

© Е.С. Крутиков, В.А. Житова, 2020
УДК 616.63 : 616.9]-092 : 615.37

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

Е.С. Крутиков, В.А. Житова*

ФАКТОРЫ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (обзор литературы)

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия

РЕФЕРАТ

За последние годы представления о патогенезе инфекций мочевыводящих путей значительно изменились. Открыты различные факторы патогенности микроорганизмов и новые механизмы защиты от них. Значительную часть патогенов инактивирует первая линия защиты – врожденный иммунитет, куда относятся эпителиальные барьеры (слизистые), клеточные (фагоциты, дендритные клетки, NK-клетки) и гуморальные (хемокины, цитокины, комплемент) компоненты, а также антимикробные протеины. Второй и более специфической линией защиты является приобретенный (адаптивный) иммунитет – гуморальный (В-клетки, антитела) и клеточный (Т-клетки). Но важную роль в иммунном ответе играют эпителиоциты, которые взаимодействуют с компонентами как врожденного иммунитета, так и приобретенного. Антимикробные протеины являются одними из самых древних и примитивных компонентов иммунной системы и очень широко встречаются в природе. Описано более 800 антимикробных протеинов, из которых не менее 100 найдены в организме человека. Механизм работы данных белков заключается, главным образом, в нарушении целостности бактериальной мембраны. Но некоторые белки могут ингибировать синтез белка и/или ДНК. Самый распространенный белок в моче – уромулин (белок Тамма–Хорсфалла), синтезируемый в толстом восходящем отделе петли Генле. Уромулин не обладает прямой антимикробной активностью, но он задействован в патогенезе многих воспалительных заболеваний почек. Кроме того, уромулин, действуя через TLR-4-сигнальный путь, способствует созреванию дендритных клеток, тем самым дополнительно активизирует врожденный и приобретенный иммунитет. В настоящее время активно изучается роль антимикробных протеинов и дендритных клеток в патогенезе инфекционного процесса, что может иметь высокую практическую значимость. Таким образом, развитие инфекций мочевыводящих путей является процессом конкурирующего взаимодействия уропатогена и макроорганизма. Лечение данных заболеваний (особенно хронических) не должно ограничиваться применением антибактериальных препаратов. Важным компонентом эрадикации возбудителя является повышение активности собственных защитных механизмов.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, пиелонефрит, иммунитет, антимикробные протеины, TLR-сигнальный путь, дендритные клетки

E.S. Krutikov, V.A. Zhitova*

FACTORS OF IMMUNE PROTECTION IN THE PATHOGENESIS OF URINARY INFECTIONS (literature review)

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

ABSTRACT

In recent years, ideas about the pathogenesis of urinary tract infections have been changed significantly. Various pathogenetic factors of microorganisms and new defense mechanisms against them have been discovered. A significant part of pathogens is inactivated by the first line of defense – innate immunity which includes epithelial barriers (mucous membranes), cellular (phagocytes, dendritic cells, NK-cells) and humoral (chemokines, cytokines, complement) components, as well as antimicrobial proteins. The second and more specific line of defense is the acquired (adaptive) immune system – humoral (B-cells, antibodies) immunity and cellular (T-cells) immunity. However, epithelial cells play an important role in the immune response. These cells interact with the components of both innate immunity and acquired one. Antimicrobial proteins are one of the most ancient and primitive components of the immune system and they are very widely spread in nature. More than 800 antimicrobial proteins have been described and more than 100 of them have been found in the human body. The mechanism of these proteins is mainly connected with the violation of the bacterial membrane integrity. Nevertheless, some proteins can inhibit protein and/or DNA synthesis. The most common protein in the urine is uromodulin (Tamm–Horsfall protein), synthesized in the thick ascending section of the Henle loop. Uromodulin does not have direct antimicrobial activity, but it is involved in the pathogenesis of many inflammatory kidney diseases. In addition, uromodulin acting through the TLR4 signaling pathway pro-

*Крутиков Е.С. 295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. Тел.: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

*Krutikov E.S. 295006, Russia, Crimea, Simferopol, Blvd. Lenin, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky. Phone: (3652) 554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

notes the maturation of dendritic cells, thereby further activating innate and acquired immunity. Currently, the role of antimicrobial proteins and dendritic cells in the pathogenesis of the infectious process is being actively studied. It will probably have a significant practical value. Thus, the development of urinary tract infections is the process of competing for the interaction of the uropathogenic and the macroorganism. The treatment of these diseases (especially chronic) should not be limited to the use of antibacterial drugs. An important component of the pathogen eradication is to increase the activity of its own protective mechanisms.

Keywords: urinary tract infections, pyelonephritis, immunity, antimicrobial proteins, TLR-signaling pathway, dendritic cells.

Для цитирования: Крутиков Е.С., Житова В.А. Факторы иммунной защиты в патогенезе инфекций мочевыводящих путей (обзор литературы). *Нефрология* 2020;24(5):9-17. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-5-9-17

For citation: Krutikov E.S., Zhitova V.A. Factors of immune protection in the pathogenesis of urinary infections (literature review). *Nephrology* 2020; 24(5):9-17 (In Russ.). doi: 10.36485 / 1561-6274-2020-24-5-9-17

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одними из наиболее распространенных инфекционных заболеваний во всех возрастных группах. Ежегодно в России диагностируется до 1,3 млн случаев острого пиелонефрита, а треть взрослого населения отмечают минимум один эпизод острого цистита в течение жизни [1, 2].

Согласно данным, полученным в ходе последнего отечественного многоцентрового исследования динамики антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных ИМП «ДАРМИС» (2011), чаще возбудителями ИМП являются представители семейства Enterobacteriaceae (83,5%), из которых основным возбудителем является *Escherichia coli* (65,0%). Реже пиелонефрит вызывают *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Proteus* spp., а также *Enterococci*. Структура возбудителей нозокомиального пиелонефрита существенно сложнее: доля грамотрицательных микробов, в том числе *E.coli*, снижается, чаще выделяются грамположительные кокки – *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa* и др. [3, 4].

Факторами риска развития и рецидивирования ИМП являются: женский пол (особенно женщины, ведущие активную половую жизнь, беременные); пожилой возраст; очаговые инфекции; эпизоды инфекции мочевых путей в анамнезе; нарушения пассажа мочи (рН, вследствие МКБ, везикоуретрального рефлюкса); катетеризация мочевого пузыря; наличие диабетической нейропатии и нефроангиопатии; трансплантация почки [5].

Факторы патогенности возбудителей ИМП

За последнее десятилетие наши представления о патогенезе ИМП значительно расширились [6, 7]. В подавляющем большинстве случаев инфицирование происходит путем ретроградного восхождения бактерий. Так, например, уропатогенная *E. coli* (UPEC), обитающая в кишечнике или на наружных половых органах, распространяется

по промежности, поднимается по уретре и попадает в мочевой пузырь [8].

Важнейшим фактором вирулентности UPEC и других представителей рода Enterobacteriaceae следует считать их способность к адгезии на уротелии с помощью ворсинок 1-го типа (pili); Р-ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa); афимбриального адгезина 1 (afa1); антигенов полисахаридной капсулы микробов (таблица).

Адгезия бактерий позволяет противостоять им току мочи, скапливаться на поверхности слизистой оболочки мочевых путей и проникать в их ткани. Прикрепление бактерий к слизистой оболочке способствует ее колонизации и инвазии, формированию биопленок и повреждению клеток организма [9].

Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к развитию ИМП.

Для появления воспаления UPEC с помощью pili прикрепляется к зонтичным клеткам, располагающимся на поверхности слизистой оболочки мочевого пузыря. После интернализации вокруг UPEC формируется цитозольная ниша, где из одной бактерии разовьются 10^4 – 10^5 микроорганизмов, объединенных во внутриклеточное бактериальное сообщество (*intracellular bacterial communities – IBC*) [10]. Его особенностью является наличие высокоорганизованной полисахаридной матрицы, напоминающей биопленку. По мере созревания интрацеллюлярного бактериального сообщества оно поглощает ядро хозяина, а также выталкивает на поверхность эпителиальной клетки специальные нити, которые способствуют заражению новых клеток с формированием дополнительных внутриклеточных сообществ (рис. 1).

Чтобы ограничить распространение бактерий, макроорганизм слущивает инфицированные клетки эпителия. Однако после эксфолиации UPEC может внедриться уже в подлежащий базальный

Таблица / Table

Факторы патогенности бактерий, вызывающих ИМП
UTI Pathogenicity Factors

Уропатоген	Факторы адгезии	Токсины	Иммунная инвазия	Захват железа	Другие
UPEC	F1C-pili P-pili S-pili Type 1 pili Dr Adhesins	HlyA CNF1	HlyA Capsular antigens CNF1 Yersiniabactin	Aerobactin Enterobactin Salmochelin Yersiniabactin	Antigen 43 Flagella
Klebsiella pneumoniae	Type 1 pili Type 3 pili	---	Capsule	Aerobactin Enterobactin	---
Proteus Mirabilis	MR/P pili NAFs PMFs AipA, TaaP adhesion	Haemolysins (HpmA, HlyA) Pta	Capsule ZapA	Proteobactin Yersiniabactin-related	Flagella Urease
Pseudomonas aeruginosa	Extracellular DNA Exopolysaccharides (alginate, PEL, PSL)	---	Capsule Elastase ExoS Phospholipase Rhamnolipids	Pyochelin Pyoverdine	Quorum sensing
Enterococcus faecalis	Ebp pili Ace adhesion Esp adhesion	---	Epa	---	---

Примечание. HlyA – гемолизин A; CNF1 – цитотоксический некротизирующий фактор 1; MR/P pili – маннозоустойчивые протей-подобные пили; NAFs – неагглютинирующие фимбрии; PMFs – фимбрии протей мирабилис; AipA – адгезия и инвазия, опосредованная автотранспортером Proteus; TaaP – тримерный аутоагглютинационный автотранспортер Proteus; HpmA – N-(2-гидроксипропил) метакриламид; Pta – токсичный агглютинин протей; ZapA – IgA-протеаза; PEL – пектат-лиаза; PSL – locus синтеза полисахаридов; ExoS – экзоэнзим S; Ebp pili – эндокардит- и биопленка-связанные пили; Epa – энтерококковый полисахаридный антиген.

HlyA – hemolysin A; CNF1 – cytotoxic necrotising factor 1; MR/P pili – mannose-resistant/Proteus-like pili; NAFs – non-agglutinating fimbriae; PMFs – Proteus mirabilis fimbriae; AipA – adhesion and invasion mediated by Proteus autotransporter; TaaP – trimeric autoagglutination autotransporter of Proteus; HpmA – N-(2-hydroxy-propyl) methacrylamide; Pta – proteus toxic agglutinin; ZapA – IgA protease; PEL – pectate lyase; PSL – polysaccharide synthesis locus; ExoS – exoenzyme S; Ebp pili – endocarditis- and biofilm-associated pili; Epa – enterococcal polysaccharide antigen.

уротелий и сформировать там спящий внутриклеточный резервуар (*quiescent intracellular reservoir – QIR*). Даже при отсутствии бактериальной репликации этот резервуар может существовать в течение нескольких недель или месяцев и быть недосягаемым для иммунной системы человека или антибиотиков [11].

Восходящим путем бактерии могут попасть в почку. Здесь наибольшая концентрация UPEC отмечается в просвете собирательных трубочек, стенки которых выстланы главными, α - и β -вставочными клетками.

Вставочные клетки принимают участие в кислотно-щелочном равновесии, тогда как главные транспортируют воду и ионы натрия. В процессе миграции UPEC преимущественно связываются с богатыми митохондриями α -вставочными клетками.

Используя энергетический потенциал α -клеток, бактерии быстро перемещаются в почечный интерстиций. Однако для этого UPEC должны быть подвижными: разновидности UPEC без флагеллина и белков, способствующих передвижению бактерий, не могут вызывать пиелонефрит.

Для адгезии на клетках почечного эпите-

лия UPEC экспрессируют на своей поверхности P-ворсинки (или P-фимбрии) и pili 1-го типа, которые связываются с гликофинголипидами и маннозилированными гликопротеинами на мембране клеток. Перемещение бактерий в глубину тканей осуществляется двумя механизмами: парами и трансцеллюлярно.

Разновидности UPEC, обладающие фактором патогенности HlyA и sat (кодирующими гемолизин и секреторный вакуолизирующий цитотоксин соответственно), активируют каспазу-3. Это приводит к апоптозу клеток почечного эпителия, нарушению плотных межклеточных контактов и дальнейшей парацеллюлярной миграции бактерий.

Разновидности UPEC, не имеющие HlyA и sat, ремоделируют актиновый цитоскелет и транслоцируются через клетку через липидные каналы в Toll-подобных рецепторах-4 (TLR-4).

Иммунная защита организма при ИМП

При попадании возбудителя в мочевыводящие пути (МВП) активируются врожденный и приобретенный иммунитет. Врожденный иммунитет немедленно реагирует на наличие возбудителя, но обеспечивает менее специфичную защиту. В его

состав входят эпителиальные барьеры (слизистые), клеточные (фагоциты, дендритные клетки, NK-клетки) и гуморальные (хемокины, цитокины, комплемент) компоненты, а также антимикробные пептиды.

Приобретенный (адаптивный) иммунитет – медленнее действующая система, однако ответом на развивающуюся инфекцию служит более специфическая и эффективная защита с формированием иммунологической памяти. Как и врожденный иммунитет, приобретенный иммунный ответ включает в себя гуморальный (В-клетки, антитела) и клеточный (Т-клетки) иммунитет.

Но не только иммунные клетки вовлечены в борьбу с уропатогенами. Эпителиоциты оказывают существенное влияние на работу врожденного иммунитета как механический и физиологический барьер: влияют на pH мочи, производят секреторный IgA и уромулин (белок Тамма–Хорсфалла), секретируют защитные антимикробные протеины, цитокины и хемокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, ФНО, интерферон- γ , G-CSF, GM-CSF и др.), обеспечивающие взаимодействие с иммунными клетками.

При инициации неспецифических защитных реакций в ответ на развитие ИМП активизируется синтез ряда провоспалительных молекул: цитокины ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17; уромулин и липокалин-2 и др., имеющие множественные иммунологические эффекты. Кроме того, образуются хемотаксические молекулы гранулоцитов, такие как цитокин IL-8 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), которые активируют клеточный иммунный ответ [12, 13].

Система комплемента

Активное участие в модуляции иммунного ответа играет и система комплемента. Являясь, как и интерфероны, неспецифической защитой от ИМП, комплемент срабатывает сразу же после появления уропатогена. Его активаторами могут быть бактериальные полисахариды и ЛПС, вирусные частицы и пр. При инициации инфекционного процесса система комплемента может запускаться всеми способами: классическим, альтернативным или лектиновым (маннозным) путями.

Дополнительно активировать систему комплемента могут уромулин (посредством связывания с Iq-фрагментом) и ИЛ-6, который также стимулирует массивную продукцию других белков острой фазы.

Однако высокая степень активности иммунных реакций не только способствует эрадикации возбудителя и снижает риск хронизации инфекции,

но и активирует профибротические процессы в почках. Массивная лейкоцитарная инфильтрация почек стимулирует миграцию в очаг воспаления моноцитов субпопуляции Ly6Chi, усиливающих воспаление, и макрофагов. Ly6Chi моноциты также способны повышать экспрессию внутрипочечных генов, кодирующих провоспалительные и профиброгенные факторы [14, 15].

Приобретенный иммунитет при ИМП

Значительную часть патогенов инактивируют именно врожденные механизмы иммунитета, не доводя процесс до развития иммунного ответа с участием лимфоцитов. Но если уропатогены прорывают этот комплекс барьеров, то включается вторая линия защиты, также имеющая гуморальные и клеточные механизмы. Развитие иммунного ответа в почках с участием и Т-, и В-клеток не имеет существенных отличий в сравнении с процессами в других органах.

Что касается антителообразования при пиелонефрите, то в первые дни заболевания регистрируются снижение уровня IgG, повышение титров IgM и IgA. В среднем через 14 дней отмечается конверсия титров иммуноглобулинов: концентрация IgG повышается, а IgA и IgM (несколько позже) падает [16, 17].

Иммунная защита при хроническом пиелонефрите

У пациентов с первичным хроническим пиелонефритом (ХП) выявляется нарушение иммунологической реактивности организма, которое является ведущим фактором развития болезни и связано с предшествующей иммунологической недостаточностью. Развитие вторичного ХП обусловлено органическими нарушениями уродинамики, но состояние иммунитета при этом может оказывать влияние как на результаты лечения, так и на характер течения и прогноз болезни [18].

У больных с хроническим пиелонефритом отмечается:

- снижение общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, иммунорегуляторного коэффициента (указывающее на угнетение функциональной активности Т-лимфоцитов);
- увеличение количества Т-киллеров, В-лимфоцитов – изменение соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов за счет снижения количества Т-хелперов;
- возрастание уровня иммуноглобулинов классов А (более выражено при первичном ХП), М, G;
- снижение фагоцитарной активности нейтрофилов;

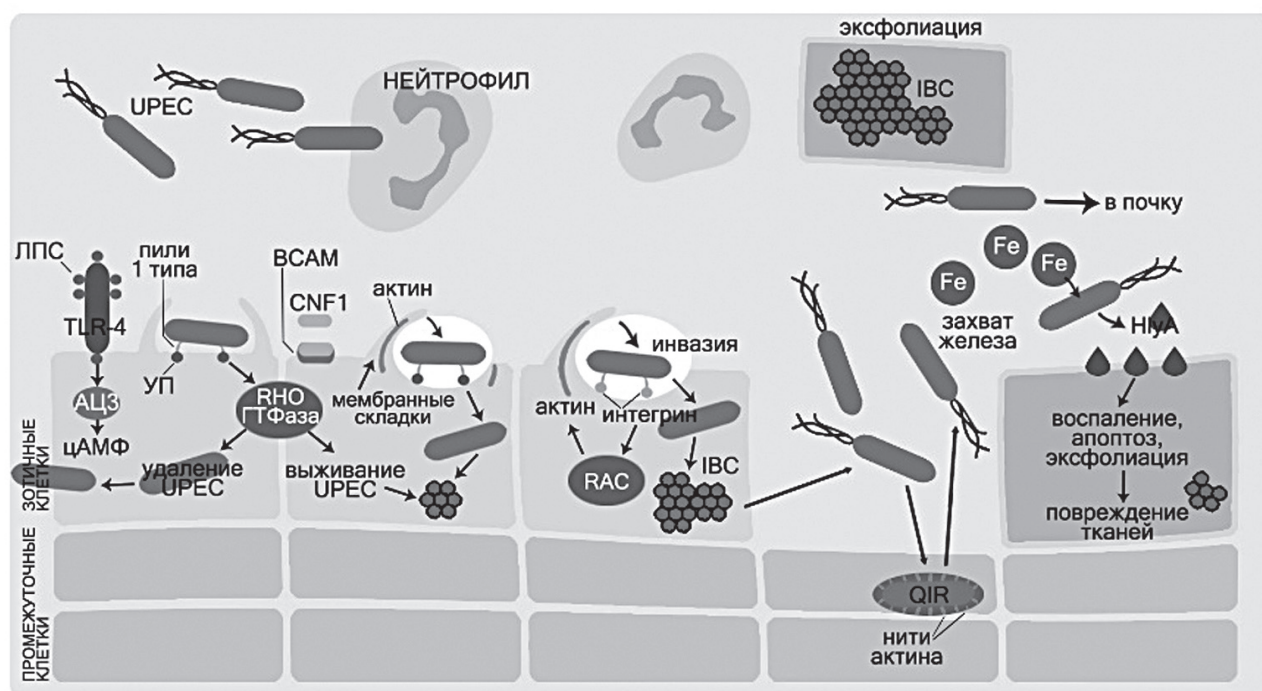


Рисунок 1. Процесс инвазии UPEC в эпителий мочевыводящих путей (МВП).

ЛПС – липополисахарид; АЦ3 – аденилатциклаза типа 3; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; УП – уроплакин; RHOГТФаза – Ras-homologous гуанозинтрифосфатаза; RAC – Ras-related C3 botulinumtoxin substrate; BCAM – молекула адгезии базальных клеток; CNF1 – некротизирующий фактор 1; IBC – внутриклеточное бактериальное сообщество; QIR – спящий внутриклеточный резервуар; HlyA – гемолизин А.

Figure 1. The UPEC invasion process in the urinary tract epithelium.

ЛПС – LPS, lipopolysaccharide; АЦ3 – AC3, adenylate cyclase 3; цАМФ – cAMP, cyclic adenosine monophosphate; УП – uroplakin; RHOГТФаза – RHO GTPase, Ras-homologous guanosine triphosphatase; RAC – Ras-related C3 botulinumtoxin substrate; BCAM – basal cell adhesion molecule; CNF1 – cytotoxic necrotising factor 1; IBC – intracellular bacterial communities; QIR – quiescent intracellular reservoir; HlyA – hemolysin A.

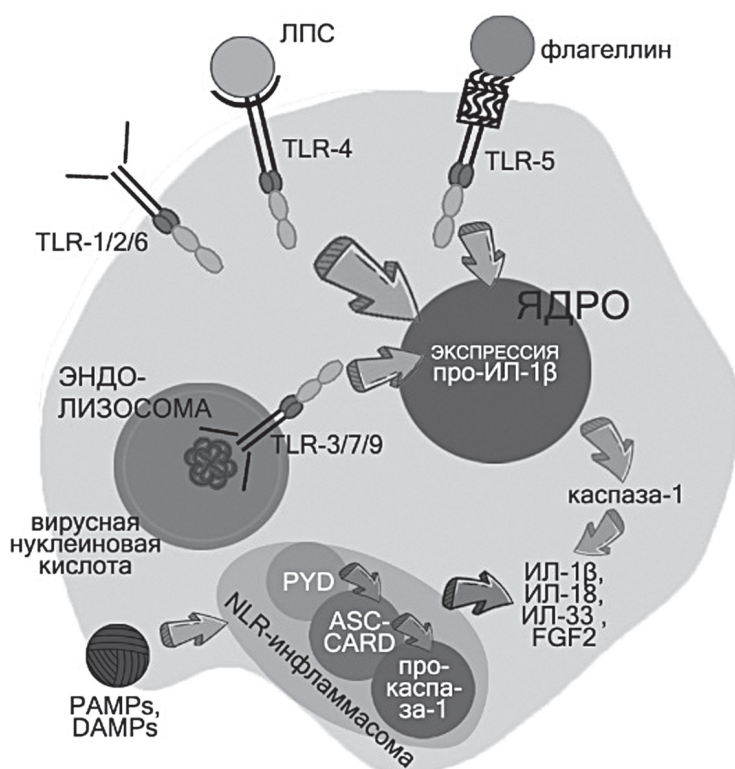


Рисунок 2. Взаимодействие уропатогена и хозяина через TLR-сигнальный путь.

ЛПС – липополисахарид; PAMPs – патоген-ассоциированный молекулярный фрагмент молекул; DAMPs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; NLR – NOD-подобный рецептор; PYD – пириновый домен адапторного белка; ASC-CARD – активирующий и усиливающий (CARD) домен адапторного белка.

Figure 2. The interaction of uropathogen and the host via the TLR-signaling pathway.

ЛПС – LPS, lipopolysaccharide; PAMPs – pathogen-associated molecular pattern molecules; DAMPs – damage-associated molecular pattern molecules; NLR – NOD-like receptor; PYD – PYRIN domain; ASC-CARD – apoptosis-associated speck-like protein containing caspase activation and recruitment domains.

- увеличение ФНО- α , ИЛ-4, IFN- γ , ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-8 в сыворотке крови;
- увеличение числа ЦИК (одновременно свидетельствующее о тяжести заболевания).

При ХП имеет место ослабление клеточного адаптивного иммунитета, с одной стороны, и напряженность гуморального иммунитета – с другой. Выраженность и стойкость данных иммунологических изменений коррелирует с длительностью болезни.

Иммунодефицит не только создает благоприятный фон для развития болезни, но и потенцирует действие других патогенных факторов. Персистенция микроорганизмов и связанное с этим пролонгированное антигенное воздействие приводят к истощению резервных возможностей иммунной системы.

TLR-сигнальный путь

В случае, если бактерии преодолевают первую линию обороны и начинают инвазию в эпителий, активируются TLR-рецепторы (Toll-LikeReceptor) – важнейшие рецепторы врожденного иммунного ответа. При этом расположенные на клеточной стенке UPEC pili 1, фимбрии, флагеллин, липополисахариды связываются с TLR-4 и TLR-5, находящимися на поверхности эпителиоцитов МВП [19].

В результате происходит ингибирование эндцитоза и активация апоптоза. Посредством активации TLR-пути также изменяется продукция ИЛ-6, ИЛ-8. Повышение их концентрации стимулирует миграцию нейтрофилов и дендритных клеток, активирует Т-звено и запускает выработку антител (рис. 2).

Исследования последнего десятилетия указывают, что у пациентов с ИПМ чаще выявляется полиморфизм TLR-4 Thr399Ile, а также снижение экспрессии TLR-4 на поверхности лейкоцитов в сравнении со здоровыми. Наличие данных маркеров у пациента может свидетельствовать о более высоком риске развития ИПМ и бессимптомной бактериурии. Данная предрасположенность связана с низким уровнем продукции ИЛ, а следовательно, и с недостаточной активацией нейтрофилов.

Бактериальный флагеллин, необходимый для восхождения инфекции по МВП, активирует TLR-5. В исследованиях установлено, что снижение активности TLR-5 приводит к увеличению колонизации UPEC и снижению выраженности иммунного ответа [20].

Как TLR-4-зависимый, так и -независимый путь

индуцируют продукцию антимикробных протеинов, миграцию лейкоцитов и синтез антител.

Антимикробные протеины

Антимикробные протеины (АМП) являются одними из самых древних и примитивных компонентов иммунной системы и, возможно, наиболее широко встречаются в природе. Эти молекулы первоначально были выделены у растений, насекомых и амфибий. Но они продолжают играть важную роль и в иммунном ответе человека.

В настоящее время описано более 800 АМП, из которых 100 найдено в организме человека. Обычно эти пептиды содержат не более 100 аминокислот [21].

В почках основными клетками, синтезирующими АМП, являются вставочные клетки собирательных канальцев. Механизм работы данных белков заключается, главным образом, в нарушении целостности бактериальной мембраны. Но некоторые белки могут ингибировать синтез белка и/или ДНК [22, 23].

Дефензины – наиболее изученное семейство АМП. Они обладают широким спектром антимикробной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших.

Дефензины участвуют в клеточном иммунитете, действуя как хемоаттрактанты для дендритных клеток. Первоначально они синтезируются как пре-про-протеины и проходят ряд превращений, чтобы стать зрелыми, биологически активными пептидами.

В организме человека дефензины бывают двух семейств: α -дефензины (человеческие нейтрофильные пептиды) и β -дефензины (экспрессируемые эпителиальными клетками). Уровень α -дефензинов в моче повышается при развитии пиелонефрита, при этом у пациентов с гломерулонефритом данных изменений не отмечается [24]. Существует прямая корреляционная связь между уровнем дефензинов и концентрацией ИЛ-8 и лейкоцитов в моче.

Рекомбинатный дефензин HD-5 обладает бактерицидной активностью против уropатогенных бактерий, в том числе синегнойной палочки, клеbsиелл, эпидермального стафилококка, энтерококка и UPEC [25]. β -дефензины имеют сходный механизм действия, однако их защитная роль больше выражена на уровне эпителия мочевого пузыря.

Человеческий LL-37 (также известный как кателицидин антимикробный пептид, CAMP) – ам-

фипатический (молекула которого имеет гидрофильную и гидрофобную части одновременно) АМП, экспрессируемый эпителиальными клетками, миелоидными клетками костного мозга и циркулирующими нейтрофилами.

Кателицидин обладает антимикробной активностью в отношении вирусов, грамположительных и грамотрицательных бактерий; предотвращает образование биопленки UPEC путем подавления полимеризации CsgA – основной субъединицы фимбрий. Наличие завитков фимбрий повышает сопротивляемость UPEC к LL-37 [26].

Кроме антимикробной активности, LL-37 действует как хемоаттрактант для нейтрофилов и тканевых моноцитов, способствуя фагоцитозу.

Суперсемейство рибонуклеазы 7 – еще одна группа активно изучающихся АМП. Среди четырех линий надсемейства рибонуклеазы наибольшей противомикробной активностью обладают рибонуклеаза 6 и 7. Они проявляют мощную антимикробную активность как против грамположительных, так и грамотрицательных уропатогенов [27].

Рибонуклеаза 7 способна разрушать бактериальные мембраны. Ее высоко катионный заряд облегчает связывание с отрицательно заряженной микробной клеточной стенкой. При ИМП мочевого уровня рибонуклеазы 7 увеличивался примерно в два раза. А введение нейтрализующих рибонуклеазу 7 антител приводило к значительному увеличению роста бактерий в моче [28, 29].

Самый распространенный белок в моче – уромодулин (белок Тамма–Хорсфалла, ТНР), синтезируемый в толстом восходящем отделе петли Генле, не обладает прямой антимикробной активностью, но защищает уротелий посредством связывания с фимбриями-1 UPEC и ограничения адгезии бактерий к уроплакину 1А, локализованному на почечном эпителии.

Уромодулин задействован в патогенезе многих воспалительных заболеваний почек, включая интерстициальный нефрит, нефролитиаз и пиелонефрит, а его функция зависит от условий, в которых он синтезируется. В почечной паренхиме уромодулин может ограничивать повреждение канальцев, подавляя нейтрофильную инфильтрацию. Он также подавляет гранулопозз посредством ингибирования почечной продукции ИЛ-17 и ИЛ-23. При наличии повреждения интерстиция уромодулин может активировать почечные дендритные клетки и стимулировать выработку ИЛ-1 β и ИЛ-18, таким образом повышая активность воспалительного процесса в почках [30].

Кроме того, уромодулин способствует созреванию дендритных клеток, действуя через TLR-4-сигнальный путь, тем самым дополнительно активирует врожденный и приобретенный иммунитет [31].

Металл-связывающие АМП

Некоторые АМП оказывают бактериостатическое действие путем секвестрирования металла, что свидетельствует об эволюционной борьбе между хозяином и патогеном для приобретения важного микронутриента.

Гены, которые кодируют факторы патогенности UPEC, включают также и гены, шифрующие захватчиков и транспортеров, необходимых для микробного роста металлов – цинк, никель и железо.

В моче секретируются такие АПМ, как гепсидин, лактоферрин, липокалин и кальпротектин, которые ограничивают доступность микроэлементов для бактерий.

Гепсидин (гепцидин) – АМП, который не только обладает бактериостатическим свойством в отношении многих возбудителей, но и способен снижать рН мочи, тем самым дополнительно защищая МВП.

В последние годы проведено много исследований по изучению антимикробного потенциала гепсидина. Его синтез в почках активируется под действием ИЛ-6, а также в печени – в ответ на липополисахариды бактерий через активин В и Smad1/5/8-сигнальные пути; в макрофагах – через TLR-4-сигнальный путь [32].

Экспрессия гепсидина выявляется в различных эпителиальных барьерах, которые часто сталкиваются с патогенной инфекцией, в том числе и в дистальных отделах нефрона. Также интересно: UPEC способна подавлять местный синтез гепсидина и снижать эффективность защиты от развития ИМП.

Аналогично гепсидину лактоферрин и липокалин также противодействуют размножению UPEC посредством хелатирования железа. Так, лактоферрин ингибирует бактериальный рост как путем связывания свободного железа, так и опосредованно через эффекты лактоферрина – бактерицидного белка, производного протеолиза лактоферрина. Лактоферрин секретируется в дистальных собирательных канальцах, и его содержание в моче в норме составляет 14–145 нг/мл.

Нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL, липокалин 2 – LCN2) является компонентом острой фазы воспалительного отве-

та и обладает широким спектром биологических функций. Его основные функции в патогенезе ИМП: стимулирование пролиферации поврежденных клеток (в особенности эпителиальных) и ограничение бактериального роста за счет связывания бактериальных сидерофоров, нагруженных катионами железа.

Дендритные клетки

Одними из первых среди клеток иммунной системы на инвазию уропатогена отвечают дендритные клетки (ДК). Они являются самыми многочисленными иммунными клетками в здоровой почке и отвечают за презентацию антигенов Т-клеткам, регулируют активность иммунного ответа и дифференцировку лимфоцитов.

ДК формируют сложную сеть в тубулоинтерстиции. После обнаружения антигена с помощью TLR и других рецепторов ДК поглощают его путем пино- и фагоцитоза, процессируют и представляют на своей поверхности в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости – МНС I или МНС II классов. В зависимости от субпопуляции ДК могут мигрировать в регионарные лимфатические узлы и стимулировать пролиферацию и дифференцировку антиген-специфических Т-лимфоцитов (миелоидные ДК) или секретировать в больших количествах интерфероны α и β , TGF- β , ИЛ-4 и ИЛ-10 (плазмацитоидные ДК) [33, 34].

Посредством синтеза хемокинов ДК быстро запускают иммунный ответ, в том числе и CXCL2 (*CXC motif ligand 2*) или MIP2- α (*macrophage inflammatory protein 2- α*), которые стимулируют миграцию нейтрофилов. И уже через 6 ч после инвазии в почке регистрируются увеличение количества нейтрофилов и активный фагоцитоз ими бактерий.

Кроме приобретенного иммунитета, ДК участвуют в обеспечении врожденных реакций защиты. В ответ на появление антигена ДК опосредованно стимулируют выработку ИЛ-17 и ИЛ-23, которые активируют синтез АМП эпителиальными клетками [35, 36].

Заключение

Таким образом, развитие ИМП является процессом конкурирующего взаимодействия уропатогена, обладающего факторами патогенности, с одной стороны, и макроорганизма, имеющего специфические и неспецифические факторы защиты – с другой. Эрадикация возбудителя и нормализация клинико-лабораторных показателей на

длительный период времени невозможна без нормализации иммунного статуса организма и восстановления защитной функции эпителиального барьера.

За последние годы изучено много новых механизмов защиты организма от возбудителей ИМП. Но они остаются областью перспективных исследований и клинических возможностей. Поскольку уропатогены не обладают постоянной устойчивостью к АМП, разработка методов терапевтического использования АМП является весьма перспективной. Поэтому необходимо продолжать разработку и внедрение способов стимулирования местных защитных механизмов, в том числе с целью повышения эффективности антимикробной терапии. Полученные знания об иммунной защите мочевыводящих путей могут быть применены как к лечению инфекционных заболеваний других локализаций, так и к различным группам пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Вялкова АА, Гриценко ВА. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей. *Нефрология* 2018;22(3):72–87. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
2. Vyalkova AA, Gritsenko VA. Modern approaches to the diagnosis and treatment of renal disease in children. *Nephrology* (Saint-Petersburg) 2018;22(3):72–87 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-3-72-87>
3. Waller TA, Pantin SAL, Yenior AL et al. Urinary tract infection antibiotic resistance in the United States. *Prim Care* 2018;45(3):455–466. doi: 10.1016/j.pop.2018.05.005
4. Tofte N, Nielsen ACY, Trøstrup H et al. Chronic urinary tract infections in patients with spinal cord lesions – biofilm infection with need for long-term antibiotic treatment. *APMIS* 2017;125(4):385–391. doi: 10.1111/apm.12685
5. Перепанова ТС, Козлов РС, Руднов ВА, Синякова ЛА. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2015; 72
6. Perepanova TS, Kozlov RS, Rudnov VA, Sinyakova LA. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. М., 2015; 72 (In Russ.)
7. Becknell B, Schober M, Korbel L, Spencer JD. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13:81–90. doi: 10.1586/14787210.2015.986097
8. Ghouri F, Hollywood A, Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1):99. doi: 10.1186/s12884-018-1732-2
9. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. New markers of urinary tract infection. *Clin Chim Acta* 2017;471:286–291. doi: 10.1016/j.ccca.2017.06.003
10. Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ et al. The emerging threat of multidrug-resistant gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol* 2015;12:570–584. doi: 10.1038/nrurol.2015.199
11. Justice SS, Harrison A, Becknell B, Mason KM. Bacterial differentiation, development, and disease: mechanisms for survival. *FEMS Microbiol Lett* 2014;360:1–8. doi: 10.1111/1574-6968.12602
12. Forsyth VS, Armbruster CE, Smith SN et al. Rapid growth

of uropathogenic *Escherichia coli* during human urinary tract infection. *mBio* 2018;9(2):e00186–18. doi: 10.1128/mBio.00186-18

11. Robino L, Scavone P, Araujo L et al. Intracellular bacteria in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in children. *Clin Infect Dis* 2014;59:e158–e164. doi: 10.1093/cid/ciu634

12. Hayes BW, Abraham SN. Innate immune responses to bladder infection. *Microbiol Spectr* 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0024-2016

13. Sim JH, Yim HE, Choi BM et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute pyelonephritis in children with urinary tract infections. *Pediatric Research* 2015;78:48–55. doi: 10.1038/pr.2015.59

14. Choudhry N, Li K, Zhang T, Wu K et al. The complement factor 5a receptor 1 has a pathogenic role in chronic inflammation and renal fibrosis in a murine model of chronic pyelonephritis. *Kidney International* 2016;90:540–554. doi: 10.1016/j.kint.2016.04.023

15. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13(5):269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432

16. Godaly G, Ambite I, Puthia M et al. Urinary tract infection molecular mechanisms and clinical translation. *Pathogens* 2016;5(1):24. doi: 10.3390/pathogens5010024

17. Patras KA, Ha AD, Roohofada E et al. Augmentation of urinary lactoferrin enhances host innate immune clearance of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 2000;68:5816–5823

18. Luthje P, Brauner H, Ramos NL et al. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med* 2013;5:190ra80. doi: 10.1126/scitranslmed.3005574

19. Bens M, Vimont S, Ben Mkaddem S et al. Flagellin/TLR5 signalling activates renal collecting duct cells and facilitates invasion and cellular translocation of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol* 2014;16:1503–1517. doi: 10.1111/cmi.12306

20. Behzadi E, Behzadi P. The role of Toll-like receptors (TLRs) in urinary tract infections (UTIs). *Cent European J Urol* 2016;69(4):404–410. doi: 10.5173/ceju.2016.871

21. Schwab S, Jobin K, Kurts C. Urinary tract infection: recent insight into the evolutionary arms race between uropathogenic *Escherichia coli* and our immune system. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32(12):1977–1983. doi: 10.1093/ndt/gfx022

22. Walch M, Dotiwala F, Mulik S et al. Cytotoxic cells kill intracellular bacteria through granulysin-mediated delivery of granzymes. *Cell* 2014;157:1309–1323. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.062

23. Kudryashova E, Quintyn R, Seveau S et al. Human defensins facilitate local unfolding of thermodynamically unstable regions of bacterial protein toxins. *Immunity* 2014;41:709–721. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.018

24. Becknell B, Schwaderer A, Hains DS, Spencer JD. Amplifying renal immunity: the role of antimicrobial peptides in pyelonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(11):642–655. doi: 10.1038/nrneph.2015.105

25. Nielsen KL, Dynesen P, Larsen P et al. Role of urinary cathelicidin LL-37 and human β -defensin 1 in uncomplicated *Escherichia coli* urinary tract infections. *Infect Immun* 2014;82(4):1572–1578. doi: 10.1128/IAI.01393-13

26. Neumann A, Berends ET, Nerlich A et al. The antimicrobial peptide LL-37 facilitates the formation of neutrophil extracellular traps. *Biochem J* 2014;464:3–11. doi: 10.1042/BJ20140778

27. Wang H, Schwaderer AL, Kline J et al. Contribution of structural domains to the activity of ribonuclease 7 against uropathogenic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:766–774. doi: 10.1128/AAC.01378-12

28. Spencer JD, Schwaderer AL, Wang H et al. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int* 2013;83:615–625. doi: 10.1038/ki.2012.410

29. Becknell B, Ching C, Spencer JD. The Responses of the Ribonuclease A Superfamily to Urinary Tract Infection. *Front Immunol* 2019;10:2786. doi: 10.3389/fimmu.2019.02786

30. Паскалев ДН, Галунска БТ, Петкова-Валькова Д. Белок Тамма–Хорсфалла: личности, представленные эпонимом. *Нефрология* 2019;23(2):117–119. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119>

Paskalev DN, Galunska BT, Petkova-Valkova D. Tamm Horsfall protein: the men behind the eponym. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2019;23(2):117–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-117-119>

31. Coady A, Ramos AR, Olson J. Tamm-Horsfall protein protects the urinary tract against *Candida albicans*. *Infect Immun* 2018;86(12):e00451–18. doi: 10.1128/IAI.00451-18

32. Houamel D, Ducrot N, Lefebvre T et al. Hepcidin as a Major Component of Renal Antibacterial Defenses against Uropathogenic *Escherichia coli* JASN 2016;27(3):835–846. doi: 10.1681/asn.2014101035

33. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016;16:135–148. doi: 10.1038/nri.2015.17

34. Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):557–569. doi: 10.1038/nri3254

35. Bol KF, Schreiber G, Gerritsen WR et al. Dendritic Cell-Based Immunotherapy: State of the Art and Beyond. *Clin Cancer Res* 2016;22:1897–1906. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1399

36. Kathirvel S, Mani M, Gopi Krishnan GKG et al. Molecular characterization of *Enterococcus faecalis* isolates from urinary tract infection and interaction between *Enterococcus faecalis* encountered dendritic and natural killer cells. *Microb Pathog* 2020;140:103944. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103944

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич, д-р мед. наук
295006, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Тел.: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru.
ORCID: 0000-0002-5754-4418

Житова Виктория Андреевна
297501, Россия, Республика Крым, Симферопольский р-н, пгт Молодежное, ул. Вишневая, д. 3. Тел.: (978)835-00-18; e-mail: viki.jitowa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1772-6399

About the authors:

Prof. Evgeniy S. Krutikov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 295006, Russia, Crimea, Simferopol, blvd. Lenin, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievsky. Phone: (3652)554-911; e-mail: nephrostar@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5754-4418

Viktoriya A. Zhitova
Affiliations: 297501, Russia, Crimea, Simferopol district, Molodezhnoye, st. Vishnevaya 3. Phone: (978)835-00-18; e-mail: viki.jitowa@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1772-6399

Поступила в редакцию: 04.05.2020

Принята в печать: 22.07.2020

Article received: 04.05.2020

Accepted for publication: 22.07.2020