

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.26>**АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ И БЕЛКИ КАК ФАКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

Обзор

**Ожован И.М.<sup>1,\*</sup>, Арзуманян В.Г.<sup>2</sup>, Костинов М.П.<sup>3</sup>, Иксанова А.М.<sup>4</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-8129-0817;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-9769-1634;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-1382-9403;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-8841-910X;<sup>1,2,3,4</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (iroj[at]yandex.ru)

**Аннотация**

Антимикробные пептиды и белки представляют собой группу разнообразных молекул, участвующих во врожденном и приобретенном иммунитете человека. Несмотря на разные физико-химические и биологические свойства, одним из основных механизмов их действия носит антимикробный характер, речь идет о способности разрушения мембран клеток микроорганизмов, приводящего к их гибели. Ключевые преимущества пептидов: высокая метаболическая активность и низкая вероятность привыкания организма, отсутствие побочных эффектов. Учитывая эти свойства, антимикробные пептиды и белки являются наиболее перспективными заменителями антибиотиков. В данном обзоре описаны физико-химические свойства антимикробных биомолекул, механизмы их взаимодействия с бактериальной мембраной, а также обобщаются результаты исследований, касающихся роли антимикробных пептидов и белков в патогенезе муковисцидоза. Обсуждаются возможные подходы в использовании этих веществ по новому назначению.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, антимикробные пептиды и белки, врожденный иммунитет.**ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND PROTEINS AS FACTORS OF INNATE IMMUNITY IN CYSTIC FIBROSIS**

Review article

**Ozhovan I.M.<sup>1,\*</sup>, Arzumanyan V.G.<sup>2</sup>, Kostinov M.P.<sup>3</sup>, Iksanova A.M.<sup>4</sup>**<sup>1</sup> ORCID : 0000-0002-8129-0817;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-9769-1634;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0002-1382-9403;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0002-8841-910X;<sup>1,2,3,4</sup> I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation

\* Corresponding author (iroj[at]yandex.ru)

**Abstract**

Antimicrobial peptides and proteins represent a group of diverse molecules involved in human innate and acquired immunity. Despite their different physicochemical and biological properties, one of the main mechanisms of their action is antimicrobial in nature, it is the ability to destroy the cell membranes of microorganisms, leading to their death. The key advantages of peptides: high metabolic activity and low probability of body habituation, absence of side effects. Considering these properties, antimicrobial peptides and proteins are the most promising substitutes for antibiotics. This review describes the physicochemical properties of antimicrobial biomolecules, the mechanisms of their interaction with the bacterial membrane, and summarizes the results of studies concerning the role of antimicrobial peptides and proteins in the pathogenesis of cystic fibrosis. Possible approaches in utilizing these substances for new purposes are discussed.

**Keywords:** cystic fibrosis, antimicrobial peptides and proteins, innate immunity.**Введение**

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз – это моногенное наследственное заболевание, при котором поражаются преимущественно железы внешней секреции и многие жизненно важные органы. Причиной МВ являются мутации в гене, который носит название трансмембранного регулятора проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, *CFTR*) [1]. Ген *CFTR* контролирует секреторные процессы. Мутации приводят к повышению вязкости секретов экзокринных желез, которое вызывает нарушение эвакуации секрета с последующим развитием мультисистемного заболевания с поражением бронхолегочной и репродуктивной систем, а также системы пищеварения, включая поджелудочную железу и печень, приводя к преждевременной смерти.

На сегодняшний день выявлено более 2000 мутаций гена *CFTR*, ответственных за развитие симптомов МВ, которые разделяют на 6 классов в зависимости от их влияния на продукцию белка, созревание, сворачивание, активность, проводимость и стабильность на клеточной поверхности. Выявлена также зависимость тяжести заболевания от типа мутаций (миссенс-мутации, делеционный сдвиг рамки и т.д.) [2]. В зависимости от генотипа возможно легкое либо тяжелое поражение легких, а также повышение чувствительности к инфекции *Pseudomonas aeruginosa*. Присоединение патогенной микрофлоры приводит к длительному воспалительному процессу.

Наиболее часто у больных МВ выявляют *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *P. aeruginosa* [3], [4]. Благодаря все более широкому использованию в клинической микробиологии идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии, ученые получают все больше данных по видовому разнообразию микробиоты респираторного тракта у пациентов с МВ [5], [6]. *Burkholderia spp.*, *Achromobacter spp.* и *Stenotrophomonas maltophilia*, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, являются патогенами при муковисцидозе [7].

Решающую роль при МВ играет *P. aeruginosa*, вызывая хроническую инфекцию. *P. aeruginosa* может трансформироваться в мукоидные формы, которые продуцируют капсульный полисахарид альгинат. Последний ответственен за процесс формирования биопленок вокруг микроколоний. Структура и физиологические свойства биопленки обеспечивают повышение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, дезинфектантам и иммунной системе макроорганизма. Тяжесть клинических проявлений синегнойной инфекции определяется основными факторами вирулентности *P. aeruginosa*, которые включают эластазу, фосфолипазу С, протеазу А, экзотоксины и цитотоксины, жгутики и пили, продукцию пигмента и белки системы определения кворума (quorum-sensing, QS), регулирующие транскрипцию факторов вирулентности и образование биопленок [8].

Значительную роль в первой линии защиты организма от бактерий играют полиморфноядерные лейкоциты, которые обуславливают продукцию высокореактивных метаболитов кислорода, а также секрецию физиологически активных веществ, обладающих антимикробным действием. К последним относят маркерный белок нейтрофилов – миелопероксидазу, которая локализуется в азурофильных гранулах, и белок специфических гранул лейкоцитов – лактоферрин [9]. Воспалительные процессы, связанные с нарушением реологических свойств бронхиального секрета и развитием патогенных микроорганизмов, постепенно ведут к нарушению работы защитных систем в бронхиальной ткани. Нейтрофилы в результате дегрануляции создают в очаге воспаления повышенную концентрацию белков острой фазы (лактоферрина, миелопероксидазы, дефензинов), которые участвуют в защите организма от патогенов.

Хроническое воспаление ведет к повреждению легочных структур. Рост бактерий в бронхах у больных МВ индуцирует экспрессию цитокинов. Функция цитокиновой гиперпродукции – стимулирование мобилизации нейтрофилов для скопления в верхних и нижних дыхательных путях. Гибель нейтрофилов становится стартом высвобождения оксидаз и протеаз, обладающих способностью к разрушению ткани легких и воздействию на структурные белки и эластин. Клиническими проявлениями описанного порочного круга являются воспалительные явления, инфекции и повреждения легочной ткани, что в комплексе становится причиной прогрессирующего патологического снижения функциональных дыхательных параметров.

Поверхность дыхательных путей является важной защитой хозяина от легочной инфекции. Секреция белков с антимикробной активностью из эпителиальных клеток на поверхность дыхательных путей представляет собой важный компонент врожденной иммунной системы. Одними из эволюционно древних факторов системы врожденного иммунитета являются антимикробные пептиды (АМП). АМП представляют многочисленный класс соединений полипептидной природы, состоящие из 12–50 аминокислотных остатков. Большая часть данных пептидов входит в катионную пептидную группу, отличающуюся разнообразием – критериями для классифицирования выступают аминокислотная последовательность, механизм воздействия на клеточные свойства микроорганизмов и вторичная структура. Встречающиеся в ликворе и секретах практически всех живых существ АМП оказывают антибиотическое действие и играют важную роль в защите макроорганизма от инфекции и более того, участвуют в поддержании нормальной микрофлоры человека [10].

Установлено влияние АМП на индукцию цитокинового синтеза, выброс гистамина и хемокинов, стимуляцию процесса дегрануляции тучных клеток и хемотаксис дендритных клеток, нейтрофилов и макрофагов. Также подтверждено участие в тканевой регенерации и заживлении ран, доказано стимулирующее воздействие на ангиогенез с увеличением сосудистой проницаемости [11]. Изучение всего комплекса биофункций АМП позволяет отнести их к группе эндогенных стимуляторов и ключевых компонентов системы «врожденный иммунитет». АМП обладают бактерицидным действием на грамположительные и грамотрицательные бактерии [12], а также на вирусы, грибы и простейшие. Более того, АМП обладают активностью по отношению к антибиотикорезистентным микробам.

Для устранения чрезмерного роста микробов в респираторном тракте постоянно поддерживается режим слизистого барьера, эффективно противостоящего патогенному воздействию. Наиболее важными элементами иммунной защиты являются эпителиальные антимикробные пептиды и белки, такие как дефензины, кателицидин LL-37, лизоцим, лактоферрин, секреторная фосфолипаза, секреторный ингибитор протеазы лейкоцитов [12]. При муковисцидозе характерны высокая осмолярность, понижение мукоцилиарного клиренса за счет вязкости бронхиального секрета. Все это в комплексе обуславливает создание благоприятных для заселения дыхательных путей микробными колониями условий. В дальнейшем наблюдается приток нейтрофилов и гиперпродукция медиаторов воспаления [13]. Выделяемые нейтрофилами белки (лактоферрин и миелопероксидаза) имеют двоякое значение в патогенезе инфекции, обеспечивая антимикробную защиту с одной стороны, и повреждая ткань легкого с другой [14]. Для таких антимикробных пептидов и белков как  $\beta$ -дефензины, лактоферрин, лизоцим, гистатин и кателицидин показана солечувствительная антибактериальная активность в эпителиальном слое дыхательных путей [15].

На сегодняшний день порядка более 3 тысяч антимикробных пептидов уже идентифицировано, они получены из разных источников, включая ткани и клетки животных, беспозвоночных и растений. Классификация антимикробных пептидов довольно динамична. АМП в зависимости от структуры делятся по нескольким критериям. Основные классифицирующие параметры: источник происхождения, локализация пептидов, механизм биосинтеза, механизм воздействия, специфичность, биологическая функция, активность. Помимо всего прочего, поиск новых АМП не останавливается, это одинаково касается синтезированных и природных источников.

Отличия вторичной структуры – основа классификации АМП [16]:

- совокупность линейных пептидов с конформацией  $\alpha$ -спирали (магайнин, LL-37);

- линейные разновидности пептидов с повышенным содержанием в молекулярном составе аминокислот: обогащенные пролином, гистидином, триптофаном и глицином пептидах (дрозоцины, апидацины, мечниковины и проч.);

- содержащие цистины пептиды с 1, 2 и более дисульфидными связями, в состав которых входят молекул  $\beta$ -слои (дефензины, протегрины и др.);

- макроциклические пептиды ( $\theta$ -дефензины и др.).

Каждый пептид имеет свой уникальный механизм действия, причем он зависит от строения клетки микроорганизма. Существуют фундаментальные различия между мембранами микробных и эукариотических клеток, которые позволяют АМП различать эти клетки и избирательно действовать. Основным компонентом природных мембран является бислой фосфолипидов. Однако мембраны эукариотических и прокариотических клеток значительно различаются по составу. Основной вклад в энергию связывания катионных АМП с прокариотической мембраной вносят электростатические взаимодействия, так как бактериальные поверхности по большей части обладают отрицательным зарядом либо они гидрофобные [17]. Составными элементами прокариотической мембраны выступают кислые фосфолипиды: фосфатидилинозит, кардиолипин, фосфатидилглицерин и фосфатидилсерин. Отрицательным зарядом обладают и тейхоевые кислоты, и ЛПС. Большинство АМП характеризуются высоким положительным зарядом и амфипатичностью, и чем выше заряд АМП, тем быстрее протекает процесс связывания. Необходимо отметить, что мембрана прокариот имеет более отрицательный заряд по сравнению с мембранами эукариот, в связи с чем обуславливается первичная избирательность АМП к бактериям. Антимикробные пептиды в относительно низких концентрациях взаимодействуют с бактериальными мембранами.

Мембранолитическое действие АМП на сегодняшний день осуществляется любым из трех механизмов [18]:

- Модель бочарной клепки с происходящей на мембране пептидной адсорбцией. Встраивание в структуру характеризуется ориентацией гидрофобных областей на липидные хвосты фосфолипидов.

- Формирующиеся тороидальные поры. Поры ориентируются не в поперечном направлении, в вдоль мембраны.

- Ковровый механизм. После адсорбции пептиды расположены по отношению к мембранной поверхности параллельно – создается своеобразный «ковер», или сплошной слой. Когда отдельными пептидами достигается определенная концентрация, они способны к проникновению в мембрану с формированием тороидальных пор и разрывом на отдельные куски, мицеллы.

Таким образом, можно сказать, что АМП вызывают гибель микробов, образуя дефекты в клеточных мембранах. Данные механизмы являются основным эффектом воздействия антимикробных пептидов. Существуют и другие противомикробные действия. Функция одних пептидов – внутриклеточная связь с отрицательно заряженными молекулами РНК и ДНК, других – блокировка рибосом с нарушением белкового синтеза и гибелью клетки [19]. Участие цитоплазматической мембраны во всех, происходящих внутри клеток процессах (селективной проницаемости, электронному транспорту, поддержанию градиента и др.) обуславливает ее универсальность. АМП могут вызывать ингибирование того или иного процесса.

### Дефензины

Впервые выделенные из миелоидных нейтрофильных клеток в 1980-х годах, дефензины (от англ. Defense – защита) – это наиболее изученные антимикробные пептиды. Дефензины представляют собой короткие цепи аминокислотных последовательностей от 28 до 51 аминокислотных остатков, в том числе лизина, аргинина, гистидина, а также цистеиновые остатки, формирующие дисульфидные мостики, образуя трехмерные структуры [20]. Дисульфидные связи дефензинов повышают устойчивость пептидов к протеазам лейкоцитов и микробов в очаге воспаления [21]. Эти пептиды имеют молекулярную массу от 3,5 до 45 кДа. Известны три подкласса дефензинов. У человека обнаружены  $\alpha$ -дефензины и  $\beta$ -дефензины, а макроциклические  $\theta$ -дефензины обнаружены, у макак-резусов. Молекулы различных классов дефензинов отличаются длиной аминокислотных последовательностей и характером расположения цистеиновых остатков в полипептидной цепи.

Дефензины первого класса обнаружены в секреторных гранулах нейтрофилов, продуцируются клетками Панета [22].  $\alpha$ -дефензины начинают синтезироваться еще на этапах дифференцировки нейтрофильного промиелоцита в костном мозге, потом накапливаются в азурофильных гранулах клеток и секретируются при воспалении. Нейтрофильные  $\alpha$ -дефензины (human neutrophil peptides, HNP) – HNP-1-4 – участвуют в антибактериальной защите, а  $\alpha$ -дефензины, секретируемые клетками Панета (HD5 и HD6), преимущественно управляют жизнедеятельностью микрофлоры кишечника.  $\alpha$  – дефензины обладают широким спектром противомикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также вирусов. Несмотря на сходство аминокислотной последовательностей,  $\alpha$ -дефензины обладают уникальным спектром антимикробной активности. В целом данные пептиды активны в отношении *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, *MRSA*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus sp.*, *Ps. aeruginosa*, *Listeria monocytogenes*, *B. cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *C. albicans*.

Дефензины второго класса синтезируются эпителиальными клетками в основном в ответ на провоспалительные стимулы и инфекции [23]. Они также продуцируются в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках человека, их можно найти в секретах слизистых респираторного, желудочно-кишечного и урогенитального трактов, потовых желез [24], [25]. По строению дефензины первого и второго класса похожи, но полипептидная цепь вторых больше на 36–44 аминокислотных остатка.  $\beta$ -дефензины участвуют как во врожденном, так и в адаптивном иммунном ответе [26].  $\beta$ -дефензины также проявляют хемотаксическую активность, связываясь с рецептором на дендритных и Т-клетках, а также на тучных клетках и макрофагах [27], [28]. Показано, что дефензины проявляют совместную активность вместе с лактоферрином и лизоцимом в бронхиальном секрете.

Дефензины второго класса обладают активностью против широкого спектра микробов (грамположительных и грамотрицательных бактерий), грибов и некоторых вирусов [29]. HBD-1 и HBD-2 постоянно присутствуют в организме и проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий (*P. aeruginosa*, *E. coli*), а также грибов

(*C. albicans*, *Malassezia furfur*). Дефензин HBD-3 активен против грамположительных бактерий, таких как *S. aureus*, *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину. Наиболее выраженной активностью в отношении *P. aeruginosa* обладает HBD-4. А в экспериментах *in vitro* было показано, что комбинация HBD-2 и HBD-4 значительно снижала активность *P. aeruginosa* [30].

Основной механизм антимикробной активности всех дефензинов осуществляется через взаимодействие с мембраной микроба, в результате чего формируются мембранные разрывы, ионные каналы и трансмембранные поры. Все это в совокупности приводит к гибели бактерии. Помимо всего прочего, у дефензинов есть способность ингибирования синтеза белка и нуклеиновых кислот [31]. Важным моментом является тот факт, что большие концентрации соли способны нейтрализовать антибактериальную активность многих дефензинов [32]. Данная способность солевых субстанций важна в вопросах, касающихся патогенеза муковисцидоза. Иными словами, конкурентное подавление антимикробной активности дефензинов возможно при увеличении концентрации плазмменных белков и солей.

Кроме того, происходит увеличение концентрации HBD в сыворотке крови [33]. Однако высокие концентрации дефензинов угнетают фагоцитарную активность нейтрофилов. На течение болезни влияет полиморфизм генов дефензинов, обусловленный изменением нуклеотидных последовательностей, который может быть ассоциирован с колонизацией дыхательных путей *P. aeruginosa* у больных муковисцидозом.

Фармацевтическая отрасль проявляет интерес к дефензинам как потенциальным новым антибиотикам [34]. При всей своей невысокой селективности дефензины имеют ряд преимуществ:

- эффективное и быстрое убийство клеток патогенных микроорганизмов;
- широкий спектр действия;
- активность по отношению к штаммам, которые резистентны к классическим видам антибиотиков;
- медленное развитие устойчивости.

Учитывая рост бактериальной резистентности по отношению к используемым в медицине антибиотикам, рекомендуется при разработке новых антимикробных препаратов брать за основу дефензины. В данный момент налажен синтез искусственных гомологов  $\theta$ -дефензинов – ретроциклинов, которые отличает высокая антимикробная активность и способность инактивации бактериальных токсинов [35]. Разработка лекарств на дефензиновой основе предполагает использование любых комбинаций, образованных представителями данного подсемейства. На данный момент ведутся оживленные дебаты о компонентах лекарственных препаратов, созданных на базе дефензинов и предназначенных для устранения эффекта их инактивации в человеческом организме. Широкий спектр эффектов в отношении собственных клеток организма человека дает основание рассматривать данные пептиды как возможные биомодуляторы. Дефензины являются многофункциональными молекулами, участвующими во взаимодействии систем врожденного и приобретенного иммунитета, а также иммунной и нейроэндокринной систем [36].

### Кателицидины

Кателицидины – крупное семейство антимикробных пептидов, обнаруженное у различных живых организмов. Человеческий кателицидин – это катионный протеин с молекулярной массой 18 кДа, именуемый hCAP-18 [37]. Его наиболее важный активный фрагмент – пептид с молекулярной массой 4,5 кДа – лейцин-лейцин-37 (LL-37), состоящий из 37 аминокислотных остатков и содержащий два остатка лейцина на N-конце. Это катионный АМП, который обладает противомикробной и иммунотропной активностью, моделируя экспрессию генов в моноцитах, эпителиальных клетках [38]. Кателицидины продуцируются в нейтрофилах, альвеолярных макрофагах, эпителиальных клетках бронхов и подслизистых желез, в клетках костного мозга. Начало синтеза LL-37 – образование довольно крупного по размерам предшественника, который в дальнейшем попадает под воздействие протеиназы-3 и эластазы. Кателицидин по своему механизму антимикробного влияния на организм человека отличается от того же механизма дефензина. Пептид по аналогии с детергентами покрывает мембрану «ковром», разрушая ее до образования мицелл [39].

Кателицидины обладают не только антибактериальной, но и хемотаксической активностью, участвуют в репарации, индуцируя пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток, воздействуют на апоптоз. Пептид LL-37 нейтрализует липотейхоевые кислоты, пептидогликан, тем самым подавляя провоспалительный процесс.

В исследовании по изучению активности АМП у больных МВ было показано, что уровень LL-37 в сыворотке крови практически не отличался у больных и здоровых детей [33]. Уровень данного пептида зависит от многих факторов, таких как возраст, индекс массы тела, функции легких, и может варьировать в незначительном диапазоне от 35 нг/мл до 60 нг/мл в сыворотке крови. Так, показано, что уровень LL-37 у пациентов с МВ при инфицировании *P. aeruginosa* больше, чем в отсутствие синегнойной палочки.

В полости рта микроорганизмы подвергаются воздействию слюны и сыворотки, которые содержат соль и снижают антимикробную активность  $\beta$ -дефензинов на 50% от активности, наблюдаемой в контрольных (бессолевых) условиях. Напротив, кателицидин LL-37 активен против бактерий в средах с высоким содержанием соли.

Существуют производные пептида LL-37, которые обладают более выраженной антибактериальной активностью, чем сам пептид. Так, модифицированный  $\alpha$ -спиральный амфипатический пептид P10 обладает более выраженным антимикробным действием против грамотрицательных и грамположительных бактерий и грибов (*C. albicans*, *A. niger*), чем LL-37 [40]. Показана возможность использования кателицидиновых пептидов LL-37, CATH-1, CATH-2, CRAMP, обладающих антибактериальной активностью против *MRSA* и *P. aeruginosa*, при лечении бактериальной пневмонии. Вопрос доставки АМП в респираторный тракт разрешили, разработав интратрахеальный метод введения АМП в сочетании с поверхностно-активным веществом [41]. В настоящее время исследуется бактерицидная активность различных производных кателицидина и возможность их терапевтического использования.

При изучении антибактериальных и антибиопленочных эффектов кателицидина против патогенов, выделенных из мокроты пациентов с кистозным фиброзом, установлено, что под воздействием пептидов бактерии синтезировали

защитные биопленки в меньшем количестве [42]. Выраженной антибактериальной активностью с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) 4-8 мкг/мл, в некоторых случаях превышающей эффект антибиотика тобрамицина, обладали некоторые виды кателицидинов. Существенного противомикробного действия не было выявлено у LL-37 (МИК>32 мкг/мл).

Среди эндогенных регуляторов продукции кателицидинов клетками эпителия известен витамин D: он усиливает продукцию антимикробных пептидов, функцию врожденного иммунитета, в том числе эпителиальных клеток дыхательных путей, тем самым регулируя продукцию кателицидина клетками эпителия [43].

### Кальпротектин

Кальпротектины являются гетеродимерами, образованными парой кальций-связывающих единиц. Присутствуют в нейтрофильной цитоплазме, экспрессируются на моноцитарной мембране [44]. Если нейтрофилы активизируются или гибнут, а также при наступлении моноцитарной эндотелиальной адгезии высвобождается кальпротектин. Последний выявляется при лабораторном исследовании сыворотки и прочих биоматериалов как воспалительный маркер [45]. Пептид в растворимой форме имеет местное бактериостатическое и цитокиноподобное действие. Когда в организме человека начинается воспалительный процесс, уровень кальпротектина в кале, плазме, синовиальной жидкости, сыворотке крови и т.д. заметно повышается. Данные лабораторные исследования актуальны при диагностике и наблюдении многих заболеваний: системной красной волчанке, болезни Крона, ревматоидном артрите, патологиях периодонта, муковисцидозе, отторжении пересаженной почки и некоторых инфекциях бактериальной этиологии.

### Лактоферрин

К АМП функционально близки белковые молекулы, обладающие антимикробными свойствами, например, лактоферрины. Лактоферрин (ЛФ) является железосодержащим полипептидом, который выполняет ключевую роль во врожденном иммунитете млекопитающих. Синтез ЛФ происходит с участием эпителиальных клеток. Секреция белка попадает на слизистые легких, в ЖКТ, а также практически все биологические жидкости человеческого организма: слюну, молоко, слезы и т.д. [46]. Накопление ЛФ в крови происходит во вторичных нейтрофильных гранулах, высвобождение клеток стартует прямо в очаге воспаления. Помимо защитной функции от большого числа патогенов, ЛФ имеет иммуномодулирующую, антиоксидантную способность и регулирует процесс воспаления.

Активность лактоферрина по отношению к микроорганизмам объясняется его особенностью – пептид способен связывать ионы железа с некоторыми другими металлами и образовывать комплексы. С одной стороны, лактоферрин очищает среду, где размножается колония микроорганизмов, от железа. С другой стороны – за счет связки  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  помогает стабилизировать мембрану снаружи [47].

При взаимодействии с грамотрицательными бактериями молекула ЛФ связывается с мембранным липополисахаридом (ЛПС) микроорганизма, вследствие чего нарушается проницаемость, и клетка погибает. Показано, что при муковисцидозе существует избыток ионов железа в секретах, что способствует размножению патогенов *P. aeruginosa* и *V. septicus*, а также образованию устойчивых к антибиотикам биопленок [48]. Следует отметить, что антибиопленочная активность ЛФ проявляется при крайне низкой концентрации ЛФ (0,02 мг/мл), то есть в пять раз меньше, чем это требуется для прямого ингибирования роста бактерий ЛФ. Известен еще один механизм защитного действия лактоферрина, связанный с подавлением образования микроорганизмами биопленок [49]. Оказалось, что лактоферрин в низких концентрациях, связывая железо, стимулирует особую форму перемещения клеток *P. aeruginosa* – движение рывками (twitching), что затрудняет образование биопленки. Другая форма лактоферрина (насыщенная железом) при добавлении в слюну в физиологической концентрации (20 мкг/мл) препятствует агрегации клеток *Streptococcus mutans* и образованию биопленки.

Обследование пациентов с МВ показало увеличение уровня ЛФ в мокроте, ЖБАЛ и сыворотке [50]. Рост концентрации лактоферрина в сыворотке – отклонение до 15 раз от нормы, признак высокой активности нейтрофилов даже в самом начале заболевания. Обострение воспаления характеризуется незначительным дальнейшим повышением показателя. Увеличение уровня белковых нейтрофильных ЛФ в мокроте и сыворотке у больных с МВ является свидетельством не только наличия воспаления в организме, но и присутствия бактериального типа инфекции. Если при этом у пациента в анализах высевается *P. aeruginosa*, а уровень ЛФ увеличен, это может быть вызвано изменением фенотипа мукоидного штамма *P. aeruginosa*. Последний обеспечивает устойчивость к разного рода факторам, подавляет нейтрофильный выброс.

Содержание лактоферрина в периферической крови, мокроте и ЖБАЛ больных МВ может быть использовано как маркер тяжести патологического процесса и наличия бактериальной инфекции.

Короткие фрагменты ЛФ также обладают бактерицидными свойствами, обусловленные посредством протеолиза в лактоферрицины. Эти пептиды относятся к категории катионных антимикробных и состоят из 49 N-концевых аминокислот [51]. Если сравнивать их с интактными ЛФ, лактоферрицины обладают более высокой активностью против многих грамотрицательных и грамположительных бактерий, целого ряда вирусов, простейших и грибов. По механизму воздействия антимикробные лактоферрицины ничем не отличаются от дефензинов и прочих АМП.

В будущем предлагается изучить возможность введения лактоферрина с помощью аэрозоля или перорально для увеличения локальной концентрации пептида и предотвращения образования биопленок, а также оценить способность лактоферрина в восстановлении гомеостаза железа в качестве модулятора провоспалительных цитокинов [52].

### Лизоцим

Лизоцим – щелочной фермент с молекулярной массой 14кДа, его молекула состоит из 129 аминокислотных остатков [53]. Синтез лизоцимов происходит в мононуклеарных моноцитах и полиморфноядерных нейтрофилах. Его можно встретить в клетках эпителия, выстилающего различные внутренние органы, и специализированных клетках, образующих экзокринные железы. Бактерицидная и бактериостатическая активность лизоцима актуальна по большей части к группе грамположительных бактерий. Влияние на грамотрицательную бактериальную группу –

опосредованное, в виде комплемента, секреторного ингибитора лейкопротеазы и синергиста лактоферрина. Воздействие на бактерии заключается в повреждении мембраны цитоплазмы и связей гликозидных полисахаридов на стенках клетки.

Важная способность лизоцима обусловлена его способностью к разрушению биопленки патогенных бактерий и грибов, таких как *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *C. albicans* [54], [55]. Это свойство очень важно для практикующих медиков, т.к. биопленки выступают серьезным физико-химическим барьером для патогенов от препаратов этиотропной группы. С другой стороны, лизоцимы способны маскировать микроорганизмы от протективных механизмов иммунитета. Лизоцим обладает иммуномодулирующим действием за счет индукции фагоцитоза и хемотаксиса лейкоцитов.

У больных МВ имеют место выраженные изменения показателей неспецифической резистентности как в сыворотке крови, так и на слизистой оболочке. Даже учитывая тенденцию к росту уровня лизоцима в сыворотке крови при обострении бронхолегочных болезней, значение показателя никогда не приближается к норме, регистрируемой у здоровых людей [56]. По мнению многих авторов исследований, основная причина явления – действие возбудителей-экзотоксинов, другое мнение – высокая концентрация хлоридов, инактивирующая антибиотики естественного происхождения. Уровень лизоцима в секрете, взятом из ротовой полости пациента, вполне может изменяться в зависимости от возбудителя. Показано, что при контаминации синегнойной палочкой содержание лизоцима не отличается от такового у здоровых людей, тогда как у людей, инфицированных *V. serasia*, лизоцимная активность секрета ротовой полости снижена почти вдвое.

### **Бактерицидный белок, повышающий проницаемость (ВРІ)**

Относящийся к категории липидсвязывающих белков, ВРІ является бактерицидным протеином, способным увеличить мембранную проницаемость [57]. Молекулярная масса этого катионного белка – 55 кДа. Слюнные ВРІ состоят из эпителиальных клеток слизистой ротовой полости и нейтрофилов. Ключевые свойства – нейтрализация токсинов и бактерицидные. Также ВРІ обладают высоким аффинитетом по отношению к липидам-А бактериальных ЛПС-структур.

Исследования показали способность ВРІ к высвобождению в легочную жидкость нейтрофилов, а также активное участие в процессах элиминации инвазивных патогенных микроорганизмов. Пациенты с МВ, дефицитами транспортера (ТАР) или воспалительными кишечными болезнями, при сдаче анализов все владеют специфическими антителами к ВРІ, способными нейтрализовать антимикробные свойства данного белка. У всех перечисленных заболеваний есть общая характерная особенность – хроническое или профузное воздействие эндотоксинов или грамотрицательных бактерий на внутренние системы и органы пациентов. Объективные данные подтверждают, что у 9 из 10 больных с диагнозом «муковисцидоз» регистрируется наличие антител к ВРІ. У них зачастую образуются биопленки *P. aeruginosa*. При этом отмечается корреляция уровня антител к ВРІ и колонизации *P. aeruginosa*, вызывающая повреждение легких.

### **Заключение**

В таблице 1 представлены данные по различным АМП, обнаруженным в биологических жидкостях человека, а также по их свойствам – молекулярной массе, локализации, концентрации и изменению уровня экспрессии при муковисцидозе. Информация о наличии и концентрации различных АМП в конкретной биожидкости должна способствовать пониманию их вклада в защитные свойства против патогенных микроорганизмов. Необходимо подчеркнуть, что все рассмотренные иммуномодулирующие свойства антимикробных пептидов и белков имеют место, как правило, при наномолярных концентрациях и сохраняются в присутствии сыворотки крови.

Таблица 1 - Характеристика антимикробных пептидов

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.26.1>

АМП	Молекулярная масса, кДа	локализация	Содержание в слюне, нг/мл		Содержание в сыворотке крови, нг/мл		Содержание в мокроте, нг/мл	МИК АМП против <i>P. aeruginosa</i> , нг/мл
			здоровые	муковисцидоз	здоровые	муковисцидоз	муковисцидоз	
Бактерицидный белок, повышающий проницаемость клеток, ВР1	55	Азурофильные гранулы ПМЯЛ эпителий	77,4-78,9 [57]	77,4-78,9 [57]	4,9-72,1 [63]	58,5-61,8 [57]	-	Синтетический аналог 64000-256000 [64]
Дефензины	3,5-4,5	Азурофильные гранулы нейтрофилов Клетки Панета эпителий	-	-	-	-	-	-
Бета:			-	-	-	-	-	-
HBD-1			1-33	-	5-100	-	300000-1600000 [65]	500 [66]
HBD-2			-	-	0,1-10 [30]	-	-	32000
HBD-3			-	-	-	-	400000-1600000 [30]	-
Альфа:			1000-10000 [30]	1000000 [64]	<2,98 [32]	-	-	>250000
HNP-1-3			-	-	-	>4,27 [32]	-	-
HD-5			-	-	-	-	-	-
Кальпротектин	36,5	Нейтрофилы, моноциты, макрофаги реактивных тканей, сквамозный эпителий, плазма крови	1500 [44]	-	450 [67]	9300-21500 [68]	275000-620000	-
Кателицидины	-	Пероксидаза-отрицательные гранулы нейтрофилов, лимфоциты, моноциты, эпителиальные клетки,	-	-	-	-	-	-
hCAP18	18		20-65 [69]	-	-	-	-	<10000
LL-37	4,5		-	-	44,2 [32]	43,3 [32]	6,5 мкМ [69]	>32000 [71]

		кератиноциты Специфическ ие гранулы ПМЯЛ, эпителий, биологические жидкости и секреты	8000 [72]	-	400	610000±551000 [73]	~250000-300000 [74]	6300-12500 [75]
Лактоферрин	76-80							
Лизоцим	14,5	Моноциты, слизистые оболочки нейтрофилы	2200-13000 [76]	29000-45000	2800-13000 [77]	8000-12000	340000-46000 [78]	50000 [79]

Из данных таблицы можно сделать следующие выводы:

- уровни АМП сыворотки крови и слюны, по которым есть данные, при муковисцидозе повышаются;
- как правило, в мокроте уровни АМП значительно превышают таковые в сыворотке крови и слюне;
- значения МИК АМП в отношении *P. aeruginosa*, по которым на сегодняшний день есть информация, ниже таковых в мокроте у больных МВ, т.е. бронхолегочный тракт защищен достаточно эффективно.

Наряду с антибиотической активностью АМП в низких концентрациях могут проявлять и другие функциональные свойства (хемотоксическая активность, дегрануляторы тучных клеток, антиэндотоксиновая, кортикостатическая и иммунопротекторная активности, модуляторы активности ионных каналов) [58]. Всестороннее изучение АМП и исследование механизмов антибиотического, противоопухолевого и иммуномодулирующего действия нацелено на создание новых лекарственных средств на основе АМП, способных решить проблему стремительного распространения резистентных патогенов [14]. Разработка новых антибиотиков представляет собой длительный и трудоемкий процесс. Поэтому в настоящее время особенно важно и интересно проводить исследования по возможности применения в терапии МВ альтернативных вариантов обычных антибиотиков – АМП, а также веществ, способствующих их продукции и экспрессии [59].

Кроме того, поскольку в большинстве своем АМП являются соединениями, увеличивающими проницаемость мембран микроорганизмов, то они могут быть использованы в комбинации с антибиотиками. Преимущество АМП перед традиционными антибиотиками состоит в меньшей способности стимулировать развитие резистентности [60].

Все живые организмы – амфибии, различные морские обитатели, насекомые, растения – продуцируют различные АМП, которые характеризуются выраженной бактерицидной активностью. Хорошо изучены антимикробные пептиды амфибий. Такие натуральные АМП, как аурины, темпорины, цитропины и уперины, исследованы на возможность их использования при лечении бактериальных инфекций респираторного тракта у человека. На основе этих пептидов разрабатываются препараты, которые обладают выраженной антибактериальной активностью, в том числе и в отношении к *MRSA* [61]. На основе молекул АМП проводятся исследования и разрабатываются новые антибактериальные средства, которые гораздо эффективнее обычных антибиотиков.

Исследования функциональной активности иммунной системы, активности протеолитических ферментов, а также функциональной активности нейтрофилов, позволит более объективно оценивать тяжесть течения заболевания, контролировать эффективность противовоспалительной терапии и проводить своевременную коррекцию лечения больных МВ, что является одной из основных задач клинической иммунологии. В настоящее время продолжительность жизни пациентов с МВ увеличивается благодаря разработке новых методов терапии и их совершенствованию [62]. С увеличением продолжительности жизни частота осложнений и сопутствующих заболеваний по мере взросления больного также увеличивается. Стремительное развитие науки и накопленный опыт изменили подходы к диагностике и терапии заболевания. Очень важна дальнейшая работа по изучению всех аспектов данного заболевания.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность В. В. Гороховской за помощь при написании и переводе обзора.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Acknowledgement

The authors express their gratitude to V. V. Gorokhovskaya for her help in writing and translating the review.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз – современное состояние проблемы / Н.И. Капранов // Пульмонология. — 2006. — № 15. — С. 5-11.
2. Красовский С.А. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014) / С.А. Красовский, Н.Ю. Каширская, А.В. Черняк [и др.] // Пульмонология. — 2016. — № 26(2). — С. 133-151. — DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151.
3. Hauser A.R. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis / A.R. Hauser, M. Jain, M. Bar-Meir [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2011. — № 24 (1). — P. 29–70.
4. Шагинян И.А. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом / И.А. Шагинян, Н.И. Капранов, М.Ю. Чернуха [и др.] // ЖМЭИ. — 2010. — № 1. — С. 15–20.
5. Кондратенко О.В. Микробиота респираторного тракта у пациентов с муковисцидозом / О.В. Кондратенко, А.В. Жестков, А.В. Лямин [и др.] // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2019. — № 3. — С. 6.
6. Чернуха М.Ю. Применение системы MALDI Biotyper и алгоритма микробиологической диагностики для идентификации неферментирующих микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей у больных муковисцидозом / М.Ю. Чернуха, И.А. Шагинян, В.Г. Жуховицкий [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 4. — С. 327–334.

7. Caverly L.J. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice / L.J. Caverly, J.J. LiPuma // *Exp. Rev. Respir. Med.* — 2018. — № 12. — P. 857–865. — DOI: 10.1080/17476348.2018.1513331.
8. Alonso B. Correction to: Characterization of the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing ventilator-associated pneumonia / B. Alonso, L. Fernandez-Barat, E.G. Di Domenico [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2020. — № 20(1). — P. 951. — DOI: 10.1186/s12879-020-05691-3.
9. Wang G. Neutrophil dysfunction in the pathogenesis of cystic fibrosis / G. Wang, W.M. Nauseef // *Blood.* — 2022. — № 139(17). — P. 2622–2631. — DOI: 10.1182/blood.202104699.
10. Hans M. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity / M. Hans // *Int J Pept.* — 2014. — № 370297. — P. 1–13. — DOI: 10.1155/2014/370297.
11. Otvos L.Jr. Immunomodulatory effects of anti-microbial peptides / L.Jr. Otvos // *Acta Microbiol Immunol Hung.* — 2016. — № 63(3). — P. 257–277. — DOI: 10.1556/030.63.2016.005.
12. Yeaman M.R. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance / M.R. Yeaman, N.Y. Yount // *Pharmacol Rev.* — 2003. — № 55(1). — P. 27–55. — DOI: 10.1124/pr.55.1.2.
13. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете / В.Н. Кокряков. — СПб.: Наука, 2006.
14. Климов Л.Я. Особенности врожденного иммунитета на фоне хронической инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом / Л.Я. Климов, Е.И. Кондратьева, Н.А. Ильенкова [и др.] // *Педиатрия. Consilium Medicum.* — 2019. — № 1. — С. 59–66.
15. Smith J.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid / J.J. Smith, S.M. Travis, E.P. Greenberg [et al.] // *Cell.* — 1996. — № 85 (2). — P. 229–236. — DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.
16. Шамова О.В. Антимикробные пептиды в реализации различных защитных функций организма / О.В. Шамова, Д.С. Орлов, В.Н. Кокряков [и др.] // *Медицинский академический журнал.* — 2013. — № 13(3). — С. 42–52.
17. Bennet W.F. Antimicrobial peptide simulations and the influence of force field on the free energy for pore formation in lipid bilayers / W.F. Bennet, C.K. Hong, Y. Wang [et al.] // *J Chem Theory Comput.* — 2016. — № 12(9). — P. 4524–4533. — DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00265.
18. Balandin S.V. Antimicrobial peptides of invertebrates. Part 2. Biological functions and mechanisms of action / S.V. Balandin, T.V. Ovchinnikova // *Russ J Bioorg Chem.* — 2016. — № 42(4). — P. 381–400. — DOI: 10.1134/S106816201604004X.
19. Takahashi D. Structural determinants of host defense peptides for antimicrobial activity and target cell selectivity / D. Takahashi, S.K. Shukla, O. Prakash [et al.] // *Biochimie.* — 2010. — № 92(9). — P. 1236–1241. — DOI: 10.1016/j.biochi.2010.02.023.
20. Мусин Х.Г. Антимикробные пептиды – потенциальная замена традиционным антибиотикам / Х.Г. Мусин // *Инфекция и иммунитет.* — 2018. — № 8(3). — С. 295–308. — DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-295-308.
21. Будихина А.С. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека / А.С. Будихина, Б.В. Пинегин // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* — 2008. — № 2. — С. 31–40.
22. Ganz T. Biosynthesis of defensins and other antimicrobial peptides / T. Ganz // *Ciba Found Symp.* — 1994. — № 186. — P. 62–71. — DOI: 10.1002/9780470514658.ch4.
23. Harder J. A peptide antibiotic from human skin / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers [et al.] // *Nature.* — 1997. — № 387(6636). — P. 861. — DOI: 10.1038/43088.
24. Lai Y. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense / Y. Lai, R.L. Gallo // *Trends Immunol.* — 2009. — № 30(3). — P. 131–141. — DOI: 10.1016/j.it.2008.12.003.
25. Yu-Jia Z. Defensins: defenders of human reproductive health / Z. Yu-Jia, F. Ying, M. Xue [et al.] // *Human Reproduction Update.* — 2023. — Vol. 29. — Iss. 1. — P. 126–154.
26. Yang D. Defensin participation in innate and adaptive immunity / D. Yang, Z.H. Liu, P. Tewary [et al.] // *Curr Pharm Des.* — 2007. — № 13(30). — P. 3131–3139. — DOI: 10.2174/138161207782110453.
27. Territo M.C. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils / M.C. Territo [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1989. — № 84. — P. 2017–2020.
28. Chertov O. Identification of defensin1, defensin-2 and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils / O. Chertov [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 1996. — № 271. — P. 2935–2940.
29. Bals R. Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung / R. Bals, X. Wang, Z. Wu [et al.] // *J Clin Invest.* — 1998. — № 102(5). — P. 874–880. — DOI: 10.1172/JCI2410.
30. Yanagi S. Significance of human  $\beta$ -defensins in the epithelial lining fluid of patients with chronic lower respiratory tract infections / S. Yanagi, J. Ashitani, K. Imai // *Clin Microbiol Infect.* — 2007. — № 13(1). — P. 63–69. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01574.x.
31. Мишланов В.Ю. Дефензины и другие противомикробные пептиды: роль нарушений белоксинтезирующей способности нейтрофилов в патогенезе заболеваний органов дыхания / В.Ю. Мишланов // *Пульмонология.* — 2014. — № 3. — С. 104–112.
32. Gardner M.S. Comprehensive defensin assay for saliva / M.S. Gardner, M.D. Rowland, A.Y. Siu [et al.] // *Anal Chem.* — 2009. — № 81(2). — P. 557–566. — DOI: 10.1021/ac801609r.
33. Жекайте Е.К. Активность антимикробных пептидов у детей с муковисцидозом / Е.К. Жекайте, Л.Я. Климов, С.В. Долбня [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* — 2020. — № 15(2). — С. 195–200. — DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047.
34. Gordon Y.J. Review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs / Y.J. Gordon, E.G. Romanowski, A.M.A. McDermott // *Current Eye Research.* — 2005. — № 30(7). — P. 505–515. — DOI: 10.1080/02713680590968637.

35. Kudryashova E. Retrocyclins neutralize bacterial toxins by potentiating their unfolding / E. Kudryashova, S. Seveau, W. Lu [et al.] // *Biochem.* — 2015. — № 467(2). — P. 311–20. — DOI: 10.1042/BJ20150049.
36. Ващенко В.И. Противомикробное и противовирусное действие дефенсинов человека: патогенетическое значение и перспективы применения в лекарственной терапии / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, П.Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* — 2016. — № 14(2). — С. 3–37. — DOI: 10.17816/RCF1423-37.
37. Карпук И.Ю. Роль белков слюны в мукозальном иммунитете / И.Ю. Карпук // *Иммунология, аллергология, инфектология.* — 2014. — № 4. — С. 79–93. — DOI: 10.14427/jipai.2014.4.79.
38. Тырнова Е.В. Изучение экспрессии гена кателицидина LL-37 в слизистой оболочке носоглотки / Е.В. Тырнова [и др.] // *Российская оториноларингология.* — 2014. — № 3(70). — С. 100–106.
39. Hans M. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity / M. Hans // *Int J Pept.* — 2014. — № 370297. — P. 1–13. — DOI: 10.1155/2014/370297.
40. Абагуров А.Е. Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (часть 1) / А.Е. Абагуров, Т.А. Крючко, Г.А. Леженко // *Здоровье ребенка.* — 2017. — № 12(8). — С. 925–938.
41. Haisma E.M. Antimicrobial peptide P60.4Ac- containing creams and Gel for Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from cultured skin and airway epithelial surfaces / E.M. Haisma, A. Goblyos, B. Ravensbergen [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2016. — № 60(7). — P. 4063–4072. — DOI: 10.1128/AAC.03001-15.
42. Абагуров А.Е. Медикаментозное управление продукцией антимикробных пептидов при муковисцидозе у детей / А.Е. Абагуров, В.А. Бабич // *Здоровье ребенка.* — 2016. — № 2(70). — С. 142–149.
43. Беляева И.В. Кателицидины, витамин D и туберкулез / И.В. Беляева, А.В. Николаев, Л.П. Чурилов [и др.] // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* — 2013. — № 3. — С. 3–18.
44. Sweet S.P. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjogren's syndrome but decreased by HIV infection / S.P. Sweet, A.N. Denbury, S.J. Challacombe // *Oral Microbiol Immunol.* — 2001. — № 16(2). — P. 119–123. — DOI: 10.1034/j.1399-302x.2001.016002119.x.
45. Golden B.E. Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis / B.E. Golden, P.A. Clohessy, G. Russell [et al.] // *Arch Dis Child.* — 1996. — № 74(2). — P. 136–139. — DOI: 10.1136/adc.74.2.136.
46. Teng C.T. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview / C.T. Teng // *Biochem. Cell Biol.* — 2002. — № 80(1). — P. 7–16. — DOI: 10.1139/o01-215.
47. Ellison R.T. Lactoferrin and transferrin damage of the gram-negative outer membrane is modulated by Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> / R.T. Ellison, F.M. Laforce, T.J. Giehl [et al.] // *J Gen Microbiol.* — 1990. — № 136(7). — P. 1437–1446. — DOI: 10.1099/00221287-136-7-1437.
48. Caraher E.M. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms / E.M. Caraher, K. Gumulapurapu, C.C. Taggart [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* — 2007. — № 60(3). — P. 546–554. — DOI: 10.1093/jac/dkm222.
49. Бухарин О.В. Роль лактоферрина в противoinфекционной защите / О.В. Бухарин, А.В. Вальшев, И.В. Вальшева // *Успехи современной биологии.* — 2011. — Т. 131. — № 2. — С. 135–144.
50. Суркова Е.А. Миелопероксидаза и лактоферрин у больных муковисцидозом / Е.А. Суркова, Т.В. Булгакова, Т.С. Сологуб [и др.] // *Медицинская иммунология.* — 2004. — № 6(1-2). — С. 67–74.
51. Odell E.W. Antibacterial activity of peptides homologous to a loop region in human lactoferrin / E.W. Odell, R. Sarra, M. Foxworthy [et al.] // *FEBS Lett.* — 1996. — № 382(1-2). — P. 175–178. — DOI: 10.1016/0014-5793(96)00168-8.
52. Berlutti F. Lactoferrin downregulates pro-inflammatory cytokines upexpressed in intestinal epithelial cells infected with invasive or noninvasive *Escherichia coli* strains / F. Berlutti, S. Schippa, C. Morea [et al.] // *Biochem Cell Biol.* — 2006. — № 84(3). — P. 351–357. — DOI: 10.1139/o06-039.
53. Lelouard H. Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme / H. Lelouard, S. Henri, B. De Bovis [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — № 138 (1). — P. 173–84. — DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.051
54. Marquis G. Fungitoxicity of muramidase. Ultrastructural damage to *Candida albicans* / G. Marquis, S. Montplaisir, S. Garzon S [et al.] // *Lab Invest.* — 1982. — № 46 (6). — P. 627–636.
55. Sheffield C.L. Destruction of single-species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* by dextranase, lactoferrin, and lysozyme / C.L. Sheffield, T.L. Crippen, T.L. Poole [et al.] // *Int Microbiol.* — 2012. — № 15(4). — P. 185–189. — DOI: 10.2436/20.1501.01.171.
56. Sebaa S. Dose-dependent effect of lysozyme upon *Candida albicans* biofilm / S. Sebaa, N. Hizette, Z. Boucherit-Otmani [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* — 2017. — № 15 (3). — P. 1135–1142. — DOI: 10.3892/mmr.2017.6148.
57. Bartunkova J. The levels of bactericidal/permeability increasing protein (BPI) in body fluids / J. Bartunkova, A. Sediva, A. Skalicka [et al.] // *J Allerg Clin Immunol.* — 2004. — № 113(2). — P. 132. — DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.468.
58. Кокряков В.Н. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета / В.Н. Кокряков, Г.М. Алешина, О.В. Шамова [и др.] // *Мед академ журнал.* — 2010. — № 10(4). — С. 149–160.
59. Кормилец Д.Ю. Пептиды-антибиотики / Д.Ю. Кормилец, А.Д. Поляновский, В.А. Дадали [и др.] // *Жур эвол биохим и физиол.* — 2019. — № 55(4). — С. 242–248. — DOI: 10.1134/S0044452919040089.
60. Garbacz K. Activity of antimicrobial peptides, alone or combined with conventional antibiotics, against *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients / K. Garbacz, W. Kamysz, L. Piechowicz // *Virulence.* — 2017. — № 8(1). — P. 94–100. — DOI: 10.1080/21505594.2016.1213475.

61. Алешина Г.М. Антимикробные пептиды млекопитающих: биологические функции отличные от антибиотических / Г.М. Алешина // Патогенез. — 2021. — № 19(2). — С. 4–11. — DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.4-11.
62. Национальный консенсус. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия / Под ред. Е.И. Кондратьевой, Н.Ю. Каширской, Н.И. Капранова. — Москва: БОРГЕС, 2018. — 356 с.
63. White M.L. Measurement of bactericidal/permeability-increasing protein in human body fluids by sandwich ELISA / M.L. White, J.K. Ma, C.A. Birr // *J Immunol Methods*. — 1994. — № 167(1-2). — P. 227–235. — DOI: 10.1016/0022-1759(94)90091-4.
64. Chockalingam A. A peptide derived from human bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) exerts bactericidal activity against Gram-negative bacterial isolates obtained from clinical cases of bovine mastitis / A. Chockalingam, C.E. McKinney, M. Rinaldi [et al.] // *Microbiol*. — 2007. — № 125(1-2). — P. 80–90. — DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.05.004.
65. Arimura Y. Elevated serum beta-defensins concentrations in patients with lung cancer / Y. Arimura, J. Ashitani, S. Yanagi [et al.] // *Anticancer Res*. — 2004. — № 24(6). — P. 4051–4057.
66. Baricelli J.  $\beta$ -defensin-2 in breast milk displays antimicrobial activity against pathogenic bacteria / J. Baricelli, M.A. Rocafull, D. Vazquez [et al.] // *J Pediatr*. — 2015. — № 91(1). — P. 36–43. — DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.006.
67. Nanees A. Serum calprotectin level for diagnosis and detection of disease activity in rheumatoid arthritis / A. Nanees, W. Marcel, R. Al Swaff [et al.] // *Int J Immunol*. — 2014. — № 2(1). — P. 6–10. — DOI: 10.11648/j.iji.20140201.12.
68. Gray R.D. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation / R.D. Gray, M. Imrie, A.C. Boyd [et al.] // *J Cyst Fibros*. — 2010. — № 9(3). — P. 193–198. — DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
69. Davidopoulou S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in patients with oral lichen planus / S. Davidopoulou, H. Theodoridis, K. Nazer [et al.] // *J Oral Microbiol*. — 2014. — № 6. — P. 26156. — DOI: 10.3402/jom.v6.26156.
70. Bergsson G. LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline / G. Bergsson, E.P. Reeves, P. McNally [et al.] // *J Immunol*. — 2009. — № 183(1). — P. 543–551. — DOI: 10.4049/jimmunol.0803959.
71. Pompilio A. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients / A. Pompilio, M. Scocchi, S. Pomponia [et al.] // *Peptides*. — 2011. — № 32(9). — P. 1807–1814. — DOI: 10.1016/j.peptides.2011.08.002.
72. Berlutti F. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis / F. Berlutti, A. Pilloni, M. Pietropaoli [et al.] // *Annali di Stomatologia*. — 2011. — № 2 (3-4). — P. 10–8.
73. Barthe C. Plasma and serum lactoferrin levels in cystic fibrosis. Relationship with the presence of cystic fibrosis protein / C. Barthe, C. Galabert, O. Guy-Crotte [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. — 1989. — № 181 (2). — P. 183–188. — DOI: 10.1016/0009-8981(89)90186-1.
74. Rogan M.P. Loss of Microbicidal activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis / M.P. Rogan, C.C. Taggart, C.M. Greene [et al.] // *J Infect Dis*. — 2004. — № 190(7). — P. 1245–1253. — DOI: 10.1086/423821.
75. Bruni N. Antimicrobial activity of lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine / N. Bruni, M.T. Capucchio, E. Biasibetti [et al.] // *Molecules*. — 2016. — № 21(6). — P. 752. — DOI: 10.3390/molecules21060752.
76. Jenzano J.W. Factors Influencing Measurement of Human Salivary Lysozyme in Lysoplate and Turbidimetric Assays / J.W. Jenzano, S.L. Hogan, H. Lundblad // *J clin microbiol*. — 1986. — № 24(6). — P. 963–967. — DOI: 10.1128/jcm.24.6.963-967.1986.
77. Johansson B.G. Quantitative immunochemical determination of lysozyme (muramidase) in serum and urine / B.G. Johansson, J. Malmquist // *Scand J Clin Lab Invest*. — 1971. — № 27(3). — P. 255–261. — DOI: 10.3109/00365517109080216.
78. Brogan T.D. Soluble proteins of bronchopulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, asthma, and bronchitis / T.D. Brogan, H.C. Ryley, L. Neale [et al.] // *Thorax*. — 1975. — № 30(1). — P. 72–79. — DOI: 10.1136/thx.30.1.72.
79. Kalfa V.C. Anionic antimicrobial peptide-lysozyme interactions in innate pulmonary immunity / V.C. Kalfa, K.A. Brogden // *Int J Antimicrob Agents*. — 1999. — № 13 (1). — P. 47–51. — DOI: 10.1016/s0924-8579(99)00095-3.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Kapranov N.I. Mukoviscidoz – современное состояние проблемы [Cystic fibrosis – the current state of the problem] / N.I. Kapranov // *Pul'monologija [Pulmonology]*. — 2006. — № 15. — P. 5-11. [in Russian]
2. Krasovskij S.A. Geneticheskaja karakteristika bol'nyh mukoviscidozom v Rossijskoj Federacii po dannym Nacional'nogo registra (2014) [Genetic characteristics of cystic fibrosis patients in the Russian Federation according to the National Register (2014)] / S.A. Krasovskij, N.Ju. Kashirskaja, A.V. Chernjak [et al.] // *Pul'monologija [Pulmonology]*. — 2016. — № 26(2). — P. 133-151. — DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151. [in Russian]
3. Hauser A.R. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis / A.R. Hauser, M. Jain, M. Bar-Meir [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev*. — 2011. — № 24 (1). — P. 29–70.
4. Shaginjan I.A. Mikrobnyj pejzazh nizhnih dyhatel'nyh putej u razlichnyh vozrastnyh grupp detej, bol'nyh mukoviscidozom [Microbial landscape of the lower respiratory tract in different age groups of children with cystic fibrosis] / I.A. Shaginjan, N.I. Kapranov, M.Ju. Chernuha [et al.] // *ZhMJeI [JMI]*. — 2010. — № 1. — P. 15–20. [in Russian]
5. Kondratenko O.V. Mikrobiota respiratornogo trakta u pacientov s mukoviscidozom [Respiratory tract microbiota in patients with cystic fibrosis] / O.V. Kondratenko, A.V. Zhestkov, A.V. Ljamin [et al.] // *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo*

centra UrO RAN [Bulletin of the Orenburg Scientific Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences]. — 2019. — № 3. — P. 6. [in Russian]

6. Chernuha M.Ju. Primenenie sistemy MALDI Biotyper i algoritma mikrobiologicheskoy diagnostiki dlja identifikacii nefermentirujushhijh mikroorganizmov, vydelennyh iz dyhatel'nyh putej u bol'nyh mukoviscidozom [Application of MALDI Biotyper system and microbiological diagnostic algorithm for identification of non-fermenting microorganisms isolated from respiratory tracts of cystic fibrosis patients] / M.Ju. Chernuha, I.A. Shaginjan, V.G. Zhuhovickij [et al.] // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. — 2017. — Vol. 19. — № 4. — P. 327–334. [in Russian]

7. Caverly L.J. Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice / L.J. Caverly, J.J. LiPuma // Exp. Rev. Respir. Med. — 2018. — № 12. — P. 857–865. — DOI: 10.1080/17476348.2018.1513331.

8. Alonso B. Correction to: Characterization of the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* strains causing ventilator-associated pneumonia / B. Alonso, L. Fernandez-Barat, E.G. Di Domenico [et al.] // BMC Infect Dis. — 2020. — № 20(1). — P. 951. — DOI: 10.1186/s12879-020-05691-3.

9. Wang G. Neutrophil dysfunction in the pathogenesis of cystic fibrosis / G. Wang, W.M. Nauseef // Blood. — 2022. — № 139(17). — P. 2622–2631. — DOI: 10.1182/blood.2021014699.

10. Hans M. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity / M. Hans // Int J Pept. — 2014. — № 370297. — P. 1–13. — DOI: 10.1155/2014/370297.

11. Otvos L.Jr. Immunomodulatory effects of anti-microbial peptides / L.Jr. Otvos // Acta Microbiol Immunol Hung. — 2016. — № 63(3). — P. 257–277. — DOI: 10.1556/030.63.2016.005.

12. Yeaman M.R. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance / M.R. Yeaman, N.Y. Yount // Pharmacol Rev. — 2003. — № 55(1). — P. 27–55. — DOI: 10.1124/pr.55.1.2.

13. Kokrjakov V.N. Oчерki o vrozhdennom immunitete [Essays on innate immunity] / V.N. Kokrjakov. — Spb.: Nauka, 2006. [in Russian]

14. Klimov L.Ja. Osobennosti vrozhdennogo immuniteta na fone hronicheskoy infekcii respiratornogo trakta u detej s mukoviscidozom [Features of innate immunity against the background of chronic infection of the respiratory tract in children with cystic fibrosis] / L.Ja. Klimov, E.I. Kondrat'eva, N.A. Il'enkova [et al.] // Pediatrija. Consilium Medicum [Paediatrics. Consilium Medicum]. — 2019. — № 1. — P. 59–66. [in Russian]

15. Smith J.J. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid / J.J. Smith, S.M. Travis, E.P. Greenberg [et al.] // Cell. — 1996. — № 85 (2). — P. 229–236. — DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81099-5.

16. Shamova O.V. Antimikrobnye peptidy v realizacii razlichnyh zashhitnyh funkcij organizma [Antimicrobial peptides in the implementation of various protective functions of the organism] / O.V. Shamova, D.S. Orlov, V.N. Kokrjakov [et al.] // Medicinskij akademicheskij zhurnal [Medical Academic Journal]. — 2013. — № 13(3). — P. 42–52. [in Russian]

17. Bennet W.F. Antimicrobial peptide simulations and the influence of force field on the free energy for pore formation in lipid bilayers / W.F. Bennet, C.K. Hong, Y. Wang [et al.] // J Chem Theory Comput. — 2016. — № 12(9). — P. 4524–4533. — DOI: 10.1021/acs.jctc.6b00265.

18. Balandin S.V. Antimicrobial peptides of invertebrates. Part 2. Biological functions and mechanisms of action / S.V. Balandin, T.V. Ovchinnikova // Russ J Bioorg Chem. — 2016. — № 42(4). — P. 381–400. — DOI: 10.1134/S106816201604004X.

19. Takahashi D. Structural determinants of host defense peptides for antimicrobial activity and target cell selectivity / D. Takahashi, S.K. Shukla, O. Prakash [et al.] // Biochimie. — 2010. — № 92(9). — P. 1236–1241. — DOI: 10.1016/j.biochi.2010.02.023.

20. Musin H.G. Antimikrobnye peptidy — potencial'naja zamena tradicionnym antibiotikam [Antimicrobial peptides – a potential replacement for traditional antibiotics] / H.G. Musin // Infekcija i immunitet [Infection and Immunity]. — 2018. — № 8(3). — P. 295–308. — DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-295-308. [in Russian]

21. Budihina A.S. Defenziny — mul'tifunkcional'nye kationnye peptidy cheloveka [Defensins – multifunctional human cationic peptides] / A.S. Budihina, B.V. Pinegin // Immunopatologija, allergologija, infektologija [Immunopathology, Allergology, Infectology]. — 2008. — № 2. — P. 31–40. [in Russian]

22. Ganz T. Biosynthesis of defensins and other antimicrobial peptides / T. Ganz // Ciba Found Symp. — 1994. — № 186. — P. 62–71. — DOI: 10.1002/9780470514658.ch4.

23. Harder J. A peptide antibiotic from human skin / J. Harder, J. Bartels, E. Christophers [et al.] // Nature. — 1997. — № 387(6636). — P. 861. — DOI: 10.1038/43088.

24. Lai Y. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense / Y. Lai, R.L. Gallo // Trends Immunol. — 2009. — № 30(3). — P. 131–141. — DOI: 10.1016/j.it.2008.12.003.

25. Yu-Jia Z. Defensins: defenders of human reproductive health / Z. Yu-Jia, F. Ying, M. Xue [et al.] // Human Reproduction Update. — 2023. — Vol. 29. — Iss. 1. — P. 126–154.

26. Yang D. Defensin participation in innate and adaptive immunity / D. Yang, Z.H. Liu, P. Tewary [et al.] // Curr Pharm Des. — 2007. — № 13(30). — P. 3131–3139. — DOI: 10.2174/138161207782110453.

27. Territo M.C. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils / M.C. Territo [et al.] // J. Clin. Invest. — 1989. — № 84. — P. 2017–2020.

28. Chertov O. Identification of defensin1, defensin-2 and CAP37/azurocidin as T-cell chemoattractant proteins released from interleukin-8-stimulated neutrophils / O. Chertov [et al.] // J. Biol. Chem. — 1996. — № 271. — P. 2935–2940

29. Bals R. Human beta-defensin 2 is a salt-sensitive peptide antibiotic expressed in human lung / R. Bals, X. Wang, Z. Wu [et al.] // J Clin Invest. — 1998. — № 102(5). — P. 874–880. — DOI: 10.1172/JCI2410.

30. Yanagi S. Significance of human  $\beta$ -defensins in the epithelial lining fluid of patients with chronic lower respiratory tract infections / S. Yanagi, J. Ashitani, K. Imai // *Clin Microbiol Infect.* — 2007. — № 13(1). — P. 63–69. — DOI: 10.1111/j.1469-0691.2006.01574.x.
31. Mishlanov V.Ju. Defenziny i drugie protivomikrobnye peptidy: rol' narushenij beloksintezirujushhej sposobnosti nejtrofilov v patogeneze zabolevanij organov dyhanija [Defensins and other antimicrobial peptides: the role of disorders of protein synthesizing ability of neutrophils in the pathogenesis of respiratory diseases] / V.Ju. Mishlanov // *Pul'monologija [Pulmonology]*. — 2014. — № 3. — P. 104–112. [in Russian]
32. Gardner M.S. Comprehensive defensin assay for saliva / M.S. Gardner, M.D. Rowland, A.Y. Siu [et al.] // *Anal Chem.* — 2009. — № 81(2). — P. 557–566. — DOI: 10.1021/ac801609r.
33. Zhekajte E.K. Aktivnost' antimikrobnih peptidov u detej s mukoviscidozom [Activity of antimicrobial peptides in children with cystic fibrosis] / E.K. Zhekajte, L.Ja. Klimov, S.V. Dolbnja [et al.] // *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of the North Caucasus]*. — 2020. — № 15(2). — P. 195–200. — DOI: 10.14300/mnnc.2020.15047. [in Russian]
34. Gordon Y.J. Review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs / Y.J. Gordon, E.G. Romanowski, A.M.A. McDermott // *Current Eye Research.* — 2005. — № 30(7). — P. 505–515. — DOI: 10.1080/02713680590968637.
35. Kudryashova E. Retrocyclins neutralize bacterial toxins by potentiating their unfolding / E. Kudryashova, S. Seveau, W. Lu [et al.] // *Biochem.* — 2015. — № 467(2). — P. 311–20. — DOI: 10.1042/BJ20150049.
36. Vashhenko V.I. Protivomikrobnoe i protivovirusnoe dejstvie defensinov cheloveka: patogeneticheskoe znachenie i perspektivy primenenija v lekarstvennoj terapii [Antimicrobial and antiviral action of human defensins: pathogenetic significance and prospects for use in drug therapy] / V.I. Vashhenko, V.N. Vil'janinov, P.D. Shabanov // *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy]*. — 2016. — № 14(2). — P. 3–37. — DOI: 10.17816/RCF1423-37. [in Russian]
37. Karpuk I.Ju. Rol' belkov sljunny v mukozal'nom immunitete [The role of saliva proteins in mucosal immunity] / I.Ju. Karpuk // *Immunologija, allergologija, infektologija [Immunology, Allergology, Infectology]*. — 2014. — № 4. — P. 79–93. — DOI: 10.14427/jipai.2014.4.79. [in Russian]
38. Tyrnova E.V. Izuchenie jekspressii gena katelicidina LL-37 v slizistoj obolochke nosoglotki [Study of cathelicidin LL-37 gene expression in the nasopharyngeal mucosa] / E.V. Tyrnova [et al.] // *Rossijskaja otorinolaringologija [Russian Otorhinolaryngology]*. — 2014. — № 3(70). — P. 100–106. [in Russian]
39. Hans M. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity / M. Hans // *Int J Pept.* — 2014. — № 370297. — P. 1–13. — DOI: 10.1155/2014/370297.
40. Abaturon A.E. Lekarstvennye sredstva, osnovannye na molekulyarnyh strukturah antimikrobnih peptidov, i terapevicheskie vozmozhnosti pri lechenii infekcionnyh zabolevanij respiratornogo trakta (chast' 1) [Drugs based on the molecular structures of antimicrobial peptides and therapeutic possibilities in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract (part 1)] / A.E. Abaturon, T.A. Krjuchko, G.A. Lezhenko // *Zdorov'e rebenka [Child Health]*. — 2017. — № 12(8). — P. 925–938. [in Russian]
41. Haisma E.M. Antimicrobial peptide P60.4Ac- containing creams and Gel for Eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from cultured skin and airway epithelial surfaces / E.M. Haisma, A. Goblyos, B. Ravensbergen [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* — 2016. — № 60(7). — P. 4063–4072. — DOI: 10.1128/AAC.03001-15.
42. Abaturon A.E. Medikamentoznoe upravlenie produkciej antimikrobnih peptidov pri mukoviscidoze u detej [Medication management of antimicrobial peptide production in cystic fibrosis in children] / A.E. Abaturon, V.A. Babich // *Zdorov'e rebenka [Child's Health]*. — 2016. — № 2(70). — P. 142–149. [in Russian]
43. Beljaeva I.V. Katelicidiny, vitamin D i tuberkulez [Cathelicidins, vitamin D and tuberculosis] / I.V. Beljaeva, A.V. Nikolaev, L.P. Churilov [et al.] // *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta [Bulletin of St. Petersburg University]*. — 2013. — № 3. — P. 3–18. [in Russian]
44. Sweet S.P. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjogren's syndrome but decreased by HIV infection / S.P. Sweet, A.N. Denbury, S.J. Challacombe // *Oral Microbiol Immunol.* — 2001. — № 16(2). — P. 119–123. — DOI: 10.1034/j.1399-302x.2001.016002119.x.
45. Golden B.E. Calprotectin as a marker of inflammation in cystic fibrosis / B.E. Golden, P.A. Clohessy, G. Russell [et al.] // *Arch Dis Child.* — 1996. — № 74(2). — P. 136–139. — DOI: 10.1136/adc.74.2.136.
46. Teng C.T. Lactoferrin gene expression and regulation: an overview / C.T. Teng // *Biochem. Cell Biol.* — 2002. — № 80(1). — P. 7–16. — DOI: 10.1139/o01-215.
47. Ellison R.T. Lactoferrin and transferrin damage of the gram-negative outer membrane is modulated by  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  / R.T. Ellison, F.M. Laforce, T.J. Giehl [et al.] // *J Gen Microbiol.* — 1990. — № 136(7). — P. 1437–1446. — DOI: 10.1099/00221287-136-7-1437.
48. Caraher E.M. The effect of recombinant human lactoferrin on growth and the antibiotic susceptibility of the cystic fibrosis pathogen *Burkholderia cepacia* complex when cultured planktonically or as biofilms / E.M. Caraher, K. Gumulapurapu, C.C. Taggart [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* — 2007. — № 60(3). — P. 546–554. — DOI: 10.1093/jac/dkm222.
49. Buharin O.V. Rol' laktoferrina v protivoinfekcionnoj zashhite [The role of lactoferrin in anti-infectious defence] / O.V. Buharin, A.V. Valyshev, I.V. Valysheva // *Uspehi sovremennoj biologii [Advances in modern biology]*. — 2011. — Vol. 131. — № 2. — P. 135–144. [in Russian]
50. Surkova E.A. Mieloperoxidaza i laktoferrin u bol'nyh mukoviscidozom [Myeloperoxidase and lactoferrin in patients with cystic fibrosis] / E.A. Surkova, T.V. Bulgakova, T.S. Sologub [et al.] // *Medicinskaja immunologija [Medical Immunology]*. — 2004. — № 6(1-2). — P. 67–74. [in Russian]

51. Odell E.W. Antibacterial activity of peptides homologous to a loop region in human lactoferrin / E.W. Odell, R. Sarra, M. Foxworthy [et al.] // *FEBS Lett.* — 1996. — № 382(1-2). — P. 175–178. — DOI: 10.1016/0014-5793(96)00168-8.
52. Berlutti F. Lactoferrin downregulates pro-inflammatory cytokines upexpressed in intestinal epithelial cells infected with invasive or noninvasive *Escherichia coli* strains / F. Berlutti, S. Schippa, C. Morea [et al.] // *Biochem Cell Biol.* — 2006. — № 84(3). — P. 351–357. — DOI: 10.1139/o06-039.
53. Lelouard H. Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme / H. Lelouard, S. Henri, B. De Bovis [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — № 138 (1). — P. 173–84. — DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.051
54. Marquis G. Fungitoxicity of muramidase. Ultrastructural damage to *Candida albicans* / G. Marquis, S. Montplaisir, S. Garzon S [et al.] // *Lab Invest.* — 1982. — № 46 (6). — P. 627–636.
55. Sheffield C.L. Destruction of single-species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* by dextranase, lactoferrin, and lysozyme / C.L. Sheffield, T.L. Crippen, T.L. Poole [et al.] // *Int Microbiol.* — 2012. — № 15(4). — P. 185–189. — DOI: 10.2436/20.1501.01.171.
56. Sebaa S. Dose-dependent effect of lysozyme upon *Candida albicans* biofilm / S. Sebaa, N. Hizette, Z. Boucherit-Otmani [et al.] // *Molecular Medicine Reports.* — 2017. — № 15 (3). — P. 1135–1142. — DOI: 10.3892/mmr.2017.6148.
57. Bartunkova J. The levels of bactericidal/permeability increasing protein (BPI) in body fluids / J. Bartunkova, A. Sediva, A. Skalicka [et al.] // *J Allerg Clin Immunol.* — 2004. — № 113(2). — P. 132. — DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.468.
58. Kokrjakov V.N. Sovremennaja koncepcija ob antimikrobnih peptidah kak molekularnyh faktorah immuniteta [Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of immunity] / V.N. Kokrjakov, G.M. Aleshina, O.V. Shamova [et al.] // *Med akadem zhurnal [Med Academ Journal].* — 2010. — № 10(4). — P. 149–160. [in Russian]
59. Kormilec D.Ju. Peptidy-antibiotiki [Peptides-antibiotics] / D.Ju. Kormilec, A.D. Poljanovskij, V.A. Dadali [et al.] // *Zhur jevol biohim i fiziol. [Jour. Evol. Biochem. and Physiol.]* — 2019. — № 55(4). — P. 242–248. — DOI: 10.1134/S0044452919040089. [in Russian]
60. Garbacz K. Activity of antimicrobial peptides, alone or combined with conventional antibiotics, against *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients / K. Garbacz, W. Kamysz, L. Piechowicz // *Virulence.* — 2017. — № 8(1). — P. 94–100. — DOI: 10.1080/21505594.2016.1213475.
61. Aleshina G.M. Antimikrobnye peptidy mlekoopitajushhijh: biologicheskie funkcii otlichnye ot antibioticheskijh [Antimicrobial peptides of mammals: biological functions different from antibiotic ones] / G.M. Aleshina // *Patogenez [Pathogenesis].* — 2021. — № 19(2). — P. 4–11. — DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.4-11. [in Russian]
62. Nacional'nyj konsensus. Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapija [National Consensus. Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy] / Ed. by E.I. Kondrat'eva, N.Ju. Kashirskaya, N.I. Kapranov. — Moscow: BORGES, 2018. — 356 p. [in Russian]
63. White M.L. Measurement of bactericidal/permeability-increasing protein in human body fluids by sandwich ELISA / M.L. White, J.K. Ma, C.A. Birr // *J Immunol Methods.* — 1994. — № 167(1-2). — P. 227–235. — DOI: 10.1016/0022-1759(94)90091-4.
64. Chockalingam A. A peptide derived from human bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) exerts bactericidal activity against Gram-negative bacterial isolates obtained from clinical cases of bovine mastitis / A. Chockalingam, C.E. McKinney, M. Rinaldi [et al.] // *Microbiol.* — 2007. — № 125(1-2). — P. 80–90. — DOI: 10.1016/j.vetmic.2007.05.004.
65. Arimura Y. Elevated serum beta-defensin concentrations in patients with lung cancer / Y. Arimura, J. Ashitani, S. Yanagi [et al.] // *Anticancer Res.* — 2004. — № 24(6). — P. 4051–4057.
66. Baricelli J.  $\beta$ -defensin-2 in breast milk displays antimicrobial activity against pathogenic bacteria / J. Baricelli, M.A. Rocafull, D. Vazquez [et al.] // *J Pediatr.* — 2015. — № 91(1). — P. 36–43. — DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.006.
67. Nanees A. Serum calprotectin level for diagnosis and detection of disease activity in rheumatoid arthritis / A. Nanees, W. Marcel, R. Al Swaff [et al.] // *Int J Immunol.* — 2014. — № 2(1). — P. 6–10. — DOI: 10.11648/j.jji.20140201.12.
68. Gray R.D. Sputum and serum calprotectin are useful biomarkers during CF exacerbation / R.D. Gray, M. Imrie, A.C. Boyd [et al.] // *J Cyst Fibros.* — 2010. — № 9(3). — P. 193–198. — DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.005.
69. Davidopoulou S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in patients with oral lichen planus / S. Davidopoulou, H. Theodoridis, K. Nazer [et al.] // *J Oral Microbiol.* — 2014. — № 6. — P. 26156. — DOI: 10.3402/jom.v6.26156.
70. Bergsson G. LL-37 Complexation with Glycosaminoglycans in Cystic Fibrosis Lungs Inhibits Antimicrobial Activity, Which Can Be Restored by Hypertonic Saline / G. Bergsson, E.P. Reeves, P. McNally [et al.] // *J Immunol.* — 2009. — № 183(1). — P. 543–551. — DOI: 10.4049/jimmunol.0803959.
71. Pompilio A. Antibacterial and anti-biofilm effects of cathelicidin peptides against pathogens isolated from cystic fibrosis patients / A. Pompilio, M. Scocchi, S. Pomponia [et al.] // *Peptides.* — 2011. — № 32(9). — P. 1807–1814. — DOI: 10.1016/j.peptides.2011.08.002.
72. Berlutti F. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis / F. Berlutti, A. Piloni, M. Pietropaoli [et al.] // *Annali di Stomatologia.* — 2011. — № 2 (3-4). — P. 10–8.
73. Barthe C. Plasma and serum lactoferrin levels in cystic fibrosis. Relationship with the presence of cystic fibrosis protein / C. Barthe, C. Galabert, O. Guy-Crotte [et al.] // *Clinica Chimica Acta.* — 1989. — № 181 (2). — P. 183–188. — DOI: 10.1016/0009-8981(89)90186-1.
74. Rogan M.P. Loss of Microbicidal activity and increased formation of biofilm due to decreased lactoferrin activity in patients with cystic fibrosis / M.P. Rogan, C.C. Taggart, C.M. Greene [et al.] // *J Infect Dis.* — 2004. — № 190(7). — P. 1245–1253. — DOI: 10.1086/423821.

75. Bruni N. Antimicrobial activity of lactoferrin-related peptides and applications in human and veterinary medicine / N. Bruni, M.T. Capucchio, E. Biasibetti [et al.] // *Molecules*. — 2016. — № 21(6). — P. 752. — DOI: 10.3390/molecules21060752.
76. Jenzano J.W. Factors Influencing Measurement of Human Salivary Lysozyme in Lysoplate and Turbidimetric Assays / J.W. Jenzano, S.L. Hogan, H. Lundblad // *J clin microbiol.* — 1986. — № 24(6). — P. 963–967. — DOI: 10.1128/jcm.24.6.963-967.1986.
77. Johansson B.G. Quantitative immunochemical determination of lysozyme (muramidase) in serum and urine / B.G. Johansson, J. Malmquist // *Scand J Clin Lab Invest.* — 1971. — № 27(3). — P. 255–261. — DOI: 10.3109/00365517109080216.
78. Brogan T.D. Soluble proteins of bronchopulmonary secretions from patients with cystic fibrosis, asthma, and bronchitis / T.D. Brogan, H.C. Ryley, L. Neale [et al.] // *Thorax*. — 1975. — № 30(1). — P. 72–79. — DOI: 10.1136/thx.30.1.72.
79. Kalfa V.C. Anionic antimicrobial peptide-lysozyme interactions in innate pulmonary immunity / V.C. Kalfa, K.A. Brogden // *Int J Antimicrob Agents*. — 1999. — № 13 (1). — P. 47–51. — DOI: 10.1016/s0924-8579(99)00095-3.