

Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей

И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², А.Н. Касьянова¹, Э.Б. Мумладзе¹, Е.Б. Мачнева¹, И.Н. Лупан³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой», Москва;

³ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Protective factors of the urinary bladder mucous membrane — the key to new approaches of urinary tract infection therapy

I.N. Zakharova¹, I.M. Osmanov², A.N. Kasyanova¹, E.B. Mumladze¹, E.B. Machneva¹, I.N. Lupan³

¹Russian medical Academy of continuing professional education of the Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow;

³South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

Мочевой пузырь является уникальным органом, который подвержен воздействию различных агрессивных факторов — от механического растяжения до воздействия токсинов, солей и микроорганизмов. Для защиты эпителия слизистой мочевого пузыря в процессе эволюции сформировался ряд протективных механизмов. Нарушение или отсутствие этих механизмов может привести к патологическим состояниям, в том числе к развитию инфекции мочевых путей. Изучение и глубокое понимание данных механизмов может способствовать появлению и совершенствованию новых перспективных методов профилактики и лечения инфекции мочевых путей. В представленной статье подробно освещены особенности строения слизистой оболочки мочевого пузыря и основные механизмы и факторы ее защиты от уропатогенов.

Ключевые слова: дети, инфекция мочевых путей, цистит, мочевой пузырь, уроплаканы, уротелий, микробиом, дефензины, кателицидины, пили, факторы вирулентности, фимбрии, *Escherichia coli*.

Для цитирования: Захарова И.Н., Османов И.М., Касьянова А.Н., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Лупан И.Н. Протективные факторы слизистой оболочки мочевого пузыря — ключ к новым подходам к терапии инфекции мочевых путей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(2): 16–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21

The bladder is a unique organ that is exposed to various aggressive factors — from mechanical stretching to exposure to toxins, salts and microorganisms. To protect the epithelium of the bladder mucosa, a number of protective mechanisms have evolved in the course of evolution. The violation or absence of these mechanisms can lead to pathological conditions, including the development of urinary tract infection. The study and deep understanding of these mechanisms can contribute to the emergence and improvement of new promising methods of prevention and treatment of urinary tract infections. The presented article details the features of the structure of the urinary bladder mucous membrane and the main mechanisms and factors of its protection against uropathogens.

Key words: children, urinary tract infection, cystitis, urinary bladder, uroplakins, urothelium, microbiome, defensins, catelicidins, pili, virulence factors, fimbria, *Escherichia coli*.

For citation: Zakharova I.N., Osmanov I.M., Kasyanova A.N., Mumladze E.B., Machneva E.B., Lupan I.N. Protective factors of the urinary bladder mucous membrane — the key to new approaches of urinary tract infection therapy. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(2): 16–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-16-21

В настоящее время возрос интерес исследователей и клиницистов к проблеме инфекции мочевых путей. Ранее существовавшая на протяжении многих лет **парадигма стерильности мочи здорового человека** в настоящее время опровергнута. Далеко не всегда появление бактерий в моче свидетельствует о развитии воспаления. Бессимптомная бактериурия представляет собой состояние, при котором в моче присутствуют бактерии, но воспалительный

ответ не выражен. Исследования последних лет доказали необходимость присутствия в моче здорового человека разнообразия микроорганизмов [1]. Этой проблеме посвящены как экспериментальные так и клинические исследования, направленные на изучение механизмов взаимодействия микроорганизмов и человеческого организма при инфекции мочевых путей. Особое внимание уделяется процессам, происходящим на поверхности слизистой оболочки

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., проф., гл. врач Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой

Касьянова Анна Николаевна — ординатор кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Мумладзе Этери Борисовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии

им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

Мачнева Елена Борисовна — к.м.н., асс. кафедры педиатрии им. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Лупан Ирина Николаевна — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Южно-Уральского государственного медицинского университета

454092 Челябинск, ул. Воровского, д. 64

мочевого пузыря. В течение последних лет ученые обратили внимание на состояние мукозального иммунитета, связанного со слизистой различных органов. При этом мочевой пузырь ранее был незаслуженно обделен вниманием [2]. Перспективным направлением в настоящее время является изучение неспецифических защитных механизмов от инфекционных и токсических воздействий слизистой оболочки мочевого пузыря, а также возможности влияния на эти механизмы. В эру формирования высокой антибиотикорезистентности данное направление современной науки представляется особенно важным.

Строение слизистой оболочки мочевого пузыря

У млекопитающих поверхность мочевого пузыря, обращенная в его просвет, выстилается эпителием, который в настоящее время принято называть уротелием, взамен устаревшего названия «переходный эпителий» [3]. Уротелий состоит из трех шести клеточных слоев (рис.1): базальный слой, один или несколько промежуточных слоев и поверхностный слой (из уникальных, обычно двуядерных клеток, которые называют фасеточными, или зонтичными). Под уротелием лежит подслизистая оболочка, содержащая кровеносную и лимфатическую сосудистую сеть.

Уротелиальные стволовые клетки расположены в базальном слое и способны дифференцироваться в другие клетки, входящие в уротелиальные слои мочевого пузыря [4, 5]. Группа американских исследователей во главе с K.Shin (2011) провела эксперимент по исследованию активности стволовых клеток слизистой мочевого пузыря на животных. Проведена трансуретральная инстилляция уропатогенного штамма *Escherichia coli* (UTI89) мышам-самцам. Обнаружено, что экспрессия маркера пролиферации клеток Ki67 в течение 24 ч от момента инфицирования штаммом UTI89 возрастала от почти нулевого уровня до 72% в эпителиальных и до 28% в стромальных клетках [4].

Основная функция мочевого пузыря — резервуарная (сбор и хранение мочи до ее эвакуации). Слизистая оболочка мочевого пузыря примечательна тем, что она представляет собой самый непроницаемый барьер в организме, защищая ткани от токсинов, накопленных в моче [2]. Уротелий является одним из самых «медленных» циклических эпителиев с оборотной скоростью около 200 дней. Такая «долговечность» функционально необходима, так как уротелий должен действовать как постоянный непроницаемый барьер для защиты внутренней среды организма от токсичных веществ мочи. Уротелий — один из наиболее эффективных барьеров организма, даже более эффективный, чем эпидермис [3]. Барьерная функция уротелия, а также его высокая гибкость во время наполнения мочевого пузыря и мочеиспускания, позволяющая достигать значительных изменений в площади поверхности уротелия, поддерживается благодаря плотным соединениям и уникальным

апикальным мембранам поверхностных зонтичных клеток, которые покрыты своеобразными мембранными структурами — «уротелиальными бляшками». Эти бляшки образованы четырьмя интегральными мембранными белками (рис. 2) — уроплакинами (UPIa, UPIb, UPII, UPIIIa). Показано, что генетическая абляция одного или более генов уроплакинов у мышей вызывает появление тяжелого пузырно-мочеточникового рефлюкса, гидронефроза и формирование почечной недостаточности [3].

Микробиом мочевого пузыря — один из факторов защиты от уропатогенов

Мнение о том, что в мочевом пузыре в норме микроорганизмы отсутствуют, в настоящее время рассматривается только с исторической точки зрения.

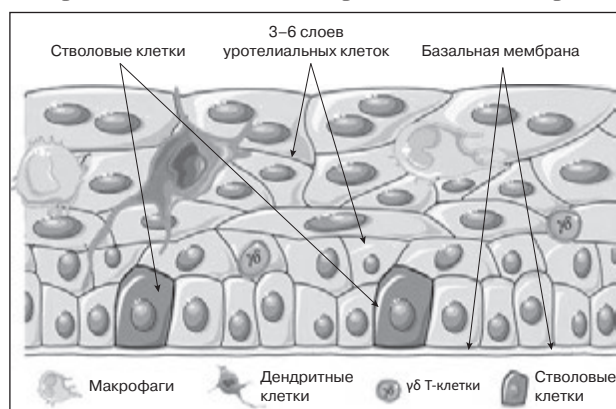


Рис. 1. Схематичное изображение эпителия мочевого пузыря (цит. по [2]).

Fig. 1. Scheme of the epithelium of the bladder [2].

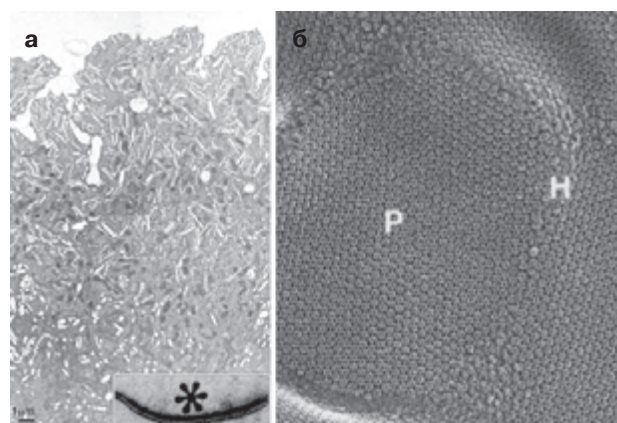


Рис. 2. Структура уротелиальных бляшек, состоящих из уроплакинов.

а — электронная микроскопия поверхности зонтичной клетки уротелия мыши; б — изображение апикальной поверхности мышинной зонтичной клетки, содержащей уротелиальные бляшки (P) с гексагональными массивами частиц 16 нм, связанными между собой сферическими шарнирными (H) областями (цит. по [3]).

Fig. 2. Structure of urothelial plaques consisting of uroplakins. a — Electron microscopy of the umbilical mouse umbel cell surface. b — An image of the apical surface of a mouse umbrella cell containing urothelial plaques (P) with 16 nm hexagonal arrays of particles bound together by spherical hinge (H) regions.

Данные последних лет свидетельствуют, что комменсальные бактерии населяют поверхность слизистой мочевого пузыря, так же, как и кожу, и желудочно-кишечный тракт [2]. Представляет большой интерес исследование группы американских ученых во главе с D. Fouts (2012), которые, используя секвенирование гена 16S рРНК (16S рДНК) и метапротеомику, описали микробиом мочи здоровых людей и пациентов с патологией спинного мозга [1]. Полученные результаты данного исследования позволили авторам сделать ряд выводов:

1. Моча, собранная с помощью рутинного метода (путем свободного мочеиспускания из средней порции у здоровых индивидов или с помощью катетеризации мочевого пузыря у пациентов со спинальной патологией) не является стерильной;
2. Микробиом мочи как здорового человека, так и человека с спинальной патологией, различается в зависимости от пола;
3. Микробиом мочи здоровых людей с бессимптомной бактериурией отличается от микробиома пациентов со спинальной патологией и бессимптомной бактериурией;
4. Состояние микробиома мочи пациентов со спинальной патологией зависит от продолжительности заболевания и наличия мочевого катетера.

Предполагаются следующие основные механизмы защитного действия представителей нормального микробиома мочи в отношении профилактики инфекции мочевых путей:

- конкуренция с уропатогенными штаммами за питательные вещества и участки для адгезии;
- продукция бактериоцинов;
- предотвращение образования биопленки [6, 7].

Неспецифические факторы защиты слизистой оболочки мочевого пузыря

Слизистая мочевого пузыря контактирует с внешней средой, вследствие чего существует риск постоянного воздействия на нее патогенных микроорганизмов. Большую опасность инфицирования представляет анатомическая близость устья уретры к желудочно-кишечному тракту, колонизированному большим количеством микроорганизмов ($>10^{14}$ микробов), а у женщин еще и к слизистой оболочке влагалища, в котором находится собственная микробиота. Несмотря на это, мочевой пузырь обычно остается неинфицированным патогенами, отчасти благодаря неспецифическим факторам защиты [2].

Сила микции представляет собой один из механизмов пассивной защиты мочевого тракта. Некоторые бактерии способны использовать силу тока мочи при мочеиспускании для усиления их адгезии к уротелию. Фимбрии 1-го типа уропатогенной *E. coli* способны «раскручиваться» из их типичной спиральной структуры под воздействием силы тока жидкости [2, 8].

Предполагается, что удлинение фимбрий необходимо для противодействия силам тока мочи, возникающим во время микции и, возможно, для увеличения продолжительности бактериальной адгезии. E. Miller и соавт. (2006) на механоматематической модели продемонстрировали, что расправление пилей (фимбрий) под действием силы тока мочи оптимизирует силу на белке адгезине, что способствует прилипанию адгезина к его рецептору [2, 8].

Еще одним механизмом неспецифической защиты слизистой оболочки мочевого пузыря, подобно кишке, является **слий муцина**, состоящий из гликозаминогликанов и препятствующий бактериальному доступу к поверхности уротелиальной клетки. В мочевом пузыре слой муцина относительно тонкий, например по сравнению с поверхностью эпителия кишечника, где присутствуют более высокие концентрации комменсальной микробиоты [2, 9]. В исследовании С.И. Жданова (2011) в условиях экспериментального цистита у крыс изучен защитный эффект внутреннего применения комплексного препарата гликозаминогликанов в отношении повреждающему действию уксусной кислоты. У животных, получавших препарат глюкозаминогликанов, действие повреждающего фактора на слизистую оболочку мочевого пузыря выражено в значительно меньшей степени по сравнению с контролем [10].

Еще одним важным фактором неспецифической защиты мочевого пузыря от уропатогенов является постоянная и индуцированная экспрессия **секреторного иммуноглобулина А** и антимикробных пептидов, таких как β -дефензины и кателицидин (также известный как LL-37, или CAMP у людей и CRAMP у мышей) [2, 11, 12]. Секреторный иммуноглобулин А продуцируется локально в тканях слизистой оболочки и нейтрализует патогены и токсины [13].

β -Дефензины экспрессируются во всех эпителиальных клетках организма человека [14] и являются катионными антимикробными пептидами, которые воздействуют на мембрану бактериальных клеток [15].

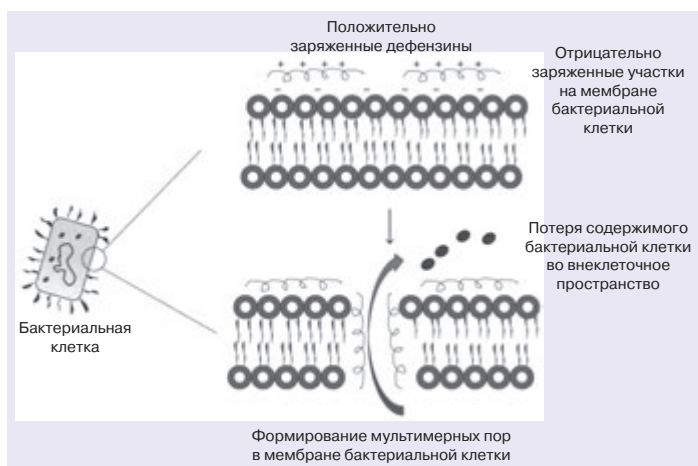


Рис. 3. Механизм антимикробного действия β -дефензинов человека (цит. по [17]).

Fig. 3. Mechanism of antimicrobial action of human β -defensins [17].

Положительно заряженные β -дефензины связываются с отрицательно заряженными участками на мембране бактериальных клеток. У грамотрицательных бактерий мишенью является липополисахарид, у грамположительных — тейхоиновая кислота. Кроме того, фосфолипиды мембран, присутствующие в структуре клеточной мембраны как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, также служат мишенью для β -дефензинов. Что касается эукариотической клеточной мембраны, то она богата фосфолипидами (содержат фосфатидилхолин), которые являются цвиттер-ионами по своей природе, поэтому не подвергаются действию β -дефензинов [16]. Предполагается, что дефензины при взаимодействии с анионными липидами мембраны бактериальных клеток приводят к образованию мультимерных пор и повышению проницаемости мембраны. В результате бактериальная клетка теряет жизненно важное содержимое и погибает [17]. Механизм антимикробного действия β -дефензинов схематично представлен на рис. 3.

Дефензины могут присутствовать в тканях постоянно (например, человеческий β -дефензин-1 и β -дефензин-5) или активироваться при инфекции (например, человеческий β -дефензин-2) [18, 19]. Мышьиные и человеческие β -дефензины обладают переменной антимикробной активностью против грамотрицательных и грамположительных бактерий и защищают мочевой пузырь от колонизации уропатогенами. В экспериментальном исследовании G. Morrison и соавт. (2002) неинфицированные мыши, дефицитные по β -дефензину-1, имели значительно больше грамположительных бактерий в моче по сравнению с мышами дикого типа [20].

Единственным антимикробным пептидом семейства **кателицидина**, обнаруженным у людей, является LL-37. Он экспрессируется в эпителиальных клетках, выстилающих дыхательный, желудочно-кишечный и урогенитальный тракты, а также полость рта [21]. Наиболее вероятный механизм действия этого пептида — образование трансмембранных пор в липидных биослоях микробной клеточной мембраны. Точный механизм действия кателицидинов неясен, но известно, что некоторые члены этого семейства перекрывают мембрану бактериальных клеток ковроподобным образом и растворяют ее подобно моющему средству путем образования мицелл (рис. 4) [17]. Подобно дефензинам, кателицидины образуются в уротелиальных клетках и проявляют антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям. Экспериментальные исследования показали, что мыши с дефицитом кателицидина более восприимчивы к заражению уропатогенными бактериями [22].

К неспецифическим факторам защиты эпителия мочевого пузыря относится также **белок Tamm-Horsfall** (THP), который механически блокирует прикреп-

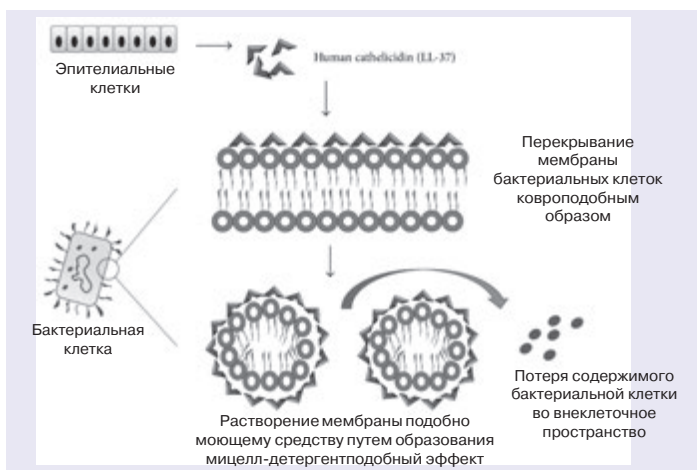


Рис. 4. Механизм антимикробного действия кателицидина человека (цит. по [17]).

Fig. 4. The mechanism of antimicrobial action of human tracheocin [17].

ление бактерий к уротелию [23]. В составе белка THP присутствует высокоманнозный участок, который обуславливает его способность связываться с фимбриями 1-го типа, тропными к маннозе. За счет этого белок THP ингибирует связывание фимбрий 1-го типа уропатогенной *E. coli* с уроплакинами (рис. 5).

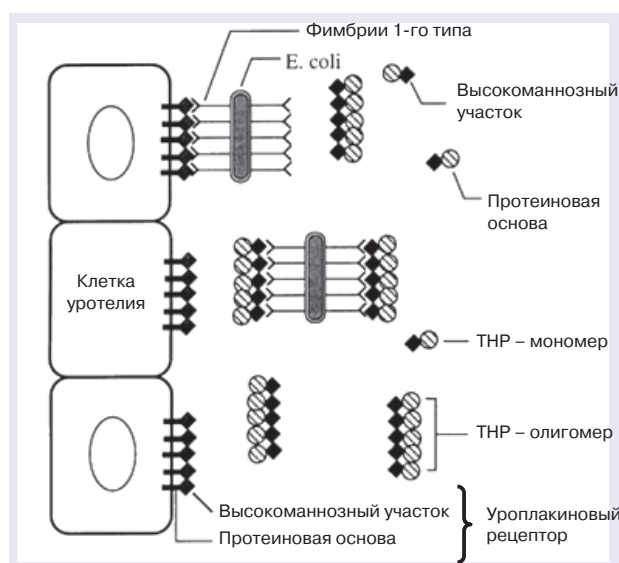


Рис. 5. Схематическое изображение механизма связывания белка THP через высокоманнозные участки с фимбриями 1-го типа уропатогенной *E. coli*.

Это связывание может эффективно блокировать связывание *E. coli* с уроплакиновыми рецепторами Ia и Ib. Таким образом, белок THP может действовать как растворимый аналог рецептора в моче и защищать уротелий от адгезии уропатогенной *E. coli* (цит. по [23]).

Fig. 5. Schematic depiction of the mechanism of binding of THP protein through high mannose areas with type 1 fimbria of uropathogenic *E. coli*.

This binding can effectively block the binding of *E. coli* to the uroplacin receptors Ia and Ib. Thus, the THP protein can act as a soluble receptor analog in the urine and protect urothelium from adhesion of uropathogenic *E. coli*. [23].

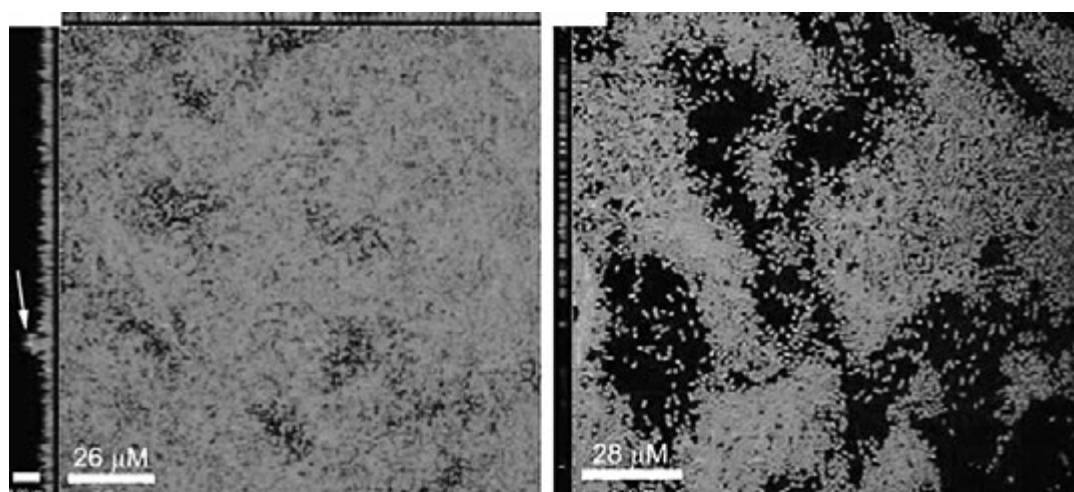


Рис. 6. Влияние маннозидов на рассеивание биопленки, измеренное с помощью конфокальной микроскопии биопленок штамма UTI89, выращенных в течение 24 ч (слева), затем инкубированных в течение дополнительных 16 ч в присутствии маннозидов (справа) (цит. по [27]).

Fig. 6. Effect of mannosides on biofilm dispersion, measured by confocal microscopy of UTI89 biofilms grown for 24 hours (left), then incubated for an additional 16 hours in the presence of mannosides (on the right) [27].

Посредством блокирования FimH-адгезина фимбрий белок TNP может препятствовать связыванию *E. coli* с поверхностными рецепторами уротелия. В эксперименте дефицитные по белку TNP мыши имели значительно более высокий уровень бактерий в моче и мочевом пузыре после инфицирования, а в некоторых случаях развившаяся у них инфекция даже приводила к летальному исходу [24].

Иммунные клетки слизистой мочевого пузыря

Как и большинство тканей организма человека, мочевой пузырь содержит резидентные иммунные клетки, готовые к встрече с микроорганизмами. Еще в начале 1980-х годов основные антиген-презентирующие клетки гистосовместимости класса II⁺ (клетки Штайнмана) были обнаружены в мочевом пузыре мышей, свиней и человека [2]. В настоящее время клетки CD11c⁺ и F480⁺ также обнаружены в мочевом пузыре мыши.

В дополнение к антигенпрезентирующим клеткам мочевой пузырь содержит резидентные αβ и γδ Т-клетки [25]. В ответ на развитие инфекции мочевых путей γδ Т-клетками экспрессируется интерлейкин-17. Однако он не имеет существенного значения в развитии адаптивных иммунных реакций на бактерии, что указывает на роль γδ Т-клеток во врожденной защите от инфекции в мочевом пузыре [2]. Связанные со слизистой оболочкой Т-клетки, обнаруженные в слизистой, играют важную роль в поддержании микробиоты и защите от инфекции в мочевом пузыре.

Современные перспективы лечения инфекции мочевых путей

Одним из перспективных методов терапии с использованием знаний о неспецифических факторах защиты уротелия от инфекций в будущем может стать генная терапия. В экспериментальной модели на крысах удалось индуцировать экспрессию β-дефензина-2 уротелием. Китайскими учеными была

проведена трансфекция гена человеческого β-дефензина-2 (hBD-2) в эпителиальные клетки мочевого пузыря человека и оценена его терапевтическая эффективность в модели инфекции мочевых путей у крыс после опосредованного липосомами переноса генов. В результате отмечено статистически значимое уменьшение количества уропатогенных бактерий в мочевом пузыре и снижение воспалительных показателей в течение первых 24 и 48 ч от момента инфицирования. Результаты данного исследования показывают, что индукция противомикробных молекул может быть стратегией уменьшения рецидивов инфекции мочевых путей [26].

Группа ученых из США представила экспериментальное исследование маннозидов в профилактике и лечении рецидивирующих инфекций мочевых путей. Они разработали низкомолекулярные соединения, называемые маннозидами, которые специфически ингибируют участок фимбрий 1-го типа FimH уропатогенной кишечной палочки, отвечающий за бактериальную колонизацию, инвазию и образование стойких внутриклеточных бактериальных сообществ в эпителии мочевого пузыря. Ученые оптимизировали эти соединения для перорального приема и продемонстрировали их эффективность при лечении хронических инфекций мочевых путей в доклинической мышинной модели, а также разрушение биопленок *E. coli* in vitro (рис.6). Эти соединения обладают терапевтической эффективностью при лечении инфекции мочевых путей после перорального введения in vivo [27].

Дальнейшее изучение этих подходов, а также разработка дополнительных методов иммуномодулирующей терапии необходимы для поиска альтернатив или эффективных дополнений к антибактериальному лечению.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S., Pohl H., Knoblach S., Suh M.J., Huang S.T., Ljungberg I., Sprague B.M., Lucas S.K., Torralba M., Nelson K.E., Groah S.L. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012; 10: 174. DOI: 10.1186/1479-5876-10-174
2. Ingersoll M.A., Albert M.L. From infection to immunotherapy: host immune responses to bacteria at the bladder mucosa. *Mucosal Immunol* 2013; 6(6): 1041–1053. DOI: 10.1038/mi.2013.72
3. Wu X.R., Kong X.P., Pellicer A., Kreibich G., Sun T.T. Uroplakins in urothelial biology, function, and disease. *Kidney Int* 2009; 75(11): 1153–1165. DOI: 10.1038/ki.2009.73
4. Shin K., Lee J., Guo N., Kim J., Lim A., Qu L., Mysorekar I.U., Beachy P.A. Hedgehog/Wnt feedback supports regenerative proliferation of epithelial stem cells in bladder. *Nature* 2011; 472(7341): 110–114. DOI: 10.1038/nature09851
5. Hicks R.M. The mammalian urinary bladder: an accommodating organ. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1975; 50: 215–246.
6. Захарова И.Н., Османов И.М., Мумладзе Э.Б., Мачнева Е.Б., Тамбиева Е.В., Бекмурзаева Г.Б. Бессимптомная бактериурия: смена общепринятого взгляда. Медицинский совет 2017; 19: 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2917-19-162-167. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Mumladze E.B., Machneva E.B., Tambieva E.V., Bekmurzaeva G.B. Asymptomatic bacteriuria: a change in the conventional view. *Meditsinskij sovet* 2017; 19: 162–167. DOI: 10.21518/2079-701X-2917-19-162-167. (in Russ)]
7. Darouiche R.O., Hull R.A. Bacterial interference for prevention of urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1400–1407. DOI: 10.1093/cid/cis639
8. Miller E., Garcia T., Hultgren S., Oberhauser A.F. The Mechanical Properties of *E. coli* Type 1 Pili Measured by Atomic Force Microscopy Techniques. *Biophys J* 2006; 91(10): 3848–3856. DOI: 10.1529/biophysj.106.088989
9. N'Dow J., Jordan N., Robson C.N., Neal D.E., Pearson J.P. The bladder does not appear to have a dynamic secreted continuous mucous gel layer. *J Urol* 2005; 173: 2025–2031.
10. Жданов С.И., Соболев В.Е. Защитные свойства гликозаминогликанов к повреждающему действию уксусной кислоты при экспериментальном цистите. Вестник аграрной науки 2011; 33(6): 92–94. [Zhdanov S.I., Sobolev V.E. Protective properties of glycosaminoglycans to the damaging effect of acetic acid in experimental cystitis. *Vestnik agrarnoj nauki* 2011; 33(6): 92–94. (in Russ)]
11. Nielsen K.L., Dynesen P., Larsen P., Jakobsen L., Andersen P.S., Frimodt-Møller N. 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
12. Svanborg-Eden C., Svennerholm A.M. Secretory immunoglobulin A and G antibodies prevent adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun* 1978; 22: 790–797.
13. Macpherson A.J., McCoy K.D., Johansen F.E., Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008; 1: 11–22. DOI: 10.1038/mi.2007.6
14. Dale B.A., Krisanaprakornkit S. Defensin antimicrobial peptides in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(6): 321–327.
15. Kagan B.L., Ganz T., Lehrer R.I. Defensins: a family of antimicrobial and cytotoxic peptides. *Toxicology* 1994; 87(1–3): 131–149.
16. Weinberg A., Krisanaprakornkit S., Dale B.A. Epithelial antimicrobial peptides: review and significance for oral applications. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(4): 399–414.
17. Hans M., Madaan Hans V. Epithelial Antimicrobial Peptides: Guardian of the Oral Cavity. *Int J Pept* 2014; 2014: 370297. DOI: 10.1155/2014/370297
18. Hiratsuka T., Nakazato M., Ihi T., Minematsu T., Chino N., Nakanishi T., Shimizu A., Kangawa K., Matsukura S. Structural analysis of human beta-defensin-1 and its significance in urinary tract infection. *Nephron* 2000; 85(1): 34–40.
19. Spencer J.D., Hains D.S., Porter E., Bevins C.L., Di Rosario J., Becknell B., Wang H., Schwaderer A.L. Human alpha defensin 5 expression in the human kidney and urinary tract. *PLoS One* 2012; 7(2): e31712. DOI: 10.1371/journal.pone.0031712
20. Morrison G., Kilanowski F., Davidson D., Dorin J. Characterization of the mouse beta defensin 1, Defb1, mutant mouse model. *Infect Immun* 2002; 70: 3053–3060.
21. Dale B.A., Kimball J.R., Krisanaprakornkit S., Roberts F., Robinovitch M., O'Neal R., Valore E.V., Ganz T., Anderson G.M., Weinberg A. Localized antimicrobial peptide expression in human gingiva. *J Periodont Res* 2001; 36(5): 285–294.
22. Chromek M., Slamová Z., Bergman P., Kovács L., Podracká L., Ehrén I., Hökfelt T., Gudmundsson G.H. et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006; 12(6): 636–641. DOI: 10.1038/nm1407
23. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T., Hasty D.L., Wu X.R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001; 276(13): 9924–9930.
24. Bates J.M., Raffi H.M., Prasad K., Mascarenhas R., Laszik Z., Maeda N., Hultgren S.J., Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65(3): 791–797.
25. Christmas T.J. Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *Br J Urol* 1994; 73(5): 508–515.
26. Zhao J., Wang Z., Chen X., Wang J., Li J. Effects of intravesical liposome-mediated human beta-defensin-2 gene transfection in a mouse urinary tract infection model. *Microbiol Immunol* 2011; 55(4): 217–223. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2011.00315.x
27. Cusumano C.K., Pinkner J.S., Han Z., Greene S.E., Ford B.A., Crowley J.R., Henderson J.P., Janetka J.W., Hultgren S.J. Treatment and prevention of urinary tract infection with orally active FimH inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(109): 109ra115. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003021

Поступила 25.01.18

Received on 2018.01.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.