

Врожденный иммунитет уротелия: новый шаг в расшифровке патогенеза и совершенствовании терапевтической стратегии при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей у детей

А.Н. Касьянова^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Л.Я. Климов², С.В. Долбня^{1,2}, А.А. Карайкозова², А.К. Минасян², Н.А. Федько², Н.В. Зарытовская², Е.В. Попова², И.Н. Захарова³

¹ Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

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

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Регуляция иммунных и воспалительных процессов организма необходима для ограничения патогенного процесса, индуцированного уропатогенной кишечной палочкой в мочевом пузыре и почках, при одновременном ограничении повреждения эпителиальных барьеров. В данном обзоре представлены современные представления об особенностях врожденного иммунитета эпителия мочевыделительной системы (уротелия) как первого барьера на пути инфекционных агентов. Поскольку природа иммунных реакций в мочевыводящих путях становится более ясной, эти знания могут быть использованы для разработки новых и эффективных стратегий лечения и/или профилактики инфекции мочевыводящих путей. Некоторые из этих стратегий направлены на усиление врожденных иммунных реакций, а некоторые – на адаптивные иммунные реакции. Однако эффективность этих стратегий основана почти исключительно на данных, полученных на экспериментальных моделях мышей. В целом эти недавние результаты продолжают лучше освещать процессы в организме, которые повышают восприимчивость к инфекции мочевыводящих путей и их тяжести. В дополнение к выделению и характеристике уропатогена ключевым требованием в диагностике инфекции мочевыводящих путей может стать определение природы дефекта локальной иммунной системы мочевыводящих путей. Эта информация в конечном итоге может послужить основой для разработки новых возможных терапевтических подходов к лечению острой и рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей и позволить в будущем адаптировать методы лечения для отдельных пациентов таким образом, чтобы они были патогенетически обоснованными, максимально индивидуализированными и снижали риски рецидивирования и хронизации инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: уротелий, иммунитет, инфекция мочевыводящих путей, антимикробные пептиды, интерлейкины, пиелонефрит, цистит

Для цитирования: Касьянова АН, Климов ЛЯ, Долбня СВ, Карайкозова АА, Минасян АК, Федько НА, Зарытовская НВ, Попова ЕВ, Захарова ИН. Врожденный иммунитет уротелия: новый шаг в расшифровке патогенеза и совершенствовании терапевтической стратегии при рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей у детей. *Медицинский совет.* 2024;18(19):152–158. <https://doi.org/10.21518/ms2024-521>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Innate immunity of the urothelium: A new step in decoding pathogenesis and improving therapeutic strategy for recurrent urinary tract infections in children

Anna N. Kasyanova^{1,2✉}, a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru, Leonid Ya. Klimov², Svetlana V. Dolbnya^{1,2}, Alena A. Karaikozova², Artem K. Minasyan², Natalya A. Fedko², Natalia V. Zaritovskaya², Elena V. Popova², Irina N. Zakharova³

¹ Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

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

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Regulation of immune and inflammatory processes of the body is necessary to limit the pathogenic process induced by uropathogenic E. coli in the bladder and kidneys while limiting damage to epithelial barriers. This review presents modern ideas about the features of innate immunity of the epithelium of the urinary system (urothelium) as the first barrier to infectious agents. As the nature of immune responses in the urinary tract becomes clearer, this knowledge can be used to develop new and effective strategies for the treatment and/or prevention of urinary tract infection. Some of these strategies are aimed at enhancing innate immune responses, and some at adaptive immune responses. However, the effectiveness of these strategies is based almost exclusively on data obtained from experimental mouse models. Overall, these recent results continue to better

illuminate the processes in the body that increase susceptibility to urinary tract infections and their severity. In addition to the isolation and characterization of the uropathogen, a key requirement in the diagnosis of urinary tract infection may be to determine the nature of a defect in the local urinary tract immune system. This information can eventually serve as a basis for the development of new possible therapeutic approaches to the treatment of acute and recurrent urinary tract infections and allow in the future to adapt treatment methods for individual patients in such a way that they are pathogenetically justified, as individualized as possible and reduce the risks of recurrence and chronization of urinary tract infections.

Keywords: urothelium, immunity, urinary tract infection, antimicrobial peptides, interleukins, pyelonephritis, cystitis

For citation: Kasyanova AN, Klimov LYa, Dolbnya SV, Karaikozova AA, Minasyan AK, Fedko NA, Zaritovskaya NV, Popova EV, Zakharova IN. Innate immunity of the urothelium: A new step in decoding pathogenesis and improving therapeutic strategy for recurrent urinary tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):152–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-521>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Поиск клинико-лабораторных предикторов и маркеров нарушения локального иммунного ответа может стать очень важным инструментом для врачей в борьбе с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП), вызванными, как правило, полирезистентными бактериями. На сегодняшний день специалистами достигнут значительный прогресс не только в понимании основных иммунных механизмов, возникающих при хронизации и рецидивировании ИМВП, но и в использовании этих результатов в клинической практике.

По мере появления новых сведений о том, как уропатогены вызывают инфекции и сохраняются в мочевыводящих путях, появляется важная информация о том, как функционирует иммунная система уротелия [1, 2]. Недавние исследования выявили существование многогранного врожденного иммунного ответа, запускаемого Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности эпителиальных клеток уротелия, направленного на устранение инфекции, вызванной грамотрицательными патогенами, и, возможно, менее значимую роль адаптивной иммунной системы в борьбе с уропатогенами [2, 3].

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

Эпителиальные клетки уротелия выделяют множество растворимых соединений – от провоспалительных цитокинов до естественных антибиотиков, называемых антимикробными пептидами (АМП). Интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8 часто являются первыми цитокинами, которые обнаруживаются в моче после заражения, и они важны для привлечения фагоцитов в инфицированную ткань мочевого пузыря или почек [3, 4].

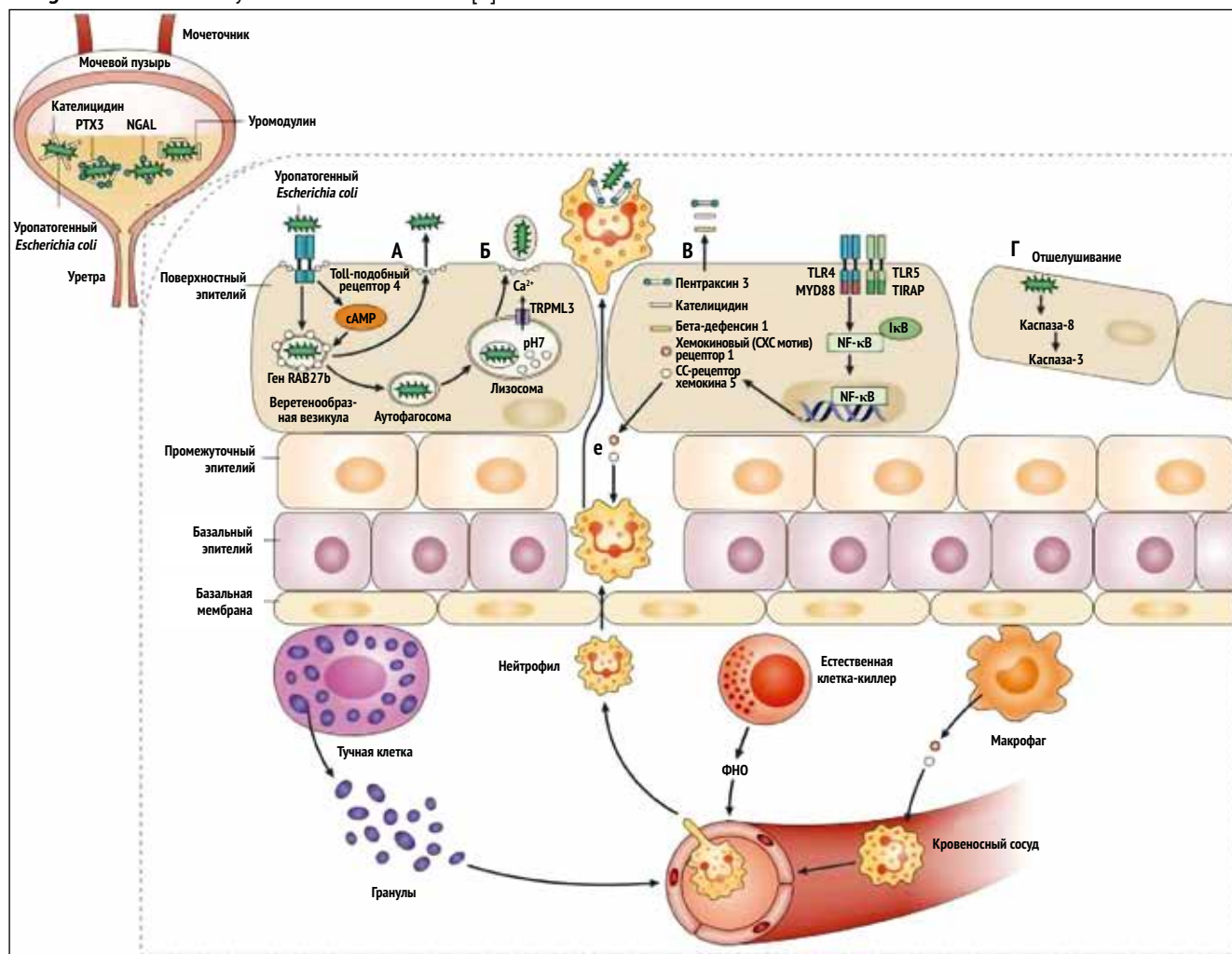
В дополнение к своей барьерной функции эпителиальные клетки экспрессируют TLR для борьбы с патогенами. Активация TLR4/5, экспрессируемого уротелием, приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, АМП и нескольких хемокинов, которые привлекают нейтрофилы из кровотока в просвет мочевого пузыря для фагоцитоза. Как макрофаги, так и NK-клетки выделяют цитокины, способствующие этому процессу, в то время как факторы, производимые тучными клетками (например, гистамин), вызывают расширение сосудов, способствуя миграции клеток [5].

В целом врожденная иммунная система мочевыводящих путей (*рисунок*) включает в себя различные резидентные и рекрутируемые клетки, которые экспрессируют широкий спектр рецепторов распознавания образов (PRR), таких как Toll-подобный рецептор 2 (TLR2), TLR4, TLR5 и TLR11, которые обеспечивают раннее распознавание патогена и передают этот сигнал для индукции быстрой и эффективной реакции, мощного провоспалительного иммунного ответа [2, 5].

TLR – это рецепторы врожденного иммунитета, которые способствуют защите организма путем инициации воспалительной реакции при индикации консервативных микробных паттернов, присутствующих как у инвазивных патогенов, так и у комменсальных микроорганизмов. TLR4 на лейкоцитах активируется липополисахаридами (ЛПС) с поверхности грамотрицательных бактерий, что приводит к привлечению дополнительных молекул: белок MyD88 (адаптер, участвующий в передаче сигналов с TLR) или домен Toll-рецептора интерлейкина-1 (TIR) – адаптера, индуцирующего синтез интерферона- β , способствующего индукции фактора транскрипции NF- κ B (универсальный транскрипционный фактор) или регуляторного фактора интерферона-3 (IRF-3), и, в конечном счете, к уничтожению вторгшегося микроорганизма [6].

После инвазии уропатогенной кишечной палочки (UPEC) и инкапсуляции в веретенообразные пузырьки в эпителиальных клетках уротелия Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) распознает внутриклеточную UPEC и повышает уровень внутриклеточного циклического АМФ (цАМФ). Это приводит к экзоцитозу пузырьков, содержащих UPEC, и вытеснению внутриклеточной UPEC обратно в просвет мочевого пузыря. Когда внутриклеточные UPEC избегают первой волны вытеснения, разрушая вакуоль, эти бактерии становятся мишенью аутофагии и попадают в лизосомы. Эти лизосомы распознаются лизосомальным транзитным рецепторным потенциалом (TRP) муколипинового канала 3 (TRPML3) и запускают экзоцитоз лизосом, что приводит к вытеснению бактерий. При обнаружении патогенов с помощью TLR4 и последующей передаче сигналов эпителиальные клетки уротелия секретируют широкий спектр растворимых факторов, включая антимикробные пептиды (кателицидин и β -дефензин-1), пентраксин-3 (PTX3) и хемокины (CXCL1 и CCL5). Бактериальная инфекция инициирует каспаза-3- и каспаза-8-зависимый апоптоз инфицированных эпителиальных клеток, которые попадают в просвет

- **Рисунок.** Иммунная система уротелия [5]
 ● **Figure.** The immune system of the urothelium [5]



PTX3 – пентраксин 3; NGAL – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов; cAMP – циклический аденозинмонофосфат; TRPML3 – муколипин с транзитным рецепторным потенциалом 3; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; TLR5 – Toll-подобный рецептор 5; MYD88 – ген миелоидной дифференцировки первичного ответа 88; TIRAP – TIR домен-содержащий адаптерный белок; NF-κB – транскрипционный фактор NF-κB (ядерный фактор «каппа-би»); IκB – ингибиторный белок «каппа-би».

мочевого пузыря. Далее местные сторожевые иммунные клетки, такие как тучные клетки, естественные киллеры (NK-клетки) и макрофаги, распознают присутствие инфекции и выделяют различные цитокины для привлечения других врожденных иммунных клеток из кровотока, особенно нейтрофилов, для борьбы с инфекцией [2, 5, 6].

Хотя TLR4 играет важную роль в защите организма благодаря своей экспрессии в иммунных клетках, он также экспрессируется в уроэпителии, где регулирует апоптоз, миграцию и пролиферацию эпителия и, таким образом, вносит свой вклад в патогенез ИМВП [6].

БЕЛКИ ПОВЕРХНОСТИ УРОТЕЛИЯ

Уромулин, также известный как белок Тамма – Хорсфалла, представляет собой специфический для уротелия гликопротеин, который вырабатывается исключительно эпителиальными клетками, выстилающими толстую восходящую ветвь петли Генле (85–90%) и дистальные извитые каналы (10–15%) [7]. Уромулин играет плейотропную роль, регулируя многочисленные молекулярные

и физиологические механизмы, которые могут быть общими для разных видов, поскольку ген UMOD эволюционно консервативен. Связываясь с уропатогенной кишечной палочкой (UPEC), уромулин предотвращает взаимодействие бактерий с поверхностью эпителиальных клеток, одновременно стимулируя их агрегацию, что способствует скорейшему удалению UPEC с мочой [5]. Было также высказано предположение, что уромулин непосредственно запускает TLR4 и индуцирует созревание определенных клеток, таких как миелоидные дендритные клетки [8].

Другой растворимый фактор, кателицидин (LL-37), антимикробный пептид (АМП), является важным компонентом реакции на патогены, и в частности на UPEC, воздействуя на факторы вирулентности.

LL-37 конститутивно экспрессируется в низких концентрациях в уротелиальных клетках, почечных эпителиальных клетках и циркулирующих клетках, например, нейтрофилах, в которых пептид хранится в виде гранул [9, 10]. Высвобождение пептида нейтрофилами обеспечивает быстрое увеличение его локальной концентрации при наличии бактерий до уровня, необходимого для оптимальной защиты [11].

Установлено, что у мышей с нокаутным геном *Camp-/-*, ответственным за синтез мышинового mCAMP, являющегося аналогом человеческого LL-37, колонизация уротелия кишечной палочкой происходит быстрее по сравнению с мышами дикого типа, у которых данный ген не нокаутирован [9]. M. Chromek et al. показали, что кателицидины человека (LL-37) и мышей (mCRAMP) играют важную роль при инфекции мочевого пузыря, и предоставили доказательства того, что экспрессия и секреция кателицидина увеличивались при колонизации мочевыводящих путей кишечной палочкой. У детей с циститом или пиелонефритом концентрация LL-37 в моче была повышена по сравнению с детьми без инфекции [9].

I.H. Babikir et al. в своем исследовании продемонстрировали, что уровень LL-37 как в моче, так и в плазме крови был достоверно выше среди пациентов с ИМВП по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). При этом тяжесть ИМВП напрямую коррелировала с уровнем LL-37 в моче и плазме крови, что позволило сделать вывод о его роли в качестве маркера для дифференцирования субъектов с подозрением на ИМВП [12].

Среди других АМП важную роль в защите уротелия играют дефензины и рибонуклеазы [13–15]. Показано, что уровни α -дефензинов HD-5 в моче, присутствующие в уротелии на всем его протяжении, существенно увеличиваются при инфицировании *E. coli* [14].

В другом исследовании показано, что у нокаутных мышей по гену *Defb1*, который кодирует синтез антимикробного пептида HBD-1, риск развития ИМВП, вызванной *Staphylococcus aureus*, значимо выше по сравнению с мышами с нормальной экспрессией гена *Defb1* ($p = 0,008$) [15]. А вот экспрессия другого дефензина HBD-2 обнаруживается только в случае развития пиелонефрита, причем в большей степени в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубках [16].

В недавнем отечественном исследовании среди детей с инфекцией мочевыделительной системы было продемонстрировано, что уровни кателицидина (LL-37), $\beta 1$ -дефензина и $\beta 2$ -дефензина в сыворотке крови были статистически значимо выше в группе пациентов с ИМВП по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$; $p = 0,007$; $p = 0,007$ соответственно) [17].

Липокалиновый белок, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL), связывает бактериальные сидерофоры, ограничивая их размножение [18]. Пентраксины (PTX) – это эволюционно консервативное семейство белков, которые могут функционировать как растворимые Toll-подобные рецепторы (TLR) [19]. Считается, что PTX3 связывает бактериальные поверхности, что приводит к уничтожению бактерий под действием комплемента и увеличению их поглощения фагоцитами [20].

ИММУННЫЕ КЛЕТКИ УРОТЕЛИЯ

Иммунные клетки также присутствуют как в эпителии, так и в интерстициальных тканях мочевых путей. В верхних отделах мочевыводящих путей присутствуют дендритные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты,

в нижних отделах мочевыводящих путей – тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы и особенно естественные киллеры (NK)-клетки, которые борются с колонизацией [5].

Нейтрофилы – это первые иммунные клетки, которые попадают в мочевой пузырь после заражения патогеном, и они играют доминирующую роль в выведении бактерий из организма [21]. Они реагируют на СХС-хемокиновый лиганд 1 (CXCL1) и другие хемоаттрактанты, вырабатываемые клетками поверхностного эпителия мочевого пузыря, макрофагами и тучными клетками после активации рецепторов распознавания образов различными бактериальными продуктами. В мышинных моделях ИМВП нейтрофилы могут быть обнаружены в моче уже через 2 ч после заражения, а их количество достигает пика к 6 ч после заражения [22]. Количество нейтрофилов тесно связано с бактериальной нагрузкой в мочевыводящих путях, и по мере уменьшения количества бактерий увеличивается количество нейтрофилов [23]. Попадая в ткани мочевыводящих путей, нейтрофилы борются с инфекцией с помощью множества механизмов, таких как фагоцитоз (интернализация и внутриклеточное уничтожение), дегрануляции (выделения гранул, содержащих антибактериальные соединения) и высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), и этому способствуют различные растворимые факторы в моче, такие как пентраксины [19, 24].

Однако из-за высвобождения активных форм кислорода и других цитотоксических продуктов активированные нейтрофилы вызывают значительную токсичность для окружающих тканей мочевого пузыря. На самом деле, чрезмерная реакция нейтрофилов, включающая повышенную экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), вызывает воспалительное повреждение тканей мочевого пузыря и предрасполагает мочевой пузырь к персистирующим инфекциям [25].

Значительная популяция **макрофагов** находится в подслизистой оболочке мочевыводящих путей, и после заражения в эти участки попадает больше клеток [26]. При активации макрофаги продуцируют важнейшие цитокины и хемокины, которые модулируют активность этих и других близлежащих иммунных клеток, что заметно влияет на сроки и интенсивность воспалительных реакций во время ИМВП [27].

Макрофаги, находящиеся в мочевом пузыре, в основном состоят из гликопротеинов LY6C и функционируют как «часовые» в этом локусе. После заражения они секретируют хемокиновый лиганд 1 (CXCL1) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (МИФ), для привлечения нейтрофилов, и СС-хемокиновый лиганд 2 (CCL2) для привлечения макрофагов Ly6C⁺40. При экстравазации и достижении эпителиальной области рекрутированным нейтрофилам требуется передача сигналов от местного фактора некроза опухоли (ФНО), чтобы они могли проникать через базальную мембрану эпителия; это требование было очевидно из исследования, показавшего, что трансэпителиальная миграция нейтрофилов отсутствовала у мышей с дефицитом ФНО [28]. Интересно, что только что рекрутированные макрофаги Ly6C⁺ являются источником ФНО, действие которого не направлено на нейтрофилы. Вместо этого ФНО заставляет резидентные LY6C⁺ макрофаги секретировать вторую волну цитокинов,

главным образом CXCL2, которые запускают спонтанную выработку нейтрофилами матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и иницируют их трансэпителиальное перемещение [29].

Таким образом, в то время как резидентные Ly6C^- макрофаги функционируют как основные провоспалительные клетки, рекрутированные Ly6C^+ макрофаги играют ключевую роль в удержании нейтрофилов в непосредственной близости, прежде чем атаковать патоген. Кроме того, рекрутированные макрофаги Ly6C^+ могут также вызывать одновременную активацию окружающей среды, поскольку локально генерируемый ФНО, вероятно, оказывает глобальное активирующее действие. В любом случае взаимодействие макрофагов уротелия приводит к мобилизации нейтрофилов в эпителий и их последующей активации наряду с другими иммунными клетками. Эти иммунные реакции обеспечивают эффективное удаление бактерий, а также сводят к минимуму ненужное и разрушительное воспаление [5].

Тучные клетки – это еще один тип иммунных клеток, расположенных под уроэпителием в непосредственной близости от кровеносных и лимфатических сосудов, которые пересекают слизистую оболочку. В мочевом пузыре тучные клетки также находятся в большом количестве в области мышц детрузора [30]. Тучные клетки играют ключевую роль стража и иммуномодулятора при ИМВП, что частично объясняется их способностью высвобождать множество заранее накопленных провоспалительных медиаторов, таких как ФНО, гистамин и несколько хемокинов [31]. Значительное количество гистамина обнаруживается в моче мышей уже через 30 мин после инфицирования мочевого пузыря [32]. Неясно, как активируются тучные клетки мочевого пузыря, когда эпителий все еще остается неповрежденным, но возможно, что продукты стрессированных эпителиальных клеток, которые являются известными активаторами тучных клеток и включают АТФ, LL-37 и ИЛ-33, могут способствовать этой активации. В ответ на инфекцию UPEC у мышей с дефицитом тучных клеток наблюдается нарушение реакции нейтрофилов и снижение бактериального клиренса по сравнению с мышами дикого типа, что указывает на важную роль тучных клеток в раннем рекрутировании нейтрофилов [32].

В то время как тучные клетки функционируют как провоспалительные иммунные клетки на ранней стадии инфекции, на мышиных моделях ИМВП показано, что когда инфекция переходит на более позднюю стадию, обычно через 6–12 ч после заражения, тучные клетки начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины, такие как ИЛ-10, для подавления воспалительных реакций [33]. Это переключение, по-видимому, происходит параллельно с разрушением эпителиального барьера и может способствовать регенерации эпителия. Как правило, в мочевом пузыре есть две группы тучных клеток (типы слизистой оболочки и соединительной ткани), но неизвестно, приписывается ли эта противовоспалительная роль одному или обоим этим типам клеток. Тем не менее тучные клетки в мочевом пузыре, по-видимому, играют двойную роль в регуляции иммунитета, предположительно для того,

чтобы сбалансировать различные потребности организма в защите и гомеостазе тканей [33].

Роль других клеток врожденной иммунной системы уротелия изучена недостаточно, однако некоторые их провоспалительные механизмы описаны в ряде исследований и представлены в *таблице* [34–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физический барьер и антибактериальное действие факторов защиты уротелия и резидентных клеток, выстилающих мочевыводящие пути, образуют интегрированную многоуровневую защитную систему, которая защищает от большинства потенциальных патогенов. Поскольку патогены, которые обычно вызывают ИМВП, считаются «условно-патогенными микроорганизмами», которые в основном имеют кишечное происхождение, можно предположить, что эти инфекции возникают из-за нарушений одной или нескольких систем иммунной защиты мочевыводящих путей. Хотя данные, подтверждающие эти представления, все еще ограничены, одним из таких возможных нарушений является преждевременное прекращение врожденных иммунных реакций на инфекцию. Из-за острой необходимости сохранения или восстановления эпителиального барьера врожденные и адаптивные иммунные реакции уротелия преждевременно снижаются, что предрасполагает людей к хроническим или рецидивирующим инфекциям, часто вызываемым одним и тем же штаммом бактерий.

После заражения уропатогенами архитектура и клеточный состав уротелия существенно изменяются, что предрасполагает его к дальнейшим инфекциям. В ходе исследований, проведенных на экспериментальных моделях мышей, было разработано несколько новых, но заметно отличающихся друг от друга стратегий борьбы с ИМВП. В связи с резким ростом множественной лекарственной

- **Таблица.** Клетки и механизмы воспаления в уротелии
- **Table.** Cells and mechanisms of inflammation in the urothelium

Клетки	Провоспалительный эффект
Эпителиальные клетки	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α)
$\gamma\delta$ T-лимфоциты	Быстрая активация, продукция цитокинов и хемокинов (ИФН- γ , ИЛ-17, ФНО- α)
Дендритные клетки	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2), ускорение презентации антигенов
Th17-клетки	Увеличение количества рецепторов хемокинов (CCR6), распознавание антигенов, продукция цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-17), хемотаксис нейтрофилов
Нейтрофилы	Тканевая инфильтрация, хемотаксис, фагоцитоз, дегрануляция, внеклеточные ловушки нейтрофилов
Th1-клетки	Увеличение хемокиновых рецепторов (CXCR3), распознавание антигенов, продукция цитокинов (ИЛ-2, ИФН- γ), активация макрофагов
Макрофаги	Активация TLR, активация инфламмасом, продукция цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α), фагоцитоз, увеличение активных радикалов кислорода

устойчивости среди ИМВП крайне важно, чтобы эти подходы были быстро внедрены в клинику для лечения ИМВП у людей. Однако определение того, какой из этих подходов наиболее подходит конкретному пациенту, может также зависеть от первоначального выявления конкретного дефекта в его иммунной системе.

Таким образом, в дополнение к выделению и характеристике уропатогена ключевым требованием в диагностике ИМВП может стать определение природы дефекта

локальной иммунной системы мочевыводящих путей. Эта информация должна позволить в будущем адаптировать методы лечения для отдельных пациентов таким образом, чтобы они были патогенетически обоснованными, максимально индивидуализированными и снижали риски рецидивирования и хронизации инфекций мочевыводящих путей.



Поступила / Received 01.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2024

Принята в печать / Accepted 30.10.2024

Список литературы / References

- Wiles TJ, Kulesus RR, Mulvey MA. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp Mol Pathol*. 2008;85(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.03.007>.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Касьянова АН, Мумладзе ЭБ, Мачнева ЕБ, Лупан ИН. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря – ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):16–21. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21>.
- Zakharova IN, Osmanov IM, Kasyanova AN, Mumladze EB, Machneva EB, Lupan IN. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane – the key to new approaches of urinary tract infection therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21>.
- Song J, Duncan MJ, Li G, Chan C, Grady R, Stapleton A, Abraham SN. A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. *PLoS Pathog*. 2007;3(4):e60. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030060>.
- Nagamatsu K, Hannan TJ, Guest RL, Kostakioti M, Hadjifrangiskou M, Binkley J et al. Dysregulation of *Escherichia coli* α -hemolysin expression alters the course of acute and persistent urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(8):E871–E880. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500374112>.
- Abraham SN, Miao Y. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(10):655–663. <https://doi.org/10.1038/nri3887>.
- Dobrindt U, Wullt B, Svanborg C. Asymptomatic Bacteriuria as a Model to Study the Coevolution of Hosts and Bacteria. *Pathogens*. 2016;5(1):21. <https://doi.org/10.3390/pathogens5010021>.
- Karagiannidis AG, Theodorakopoulou MP, Pella E, Sarafidis PA, Ortiz A. Uromodulin biology. *Nephrol Dial Transplant*. 2024;39(7):1073–1087. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae008>.
- Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM et al. Tamm–Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2005;115(2):468–475. <https://doi.org/10.1172/JCI22720>.
- Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat. Med*. 2006;12(6):636–641. <https://doi.org/10.1038/nm1407>.
- Захарова ИН, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Ягупова АВ, Курьянинова ВА, Долбня СВ и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2017;96(4):171–179. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
- Zakharova IN, Klimov LY, Kasyanova AN, Yagupova AV, Kuryaninova VA, Dolbnya SV et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179>.
- Borregaard N, Sørensen OE, Theilgaard-Mönch K. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins. *Trends Immunol*. 2007;28(8):340–345. <https://doi.org/10.1016/j.it.2007.06.002>.
- Babikir IH, Abugroun EA, Bilal NE, Alghasham AA, Abdalla EE, Adam I. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):17. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2901-z>.
- Захарова ИН, Османов ИМ, Климов ЛЯ, Касьянова АН, Курьянинова ВН, Лупан ИН. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет*. 2019;2(2):143–150. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
- Zakharova IN, Osmanov IM, Klimov LY, Kasyanova AN, Kuryaninova VA, Lupan IN. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;2(2):143–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150>.
- Spencer JD, Hains DS, Porter E, Bevins CL, DiRosario J, Becknell B et al. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31712. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031712>.
- Morrison G, Kilanowski F, Davidson D, Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun*. 2002;70(6):3053–3060. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.6.3053-3060.2002>.
- Lehmann J, Retz M, Harder J, Krams M, Kellner U, Hartmann J et al. Expression of human beta-defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis*. 2002;2:20. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-20>.
- Цуцаева АН, Климов ЛЯ, Минасян АК, Долбня СВ, Бекетова АИ, Тагланов ВР и др. Уровень антимикробных пептидов у детей с инфекцией мочевыводящих путей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2024;19(1):34–38. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19007>.
- Tsutsaeva AN, Klimov LY, Minasyan AK, Dolbnya SV, Beketova AI, Taglanov VR et al. Level of antimicrobial peptides in children with urinary tract infection. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(1):34–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19007>.
- Bao GH, Barasch J, Xu J, Wang W, Hu FL, Deng SX. Purification and Structural Characterization of “Simple Catechol”, the NGAL-Siderocalin Siderophore in Human Urine. *RSC Adv*. 2015;5(36):28527–28535. <https://doi.org/10.1039/C5RA02509E>.
- Vilahr G, Badimon L. Biological actions of pentraxins. *Vascul Pharmacol*. 2015;73:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.05.001>.
- Jaillon S, Moalli F, Ragnarsdottir B, Bonavita E, Puthia M, Riva F et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity*. 2014;40(4):621–632. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.015>.
- Haraoka M, Hang L, Frendéus B, Godaly G, Burdick M, Strieter R, Svanborg C. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis*. 1999;180(4):1220–1229. <https://doi.org/10.1086/315006>.
- Agace WW, Patarroyo M, Svensson M, Carlemalm E, Svanborg C. *Escherichia coli* induces transuroepithelial neutrophil migration by an intercellular adhesion molecule-1-dependent mechanism. *Infect Immun*. 1995;63(10):4054–4062. <https://doi.org/10.1128/iai.63.10.4054-4062.1995>.
- Hreha TN, Collins CA, Cole EB, Jin RJ, Hunstad DA. Androgen exposure impairs neutrophil maturation and function within the infected kidney. *mBio*. 2024;15(2):e0317023. <https://doi.org/10.1128/mbio.03170-23>.
- Воробьева НВ. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: новые аспекты. *Вестник Московского университета. Сер. 16. Биология*. 2020;75(4):210–225. Режим доступа: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/931>.
- Vorobjeva NV. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2020;75(4):210–225. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-bio-msu.elpub.ru/jour/article/view/931>.
- Rosales C. Neutrophil: A cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol*. 2018;9:113. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00113>.
- Hannan TJ, Roberts PL, Riehl TE, van der Post S, Binkley JM, Schwartz DJ et al. Inhibition of Cyclooxygenase-2 Prevents Chronic and Recurrent Cystitis. *EBioMedicine*. 2014;1(1):46–57. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.10.011>.
- Engel DR, Maurer J, Tittel AP, Weisheit C, Cavlar T, Schumak B et al. CCR2 mediates homeostatic and inflammatory release of Gr1(high) monocytes from the bone marrow, but is dispensable for bladder infiltration in bacterial urinary tract infection. *J Immunol*. 2008;181(8):5579–5586. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5579>.
- Duell BL, Carey AJ, Dando SJ, Schembri MA, Ulett GC. Human bladder uroepithelial cells synergize with monocytes to promote IL-10 synthesis and other cytokine responses to uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e78013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078013>.
- Schiwon M, Weisheit C, Franken L, Gutweiler S, Dixit A, Meyer-Schwesinger C et al. Crosstalk between sentinel and helper macrophages permits neutrophil migration into infected uroepithelium. *Cell*. 2014;156(3):456–468. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.006>.
- Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(3):173–182. <https://doi.org/10.1038/nri1785>.
- Shelburne CP, Nakano H, St John AL, Chan C, McLachlan JB, Gunn MD et al. Mast cells augment adaptive immunity by orchestrating dendritic cell trafficking through infected tissues. *Cell Host Microbe*. 2009;6(4):331–342. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.09.004>.

32. Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(6):440–452. <https://doi.org/10.1038/nri2782>.
33. Abraham S, Shin J, Malaviya R. Type 1 fimbriated *Escherichia coli*-mast cell interactions in cystitis. *J Infect Dis*. 2001;183(Suppl. 1):S51–S55. <https://doi.org/10.1086/318853>.
34. Chan CY, St John AL, Abraham SN. Mast cell interleukin-10 drives localized tolerance in chronic bladder infection. *Immunity*. 2013;38(2):349–359. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.10.019>.
35. Gur C, Copenhagen-Glaser S, Rosenberg S, Yamin R, Enk J, Glasner A et al. Natural killer cell-mediated host defense against uropathogenic *E. coli* is counteracted by bacterial hemolysin A-dependent killing of NK cells. *Cell Host Microbe*. 2013;14(6):664–674. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.11.004>.
36. Engel D, Dobrindt U, Tittel A, Peters P, Maurer J, Gütgemann I et al. Tumor necrosis factor alpha- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells are rapidly recruited to the bladder in urinary tract infection but are dispensable for bacterial clearance. *Infect Immun*. 2006;74(11):6100–6107. <https://doi.org/10.1128/IAI.00881-06>.
37. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN, Mobley HL. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol*. 2010;184(4):2065–2075. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902386>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Л.Я. Климов, И.Н. Захарова,
А.Н. Касьянова
Написание текста – А.Н. Касьянова, С.В. Долбня,
Е.В. Попова
Сбор и обработка материала – А.А. Карайкозова,
А.К. Минасян, Н.В. Зарытовская
Обзор литературы – А.Н. Касьянова, Н.А. Федько
Анализ материала – А.Н. Касьянова, А.А. Карайкозова
Утверждение окончательного варианта статьи – Л.Я. Климов,
И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Leonid Ya. Klimov, Irina N. Zakharova,
Anna N. Kasyanova
Text development – Anna N. Kasyanova, Svetlana V. Dolbnya,
Elena V. Popova
Collection and processing of material – Alena A. Karaikozova,
Artem K. Minasyan, Natalia V. Zaritovskaya
Literature review – Anna N. Kasyanova, Natalya A. Fedko
Material analysis – Anna N. Kasyanova, Alena A. Karaikozova
Approval of the final version of the article – Leonid Ya. Klimov,
Irina N. Zakharova

Информация об авторах:

Касьянова Анна Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением нефрологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru
Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Карайкозова Алена Алексеевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru
Минасян Артем Камоевич, аспирант кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru
Федько Наталья Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0002-0311-4068>; fedko_natalya@mail.ru
Зарытовская Наталья Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru
Попова Елена Викторовна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0003-4155-0896>; peva26@yandex.ru
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Anna N. Kasyanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Department of Nephrology, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9524-8724>; a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru
Svetlana V. Dolbnya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru
Alena A. Karaikozova, Student of the Pediatric Faculty, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8562-651X>; caraickozova@yandex.ru
Artem K. Minasyan, Postgraduate Student of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7519-8646>; artem.minasyan@inbox.ru
Natalya A. Fedko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0311-4068>; fedko_natalya@mail.ru
Natalia V. Zaritovskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Children Diseases with the Course of Further Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru
Elena V. Popova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4155-0896>; peva26@yandex.ru
Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru