

# Противовоспалительный фактор слизистых – секретоглобин SCGB1A1

Н.К.Малая, Н.Н.Каладзе, К.Д.Малый

ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского": 295006, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, 5 / 7

## Резюме

Секретоглобин SCGB1A1 – белок, синтезируемый секреторными клетками эпителия воздухоносных путей (клубными клетками, или клетками Клара), а также другими эпителиальными клетками дыхательного и урогенитального тракта. Семейство секретоглобинов участвует в обеспечении гомеостаза при окислительном повреждении, воспалении, аутоиммунных процессах и канцерогенезе. Первый член семейства – секретоглобин SCGB1A1 – многофункциональный белок с выраженными противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами. В дополнение к его противовоспалительной функции он также проявляет антихемотактические, противоаллергические, противоопухолевые свойства, а также оказывает ростстимулирующий эффект на преимплантационный эмбрион. Генетический полиморфизм гена SCGB1A1 связан с частотой развития ряда воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Эти свойства предполагают возможность его использования для диагностики и лечения воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний.

**Ключевые слова:** секретоглобин SCGB1A1, слизистые оболочки, регуляция иммунитета, генетический полиморфизм.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496

# Mucosal anti-inflammatory factor secretoglobin SCGB1A1

N.K.Malaya, N.N.Kaladze, K.D.Malyy

S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University: 5 / 7, Lenina av., Simferopol', 295006, Crimea Republic, Russia

## Summary

Secretoglobin SCGB1A1 is a protein produced by airway epithelium secretory cells (club cells or Clara cells) and other epithelial cells of the respiratory and urogenital tracts. Secretoglobin family 1A member 1 (SCGB1A1) refers to as secretoglobin superfamily and participates in maintaining homeostasis under the oxidative stress, inflammation, autoimmune diseases and carcinogenesis. It is a multifunctional protein with anti-inflammatory and immunomodulatory properties. It also has antichemotactic, anti-allergic, antineoplastic, and growth-stimulatory embryonic activities. SCGB1A1 gene polymorphism appears to be associated with several inflammatory and autoimmune diseases. These properties could be useful for diagnosis and treatment of inflammatory, autoimmune and allergic diseases.

**Key words:** secretoglobin SCGB1A1, mucous membranes, immunity regulation, gene polymorphism.

Слизистые оболочки, представляя собой область контакта и активного взаимодействия организма с окружающей средой, не имеют защитной оболочки в виде ороговевающего эпителия, что обуславливает их высокую чувствительность как к внешним воздействиям, так и к тонким изменениям регуляции со стороны организма. При этом слизистые должны быть готовы обеспечивать функции гомеостаза и защиты в виде быстрой возможности развития воспалительной защитной реакции.

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является секретоглобин SCGB1A1 (утероглобин) – белок, синтезирующийся в значительном количестве клетками слизистой воздухоносных путей, в основном т. н. секреторными, или "клубными" (*club*) клетками (клетки Клара). Кроме того, он экспрессируется клетками слизистых эндометрия и урогенитального тракта [1, 2].

Это небольшой (молекулярная масса – 16 000 D) глобулярный белок, обладающий выраженными противовоспалительными свойствами [1]. Несмотря на достаточно большое количество информации о структурных особенностях секретоглобина, его функция до конца неясна.

Впервые утероглобин был выделен из матки кролика на стадии имплантации зародыша [3, 4]. В дальнейшем обнаружилось, что утероглобин относится к большому семейству белков – секретоглобинов, участвующих в обеспечении гомеостаза при развитии воспалительного процесса. Кроме противовоспалительного эффекта, белки этой группы обладают способностью регуляции хемотаксиса, проявляют выраженные противоаллергические, противоопухолевые свойства, с их помощью также активируется пролиферативная активность в прединвазивном периоде эмбрионального развития. Экспрессия утероглобина осуществляется клетками всех слизистых, контактирующих с внешней средой, чем и объясняется его присутствие в крови, моче и других биологических жидкостях организма [1, 5]. Количественные вариации синтеза утероглобина, обусловленные, среди прочего, и генетическим полиморфизмом самого гена утероглобина, ассоциируется с частотой развития ряда воспалительных и аутоиммунных процессов. В исследовании нокаутированных по гену утероглобина мышей показано, что при его отсутствии развиваются воспалительные, аутоиммунные поражения и опухолевый процесс.

Предполагается возможность использования утероглобина и регуляторов его синтеза в качестве ле-

карственных препаратов при аутоиммунных и аллергических заболеваниях.

### История исследования

В 1967–68 гг. из матки кролика на ранних сроках беременности был выделен белок бластокинин, охарактеризованный как стероид-индуцированный, низкомолекулярный, секреторный, гидрофильный, оказывающий влияние на рост преимплантационного эмбриона [3, 4]; позже этот белок получил название утероглобин. Затем растворимые белки с подобными свойствами были выделены из разнообразных биологических источников. Названия белкам присваивались исходя либо из источника выделения, либо из его характеристик. Так, в частности, появилось название *Clara cell 10-kD protein* (CC10) – белок, экспрессируемый клетками Клара воздухоносных путей, с электрофоретической подвижностью, соответствующей молекулярной массе 10 кДа [1, 6], затем было установлено, что молекулярная масса утероглобина ближе к 16 кДа, и появилось название CC16 [7]. После того, как выяснилось (2000), что UG, CC10, CC16 и т. п. наименования принадлежат одному и тому же белку, было рекомендовано использовать официальное название – утероглобин. Было признано, что утероглобин – член нового и все увеличивающегося суперсемейства белков, названных секретоглобинами [1, 8]. В настоящее время именно этот термин, с дальнейшим уточнением – секретоглобин SCGB1A1 (секретоглобин, 1-й член семейства A1 – *secretoglobin, family A, member 1*) – используется в литературе чаще всего [9, 10]. К этому семейству также относятся достаточно много сходных по структуре белков, зачастую также имеющих несколько исторических имен – липофилин А (простатеиноподобный липофилин А) – SCGB1D1; липофилин В (простатеиноподобный липофилин В) – SCGB1D2; маммаглобин А – SCGB2A2, маммаглобин В (лакриглобин, липофилин С) – SCGB2A1, а также ряд других собственно секретоглобинов – SCGB1C1, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A1, SCGB3A2, гены которых имеют сходную структуру, и многие из которых расположены в том же кластере 11-й хромосомы, что и ген SCGB1A1 [11–13].

### Особенности строения

По данным рентгеноструктурного анализа и ядерного магнитного резонанса установлено, что у молекулы секретоглобина – четвертичная структура, представляющая собой гомодимерный белок с 2 идентичными 70-аминокислотными субъединицами, ориентированными антипараллельно и стабилизированными 2 дисульфидными мостиками [1, 14, 15]. Синтезируется в виде предшественника, содержащего 91 аминокислоту, с последующим отщеплением сигнального пептида из 21 аминокислоты [16]. Субъединицы ассоциированы с помощью дисульфидных связей, внутри димерной конструкции формируется центральная гидрофобная полость [15, 17]. В ней проис-

ходит взаимодействие белка с небольшими гидрофобными молекулами, такими как прогестерон, полихлорированные бифенилы или ретинол. Кроме большой гидрофобной полости, димер формирует малые гидрофобные полости, которые, как предполагается, могут иметь функциональное значение, также участвуя в связывании гидрофобных лигандов, например простагландинов D2 и F2a [1, 14, 17]. Ряд структурных особенностей секретоглобина, например, сходство конформации с доменом коллицина А, формирующим мембранную пору, предполагает наличие и других, пока неизвестных функций [18].

По сравнению с мономерной формой при наличии димерной структуры молекулы секретоглобина повышается ее стабильность, устойчивость к протеазам, изменениям температуры и pH [19, 20].

### Ген SCGB1A1

Ген секретоглобина SCGB1A1 длиной 18 104 нуклеотида, расположен в 11-й хромосоме (11q12.2), в области, которая раньше ассоциировалась с повышенной вероятностью развития атопии [1, 10]. Ген содержит 3 коротких экзона, разделенных 2 интронами [21]. Промоторная область содержит несколько сайтов регуляции транскрипции, часть из которых взаимодействует с рецепторами стероидов [22, 23]. Значительное стимулирующее влияние на экспрессию оказывает прогестерон, сам являющийся лигандом для секретоглобина, что предполагает возможный механизм регуляции по типу обратной связи. Высокий уровень экспрессии гена наблюдается в течение всего периода беременности, коррелируя с уровнем прогестерона, а перед родами синтез секретоглобина резко снижается [24]. На синтез секретоглобина оказывают влияние также эстрогены и пролактин [25, 26], связывающийся с альтернативными промоторными регуляторными сайтами. Эстрогеновый рецептор прямо взаимодействует с проксимальным сайтом регуляции ERE / Sp01, в то время как стимулирующий эффект пролактина, после взаимодействующего с мембранным рецептором внутри клетки опосредуется другим прогестерон-зависимым фактором транскрипции – RUSH / SMARCA3, который взаимодействует с проксимальным сайтом регуляции. В целом результат регуляторного воздействия зависит как от наличия регуляторных факторов, так и от соотношения между ними, времени и длительности воздействия [1, 2], что дает новые возможности для поиска регулирующих влияний на функцию слизистых и развитие воспалительного процесса.

В регуляторный участок гена секретоглобина входит также 1-й экзон, который транскрибируется, но не транслируется, вырезаясь в ходе сплайсинга промРНК, и входит в состав т. н. *downstream promoter element* – промоторного участка регуляции экспрессии гена W1, в связи с этим изменчивость в этой области способна отражаться на синтезе секретоглобина [10].

Для гена SCGB1A1 описано несколько видов полиморфизма, как с изменением, так и без изменения длины транскрибируемой мРНК. Так, к особенностям гена относится 4-нуклеотидный полиморфный микросателлитный маркер (АТТТ)<sub>n</sub> в интроне 1, гетерогенностью которого обусловлена различная длина про-мРНК. Данный вид полиморфизма не связывается с развитием какой-либо патологии. Другой вид полиморфизма, имеющий выраженное влияние на функциональные свойства – однонуклеотидная замена А на G в 38-м положении 1-го (нетранслируемого) экзона – А(38)G [1, 9, 23]. В ряде работ А38G-полиморфизм также обозначается как G-26А-полиморфизм (26 нуклеотидов до транслируемой последовательности) [27]. По поводу данного полиморфизма в литературе наблюдается некоторая противоречивость. В ряде работ показана взаимосвязь между степенью этого полиморфизма и развитием бронхиальной астмы [9, 28, 29], аллергического ринита [30], системной красной волчанкой, саркоидозом, проявлениями ревматоидного артрита [1, 31, 32]. Выявлена корреляция между генетическим полиморфизмом утероглобина и развитием и прогрессированием IgA-нефропатии [33, 34]. Изменение соотношения между полиморфными формами ассоциируется со степенью тяжести бронхиальной астмы, в целом – с бронхиальной гиперреактивностью [1, 9, 10, 29]. В то же время существует мнение, что такая взаимосвязь отсутствует [35], чем обусловлена необходимость продолжения исследований в этом направлении.

### Функциональные свойства

Секретоглобин SCGB1A1, как в разной степени и все семейство секретоглобинов, обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, влияя на интенсивность воспалительного процесса, оказываясь вовлеченным во многие физиологические процессы, в т. ч. онкогенез [1, 2].

Влияние секретоглобина на иммунный ответ отличается разнообразием точек воздействия, влияя главным образом на миграцию и адгезивные свойства антигенпредставляющих и иммунокомпетентных клеток. SCGB прямо взаимодействует с  $\alpha_2$ -микроглобулином [36, 37], а также активно влияет на адгезивные свойства и миграцию нейтрофилов и моноцитов к очагу воспаления [38, 39]. В частности ингибируется миграция к местам интенсивного белкового синтеза, индуцируемого фрагментами лидерных пептидов прокариот, таких как формилметлейфен (fMLP) и их рецепторов FPR-2 [40]. Ингибирующий эффект связан со снижением синтеза провоспалительных медиаторов за счет ингибирования COX2 [1, 2]. Ингибирующий миграцию эффект опосредуется внутриклеточными процессами в чувствительных клетках, обусловленными *Slit2-Robo 1*-рецепторными механизмами, зависящими в т. ч. и от взаимодействия секретоглобина с клеточными рецепторами [41].

Влияние секретоглобина на пролиферативные свойства и дифференциацию клеток ярко проявля-

ется в его влиянии на эмбриогенез, что в свое время и обусловило открытие самого секретоглобина. Секретоглобин активно влияет как на иммунологический статус материнского организма, так и на пролиферативные свойства тканей эмбриона в виде активации роста, усилении митотической активности и пролиферации перед имплантацией [42, 43].

Кроме антипролиферативного (противовоспалительного) влияния на иммунные клетки, для секретоглобина показано активное влияние и на процессы опухолевого роста. Его концентрация в тканях и опухолевый рост обратно пропорциональны, при повышении экспрессии гена секретоглобина повышается противоопухолевый потенциал ткани, ингибируется миграция и инвазивные свойства опухолевых клеток [38, 44, 45]. Описан возврат клеток опухоли к нормальному фенотипу при введении в них гена секретоглобина и его гиперэкспрессии [46].

Многообразное влияние секретоглобина на межклеточные взаимодействия обусловлено в значительной мере взаимодействием с факторами пара- и эндокринной регуляции. Секретоглобин оказывает выраженное ингибирующее действие на секреторную фосфолипазу А2 – мощный фактор развития воспалительного процесса, обеспечивающий синтез эйкозаноидов, хемотаксис нейтрофилов и эндотелиоцитов [1, 47, 48]. Кроме прямого взаимодействия, ингибирующий эффект может быть обусловлен также связыванием секретоглобином как продуктов фосфолипазной реакции – простагландинов – мощных медиаторов воспаления, так и других гидрофобных биологически активных регуляторов пролиферации – прогестерона, полихлорированных бифенилов и ретиноидов [36, 49]. Влияние на интенсивность воспалительного процесса оказывается также способностью секретоглобина связывать еще один активный фактор воспалительного процесса – ионы Ca<sup>++</sup> [1, 36].

Одним из возможных механизмов функциональной активности секретоглобина представляется то, что его молекула является субстратом для транслутаминазы (XIII фактор свертывания крови). Транслутаминаза, катализируя образование ковалентных связей между аминокислотными остатками глутамина одного белка и лизина – другого, с образованием изопептидной связи, обуславливает полимеризацию молекул секретоглобина и взаимодействие секретоглобина и фосфолипазы А2, что в свою очередь может служить фактором влияния на воспалительный процесс [50–52].

При всей очевидной важности и активной вовлеченности секретоглобина в обеспечение пролиферативно-дифференциальных функций представляется, что его роль – скорее модуляция основных, детерминирующих факторов, обеспечивающих триггерные функции функционирования тканей и систем. Выключение функции секретоглобина у секретоглобинокаутированных мышей совместимо с жизнью – мыши остаются жизнеспособными. Однако их состояние оказывается в значительной степени подвержено нарушениям со стороны тех же описанных



систем и процессов — пролиферации и дифференцировки. Для системы иммунитета это проявляется в нестабильности развития воспалительных процессов, а в онкопатологии — в увеличении частоты развития полиорганных инвазивных опухолей [53, 54].

Стремление использовать эти свойства для создания лекарственных препаратов на основе структурных особенностей молекулы обусловлено ингибирующим эффектом секретоглобина на воспалительные процессы. Так, на основании сходства между последовательностями секретоглобина и липокортина созданы синтетические пептиды с выраженной противовоспалительной активностью, являющиеся ингибиторами фосфолипазы A2 [55, 56], несмотря на некоторую противоречивость сведений об их применимости [57–59]. Ожидаемые фармакологические эффекты — ингибирование агрегации тромбоцитов, послеоперационные пролиферативные процессы и т. п. — с этой точки зрения представляют несомненный интерес, чем и обусловлена перспективность данного направления исследований.

## Заключение

Показано, что секретоглобин SCGB1A1 (утероглобин CC16), как и другие члены семейства секретоглобинов, обладает выраженными противовоспалительными и антипролиферативными свойствами. Его влияние на процессы клеточного роста и дифференцировки обусловлено широким спектром как прямых, так и опосредованных — через связывание и депонирование гормональных регуляторов — воздействий. Наиболее ярко влияние секретоглобина проявляется в снижении функций слизистых воздухоносных путей, почек и эндометрия, запуская ряд патологических процессов, таких как бронхиальная астма, атопия, нефропатия, системная красная волчанка, саркоидоз, ревматоидный артрит. Множественность этапов развития воспалительных и пролиферативных процессов, на которые влияет секретоглобин, возможность создания фрагментов молекулы с ожидаемыми свойствами позволяют рассматривать его как перспективный объект исследования и потенциальный источник новой группы лекарственных препаратов.

## Литература / Referenses

1. Mucherjee A.B., Zhang Z., Chilton B.S. Uteroglobin: a steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the secretoglobin superfamily. *Endocrin. Rev.* 2007; 28 (7): 707–725.
2. Wong A.P., Keating A., Waddell T.K. Airway regeneration: The role of the Clara cell secretory protein and the cells that express it. *Cytotherapy.* 2009; 11: 676–687.
3. Krishnan R.S., Daniel J.C. Jr. Blastokinin: Inducer and regulator of blastocyst development in the rabbit uterus. *Science.* 1967; 158: 490–492.
4. Beier H.M. Uteroglobin: A hormone-sensitive endometrial protein involved in blastocyst development. *Biochem. Biophys. Acta.* 1968; 160: 289–291.
5. Kundu G.C., Zhang Z., Mantile-Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 923: 234–248.

6. Singh G., Katyal S.L., Gottron S.A. Antigenic, molecular and functional heterogeneity of Clara cell secretory proteins in the rat. *Biochim. Biophys. Acta.* 1985; 829: 156–163.
7. Bernard A.M., Dumont X., Roels H. et al. The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. *Clin. Chim. Acta.* 1993; 223: 189–191.
8. Klug J., Beier H.M., Bernard A. et al. Uteroglobin / Clara cell 10-kDa family of proteins: nomenclature committee report. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 348–354.
9. Nie W., Xue C., Chen J. et al. Secretoglobin 1A member 1 (SCGB1A1) +38A/G polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *Gene.* 2013; 528 (2): 304–308.
10. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCGB1A1>
11. Chen C., Schilling K., Hiipakka R.A. et al. Prostate  $\alpha$ -protein. Isolation and characterization of the polypeptide components and cholesterol binding. *J. Biol. Chem.* 1982; 256: 116–121.
12. Fleming T.P., Watson M.A. Mammaglobin, a breast-specific gene, and its utility as a marker for breast cancer. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 78–89.
13. Ni J., Kalf-Sucke M., Gentz R. et al. All human genes of uteroglobin family are localized on chromosome 11q12.2 and form a dense cluster. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 25–42.
14. Callebaut I., Poupon A., Bally R. et al. The uteroglobin fold. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 90–112.
15. Pattabiraman N., Matthews J.H., Ward K.B. et al. Crystal structure analysis of recombinant human uteroglobin and molecular modeling of ligand binding. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 113–127.
16. Ghafouri B., Stahiborn B., Tagesson C. et al. Newly identified proteins in human nasal lavage fluid from non-smokers and smokers using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics.* 2002; 2: 112–120.
17. Nieto A., Ponstingl H., Beato M. Purification and quaternary structure of the hormonally induced protein uteroglobin. *Arch. Biochem. Biophys.* 1997; 180: 82–92.
18. De la Cruz X., Lee B. The structural homology between uteroglobin and the pore-forming domain of colicin A suggests a possible mechanism of action for uteroglobin. *Protein. Sci.* 1996; 5: 857–861.
19. Pilon A.L. Rationale for the development of recombinant human CC10 as a therapeutic for inflammatory and fibrotic disease. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 280–299.
20. Karn R.C., Laukaitis C.M. Characterization of two forms of mouse salivary androgen-binding protein (ABP): Implications for evolutionary relationships and ligand-binding function. *Biochemistry.* 2003; 42: 7162–7170.
21. Hay J.G., Danel C., Chu C.S. et al. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease. *Am. J. Physiol.* 1995; 268 (4, Pt 1): 565–575.
22. Wolf M., Klug J., Hackenberg R. et al. Human CC10, the homologue of rabbit uteroglobin: genomic cloning, chromosomal localization and expression in endometrial cell lines. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1: 371–378.
23. Zhang Z., Zimonjic D.B., Popescu N.C. et al. Human uteroglobin gene: structure, subchromosomal localization, and polymorphism. *DNA Cell Biol.* 1997; 16: 73–83.
24. Chilton B.S., Mani S.K., Bullock D.W. Servomechanism of prolactin and progesterone in regulating uterine gene expression. *Mol. Endocrinol.* 1988; 2: 1169–1175.
25. Kikukawa T., Cowan B.D., Tejada R.I., Mukherjee A.B. Partial characterization of a uteroglobin-like protein in the human uterus and its temporal relationship to prostaglandin levels in this organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 315–321.
26. Suske G., Wenz M., Cato A.C.B., Beato M. The uteroglobin gene region: hormonal regulation, repetitive elements and

- complete nucleotide sequence of the gene. *Nucleic. Acids Res.* 1983; 11: 2257–2271.
27. Frerking I., Sengler C., Günther A. et al. Evaluation of the -26G>A CC16 polymorphism in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2005; 33 (10): 2404–2406.
  28. Ray R., Choi M., Zhang Z. Uteroglobulin Suppresses SCCA Gene Expression Associated with Allergic Asthma. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 9761–9764.
  29. Ku M.S., Sun X.L., Lu K.H. The CC16 A38G polymorphism is associated with the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2011; 41: 794–800.
  30. de Burbure C., Pignatti P., Corradi M., Malerba M. Uteroglobulin-related protein 1 and clara cell protein in induced sputum of patients with asthma and rhinitis. *Chest.* 2007; 131 (1): 172–179.
  31. Janssen R., Sato H., Grutters J.C. et al. The Clara cell10 Adenine38Guanine polymorphism and sarcoidosis susceptibility in Dutch and Japanese subjects. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2004; 170: 1185–1187.
  32. Menegatti E., Nardacchione A., Mirella A. et al. Polymorphism of the uteroglobulin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy. *Lab. Invest.* 2002; 82: 543–546.
  33. Chowdhury B., Zhang Z., Mukherjee A.B. Uteroglobulin interacts with the heparin-binding site of fibronectin and prevents fibronectin-IgA complex formation found in IgA-nephropathy. *FEBS Lett.* 2008; 582 (5): 611–615.
  34. Yong D., QingQing W., Hua L. et al. Association of uteroglobulin G38A polymorphism with IgA nephropathy: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 48 (1): 1–7.
  35. Mansur A.H. Secretoglobulin 1A1 gene and asthma predisposition: what is the evidence? *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 8–11.
  36. Mandal A.K., Ray R., Zhang Z. et al. Uteroglobulin inhibits prostaglandin F2 $\alpha$  receptor-mediated expression of genes critical for the production of pro-inflammatory lipid mediators. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 32897–32904.
  37. Shijubo N., Itoh Y., Abe S. Anti-inflammatory molecule, Clara cell 10 kilodalton protein and respiratory diseases. *Rinsho Byori.* 2002; 50 (4): 370–373.
  38. Kundu G.C., Zhang Z., Mantile-Selvaggi G. et al. Uteroglobulin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 234–248.
  39. Schiffmann E., Geetha V., Pencev D. et al. Adherence and regulation of leukotaxis. *Agents Actions Suppl.* 1983; 12: 106–120.
  40. Le Y., Murphy P.M., Wang J.M. Formyl-peptide receptors revisited. *Trends Immunol.* 2002; 23: 541–548.
  41. Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 Regulates Attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential srGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology.* 2010; 185: 6294–6305.
  42. Riffo M., Gonzalez K.D., Nieto A. Uteroglobulin induces the development and cellular proliferation of the mouse early embryo. *J. Exp. Zool. Part A Ecol. Genet. Physiol.* 2007; 307: 28–34.
  43. Robinson D.H., Kirk K.L., Benos D.J. Macromolecular transport in rabbit blastocysts: evidence for a specific uteroglobulin transport system. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1989; 63: 227–237.
  44. Linnoila R.I., Szabo E., Demayo F. et al. The role of CC10 in pulmonary carcinogenesis: from a marker to tumor suppression. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 249–267.
  45. Zhang Z., Kundu G.C., Panda D. et al. Loss of transformed phenotype in cancer cells by overexpression of the uteroglobulin gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96: 3963–3968.
  46. Zhang Z., Kim SJ, Chowdhury B, et al. Interaction of uteroglobulin with lipocalin-1 receptor suppresses cancer cell motility and invasion. *Gene.* 2006; 369: 66–71.
  47. Moreno J.J. Effects of antiflammins on transglutaminase and phospholipase A2 activation by transglutaminase. *Int. Immunopharmacol.* 2006; 6: 300–303.
  48. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 290–297.
  49. Mandal A.K., Zhang Z., Ray R. et al. Uteroglobulin represses allergen-induced inflammatory response by blocking PGD2 receptor-mediated functions. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1317–1330.
  50. Mariniello L., Porta R. Transglutaminases as biotechnological tools. *Prog. Exp. Tumor Res.* 2005; 38: 174–191.
  51. Lorand L., Graham R.M. Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2003; 4: 140–156.
  52. Miele L. New weapons against inflammation: dual inhibitors of phospholipase A2 and transglutaminase. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 19–21.
  53. Zhang Z., Kundu G.C., Zheng F. et al. Insight into the physiological function(s) of uteroglobulin by gene-knockout and antisense-transgenic approaches. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 210–233.
  54. Chen L.C., Zhang Z., Myers A.C. et al. Cutting edge: altered pulmonary eosinophilic inflammation in mice deficient for Clara cell secretory 10-kDa protein. *Immunology.* 2001; 167: 3025–3028.
  55. Miele L. Antiflammins. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 293:128–140.
  56. Moreno J.J. Antiflammin peptides in the regulation of inflammatory response. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 923: 147–153.
  57. Miele L., Cordella-Miele E., Facchiano A. et al. Novel anti-inflammatory peptides from the region of highest similarity between uteroglobulin and lipocortin I. *Nature.* 1988; 335: 726–730.
  58. Hope W.C., Patel B.J., Bolin D.R. Antiflammin-2 (HDMNKVLDL) does not inhibit phospholipase A2 activities. *Agents Actions.* 1991; 34: 77–80.
  59. Ye J.M., Wolfe J.L. Oxidative degradation of antiflammin 2. *Pharm. Res.* 1996; 13: 250–255.

Поступила 20.09.15  
**УДК 616.2-018.25-074**  
 Received September 20, 2015  
**UDC 616.2-018.25-074**

**Информация об авторах**

Малая Наталья Константиновна – аспирант кафедры педиатрии с курсом физиотерапии ФПО ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (978) 848-31-21; e-mail: nm\_sn@mail.ru  
 Каладзе Николай Николаевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом физиотерапии ФПО ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: 38 (0652) 27-66-26; e-mail: kaladze44@mail.ru  
 Малый Константин Дмитриевич – к. м. н., ст. преподаватель кафедры биофизики ГУ "Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского"; тел.: (978) 848-31-17; e-mail: kdmaly@mail.ru

**Authors information**

Malaya Natal'ya Konstantinovna, PhD student at Department of Pediatrics with Course of Physiotherapy, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: 978-848-31-21; e-mail: nm\_sn@mail.ru  
 Kaladze Nikolay Nikolaevich, MD, Professor, Head of Department of Pediatrics with Course of Physiotherapy, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: (38-0652) 27-66-26; e-mail: kaladze44@mail.ru  
 Malyy Konstantin Dmitrievich, PhD, Senior Lecturer at Department of Biophysics, S.I.Georgievskiy Crimea State Medical University; tel.: (978) 848-31-17; e-mail: kdmaly@mail.ru