DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150

Роль антимикробных пептидов
В ЗАЩИТЕ ОТ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

И.Н. ЗАХАРОВА[1], И.М. ОСМАНОВ[3], Л.Я. КЛИМОВ[1,2], А.Н. КАСЬЯНОВА[1], В.А. КУРЬЯНИНОВА[1,2], И.Н. ЛУПАН[4]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Россия, Ставропольский край, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»: 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

[4] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Османов Исмаил Магомедович – д.м.н., профессор, главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: +7 (495) 496-91-00; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Климов Леонид Яковлевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31; e-mail: klimov_leo@mail.ru

Касьянова Анна Николаевна – клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 252-21-04

Курьянинова Виктория Александровна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (8652) 35-23-31

Лупан Ирина Николаевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (351) 774-34-55; e-mail: 7743455@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В условиях нарастающей антибиотикорезистентности, формирования новых факторов устойчивости микроорганизмов приобретает актуальность проблема создания новых путей лечения и профилактики инфекций мочевых путей. На сегодняшний день в исследованиях установлено, что уротелий содержит большое количество иммунных факторов, обеспечивающих в естественных условиях его защиту от неблагоприятного действия различных уропатогенов. Среди компонентов врожденного иммунитета имеются весьма перспективные в плане дальнейшего терапевтического использования молекулы – антимикробные пептиды (АМП). АМП являются эволюционно старейшими молекулами врожденного иммунитета. В статье рассмотрены известные на сегодняшний день данные о наличии различных классов АМП в мочевыделительной системе, продемонстрированы данные исследования об их эффективности в качестве терапевтических средств против ИМП, а также рассмотрены дальнейшие перспективы их использования в практике врача.

Ключевые слова: *инфекция мочевых путей, врожденный иммунитет, антимикробные пептиды, биоценозсохраняющая терапия, дефензины, кателицидин, Канефрон Н*

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Курьянинова В.А., Лупан И.Н. Роль антимикробных пептидов в защите от инфекций мочевых путей. *Медицинский совет.* 2019; 2: 143-150. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antimicrobial peptides
IN DEFENDING THE URINARY TRACT AGAINST INFECTIONS

Irina N. ZAKHAROVA[1], Ismail M. OSMANOV[3], Leonid Ya. KLIMOV[1,2], Anna N. KASYANOVA[1], Viktoria A. KURYANINOVA[1,2], Irina N. LUPAN[4]

[1] Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

[2] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 355017, Russia, Stavropol Krai, Stavropol, Mira Str., 310

[3] State Budgetary Institution of Health Care of the City of Moscow «Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva» of the Department of Healthcare of the city of Moscow: 125373, Russia, Moscow, 28, Geroev Panfilovtsev St.
[4] Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo St., 64

Author credentials:

Zakharova Irina Nikolaevna – Honoured Doctor of RF, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru
Osmanov Ismail Magomedovich – Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician of the State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city «Bashlyaeva City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health»; Tel.: +7 (495) 496-91-00; e-mail: OsmanovIM@zdrav.mos.ru
Klimov Leonid Yakovlevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Chair of Intermediate Level Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31; e-mail: klimov_leo@mail.ru
Kasyanova Anna Nikolaevna – a resident physician, Speransky Chair of Paediatrics with Course of Polyclinic Paediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 496-52-38; e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru
Kuryaninova Viktoria Alexandrovna – Cand. of Sci. (Med.), Teaching Assistant, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (8652) 35-23-31
Lupan Irina Nikolaevna – Cand. of Sci.(Med.), Associate Professor, Chair of Paediatrics and Neonatology, Institute of Further Postgraduate Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South Ural State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: (351) 774-34-55; e-mail: 7743455@mail.ru

ABSTRACT

With antibiotic resistance increasing and new microbial resistance factors forming, the problem of creating new methods to treat and prevent the urinary tract infections becomes topical. The latest studies showed that urothelium contains a large number of immune factors providing its protection against the adverse effects of various uropathogens in vivo. There are very promising molecules – antimicrobial peptides (AMPs) – in terms of further therapeutic use among the components of inborn immunity. AMPs are the evolutionarily oldest molecules of innate immunity. The article discusses current data on the presence of various classes of AMPs in the urinary system, demonstrates data on their effectiveness as therapeutic agents against UTI, and describes further prospects for their use in the GP practice.

Keywords: *urinary tract infection, inborn immunity, antimicrobial peptides, biocenoses preserving therapy, defensins, cathelicidin, Canephron N*

For citing: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N., Kuryaninova V.A., Lupan I.N. The role of antimicrobial peptides in defending the urinary tract against infections. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 2: 143-150. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-143-150.

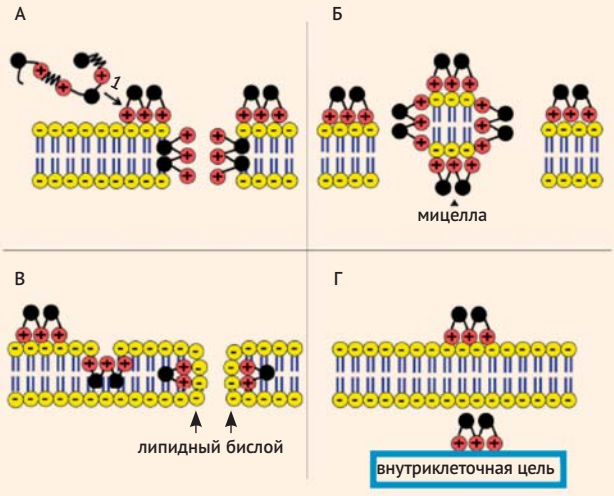
Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Инфекции мочевых путей (ИМП) у детей являются одной из наиболее распространенных и серьезных бактериальных инфекций, с которыми сталкиваются педиатры [1–3]. У детей грудного и раннего возраста ИМП – самая частая тяжелая бактериальная инфекция, которая встречается в среднем у 10–15% госпитализируемых лихорадящих больных этого возраста [1]. По данным эпидемиологических исследований, диагноз ИМП является причиной более 500 тыс. обращений в отделения неотложной помощи, более 50 тыс. госпитализаций и около 1 млн обращений к врачу амбулаторного звена ежегодно, в результате чего, по данным американских коллег, расходы на случаи ИМП в год превышают 8 млрд $ [4, 5].

В условиях возрастающей антибиотикорезистентности все более остро встает вопрос о разработке новых стратегий лечения и профилактики ИМП среди детей группы риска. В связи с этим ученые стараются более подробно изучить патогенез ИМП и то, какие факторы естественной защиты организма способствуют предотвращению развития различных инфекций, включая и ИМП. Понимание эндогенных механизмов защиты является предпосылкой для разработки новых вариантов лечения и профилактики ИМП.

Врожденный иммунный ответ обеспечивает защиту организма от действия патогенов и приводит к последующей активации адаптивной иммунной системы. В отличие от адаптивного иммунного ответа, который наращивает свою активность в течение нескольких дней и обеспечивает длительный иммунитет, врожденный иммунный ответ обеспечивает немедленную защиту от инфекции. Врожденный иммунный ответ не основан на распознавании специфических антигенов и, следовательно, менее специфичен, чем адаптивная иммунная система. Врожденный иммунитет включает в себя множество разнообразных компонентов, которые являются конститутивно активными или быстро индуцированными, включая барьеры, такие как эпителиальные поверхности и внутри-

● ***Рисунок 1.*** Механизмы (модели) действия АМП
● ***Figure 1.*** Mechanisms (models) of action of AMPs



А – модель «деревянных бочек»; Б – модель «ковра»;
В – модель «тороидальной поры»; Г – модель «транслокации» [адапт. из 13]

клеточные плотные соединения, рецепторы комменсальных и патогенных микроорганизмов, клетки, которые высвобождают воспалительные медиаторы и цитокины, фагоцитарные клетки, связанные с воспалением сывороточные белки и антимикробные пептиды [3, 6].

Антимикробные пептиды (белки, протеины, АМП) являются первичным эффектором врожденной иммунной системы, выполняя роль естественных антибиотиков [7, 8]. АМП представляют собой небольшие катионные молекулы, которые синтезируются фагоцитами и эпителиальными клетками либо конститутивно, т. е. постоянно, либо индуцибельно под действием определенных патогенов [9, 10].

Часть АМП имеет узкий спектр антимикробной активности, в то время как другие демонстрируют широкий спектр активности в отношении бактерий, вирусов, грибов и простейших [9, 10].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что антимикробная активность молекул АМП опосредована рядом свойств, включая заряд молекулы, особенность вторичной структуры и амфипатичность молекулы [7, 11, 12]. За счет нарастающего положительного заряда мембраны пептидов происходит электростатическое взаимодействие с отрицательно заряженной мембраной бактерий [7, 13]. Вторичная структура АМП представлена аминокислотами, среди которых основная роль отводится аргинину и лизину, обеспечивающих положительный заряд их мембраны [9, 10]. Также в структуру АМП входят гидрофобные кислоты, такие как пролин и цистеин. Наличие гидрофобных и гидрофильных аминокислот в составе молекулы АМП обеспечивает важное свойство – амфипатичность молекулы, что выражается способностью к их биологической активности в гидрофильных средах, а также взаимодействием с мембранами гидрофобных молекул [8]. Пока молекула АМП имеет катионный заряд и амфипатичность – она способна обеспечивать антимикробный эффект [8].

АМП преимущественно действуют на микробные клетки посредством нарушения целостности мембран после электростатического притяжения, путем различных механизмов, представленных на *рисунке 1*. Однако некоторые АМП способны ингибировать синтез белка и/или ДНК бактериальной клетки путем мембранной транслокации [13, 14].

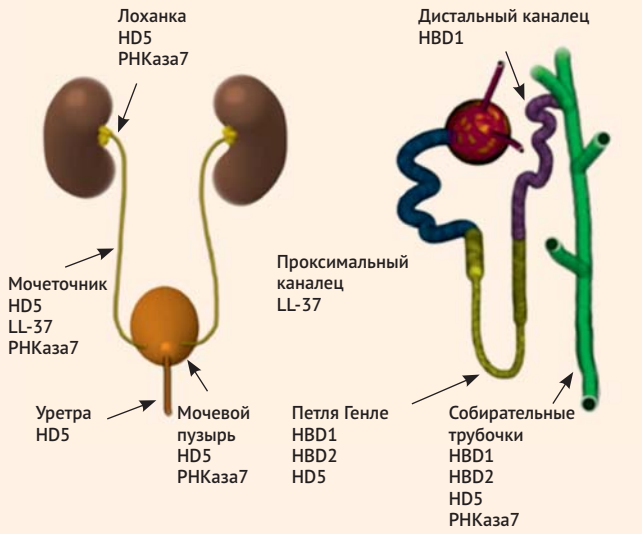
Поскольку патогенные бактерии подвержены действию эндогенных АМП, в последнее время АМП стали рассматривать как один из возможных терапевтических агентов против микроорганизмов [12, 15]. У АМП есть несколько свойств, которые создают им преимущество перед существующими антибактериальными препаратами [12, 13, 16]:

1. АМП демонстрируют свою активность при низких (микромолярных) концентрациях.
2. Микробиологическая устойчивость к АМП ограничена, т. к. микробы не могут существенно изменить мишени клеточной стенки или изменить состав клеточной стенки.
3. АМП легче проникают сквозь микробные мембраны.
4. АМП демонстрируют синергизм с обычными антибиотиками и могут быть спроектированы для усиления их эффекта.

Несмотря на их широкое распространение по всей природе, очень немногие присутствуют в почках и мочевых путях (*рис. 2*). АМП, присутствующие в мочевом тракте, включают дефензины, кателицидин, гепсидин и рибонуклеазу [7]. Другие белки, которые обладают антимикробными свойствами, обнаруженными в почках и мочевых путях, включают уромоделин (белок Тамма – Хорсфалла/ Tamm – Horsfall Protein), лактоферрин, липокалин и секреторный ингибитор лейкоцитарной протеиназы [7, 8, 17].

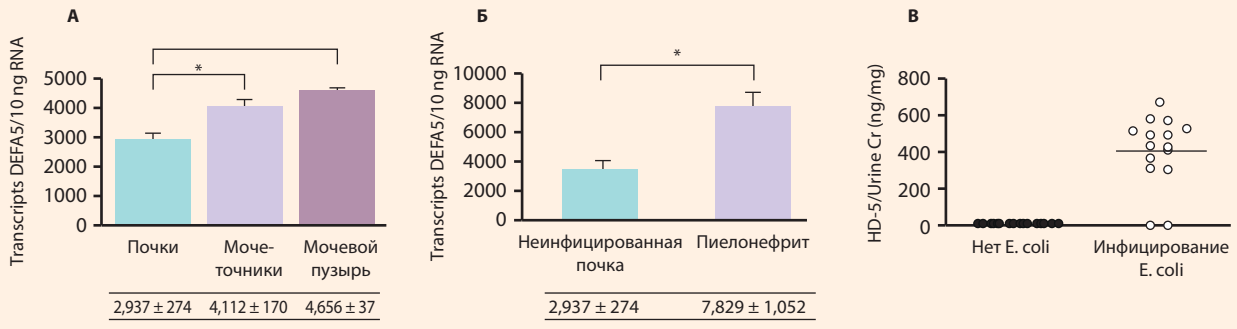
При восходящем инфицировании мочевого тракта первоначально на бактерии действуют конститутивно

● ***Рисунок 2.*** Антимикробные пептиды мочевых путей
● ***Figure 2.*** Urinary Antimicrobial Peptides



LL-37 – человеческий кателицидин; HD-5 – α-дефензин 5; HBD-1 – β-дефензин 1; HBD-2 – β-дефензин 2; РНКаза 7 – рибонуклеаза 7 [адапт. из 7]

● ***Рисунок 3.*** Особенности синтеза HD-5 в мочевом тракте
● ***Figure 3.*** Features of HD-5 synthesis in the urinary tract



А – экспрессия HD-5 по ходу мочевыводящих путей; Б – экспрессия гена DEFA5 при отсутствии и наличии ИМП; В – содержание HD-5 в моче при отсутствии и при наличии ИМП [адапт. из 26]

продуцируемые β-дефензин HBD-1, кателицидин LL-37, уромоделин, липокалин. Далее после взаимодействия патоген-ассоциированного молекулярного образа с толл-подобными рецепторами (Toll-like receptor – TLR) происходит индукция синтеза β-дефензина HBD-2 и дальнейший синтез LL-37. Секреция индуцибельных АМП происходит в течение нескольких минут после микробного вторжения [18].

Рассмотрим более подробно роль каждого класса АМП в защите уротелия от внедрения патогенных микроорганизмов.

ДЕФЕНЗИНЫ

У людей и других млекопитающих дефензины являются одним из наиболее изученных семейств АМП. Дефензины обладают антимикробной активностью широкого спектра действия против грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших [19, 20]. Наряду с их прямыми антимикробными свойствами, дефензины играют роль в клеточно-опосредованном иммунитете, являясь хемоаттрактантами для незрелых дендритных клеток [8, 20–22]. У людей дефензины классифицируются в одно из двух семейств в зависимости от расположения в их молекуле дисульфидных мостиков: α-дефензины или β-дефензины [20, 23].

Среди нескольких представителей семейства α-дефензинов в мочевыделительном тракте здорового человека присутствует лишь α-дефензин HD-5 [7]. HD-5 обладает антибактериальной активностью против распространенных уропатогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий. HD-5 также обладает противомикробной активностью против уропатогенных вирусов, таких как аденовирус и ВК-полиомавирус [24, 25].

В исследовании Spencer J.D. и колл. (2012) среди здоровых людей и пациентов с ИПМ показано, что ген, кодирующий синтез HD-5, DEFA5 экспрессируется конститутивно на протяжении всего мочевого тракта [26]. При этом видно, что эта экспрессия гена DEFA5 возрастает от верхних до нижних отделов мочевыводящих путей (*рис. 3А*). Помимо этого, исследователями установлено, что синтез HD-5 значительно возрастает при инфицировании мочевых путей (*рис. 3Б*). Так, авторы показали, что в образцах мочи при отсутствии инфекции HD-5 также практически отсутствовал, в то время как при инфицировании *E. coli* значительно возрастали как экспрессия гена DEFA5, так и синтез самого HD-5 (*рис. 3В*). Эти данные демонстрируют не только очевидную роль HD-5 во врожденном иммунитете мочевых путей, но и потенциальную возможность использования данного АМП в качестве диагностического биомаркера ИМП.

При развитии ИМП в мочевом тракте начинают синтезироваться другие представители семейства α-дефензинов: HNP-1, HNP-2 и HNP-3, не синтезируемые в мочевыводящих путях здорового человека [27]. При этом установлено, что концентрации HNP-1 возрастают параллельно с повышением концентрации интерлейкина-8 (ИЛ-8) при обострении инфекционного процесса в почках [28].

Из β-дефензинов в человеческом мочевом тракте обнаружены β-дефензины-1 (HBD-1) и β-дефензины-2 человека (HBD-2). β-дефензины также имеют широкий спектр действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [7]. мРНК HBD-1 конститутивно экспрессируется эпителиальными клетками петли Генле, дистальных трубочек и собирательных канальцев. Показано, что пептид HBD-1 конститутивно обнаруживается в моче [29]. Хотя уровни HBD-1 в моче недостаточны для уничтожения инвазивных бактерий, HBD-1 может обеспечивать формирование антимикробного покрытия слизистой оболочки мочевого тракта, обеспечивая предотвращение инфицирования путем ингибирования присоединения бактерий к уротелию [29].

В исследовании Morrison G. и колл. (2002), проведенном на мышах, показано, что у нокаутных мышей по гену Defb1, который кодирует синтез антимикробного пептида HBD-1, риск развития ИМП, вызванной *Staphylococcus aureus*, достоверно значительно выше по сравнению с мышами с нормальной экспрессией гена Defb1 (p = 0,008). В группах мышей, инфицированных *E. coli* и *P. aeruginosa*, достоверных различий не было [30].

В отличие от HBD-1, HBD-2 отсутствует в тканях почек в здоровом состоянии. Его экспрессию можно обнару-

жить при пиелонефрите, причем в большей степени в петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках [31].

КАТЕЛИЦИДИНЫ

Единственным представителем семейства кателицидинов в организме человека является кателицидин LL-37 [9, 20]. Синтез данного антимикробного пептида кодируется геном CAMP [20]. Экспрессируется LL-37 циркулирующими нейтрофилами, клетками костного мозга и эпителиальными клетками. Он обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также вирусов [32, 33]. Помимо прямого действия на клетки микробов, LL-37 также обладает хемоаттрактантной активностью для нейтрофилов и моноцитов, взаимодействуя с их fMLP-рецепторами (пептид хемотаксический рецептор) [34, 35].

В мочевом тракте LL-37 экспрессируется в проксимальном канальце и уротелии почечной лоханки и мочеточника [7]. Синтез LL-37 является конститутивным и индуцибельным, его концентрации при этом низкие [7, 23]. Помимо того, что LL-37 способствует внутриклеточному уничтожению бактерий после фагоцитоза, он также является частью нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, NET – Neutrophil Extracellular Trap) [36, 37]. НВЛ – своеобразная сеть, образующаяся в момент гибели нейтрофила за счет контролируемого высвобождения внутриклеточных компонентов гранулоцита. Этот процесс программируемой клеточной гибели нейтрофила получил название «нетоз» (*англ.* NETosis). Данный механизм обеспечивает гибель микроорганизма, когда поглощаемый объект слишком велик для фагоцитоза, например при паразитарных инфекциях [37]. Зачастую LL-37, вместо того чтобы убивать микроорганизм, способствует образованию таких НВЛ и повышает их устойчивость [36, 38]. В некоторых исследованиях наблюдали данный механизм при введении LL-37 непосредственно в мочевой пузырь мышей при ИМП [39, 40]. Однако до конца этот механизм не изучен.

В экспериментах на мышах продемонстрировано, что среди мышей, дефицитных по гену CAMP, заболеваемость пиелонефритом и смертность от него была выше по сравнению с мышами с нормальной экспрессией данного гена [41]. Помимо этого, показано, что у нокаутных мышей по гену CAMP наблюдались более высокие титры *E. coli* как в почках, так и в мочевом пузыре [41].

В работе Ibrahim H. Babikir и колл. (2018), проведенной среди пациентов разных возрастов с ИМП, включая детей, было показано, что уровень LL-37 как в моче, так и в плазме крови был достоверно выше среди пациентов с ИМП по сравнению с группой контроля ($p = 0,002$; $p < 0,001$ соответственно). Тяжесть течения ИМП коррелировала с уровнем LL-37 в моче и плазме крови. Таким образом, авторы пришли к выводу, что обнаружение повышенного уровня LL-37 может помочь дифференцировать субъектов с подозрением на ИМП. Соответственно, LL-37 может служить хорошим маркером для диагностики ИМП [36].

Способность формировать биопленки является критическим фактором при хронических инфекциях мочевых путей. В дополнение к своей ключевой роли в модуляции врожденного иммунного ответа и антимикробной активности LL-37 способен ингибировать образование биопленок *in vitro*. J. Overhage и колл. (2008) показана роль LL-37 в предотвращении образования биопленки, образованной *P. aeruginosa* [42]. При этом отмечено, что данный эффект LL-37 наблюдался при очень низкой и физиологически значимой концентрации 0,5 мкг/мл, намного ниже, чем требуется для уничтожения или ингибирования роста (МИК = 64 мкг/мл). Используя микрочипы и последующие исследования, авторы установили, что LL-37 влияет на формирование биопленки, уменьшая прикрепление бактериальных клеток и действуя на две основные системы контроля кворума биопленки (Las и Rhl), что приводит к снижению регуляции генов, необходимых для развития биопленки [42].

LL-37 обладает ингибирующим эффектом и в отношении биопленок *E. coli* [43, 44]. В данном случае происходит прямое взаимодействие АМП с CsgA – основной субъединицей фимбрии. Благодаря связыванию LL-37 с мономерным CsgA он ингибирует полимеризацию и, следовательно, в конечном итоге уменьшает образование биопленки [44].

ПРОЧИЕ АМП

Гепсидин, также известный как печеночно-выраженный антимикробный пептид-1 (LEAP-1), продуцируется в печени и выводится с мочой. Впервые гепсидин был выделен именно из мочи в 2001 г., причем изначально ему приписывали лишь антибактериальные свойства [45]. Немного позже Pigeon C. и колл. показали, что синтез гепсидина в печени возрастает при избытке железа, что доказало роль гепсидина в метаболизме железа [46, 47].

Гепсидин обладает антимикробной активностью широкого спектра действия. Механизм действия гепсидина подобен другим АМП – он разрывает бактериальную мембрану за счет пространственного разделения своих боковых цепей [45, 48].

Таким образом, гепсидин участвует во врожденном иммунитете мочевых путей как за счет прямой антимикробной активности, так и за счет уменьшения доступного железа, которое является важным питательным веществом для патогенов [45, 46, 48].

В недавних исследованиях показано, что рибонуклеаза-7 (РНКаза-7) является мощным АМП [49–51]. Уроэпителий мочевого пузыря и мочеточников конститутивно экспрессирует РНКазу-7. При этом уровни РНКазы-7 значительно выше, чем концентрации других АМП [7].

РНКаза-7 проявляет высокую противомикробную активность против грамположительных и грамотрицательных уропатогенов при низких (микромолярных) концентрациях [52].

J.D. Spenser и колл. (2011), используя метод иммуногистохимии и иммунофлюоресценции с использованием антител против РНКазы-7, показали в своем исследовании, что РНКаза-7 присутствует на протяжении всего мочевого

тракта, при этом ее экспрессия выше в мочевом пузыре по сравнению с почками (p = 0,003). РНКаза-7 присутствует как в корковом, так и в мозговом веществе почек, в то время как в клубочках, проксимальных канальцах и петле Генле данный белок обнаружен не был [51].

В этом же исследовании авторы проанализировали антибактериальные свойства РНКазы-7. Исследователи использовали образцы мочи здоровых людей, которые затем инфицировали уропатогенной *E. coli, Pseudomonas, Enterococcus, Klebsiella* или *Proteus mirabilis* (один образец – один возбудитель). Далее авторы добавляли в порции мочи антитела к РНКазе-7 и наблюдали за ростом соответствующих бактерий при отсутствии РНКазы-7. Авторам удалось сделать вывод, что при уменьшении концентрации мочевой РНКазы-7 в образцах мочи человека при любых средних значениях pH наблюдалось увеличение колоний бактерий, в большей степени *E. coli u Pseudomonas* [51]. Таким образом, было показано, что РНКаза-7 является мощным антибактериальным пептидом мочевого тракта.

ДРУГИЕ БЕЛКИ-ПРОТЕКТОРЫ УРОТЕЛИЯ

Белок Тамма – Хорсфалла (БТХ, *англ.* THP – Tamm – Horsfall Protein) не является собственно антимикробным пептидом, но он способен предотвращать прикрепление бактерий к уротелию [53]. БТХ секретируется эпителиальными клетками, выстилающими петлю Генле [54]. Структура БТХ содержит высокоманнозный участок, обеспечивающий его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе. За счет этого БТХ ингибирует связывание фимбрий типа 1 уропатогенной *E. coli* с уроплакинами – специфическими белками клеточных мембран уротелия. Посредством блокирования FimH-адгезина фимбрий БТХ может препятствовать связыванию *E. coli* с поверхностными рецепторами уротелия. Помимо этого, установлено, что БТХ способен активировать дендритные клетки, таким образом, участвуя в иммунном ответе [54].

В исследованиях также демонстрируется, что дефицитные по БТХ мыши имели более длительную продолжительность бактериурии и более интенсивную колонизацию мочевого пузыря [54].

Подобно гепсидину, лактоферрин участвует в ограничении доступности железа. Лактоферрин экспрессируется в дистальном отделе собирательных канальцев и уменьшает содержание доступного железа путем хелатирования [7]. Лактоферрин также обладает прямой антимикробной активностью, реализующейся путем повреждения мембран микробных клеток [56].

Учитывая то большое разнообразие «живых» молекул, присутствующих в мочевыводящих путях, все более остро встает вопрос о биоценозсохраняющей профилактике и терапии инфекций мочевых путей. Данный вопрос стимулирует поиск препаратов, альтернативных классическим антибиотикам, разумную оптимизацию схем лечения и профилактики, а также рационализацию использования существующих антибактериальных препаратов. На сегодняшний день появляется все больше сведений о разработке новых форм препаратов на основе естественных антимикробных пептидов [15, 57]. Но создание таких препаратов имеет ряд недостатков, включая высокую стоимость их синтеза, а следовательно, и исследований по их безопасности и эффективности, снижение активности АМП под действием солей, протеолитических ферментов, изменчивости pH, возможные аллергические реакции при их использовании, а также некоторые сопутствующие биологические эффекты, такие как ангиогенез [58]. Тем не менее достигаются успехи в преодолении этих проблем, и на сегодняшний день ряд препаратов на основе АМП находятся во II и III фазах клинических исследований [59–63].

В настоящее время известно, что АМП являются естественным механизмом защиты растений от различных вредителей и микроорганизмов [64]. АМП, такие как упоминаемый в статье дефензин, выделяются из многих растений, поэтому и сам процесс синтеза и выделения АМП с целью получения нового класса АМП-содержащих антибактериальных препаратов включает в себя активное изучение иммунной системы растений [64]. Возможно, именно растительные АМП обеспечивают антимикробный эффект многих растений, свойства которых используются в фитотерапии, и данный вопрос требует дальнейшего изучения. На самом деле, растительные препараты могут быть эффективны в лечении и профилактике ИМП, и среди фитопрепаратов, применяемых в практике врача-педиатра и нефролога для лечения ИМП, ведущее место занимает комбинированный фитопрепарат Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия). В его состав входят корень любистока (*Radix Levistici*) с его диуретическим (акваретическим), спазмолитическим, а также антибактериальным эффектом, трава золототысячника (*Herba Centaurii*), обладающая диуретическим и антибактериальным действием, и листья розмарина (*Folia Rosmarini*), обладающие, помимо прочих, противовоспалительным эффектом. Данный препарат зарекомендовал себя как препарат с высокой эффективностью и безопасностью, что подтверждено рядом исследований [65–67]. Компоненты препарата оказывают антисептическое, спазмолитическое, противовоспалительное действие на мочеполовой тракт, усиливают кровоток и уменьшают проницаемость капилляров почек, обладают диуретическим (акваретическим) эффектом, улучшают функцию почек, потенцируют эффект антибактериальной терапии, а главное, наличие природных компонентов способствует сохранению естественного биоценоза человеческого организма, включая и мочевыводящие пути.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в мочевыделительной системе присутствует множество естественных компонентов иммунной системы, включая разнообразные классы антимикробных пептидов и других белков с антимикробной активностью. Помимо этого, АМП обладают не только собственно противомикробным эффектом, но и сами по себе являются многофункциональными факторами иммунной защиты. Их универсальные механизмы действия в отношении различ-

ных возбудителей, способность модулировать иммунный ответ, а также неспособность микроорганизмов формировать факторы резистентности по отношении к АМП создают перспективу использования препаратов на основе АМП в качестве альтернативы антибактериальным препаратам. Антимикробный механизм действия некоторых фитопрепаратов может быть объяснен наличием АМП в их составе, что требует дальнейшего изучения.

Получили/Received 15.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации Союза педиатров России. Инфекция мочевыводящих путей. 2017. 24 с. [Clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia. Urinary tract infection. 2017. 24 p.] (In Russ).
2. Bachur R.G., Harper M.B. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics*. 2001;108:311–316.
3. 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 Jul;29(7):1139-49. doi: 10.1007/s00467-013-2513-9.
4. Freedman A.L. Urologic diseases in North America Project: trends in resource utilization for urinary tract infections in children. *J Urol*. 2005;173:949–954.
5. Spencer J.D., Schwaderer A., McHugh K., Hains D.S. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, and costs in the USA. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2469–2475.
6. Song J., Abraham S.N. Innate and adaptive immune responses in the urinary tract. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(Suppl 2):21–28.
7. Ali A.S., Townes C.L., Hall J., Pickard R.S. Maintaining a sterile urinary tract: the role of antimicrobial peptides. *J Urol*. 2009;182:21–28.
8. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2810–2816.
9. Agier J., Brzezinska-Blaszczyk E. Cathelicidins and defensins regulate mast cell antimicrobial activity. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016;70:618–636.
10. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008;22:694–707.
11. Almeida P.F., Pokorny A. Mechanisms of antimicrobial, cytolytic, and cell-penetrating peptides: from kinetics to thermodynamics. *Biochemistry*. 2009;48:8083–8093.
12. Rathinakumar R., Walkenhorst W.F., Wimley W.C. Broad-spectrum antimicrobial peptides by rational combinatorial design and high-throughput screening: the importance of interfacial activity. *J Am Chem Soc*. 2009;131:7609–7617.
13. Yeaman M.R., Yount N.Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol Rev*. 2003;55:27–55.
14. Brogden K. A. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat. Rev. Microbiol*. 2005;3(3):238–250.
15. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения (обзорная статья). *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология*. 2014;1:98-114. [Zharkova M.S., Orlov D.S., Kokryakov V.N., Shamova O.V. Mammalian antimicrobial peptides: classification, biological role, practical application prospects (review article). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Seriya 3. Biologiya*. 2014;1:98-114.] (In Russ).
16. Splith K., Neundorf I. Antimicrobial peptides with cell-penetrating peptide properties and vice versa. *Eur Biophys J*. 2011;40:387–397.
17. Ohlsson S., Ljungkrantz I., Ohlsson K., Segelmark M., Wieslander J. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney. *Mediators Inflamm*. 2001;10:347–350.
18. Абатуров А.Е., Герасименко О.Н., Высочина И.Л., Завгородняя Н.Ю. Дефензины и дефензин-зависимые заболевания. О.: ВМВ, 2011. 264 с. [Abaturov A.E., Gerasimenko O.N., Vysochina I.L., Zavgorodnyaya, N.Yu. Defensins and defensin-dependent diseases. O.: VMV, 2011. 264 p.] (In Russ).
19. Lehrer R.I., Lichtenstein A.K., Ganz T. Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:105–128.
20. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс (часть 1). *Здоровье ребенка*. 2011;7:161–171. [Abaturov A.E. Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are renaissance molecules (part 1). *Zdorovie Rebenka*. 2011;7:161–171.] (In Russ).
21. Rohrl J., Yang D., Oppenheim J.J., Hehlgans T. Human β-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2. *J. Immunol*. 2010;184:6688–6694.
22. Sakamoto N., Mukae H., Fujii T., Ishii H., Yoshioka S., Kakugawa T., Sugiyama K., Mizuta Y., Kadota J., Nakazato M., Kohno S. Differential effects of alpha- and beta-defensin on cytokine production by cultured human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(3):508–513.
23. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В., Батурин В.А., Бобрышев Д.В., Анисимов Г.С.,

Масальский С.С., Болатчиев А.Д. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(4):171-179. [Zakharova I.N., Klimov L. Ya., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kuryaninova V.A., Dolbnya S.V., Baturin V.A., Bobryshev D.V., Anisimov G.S., Masalsky S.S., Bolatchiev A.D. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in creating anti-infective protection. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2017;96(4):171-179.] (In Russ).
24. Dugan A.S., Maginnis M.S., Jordan J.A., Gasparovic M.L., Manley K., Page R., Williams G., Porter E., O'Hara B.A., Atwood W.J. Human alpha-defensins inhibit BK virus infection by aggregating virions and blocking binding to host cells. *J Biol Chem.* 2008;283:31125–31132.
25. Smith J.G., Nemerow G.R. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins. *Cell Host Microbe*. 2008;3:11–19.
26. Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., Dirosario J., Becknell B., Wang H., Schwaderer A.L. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One*. 2012;7:e31712.
27. 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;25:1134–1140.
28. Tikhonov I., Rebenok A., Chyzh A. A study of interleukin-8 and defensins in urine and plasma of patients with pyelonephritis and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:2557–2561.
29. Valore E.V., Park C.H., Quayle A.J., Wiles K.R., McCray P.B. Jr, Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest.* 1998;101:1633–1642.
30. Morrison G., Kilanowski F., Davidson D., Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun*. 2002;70:3053–3060.
31. Lehmann J., Retz M., Harder J., Krams M., Kellner U., Hartmann J., Hohgrawe K., Raffenberg U., Gerber M., Loch T., Weichert-Jacobsen K., Stockle M. Expression of human beta-defensins 1 and 2 in kidneys with chronic bacterial infection. *BMC Infect Dis*. 2002;2:20.
32. 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;6(10):e25333. doi: 10.1371/journal.pone.0025333. Epub 2011 Oct 21.
33. 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 May;30(5):385-94.
34. Bandholtz L., Ekman G.J., Vilhelmsson M., Buentke E., Agerberth B., Scheynius A., Gudmundsson G.H. Antimicrobial peptide LL-37 internalized by immature human dendritic cells alters their phenotype. *Scand. J. Immunol*. 2006;63:410–419.
35. Elssner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M.D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1β processing and release. *J. Immunol*. 2004;172:4987–4994.
36. Ibrahim H. Babikir, Elsir A. Abugroun, Naser E., Abdullah Ali A., Elmuataz Elmansi A., Ishag A. The impact of cathelicidin, the human antimicrobial peptide LL-37 in urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18:17.
37. Короткина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012;4:23-32. [Korotkina O.L., Generalov I.I. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation, function. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2012;4:23-32.] (In Russ).
38. Neumann A., Völlger L., Berends E.T., Molhoek E.M., Stapels D.A., Midon M., Friaes A., Pingoud A., Rooijakkers S.H., Gallo R.L., et al. Novel role of the antimicrobial peptide LL-37 in the protection of neutrophil extracellular traps against degradation by bacterial nucleases. *J. Innate Immun*. 2014;6:860–868. doi: 10.1159/000363699.
39. Neumann A., Berends E.T., Nerlich A., Molhoek E.M., Gallo R.L., Meerloo T., Nizet V., Naim H.Y., von Köckritz-Blickwede M. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem. J.* 2014;464:3–11. doi: 10.1042/BJ20140778.
40. Oottamasathien S., Jia W., McCoard L., Slack S., Zhang J., Skardal A., Job K., Kennedy T.P., Dull R.O., Prestwich G.D. A murine model of inflammatory bladder disease: Cathelicidin peptide induced bladder inflammation and treatment with sulfated polysaccharides. *J. Urol*. 2011;186:1684–1692. doi: 10.1016/j.juro.2011.03.099.
41. Chromek M., Slamova Z., Bergman P., Kovacs L., Podracka L., Ehren I., Hokfelt T., Gudmundsson G.H., Gallo R.L., Agerberth B., Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med.* 2006;12:636–641.
42. 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 Sep;76(9):4176–4182. Published online 2008 Jun 30. doi: 10.1128/IAI.00318-08.
43. Krahulec J., Hyrsová M., Pepeliaev S., Jílková J., Cerný Z., Machálková J. High level expression and purification of antimicrobial human cathelicidin LL-37 in Escherichia coli. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010 Sep;88(1):167-75. doi: 10.1007/s00253-010-2736-7. Epub 2010 Jul 13.
44. Kai-Larsen Y., Lüthje P., Chromek M., Peters V., Wang X., Holm A., Kádas L., Hedlund K.O., Johansson J., Chapman M.R., Jacobson S.H., Römling U., Agerberth B., Brauner A. Uropathogenic Escherichia coli modulates immune responses and its curli fimbriae interact with the antimicrobial peptide LL-37. *PLoS Pathog.* 2010 Jul 22;6(7):e1001010. doi: 10.1371/journal.ppat.1001010.
45. Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.* 2001;276:7806–7810.
46. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B. et al. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload. *J. Biol. Chem.* 2001;276:7811–7819.
47. Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В., Сергеева А.И., Мамукова Ю.И., Романова Е.А., Цибульская М.М. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2008;87(1):11. [Levina A.A., Kazyukova T.V., Tsvetaeva N.V., Sergeeva A.I., Mamukova Yu.I., Romanova E.A., Tsibulskaya M.M. Hepsidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2008;87(1):11.] (In Russ).
48. Weinstein D.A., Roy C.N., Fleming M.D., Loda M.F., Wolfsdorf J.I., Andrews N.C. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood*. 2002;100:3776–3781.
49. Wang H., Schwaderer A.L., Kline J., Spencer J.D., Kline D., Hains D.S. Contribution of Structural Domains to Ribonuclease 7's Activity Against Uropathogenic Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;57:766–774.
50. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Wang H., Bartz J., Kline J., Eichler T., Desouza K.R., Sims-Lucas S., Baker P., Hains D.S. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int.* 2013;83:615–625.
51. Spencer J.D., Schwaderer A.L., Dirosario J.D., McHugh K.M., McGillivary 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;80:174–180.
52. Harder J., Schroder J.M. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem*. 2002;277:46779–46784.
53. Reinhart H.H., Spencer J.R., Zaki N.F., Sobel J.D. Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection. *Eur Urol*. 1992;22:194–199.
54. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T., Hasty DL., 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;276(13): 9924-9930.
55. Bates J.M., Raffi H.M., Prasadan K., Mascarenhas R., Laszik Z., Maeda N., Hultgren S.J., Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int.* 2004 Mar;65(3):791-7.
56. Pierce A., Legrand D., Mazurier J. Lactoferrin: a multifunctional protein. *Med Sci (Paris)*. 2009 Apr;25(4):361-9. doi: 10.1051/medsci/2009254361. Review. French.
57. Lüthje P., Brauner A. Novel Strategies in the Prevention and Treatment of Urinary Tract Infections. *Pathogens*. 2016 Mar;5(1):13. Published online 2016 Jan 27. doi: 10.3390/pathogens5010013.
58. Gordon Y.J., Romanowski E.G., McDermott A.M. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr. Eye Res*. 2005;30(7):505–515.
59. Brinch K.S., Sandberg A., Baudoux P., et al. Plectasin shows intracellular activity against Staphylococcus aureus in human THP-1 monocytes and in a mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov;53(11):4801-8. doi: 10.1128/AAC.00685-09.
60. Isaksson J., Brandsdal B.O., Engqvist M., et al. A synthetic antimicrobial peptidomimetic (LTX 109): stereochemical impact on membrane disruption. *J Med Chem*. 2011 Aug 25;54(16):5786-95. doi: 10.1021/jm200450h.
61. Fjell C.D., Hiss J.A., Hancock R.E., Schneider G. Designing antimicrobial peptides: form follows function. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Dec 16;11(1):37-51. doi: 10.1038/nrd3591.
62. Morici P., Fais R., Rizzato C., Tavanti A., Lupetti A. Inhibition of Candida albicans Biofilm Formation by the Synthetic Lactoferricin Derived Peptide hLF1-11. *PLoS One*. 2016 Nov 30;11(11):e0167470. doi: 10.1371/journal.pone.0167470.
63. Morrisey I., Dallow J., Siegwart E., Smith A., Scott R., Korczak B. The activity of PMX-30063 against staphylococci and streptococci. In: 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2012; London. P1458.
64. Егоров Ц.А., Одинцова Т.И. Защитные пептиды иммунитета растений. *Биоорганическая химия*. 2012;38(1):7–17. [Egorov Ts.A., Odintsova T.I. Protective peptides of plant immunity. *Bioorganicheskaya Khimiya*. 2012;38(1):7–17.] (In Russ).
65. Набер К.Г., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон® Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний. *РМЖ*. 2012;20(18):922-927. [Naber K.G., Perepanova T.S. Review of the efficacy and safety of Canephron® H in the treatment and prevention of urogenital and gestational diseases. *RMJ*. 2012;20(18):922-927.] (In Russ).
66. Мотлох Л.Н., Фалалеева С.О., Красовская Н.В., Лебедева И.Н. Канефрон для лечения инфекции мочевыводящих путей у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2005;2(S):112. [Motlokh L.N., Falaleeva S.O., Krasovskaya N.V., Lebedeva I.N. Canephron to treat urinary tract infections in children. *Pediatricheskaya Farmakologiya*. 2005;2(S):112.] (In Russ).
67. Неймарк А.И., Сульдина А.П., Батанина И.А. Применение препарата Канефрон® Н в комплексном лечении хронического пиелонефрита. *РМЖ*. 2014;20(6):23-26. [Neimark A.I., Suldina A.P., Batanina I.A. Use of Canephron® N in the complex treatment of chronic pyelonephritis. *RMJ*. 2014;20(6):23-26.] (In Russ).