

УДК 615.322+547.963.61.001.6

М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин

КОФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ: МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА ЧЕЛОВЕКА

ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

В обзоре суммированы данные об антипатогенном кофункционировании мукозального иммунитета (МИ) и трех путей системы комплемента человека (СКЧ) на этапах активации, усиления и терминации ответа. Учтены рецепторные участники СКЧ и МИ, паттерн-распознающие молекулярные факторы, включая лектиновые. Отмечены случаи использования вирусными и микробными патогенами компонентов и реакций СКЧ и МИ в стратегиях инвазии и выживания в организме. Обозначены перспективы стратегического развития и разработки взаимоотношений МИ и СКЧ для повышения антипатогенного статуса человека.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, система комплемента, муцины, лектины, патогены, вирусы, бактерии, грибы

COFUNCTIONING OF PROTECTIVE SYSTEMS: MUCOSAL IMMUNITY AND HUMAN COMPLEMENT SYSTEM

M.V. Lakhtin, V.M. Lakhtin, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin

G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Results on cofunctioning innate mucosal immunity (MI) and human complement system (HCS) pathways at steps of HCS initiation, amplification and termination were summarized. Receptor participants and pattern recognizing molecules (oligomeric lectins, multifunctional-site mucins and glycoproteins) of HCS and MI are taking into consideration. The ways of antipathogen cofunctioning MI and HCS are shown. The cases of viral, bacterial and fungal pathogens which use components, agent ingredients and reactions of HCS and MI in pathogen strategies of invasion and survival in organism are represented. Prospects of cofunctioning MI and HCS, strategic directions of MI and HCS combinative using in development of medical aspects, constructing drugs and compositions of medical biotechnology significance are suggested and argued.

Key words: mucosal immunity, complement system, mucins, lectins, pathogens, viruses, bacteria, fungi

В последнее время мукозальный иммунитет (МИ) все больше привлекает внимание исследователей в связи с открывающимися новыми возможностями его использования в терапии, профилактической медицине и вакцинологии. При этом особую роль в поддержании здоровья человека играют биотопные микробиоценозы [1]. Непосредственно участвуя в формировании и функционировании слизистых поверхностей – антиинфекционных барьеров в организме человека – они регулируют антипатогенный потенциал организма. Ответ на действие патогена в микробиоте мукозального барьера является усиленным и мультисистемным (надежным), включает врожденные и адаптивные мукозальные иммунные реакции, экспрессию генов защиты в клетках мукозы на фоне общего изменения экспрессии генов микробиотой, изменение состава микробиоценоза, изменение генетического профиля человека, изменение статуса защитных систем *in vivo*. В результате ответа достигается запрограммированное переключение МИ из режима гомеостаза в статус защиты [21].

Ранние клеточные защитные механизмы МИ предусматривают вовлечение в узнавание и борьбу с патогенами паттерн-распознающих молекул (ПРМ), в том числе маннансвязывающих лектин (МСЛ), системой комплемента человека (СКЧ), системных компонентов паттерн-распознающих рецепторов (ППР) врожденного иммунитета – TLR (Toll-подобных рецепторов), NOD-связывающих рецепторов (NOD – Nucleotide binding oligomerization

domain), RIG-регуляторных рецепторов (RIG – retinoic acid-inducible gene), CLR (рецепторных Ca²⁺-зависимых лектинов С-типа). При этом PAMPs (pathogen-associated molecular pattern molecules) распознаются посредством ПРМ, в том числе в составе эпителиальных клеток мукозального слоя.

Взаимоотношения МИ и СКЧ (защитной системой врожденного иммунитета с максимально развитой инфраструктурой взаимоотношений с другими защитными системами) в процессе ответа организма на состояние микробиоценоза и присутствие патогена остаются недостаточно исследованными. Целью работы было суммировать результаты исследований о кофункционировании МИ и СКЧ.

СКЧ играет координирующую защитную роль во врожденном иммунитете организма. Установлено, что помимо традиционных компонентов СКЧ (от 10 до 35 по разным оценкам авторов) [12], в организме функционируют не менее 120 участников взаимоотношений СКЧ с другими защитными системами, реализующими свои функции, в том числе в слизистых полостях организма [3]. Будучи эволюционно древней высокоразвитой защитной системой, СКЧ включает много компонентов и участников со свойствами лектинов, распознающих углеводы и гликоконъюгаты (ГК) [1, 3]. В самостоятельный выделен лектиновый путь СК (ЛСК), инициируемый маннансвязывающим лектином (рис. 1). Новые возможности рассмотрения распознающих функций компонентов и участников СКЧ (МСЛ, фактора Н,

рецепторов СКЧ, других) позволяет установить новые перспективные для медицины свойства СКЧ в целом и ЛСК в частности.

Одним из новых значимых факторов МИ является влияние систем пробиотических лектинов – полезных для организма лектинов пробиотиков и ряда фитолектинов (в том числе пищевых). Важную роль играют пробиотические лектины пробиотического компартмента биотопов слизистых полостей [5]. Это связано с тем, что кофункционирующие системы пробиотических лектинов способны регулировать антиинфекционную резистентность микробиоценозов организма, наряду

с сантитогенным действием СКЧ [2]. Пробиотические фитолектины (в том числе системные формы таких лектинов, как противоопухолевой стимулятор пробиотической микрофлоры фитогемагглютинин из семян фасоли (ФГА) и распознающий сиаломуцины агглютинин из зародышей пшеницы (WGA)), способные распознавать и связывать гликаны муцинового типа с экспонированными остатками N-ацетил-D-галактозамина (GalNAc-) или N-ацетил-D-нейраминовой кислоты (NeuNAc-, Neu5NAc-), кофункционируют с СКЧ на уровне взаимодействия компонента C4 с ГК в условиях возникновения патологических состояний в организме [4].

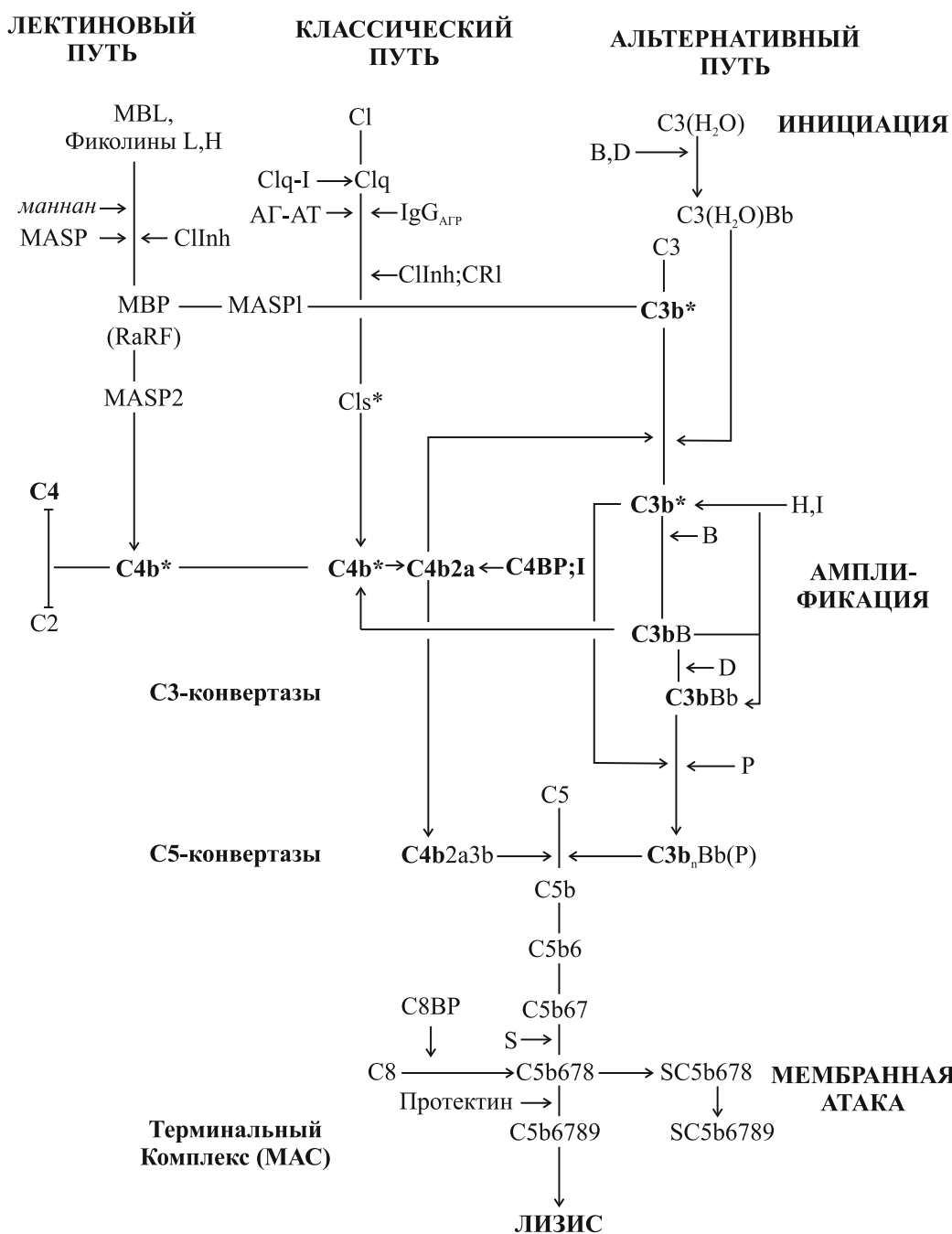


Рис. 1. Общая схема участия растворимых компонентов СКЧ в цитолизе по лектиновому, классическому и альтернативному путям. Компоненты обозначены в соответствии с принятыми в международной практике сокращениями: **Агр** – агрегированные; **АГ** – антигены.

МИ взаимодействует с СКЧ во многих точках и реакциях принципиальной схемы функционирования ЛСК, альтернативного пути СК (АСК) и классического пути СК (КСК) (рис. 1), включающих различающиеся этапы инициации активации, протеолитически-зависимую каскадную амплификацию сигналов и общие для всех путей терминальные этапы формирования цитолитического мембраноатакующего комплекса (МАК).

Кофункционирование МИ и СКЧ на этапе инициации/активации СКЧ. Для ранних распознающих этапов СКЧ характерно наличие множественных способов (не менее трех основных типов) сбора сигналов окружения для последующей активации СКЧ (независимость трех путей инициации) (рис. 1). Это сходно с функционированием нейросети, когда многочисленные сигналы извне сортируются, принимаются и интегрируются системой, усиливаются и затем приводятся к общему «знаменателю» – формированию единого/универсального ответа, в том числе на изменения МИ.

Кофункционирование МИ и СКЧ на этапе амплификации ответа. С помощью С3-дефицитных и С5а-рецепторы-дефицитных мышей показано, что АСК и СКЧ скоординированно защищают мукозу организма от инфекции (на примере инфекции *Streptococcus suis* – возбудителя менингита у человека) [44].

Кофункционирование МИ и СКЧ на этапе терминации ответа. Исследована роль С5а-рецепторов в терминации ответа СКЧ. С помощью С5а-рецепторы-дефицитных мышей продемонстрирована важность терминального пути для защиты мукозы от стрептококковой инфекции [44]. Взаимоотношения СКЧ и МИ с патогенами на терминальных этапах СКЧ являются ключевыми. Так, компонент С5 СКЧ и IgA, одновременно связываясь с секретированным мультисайтовым регуляторным суперантигеном подобным белком-23 кД (SSL7) стафилококков *S. aureus*, обеспечивают полную функциональную активность SSL7 за счет ингибирования СКЧ-обусловленного гемолиза), а также ингибирования бактерицидной активности IgA [32]. При этом мутагенез С5-связывающего участка в SSL7 устраняет все ингибирующие патоген активности, а мутация IgA-связывающего участка имеет лишь частичный эффект [32]. При этом С5 связывается в С-концевом бета-*grasp*-домене гликопротеина SSL7 (ингибитора продукции С5а и бактериолиза, предотвращающего образование МАК без влияния на сигнальные функции С5а) примерно в 70 ангстремах от места отщепления С5а (остается доступным для связывания IgA ОВ-домен) [29]. С5 кофункционирует с Т-лимфоцитами против мукозального кандидиоза [8].

Кофункционирование МИ и АСК

Кишечный мукозальный барьер функционирует против дисбиозов при воспалительных заболеваниях толстого и тонкого кишечника (в том числе при болезни Крона и язвенном колите). Инфекционные нарушения кишечного мукозального барьера (эпителиального и надклеточного слизевого/муко-

зального слоев) могут спровоцировать различные формы энтероколитов. Широко распространены защитные механизмы МИ, предполагающие участие паттерн-распознающих рецепторов (ПРР, в том числе из состава СКЧ) и антимикробных пептидов (АМП) [7]. В случае С3-дефицитных мышей характерно беспрепятственное развитие индуцированных декстрансульфатом колитов на фоне нарушений контактной системы (системы «Плазменный калликреин – кинины», состоящей из коагуляционных факторов XII и XI, плазменного калликреина и высокомолекулярного кининогена [33]. У мышей, генетически дефицитных по С5, развитие индуцированного декстрансульфатом энтероколита усугубляется [13]. При этом в слизистой в условиях колита наблюдается усиление проявления ранних диагностических событий на уровне синтеза мРНК С3 (в сочетании с синтезом мРНК ИЛ17) [47]. Рецептор анафилотоксина С3а вместе с рецептором С5а СКЧ активно участвуют в развитии ответа на индуцированный декстрансульфатом энтероколит [51]. При индуцированном декстрансульфатом энтероколите наблюдаются ингибирование АСК посредством комплекса CR2 – фактор Н, снижение воспаления и повреждения слизистой толстой кишки, причем С3-конвертаза КСК обеспечивает дополнительный защитный вклад в МИ в условиях повреждения мукозы в результате инфекции [14].

Фактор Н (регулятор СКЧ; бифункциональный лектин, распознающий сиалоГК и связывающий гепарин) защищает мукоидную, богатую муцинами среду от АСК-атаки, а также ингибирует ЛПС-активацию АСК в генитальном тракте [42].

МИ с помощью активации АСК предотвращает герпес-вирусную инфекцию генитальной мукозы [34].

В ряде случаев ответа МИ на инфекцию вовлекается Лектин-ГК-распознавание, не совпадающее с действием МСЛ – инициатором ЛСК (рис. 1). Так, зарегистрировано участие универсальных маннан-распознающих/связывающих рецепторов (в том числе рецепторов белка fimH – криптового маннансвязывающего лектина фимбрий типа 1 у *E. coli*) на М-клетках мукозального барьера [36], используются связывающиеся с М-клетками фукоза-связывающие лектины типа *Ulex europeus agglutinin* (UEA-1) [26].

Вовлечение IgA через АСК в кофункционирование с МИ отмечено многими авторами. Взаимодействие муцинового агглютинина 340 кД и мукозы ингибировалось в результате отложения на клетках мукозы С3 и фактора В сыворотки, причем хелаторы катионов металлов были неэффективны, а также не регистрировалось взаимодействие МСЛ с маннаном поверхности *C. albicans* [40]. Агглютинин 340 кД реализует антипатогенное действие в составе мультикомплексов за счет связывания не только IgA, но также лектинами С типа SP-D и SP-A [40].

При совместном культивировании пробиотических бифидобактерий и эпителиальных клеток человека HT29 кишечного мукозального барьера клетки мукозы продуцируют повышенные уровни С3а. При этом бифидобактерии up-регулируют участвующие в развитии воспаления мукозы гены С3 и хемокина,

взаимодействующего с хемокиновым рецептором CCR7) [43]. Бифидобактерии модифицируют 12 из 84 участвующих в воспалении генов. Результаты указывают на то, что бифидобактерии *B. breve* IPLA20004 могут способствовать рекрутированию ответственных за врожденный иммунитет клеток в мукозу [43].

В ряде случаев наблюдается СЗ-позитивная для вируса регуляция ВИЧ-инфицирования клеток организма [11].

Кофункционалирование МИ и ЛСК

Помимо участия IgA в функционировании МИ, лектиновые компоненты СКЧ также вовлекаются в мультифакторную регуляцию МИ, в том числе в рамках функционирования ЛСК. Значимость ЛСК для медицины многопланова. Она обуславливается, например, тем, что низкое содержание МСЛ может быть ассоциировано с высоким риском тканевой инфекции на фоне диабета II типа, аутоиммунных и сердечно-сосудистых болезней [19].

Дефициты МСЛ часто обнаруживаются у людей [22]. При этом МСЛ функционирует как модификатор уже инициированной болезни. Следует подчеркнуть, что СКЧ, в целом, может рассматриваться как лектиновая система, причем изучение такой лектиновой системы позволит выявить новые стороны функционирования СКЧ [22].

Функционирование ЛСК остается наименее изученным среди главных трех путей СКЧ (рис. 1). В основе ЛСК лежат ранние события лектинового распознавания, когда варианты комплексов МСЛ с микробными ГК активируют СКЧ (рис. 1). Таким образом, ЛСК является важным путем реализации МИ.

МСЛ (МСЛ1 и МСЛ2) относятся к функциональному семейству лектиновых паттерн-распознающих молекул (ПРМ), участвующих в инициации СКЧ [38]. Полиморфизм МСЛ2 связан с разнообразием функций в организме, в том числе тропизмом к мукозе [48]. МСЛ кофункционалирует со многими компонентами СКЧ, включая С1-ингибитор, являющийся регулятором противосвертывающей системы. МСЛ является ранней дежурной сигнальной молекулой ЛСК. Наряду с С1q (ранней молекулой инициации КСК), МСЛ вовлекается в процессинг многих патологий врожденного иммунитета, выявляется в составе иммунного мультисайтового комплекса «Природные IgM – Ишемический антиген». МСЛ и С1q реагируют незамедлительно через иммунный комплекс в процессе ишемического/реперфузионного повреждения кишечного мукозального барьера [30].

Муциновый агглютинин 340 кД является одним из связывающих МИ, ЛСК и АСК звеньев [16, 31, 41]. Он активирует в мукозальном эпителии ЛСК, в результате чего образуются ковалентные комплексы С4 с агглютинином в виде депозита в мукозе [16, 31].

Кофункционалирование МИ и КСК

АТ-независимый путь активации СКЧ с участием изоформ С4В и С4А

Муциновый агглютинин 340 кД реализует антипатогенное действие в составе множественных

(системных) мультикомплексов, в том числе за счет связывания с МСЛ-подобным мультиглобулярным белком С1q, распознающим бактериальные патогены и инициирующим КСК [40].

Активирование КСК может идти и в условиях ковалентного связывания фрагментами изоформ С4А и С4В IgG и ЛПС, соответственно [4]. При этом выявление визуальных паттернов изоформ и субизоформ компонента С4 СКЧ имеет диагностическое и прогностическое значение при инфекционных болезнях, сопровождающихся нарушениями МИ.

Кофункционалирование МИ с рецепторными системами СКЧ

Регуляторы СКЧ CR1 (CD35), MCP (CD46), DAF (CD55) и MIRL (CD59) дают диагностические картины экспрессии на лейкоцитах (лимфоцитах и нейтрофилах) и служат универсальными маркерами при детекции вирусной (экспрессия CD35, CD55 и CD59 на лимфоцитах) или бактериальной (экспрессия CD35 и CD55 на нейтрофилах и лимфоцитах) инфекции [37]. Указанные маркеры помогают в рекрутировании лимфоцитов иммунитета в мукозу, а также способствуют координации действий лимфоцитов с другими защитными системами организма, включая СКЧ.

Особую роль играют рецепторы CD46. Среди рецепторных CD-регуляторов СКЧ CD46 является ключевым сенсором иммунной активации и жизненным модулятором адаптивного иммунитета [52]. CD46-обусловленная трансдукция D-аденовирусной вакцины улучшает мукозальную (доставка мукозально через интраназальный эпителий CD46-трансгенных мышей) вакцинную эффективность [10]. В то же время показано, что рецепторы CD46 могут использоваться уропатогенными *E. coli* в собственных стратегиях [50].

Активация провируса и блокада CD59 инициируют СКЧ-обусловленный АТ-зависимый лизис инфицированных латентным вирусом ВИЧ-1 клеток АСН-2 [28]. При этом рекомбинантный белковый ингибитор rILy4 регуляторного рецептора CD59 усиливает СКЧ-индуцированный лизис вируса ВИЧ-1 [18].

Вагинальная слизистая и СКЧ. Цервикальная мукоза менее выражена и отличается микробиоценозом по сравнению с кишечной. Интересно отметить, что несмотря на структурные различия, мукоза ротовой и вагинальной полостей была сходно восприимчива к инфекции [8]. В цервикальной мукозе могут быть обнаружены растворимые (сброшенные с клеточной поверхности) высокогликозилированные CD-регуляторы СКЧ; важная роль в защите транспорта спермы) формы DAF и CD59 (но не MCP, CR1, CD46) [20]. Блокирование интегринов ингибирует инфекцию ВИЧ-1 цервикальных иммунных клеток мукозы человека свободными и СКЧ-опсонизированными вирионами [49].

Слизистая кишечника и СКЧ. Кишечный мукозальный барьер отличается от других максимально выраженным мукозальным слоем. Он функционирует против дисбиозов, препятствует возникновению и развитию энтероколитов. При этом в защиту вовлекаются

также ПРР (в том числе из состава компонентов СКЧ) и антимикробных пептидов (АМП) [7].

Гликом МИ

МИ предполагает участие муцинов в организации мукозы и ее функционирования. Все белковые участники МИ и СКЧ – гликопротеины муцинового или смешанного типов, причем у белков муцинового типа часто содержание Ser/Thr-гликанов O-гликозидсвязанных превосходит таковое Asn-гликанов N-гликозидсвязанных сывороточного типа. Источниками муцинов являются не только слизистые полости, но и такие вязкие биологические жидкости как слюна, сперма, конденсированные продукты «отхаркивания». O-гликаны мукозы характеризуются присутствием преимущественных длинных (не коротких) площадок/кластеров гликанов в случайной конформации, отходящих от полипептидных цепей, что дает возможность муцинам конденсироваться и образовывать пористые биогели, имитирующие слизистую. Такие высокогликозилированные муцины и муциновые гели (более 50 % углеводов) и составляют главную поверхностную основу – арену контактных молекулярно-клеточных событий узнавания и взаимодействия участников МИ.

Примерами высокогликозилированных муцинов и муцинподобных рецепторов являются слюнной агглютинин 340 кД и CD-регуляторы СКЧ (CD35, CD46, CD55 и CD59). Для высокогликозилированных регуляторов СКЧ, являющихся ПРМ, характерны широка набора распознаваемых паттернов и высокий потенциал разнообразия ответов на внешние инфосигналы/коды.

В кофункционировании МИ и СКЧ важную роль выполняют высокогликозилированные муцины с выраженными гликанами муцинового типа. Они характеризуются большим потенциалом быть распознанными сигнальными паттерн-распознающими молекулами (ПРМ), к которым относятся универсальные регулирующие СКЧ рецепторы CD-класса.

Среди биотопных форм мукозы цервикальная слизистая относительно слабо выражена, а кишечная, наоборот, выражена максимально.

Высокогликозилированный муцин 340 кД слюны характеризуется тем, что именно его углеводная часть активна во взаимодействиях с СКЧ и МИ, причем действие муцина ингибируется другими элементами гликома – фукозидами, антигеном *Lewis b*, фукозиды-распознающим лектином – *Anguilla anguilla* agglutinin (AAA). Такого рода мультисайтовые регуляторные муцины противостоят развитию опухолевого процесса.

Гликом патогенов (вирусов, бактерий, грибов), взаимодействующих с МИ, имеет важное значение, поскольку во многом определяет распознавание взаимодействующими ПРМ и ПРР. Ключевыми элементами паттернов патогенов являются структуры ГК, отражающие гликом патогенов. Такими структурами являются:

– ЛПС грамотрицательных бактерий (сальмонеллы, кишечная палочка: маннансодержащие O-серотипа ЛПС при узнавании посредством МСЛ,

R-серотипа коровые ЛПС – при распознавании посредством Ra-реактивного фактора);

- кандиды: бета- и альфа-маннаны и глюканы;
- вирусы: гликопротеины оболочки ВИЧ и герпес-вирусов, в том числе с терминальными остатками сиаловых кислот – ацетилованных и диацетилованных.

Следует отметить, что в результате углубленных исследований выявляются близкие к уникальным структуры гликома патогенов, что имеет важное значение как для диагностики патогенов, так и для разработки новых средств их регулирования.

Биологические богатые муцинами жидкости – важные факторы МИ (слюна, сперма, бронхиальный и трахеальный мукоидные сгустки)

В мукозе обнаруживаются растворимые (сброшенные с клеточной поверхности) высокогликозилированные регуляторы СКЧ (такие как DAF и CD59), играющие важную роль в защите муциновых составов слизистых [20]. Это указывает на условность противопоставления рецепторных и растворимых компоненты МИ, противопоставления мукозы муцины-богатых биологическим жидкостям.

После повреждения слизистой МСЛ и другие белки СКЧ проникают в слизистую полость ЖКТ. Высокогликозилированный муциновый агглютинин 340 кД с биологически активной углеводной частью во взаимодействиях с СКЧ противостоит любому изменению мукозы. Агглютинин агрегирует бактерии, вирусы и грибы; активирует в мукозальном эпителии ЛСК, образует ковалентные комплексы с С4 [16, 31], ингибирует индуцированную *C. albicans* активацию АСК [41].

Антипатогенный потенциал СКЧ в сочетании с МИ

Против вирусов. Блокирование интегрин ингибирует инфекцию ВИЧ-1 цервикальных иммунных клеток мукозы человека свободными и СКЧ-опсонизированными вирионами [49]. МИ предотвращает генитальную герпес-вирусную инфекцию, в том числе путем активирования АСК [34]. За счет кросс-токинга между СКЧ и ВИЧ, имеет место СЗ-позитивная для вируса регуляция ВИЧ-инфицирования клеток организма (проявления NeuroAIDS и ВИЧ-ассоциированной нефропатии) [11].

Против грибов. Комплекс слюнного скавенджера со свойствами агглютинаина микробов (340 кД; антипатогенное действие в комплексах с С1q, SP-A, SP-D (лектина семейства С-типа), IgA) связывает МСЛ и регулируют ЛСК. Он лимитирует индуцированную *C. albicans* активацию АСК [41].

Адгезия кандидат разных видов на буккальные клетки мукозы ингибировалась в результате отложения на клетках мукозы СЗ и фактора В сыворотки. Причем хелаторы катионов металлов были неэффективны, а также не регистрировалось взаимодействие МСЛ с маннаном поверхности *C. albicans* [40].

СЗ-пептид с адгезивным мотивом RGD ингибирует связывание трансактивирующего белка Tat ВИЧ-1 с кандидами (*C. albicans*, но не *C. tropicalis*), которое

могло бы вызвать индуцирование гиф и усиление фагоцитоза *in vitro* [17].

C5 и T-лимфоциты участвуют в защите от диссеминированного мукозального кандидиоза у восприимчивых к кандидам млекопитающих (мукоза ротовой и вагинальной полостей у C5-дефицитных животных была сходно восприимчива к инфекции) [8].

Против бактерий. С помощью C3-дефицитных и C5a-рецепторы-дефицитных мышей показано, что АСК и СКЧ в целом защищают мукозу организма от бактериальной инфекции (на примере инфекции *Streptococcus suis* – возбудителя менингита у человека) [44].

Белок fimH (криповый маннансвязывающий лектина) фимбрий типа 1 у *E. coli* распознается соответствующими рецепторами на М-клетках мукозального барьера, что играет роль для борьбы с кишечными энтероколитами. При этом патогенные расщепляющие слизистую ферменты (протеиназы, сульфатазы и сиалидазы) являются дополнительными мишенями для терапии [36].

Защитный мукозальный IgA-ответ при болезнях ЖКТ в некоторых случаях неожиданно может мешать СКЧ выполнению антиинфекционных функций. Так, в случае патогена *Helicobacter pylori* МИ освобождал бактерии от супервайзинга со стороны СКЧ [9]. В свою очередь, возможный дефицит секреторного IgA при аллергических повреждениях эпителиального мукозального барьера ослаблял антипатогенный МИ.

М-клетки открытых полостей ЖКТ выполняют важную регуляторную и координирующую антипатогенный МИ функцию. Более того, М-клетки, экспрессирующие C5a-рецептор, являются важными мишенями для доставки мукозальных белок-ГК-вакцин (как в случае OmpH-альфа-1-конъюгированного антигена *Y. enterocolitica*) [23]. Взаимоотношения между М-клетками МИ, фукоза-связывающими фитолектинами и лигандами C5a-рецепторов СКЧ результируются в варианты комбинированного антипатогенного ответа [26].

C5 СКЧ в сочетании с IgA, связываясь с суперантиген-подобным белком 23 кД *S. aureus*, предотвращают образование C5b-9 (прерывают терминальную фазу работы СКЧ) и значительно снижают бактерицидную активность IgA [29]. В таких случаях альтернативным может быть использование антипатогенного потенциала системных сочетаний пробиотических лектинов лактобацилл и бифидобактерий [4, 5, 6].

Пробиотические бактерии против патогенов

В биотопах организма человека функционируют устойчивые к инфекции молекулярно-клеточные компартменты (в том числе на основе пробиотических бактерий человека, синтезирующих пробиотические лектиновые системы (лактобациллярные и бифидобактериальные), имитирующие пробиотики) с разнообразным антипатогенным потенциалом [4, 5, 6].

Стратегии инвазии в мукозу и выживания в ней патогенов, использующих СКЧ

Имеют место механизмы синергистического выживания вирусных и микробных патогенов. Так,

трансактивирующий белок Tat ВИЧ-1 связывается с патогеном – *C. albicans* (но не *C. tropicalis*), что приводит к индуцированию развития гиф и усиливающегося фагоцитозу *in vitro* [17]. При этом, инструментом разобщения вирусно-кандидной стратегии инвазии и выживания служат C3-пептиды с усиленными коллаген-подобными адгезивными свойствами.

СКЧ может быть использоваться микробными и вирусными патогенами в условиях наследственной или адаптивной СКЧ-дисрегуляции на клеточных поверхностях, включая эпителиальные [45]. При этом патогены часто выбирают для своих стратегий инвазии терминальные пути СКЧ. Так, компонент C5 СКЧ и IgA (участник МИ), одновременно связываясь с секретированным/сброшенным с клеточной поверхности суперантиген-подобным белком 23 кД (SSL7) патогенных стафилококков (*S. aureus*), обеспечивают новую функциональную активность SSL7 за счет ингибирования СКЧ-обусловленного гемолиза (предотвращения образования МАК C5b-9) и инактивации бактерицидной активности IgA. Мутация C5-связывающего участка в SSL7 устраняет эффекты, а мутация IgA-связывающего участка SSL7 имеет лишь частичное действие [29, 32].

Стратегии патогенов используют возможности переключения между защитными системами. В процессе инфекции слизистой мочевого тракта возможно стратегическое переключение «TLR (неудача патогена) – СКЧ (успех патогена)». Например, рецепторы СКЧ (CD46) могли быть использованы уропатогенными *E. coli* для инвазии и выживания в организме [50].

Известны случаи поддерживающей роли СКЧ в ВИЧ-патогенезе. Так, C3-фрагменты откладываются на поверхности ВИЧ без значительного МАК-обусловленного вайролиза. При этом C3-опсонизированные вирионы воспринимаются клетками хозяина с СКЧ-рецепторами как «свои» [46].

Неонатальный МИ

Особую роль МИ играет у новорожденных. Неонатальный МИ – одно из проявлений врожденного иммунитета [35]. Новорожденные более чувствительны к инфекции, снижена способность рекрутировать хемотаксически иннатные и адаптивные лейкоциты [35]. У плода СК в определенный период (38–42 недели беременности) находится в состоянии развития (за исключением С7 и D; в крови обнаруживаются компоненты СКЧ в количествах 10–80 % от уровней таковых у взрослых), отсутствуют детектируемые уровни регулирующего СКЧ C4b-связывающего белка [35]. Более того, у новорожденных могут наблюдаться наследственные дефициты компонентов СКЧ, выражающиеся в дефиците врожденного МИ [39].

Кросс-токинг, другие ключевые точки расширенного скоординированного взаимодействия с участием МИ и СКЧ

Коммуникации типа кросс-токинга (cross-talking) между антимикробными пептидами (АМП) и СКЧ (активируется в слизистых полостях) кофункционаруют в слизистой [25].

В связи с проблемой дисбиоза мукозального барьера, а также при колитах разрабатываются различные схемы использования ПРР СКЧ и АМП [7]. Антидисбиотические эффекты проявляют пробиотические лектины, кофункционирующие с ГК [4, 5, 6].

Муциновый агглютинин 340 кД реализует антипатогенное действие в комплексах, сочетающих ключевые компоненты МИ (IgA), КСК (C1q) и АСК (регуляция агглютинина со стороны С3-опсонизированных клеток мукозы) [40, 41].

Перспективы изучения роли СКЧ в МИ для медицины

Наряду с изучением ПРМ и ПРР (проявляющих свойства лектинов, распознающих ГК-содержащие паттерны мишеней), перспективы связаны с исследованием участия паттерн-распознающих молекулярных и рецепторных комплексов (ПРМ – ПРР) в процессах надмолекулярного узнавания и в активации ЛСК при формировании ответа МИ [12]. В связи с этим, в первую очередь, остаются востребованными исследования межсистемных мультикомпонентных защищающих организм коммуникаций типа кросс-токинга [25].

Особую роль играют работы, скоординированные между медицинскими биотехнологами и специалистами по синтетической химии. Так, предложен новый состав пилюль, включающий поперечно-сшитый декстран, покрытый акриловым сополимером, защищающий CR2-*Crry* (ингибитор СК) от разрушения в желудочно-кишечном тракте [15]. Еще одним примером может служить успешная разработка в рамках функционирования АСК С3-пептидов, содержащих адгезивный мотив RGD, перспективная для направленного ингибирования обусловленного кандидами ВИЧ-инфицирования [17].

Остается важной разработка комплексной (в том числе альтернативной) терапии пациентов с дефицитами компонентов СКЧ. Так, при дефиците С5 в большей степени используется антиинфекционный потенциал Т-лимфоцитов против системных инфекций таких как диссеминированный мукозальный кандидиаз [8]. В случае дефицитов С3 и С5а-рецепторов можно ожидать, что устранение таких дефицитов защитит мукозу организма от инфекции (как в случае инфекции *Streptococcus suis* – возбудителя менингита у человека) [44].

Растет интерес к новым системам «Лектины – ГК». Так, рассмотрение участия маннан-распознающих рецепторов (в том числе белка *fimH* фимбрий типа 1 у *E. coli*, а также его лектиновых антагонистов на М-клетках мукозального барьера) для разработки новых биотехнологических эффекторных реакционных путей для использования в терапии, например, кишечных энтероколитов.

Одним из перспективных направлений является разработка новых путей адаптации вакцин в организме. В связи с этим остается высоким интерес к М-клеткам, экспрессирующим С5а-рецепторы, являющимся важными для доставки мукозальных вакцин (как в случае доставки ОmpH-альфа-

1-конъюгированного антигена *Y. enterocolitica*) [23]. Могут быть использованы специфичные к М-клетками фукоза-связывающие лектины (например, *Ulex europeus agglutinin* [UEA-1]), в дополнение к использованию СКЧ-зависимых лигандов (например, С5а-рецепторов) [26].

Перспективен мониторинг субизотипов компонента С4 СКЧ, что, с одной стороны, повышает диагностическую чувствительность визуального метода анализа состояния МИ при инфекционных (в том числе с нарушениями мукозы назальной полости) и аутоиммунных болезнях на уровне дискретных наборов комплексов С4В – Муциновые ГК с варьирующей выраженностью (возможно ранжирование интенсивностей комплексов в образцах) [4, 27].

Перспективно использование биологических активных мультивалентных полимерных ГК, взаимодействующих с пробиотическими системами лектинов [4, 5, 6].

Пробиотические лектины рассматриваются как: а) распознающие ГК, способные к доставке к определенным мишеням; б) кофункционирующие с АТ на клеточных и других межфазовых поверхностях; в) определяющие процессы в пористых биогелях (относительно низкомолекулярные лектины со свойствами детергентов, с повышенной проницаемостью в мукозальные [муциновые, мукоидные] гели).

Перспективно использование функционально значимых фрагментов белков патогенов как новых антипатогенных средств. Так, высокоаффинный ингибитор rILYd4 (114 аминокислот четвертого домена бактериального токсина – интермедиллина) регулятора CD59 усиливает СКЧ-обусловленный вайролиз вируса ВИЧ-1 [18]. Этот ингибитор рассматривается в качестве нового терапевтического агента против ВИЧ-1 и СПИДа в целом.

Мутагенез С5-связывающего участка в мультисайтовом регуляторном белке SSL7 патогенных *S. aureus* устраняет способность патогена к инвазии в организм [29, 32]. Таким образом, модифицированные молекулы ключевого вирулентного фактора патогена могли бы служить вспомогательным терапевтическим средством, разрушающим стратегию инвазии и выживания стафилококков.

Перспективна дальнейшая характеристика гликома микробиоценозов мукозы, выявление уникальных структур гликома патогенов для повышения надежности ранней фенотипической и постгеномной диагностики патогенов, а также с целью разработки новых способов стабилизации мукозы и ее защиты от патогенов.

С выяснением механизмов использования рецепторов СКЧ патогенами для инвазии мукозы и выживания в ней открываются новые перспективы борьбы с патогенами, используя альтернативные антипатогенные средства и их сочетания, в том числе пробиотические лектины и ГК. В частности, расщепляющие слизистую гидролазы – потенциальные факторы вирулентности (протеиназы, сульфатазы и сиалидазы) рассматриваются как перспективные мишени для терапии [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные выше данные указывают на разнообразии механизмов кофункционирования врожденных МИ и других систем защиты в организме, среди которых центральное место в интерактоме играет СКЧ. В свою очередь, пробиотические лектиновые системы мукозы и их партнеры по узнаванию (ГК) в направленном развитии позитивных эффектов в организме, открывают новые возможности в кооперировании защитных систем организма, что перспективно для профилактики и терапии инфекционных болезней.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В. Микробиоценозы и здоровье человека. – М.: Династия, 2015. – 548 с.

Aleshkin VA, Afanasiev SS, Karaulov AV (2015). Microbiocenoses and human health [Mikrobiotsenozi i zdorovye tcheloveka], 548.

2. Лахтин М.В., Афанасьев С.С., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Караулов А.В., Алешкин А.В., Несвижский Ю.В., Байракова А.Л., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А. Влияние лектинов пробиотических бактерий на условно-патогенный и пробиотический компартменты микробиоценоза биотопа человека // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 51–58.

Lakhtin MV, Afanasiev SS, Lakhtin VM, Aleshkin VA, Karaulov AV, Aleshkin AV, Nesvizhsky YV, Bayrakova AL, Afanasiev MS, Voropayeva EA (2014) Influence of the probiotic bacterial lectins on potentially pathogenic and probiotic compartments of the human biotope microbiocenosis [Vlijanie lektinov probioticheskikh bakterij na uslovno-patogennyj i probioticheskij kompartmenty mikrobiocenoza biotopa cheloveka], *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*, 9 (2), 51-58.

3. Лахтин М.В., Караулов А.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Несвижский Ю.В., Афанасьев М.С., Воропаева Е.А., Алешкин А.В. Лектин-гликоконъюгатные системы в организме человека // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 27–36.

Lakhtin MV, Karaulov AV, Lakhtin VM, Aleshkin VA, Afanasiev SS, Nesvizhsky YV, Afanasiev MS, Voropayeva MA, Aleshkin A V (2012) Lectin-glycoconjugate systems in human organism [Lektin-glikokonjugatnie sistemy v organisme tcheloveka]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* (1), 27-36.

4. Лахтин М.В., Козлов Л.В., Лахтин В.М., Дьяков В.Л. Выявление дефицитов изотипов C4A и C4B компонентов комплемента человека изоэлектрофокусированием и по различию в химической реакционной способности активированных форм // Биоорганическая химия. – 2007. – Т. 33. – С. 464–469.

Lakhtin MV, Kozlov LV, Lakhtin VM, Djakov VL (2007). Revealing deficits of isotypes of C4A and C4B components of human complement by isoelectric focusing and on differences in chemical reactivity of activated forms [Viyavlenie defitsitov isotipov C4A i C4B komponentov komplementa tcheloveka isoelektrofokusirovaniyem i

po razlitchiyu v himicheskoj reaktivnoy sposobnosti aktivirovannykh form]. *Bioorganicheskaya khimiya* (33), 464-469.

5. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Мукозальный иммунитет против патогенов и опухолей с участием системы «Лектины пробиотиков – Гликополимеры» // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – № 3. – С. 62–69.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Aleshkin VA (2015). Mucosal immunity involving system “Lectins of probiotics – Glycopolymers” against pathogens and tumors [Mukozalniy immunitet protiv patogenov i opuholey s utchastiyem sistemy “Lektiny probiotikov – Glikopolimery”]. *Bulleten' VSNC SO RAMN*, 3, 62-69.

6. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Корсун В.Ф., Афанасьев М.С. Лектины: в растворах и сорбированные, активные и латентные, системные и сетевые, флуоресцентные и хемилуминесцентные, в регуляции сборок и деградации, синергистические и синбиотические // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 64–68.

Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasyev SS, Alyoshkin VA, Korsun VF, Afanasiev MD (2014). Lectins: Soluble and immobilized, active and latent, system and worknet, fluorescent and chemiluminescent, synergistic and synbiotic, regulating assemblies and degradation [Lectiny: v rastvorakh i sorbirovannye, aktivnie i latentnie, sistemnie i setevie, fluorestsentnie i khemiluminestcentnie, v regulyatsii sborok i degradatsii, sinergisticheskie i sinbioticheskie]. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*, 16 (3), 64-68.

7. Antoni L, Nuding S, Wehkamp J, Stange EF (2014). Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, 20, 1165-1179.

8. Ashman RB, Papadimitriou JM, Fulurija A, Drysdale KE, Farah CS, Naidoo O, Gotjamanos T (2003). Role of complement C5 and T lymphocytes in pathogenesis of disseminated and mucosal candidiasis in susceptible DBA/2 mice. *Microb. Pathol.*, 34, 103-113.

9. Brandtzaeg P (2010). Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*, 26, 554-563.

10. Camacho ZT, Turner MA, Barry MA, Weaver EA (2014). CD46-mediated transduction of a species D adenovirus vaccine improves mucosal vaccine efficacy. *Hum. Gene Ther.*, 25, 364-374.

11. Datta PK, Rappaport J (2006). HIV and complement: hijacking an immune defense. *Biomed Pharmacother.*, 60, 561-568.

12. Degn SE, Thiel S (2013). Humoral pattern recognition and the complement system. *Scand. J. Immunol.*, 78 (2), 181-93.

13. Deguchi Y, Andoh A, Inatomi O, Araki Y, Hata K, Tsujikawa T, Kitoh K, Fujiyama Y (2005). Development of dextran sulfate sodium-induced colitis is aggravated in mice genetically deficient for complement C5. *Int. J. Mol. Med.*, 16, 605-608.

14. Elvington M, Schepp-Berglind J, Tomlinson S (2015). Regulation of the alternative pathway of complement modulates injury and immunity in a chronic model of dextran sulphate sodium-induced colitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 179, 500-508.

15. Elvington M, Blichmann P, Qiao F, Scheiber M, Wadsworth C, Luzinov I, Lucero J, Vertegel A, Tomlinson S (2014). A novel protocol allowing oral delivery of a protein complement inhibitor that subsequently targets to inflamed colon mucosa and ameliorates murine colitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 177, 500-508.
16. Gunput ST, Ligtenberg AJ, Terlouw B, Brouwer M, Veerman EC, Wouters D (2015). Complement activation by salivary agglutinin is secretor status dependent. *Biol. Chem.*, 396, 35-43.
17. Gruber A, Lell CP, Speth C, Stoiber H, Lass-Flörl C, Sonneborn A, Ernst JF, Dierich MP, Würzner R (2001). HIV type 1 Tat binds to *Candida albicans*, inducing hyphae but augmenting phagocytosis in vitro. *Immunology*, 104 (4), 455-461.
18. Hu W, Yu Q, Hu N, Byrd D, Amet T, Shikuma C, Shiramizu B, Halperin JA, Qin X (2010). A high-affinity inhibitor of human CD59 enhances complement-mediated virolysis of HIV-1: implications for treatment of HIV-1/AIDS. *J. Immunol.*, 184, 359-368.
19. Ibernón M, Moreso F, Serón D (2014). Innate immunity in renal transplantation: the role of mannose-binding lectin. *Transplant. Rev. (Orlando)*, 28, 21-25.
20. Jensen TS, Bjørge L, Wollen AL, Ulstein M (1995). Identification of the complement regulatory proteins CD46, CD55, and CD59 in human fallopian tube, endometrium, and cervical mucosa and secretion. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 34, 1-9.
21. Kaiser P, Hardt WD (2011). *Salmonella typhimurium* diarrhea: switching the mucosal epithelium from homeostasis to defense. *Curr. Opin. Immunol.*, 23, 456-463.
22. Keizer MP, Wouters D, Schlapbach LJ, Kuijpers TW (2014). Restoration of MBL-deficiency: redefining the safety, efficacy and viability of MBL-substitution therapy. *Mol. Immunol.*, 61, 174-184.
23. Kim SH, Jung DI, Yang IY, Kim J, Lee KY, Nochi T, Kiyono H, Jang YS (2011). M cells expressing the complement C5a receptor are efficient targets for mucosal vaccine delivery. *Eur. J. Immunol.*, 41, 3219-3229.
24. Khan MA, Nicolls MR, Surguladze B, Saadoun I (2014). Complement components as potential therapeutic targets for asthma treatment. *Respir. Med.*, 108, 543-549.
25. Kopp ZA, Jain U, Van Limbergen J, Stadnyk AW (2015). Do antimicrobial peptides and complement collaborate in the intestinal mucosa? *Front Immunol.*, 6, 17.
26. Kweon MN (2014). Recent progress in mucosal immunology and vaccine development. *Exp. Mol. Med.*, 46, e86.
27. Lakhtin M, Lakhtin V, Afanasiev S, Aleshkin V, Afanasiev M, Karaulov A (2014). Human complement components C4b and C4a subisotypes patterns: resistant visible biomarkers of the system infectious and rheumatologic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73 (2), 821.
28. Lan J, Yang K, Byrd D, Hu N, Amet T, Shepherd N, Desai M, Gao J, Gupta S, Sun Y, Yu Q (2014). Provirus activation plus CD59 blockage triggers antibody-dependent complement-mediated lysis of latently HIV-1-infected cells. *J. Immunol.*, 193, 3577-3589.
29. Laursen NS, Gordon N, Hermans S, Lorenz N, Jackson N, Wines B, Spillner E, Christensen JB, Jensen M, Fredslund F, Bjerre M, Sottrup-Jensen L, Fraser JD, Andersen GR (2010). Structural basis for inhibition of complement C5 by the SSL7 protein from *Staphylococcus aureus*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 3681-3686.
30. Lee H, Green DJ, Lai L, Hou YJ, Jensenius JC, Liu D, Cheong C, Park CG, Zhang M (2010). Early complement factors in the local tissue immunocomplex generated during intestinal ischemia/reperfusion injury. *Mol. Immunol.*, 47, 972-981.
31. Leito JT, Ligtenberg AJ, van Houdt M, van den Berg TK, Wouters D (2011). The bacteria binding glycoprotein salivary agglutinin (SAG/gp340) activates complement via the lectin pathway. *Mol. Immunol.*, 49, 185-190.
32. Lorenz N, Clow F, Radcliff FJ, Fraser JD (2013). Full functional activity of SSL7 requires binding of both complement C5 and IgA. *Immunol. Cell. Biol.*, 91, 469-476.
33. Lu F, Fernandes SM, Davis AE 3rd (2010). The role of the complement and contact systems in the dextran sulfate sodium-induced colitis model: the effect of C1 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 298, G878-G883.
34. MasCasullo V, Fam E, Keller MJ, Herold BC (2005). Role of mucosal immunity in preventing genital herpes infection. *Viral Immunol.*, 18, 595-606.
35. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB (2012). Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*, 217, 176-186.
36. Merga Y, Campbell BJ, Rhodes JM (2014). Mucosal barrier, bacteria and inflammatory bowel disease: possibilities for therapy. *Dig. Dis.*, 32, 475-483.
37. Nuutila J, Jalava-Karvinen P, Hohenthal U, Kotilainen P, Pelliniemi TT, Nikoskelainen J, Lilius EM (2013). Use of complement regulators, CD35, CD46, CD55, and CD59, on leukocytes as markers for diagnosis of viral and bacterial infections. *Hum. Immunol.*, 74, 522-530.
38. Osthoff M, Trendelenburg M (2013). Impact of mannose-binding lectin deficiency on radiocontrast-induced renal dysfunction. *Biomed. Res. Int.*, 962695.
39. Pettengill MA, van Haren SD, Levy O (2014). Soluble mediators regulating immunity in early life. *Front. Immunol.*, 5, 457.
40. Ray TL, Digre KB, Payne CD (1984). Adherence of *Candida* species to human epidermal corneocytes and buccal mucosal cells: correlation with cutaneous pathogenicity. *J. Invest. Dermatol.*, 83, 37-41.
41. Reichhardt MP, Loimaranta V, Thiel S, Finne J, Meri S, Jarva H (2012). The salivary scavenger and agglutinin binds MBL and regulates the lectin pathway of complement in solution and on surfaces. *Front. Immunol.*, 3, 205.
42. Sakaue T, Takeuchi K, Maeda T, Yamamoto Y, Nishi K, Ohkubo I (2010). Factor H in porcine seminal plasma protects sperm against complement attack in genital tracts. *J. Biol. Chem.*, 285, 2184-2192.
43. Sánchez B, González-Rodríguez I, Arboleya S, López P, Suárez A, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M (2015). The Effects of *Bifidobacterium breve* on Immune Mediators and Proteome of HT29 Cells Monolayers. *BioMed Research International*, 479140.

44. Seitz M, Beineke A, Singpiel A, Willenborg J, Dutow P, Goethe R, Valentin-Weigand P, Klos A, Baums CG (2014). Role of capsule and suilysin in mucosal infection of complement-deficient mice with *Streptococcus suis*. *Infect. Immun.*, 82, 2460-2471.
45. Stoermer KA, Morrison TE (2011). Complement and viral pathogenesis. *Virology*, 411, 362-373.
46. Stoiber H, Kacani L, Speth C, Würzner R, Dierich MP (2001). The supportive role of complement in HIV pathogenesis. *Immunol. Rev.*, 180, 168-176.
47. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, Fujiyama Y, Andoh A (2010). The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 160, 386-393.
48. Swale A, Miyajima F, Kolamunnage-Dona R, Roberts P, Little M, Beeching NJ, Beadsworth MB, Liloglou T, Pirmohamed M (2014). Serum Mannose-binding lectin concentration, but not genotype, is associated with *Clostridium difficile* infection recurrence: A prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.*, 59, 1429-1436.
49. Tjomsland V, Ellegård R, Kjölhede P, Wodlin NB, Hinkula J, Lifson JD, Larsson M (2013). Blocking of integrins inhibits HIV-1 infection of human cervical mucosa immune cells with free and complement-opsonized virions. *Eur. J. Immunol.*, 43, 2361-2372.
50. Weichhart T, Haidinger M, Hörl WH, Säemann MD (2008). Current concepts of molecular defense mechanisms operative during urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, 38 (2), 29-38.
51. Wende E, Laudeley R, Bleich A, Bleich E, Wetzel RA, Glage S, Klos A. The complement anaphylatoxin C3a receptor (C3aR) contributes to the inflammatory response in dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *PLoS One*, 8 (4):e62257.
52. Yamamoto H, Fara AF, Dasgupta P, Kemper C (2013). CD46: the 'multitasker' of complement proteins. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 45, 2808-2820.

Сведения об авторах
Information about the authors

Лактин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел.: 8 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel.: +7 (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лактин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Lakhtin Vladimir Mikhaylovich – Doctor of Biological Sciences, Chief Research Officer of Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Станислав Степанович – Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Afanasiev Stanislav Stepanovich – Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Doctor of Medical Science, Deputy Director of Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

Алешкин Владимир Андрианович – Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор биологических наук, заместитель директора ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Aleshkin Vladimir Andrianovich – Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Doctor of Biological Sciences, Director of Gabrichevsky Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology