barrio-Lucia V. A novel pattern of mutation in uromodulin disorders: autosomal dominant medullary cystic kidney disease type 2, familial juvenile hyperuricemic nephropathy, and autosomal dominant glomerulocystic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005, vol. 46, no. 1, pp. 52–57.
49. Mishra J., Ma Q., Prada A., Mitsnefes M., Zahedi K., Yang J., Barasch J., Devarajan P. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, vol. 14, no. 10, pp. 2534–2543.

50. Melchior M. B., Vaarkamp H., Fink-Gremmels J. Biofilms: A role in recurrent mastitis infections? *Veterinary J.*, 2006, vol. 171, no. 3, pp. 398–407.
51. Ohlsson S., Ljungkrantz I., Ohlsson K., Segelmark M., Wieslander J. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney. *Mediators Inflamm.*, 2001, vol. 10, no. 6, pp. 347–350.
52. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E. C. W., Rehm B. H. A., Hancock R. E. W. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 9, pp. 4176–4182.
53. Pak J., Pu Y., Zhang Z. T., Hasty D. L., Wu X. R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 13, pp. 9924–9930.
54. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. Hepcidin: a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 11, pp. 7806–7810.
55. Prajczek S., Heidenreich U., Pfaller W., Kotanko P., Lhotta K., Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 1896–1903.
56. Saemann M. D., Weichhart T., Horl W. H., Zlabinger G. J. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 35, no. 4, pp. 227–235.
57. Sejdiu I., Torffvit O. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2008, vol. 42, no. 2, pp. 168–174.
58. Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: Biology and clinical relevance. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, vol. 42, no. 4, pp. 658–676.
59. Smith J. G., Nemerow G. R. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins. *Cell Host Microbe.*, 2008, vol. 3, no. 1, pp. 11–19.
60. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Becknell B., Watson J., Hains D. S. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, vol. 29, no. 7, pp. 1139–1149.
61. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Dirosario J. D., McHugh K. M., McGillivray G., Justice S. S., Carpenter A. R., Baker P. B., Harder J., Hains D. S. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int.*, 2011, vol. 80, no. 2, pp. 174–180.
62. Tamm I., Horsfall Jr. F. L., A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J. Exp. Med.*, 1952, vol. 95, no. 1, pp. 71–97.
63. Valore E. V., Park C. H., Quayle A. J., Wiles K. R., McCray Jr. P. B., Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest.*, 1998, vol. 101, no. 8, pp. 1633–1642.
64. Viswanathan P., Rimer J. D., Kolbach A. M., Ward M. D., Kleinman J. G., Wesson J. A. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein. *Urol. Res.*, 2011, vol. 39, no. 4, pp. 269–282.
65. Vyletal P., Bleyer A. J., Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology. An update. *Kidney Blood Press Res.*, 2010, vol. 33, no. 6, pp. 456–475.
66. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2008, vol. 22, pp. 694–707.
67. Yeaman M. R., Yount N. Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.*, 2003, vol. 55, no. 1, pp. 27–55.
68. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18, no. 11, pp. 2810–2816.

14.03.06. – Фармакология, клиническая фармакология

УДК 159.963.2 – 615.035

DOI 10.17021/2020.15.3.47.58

© Н.В. Тихонова, Е.А. Олохова, О.Ф. Веселова,

М.Ю. Мысик, Л.А. Житомирова, 2020

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СНА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Тихонова Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-183-92-11, e-mail: nvt24@mail.ru.