

## Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека

А. М. Иксанова<sup>#</sup> , В. Г. Арзуманян , С. Ю. Конаныхина , П. В. Самойликов 

НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Малый Казенный пер., 5а, Москва, 105064 Россия

### АННОТАЦИЯ

Антимикробные пептиды и белки (АМПБ) – это эндогенные соединения, оказывающие прямое противомикробное действие на бактерии, а также на грибы и вирусы. АМПБ являются основным компонентом врожденного иммунитета живых организмов и вырабатываются как эпителиальными клетками (клетки кожи, дыхательных путей, кишечника, мочевыводящих и половых путей), так и клетками иммунной системы, и выделяются в секреторные жидкости. Помимо антимикробной функции АМПБ могут выполнять роль хемоаттрактантов иммунокомпетентных клеток (нейтрофилы, моноциты, Т лимфоциты, дендритные клетки) в очаг воспаления. АМПБ оказывают влияние также на антигенпрезентирующие клетки, модулируя адаптивные Т-клеточные иммунные ответы. Из большого количества описанных АМПБ наиболее изученными являются 15 основных классов, которые мы рассматриваем в данном обзоре, включая их локализацию, экспрессию и концентрацию в различных биожидкостях в норме и при патологии.

**Ключевые слова:** антимикробные пептиды и белки, гепцидин, гистатины, дефензины, кателицидин, дермицидины, аденомедуллин, псориазин, секреторный ингибитор лейкопротеазы, лизоцим, липокалин, азуроцидин, кальпротектин, лактоферрин

**\*Автор, ответственный за переписку:** Иксанова Асия Мунировна, младший научный сотрудник лаборатории физиологии грибов и бактерий НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, Малый Казенный переулок, д. 5а, Москва, 105064 Россия, e-mail: [asya7700@mail.ru](mailto:asya7700@mail.ru)

**Цитирование:** Иксанова АМ, Арзуманян ВГ, Конаныхина СЮ, Самойликов ПВ. Антимикробные пептиды и белки в биожидкостях человека. MIR J 2022; 9(1), 37–55. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.

**Получена:** 28 августа 2021

**Принята к печати:** 14 ноября 2021

**Опубликована:** 13 апреля 2022

**Авторские права:** © 2022 Иксанова и др. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.



**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование выполнялось при поддержке бюджетного финансирования в рамках темы НИР № 0525-2018-0018.

## Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids

Asiya M. Iksanova<sup>#</sup> , Vera G. Arzumanian , Svetlana Y. Konanykhina , Pavel V. Samoylikov 

Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 5A, Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow, 105064 Russia

### ABSTRACT

Antimicrobial peptides and proteins (AMPs) are endogenous compounds that have a direct antimicrobial effect on bacteria (e. g., by disrupting bacterial membranes), as well as on fungi and viruses. AMPs are the main component of the innate immunity of living organisms and are produced by both epithelial cells (skin cells, cells of respiratory tract, intestine, urinary and genital tracts) and cells of the immune system and are secreted into secretory fluids. AMPs can also act as chemoattractants for immunocompetent cells (neutrophils, monocytes, T lymphocytes, dendritic cells) in the inflammation site and affect the antigen presenting cells by modulating adaptive T cell immune responses. The representatives of the main 15 AMP classes, that we describe in this review,

are the most studied group of the large pool of these compounds. We discuss their localization, expression, and concentration in various biofluids of humans under normal and pathological conditions.

**Keywords:** antimicrobial peptides, hepcidin, histatins, defensins, cathelicidin, dermicidins, adrenomedullin, psoriazin, secretory leukoprotease inhibitor, lysozyme, lipocalin, azurocidin, calprotectin, lactoferrin

**\*For correspondence:** Asiya M. Iksanova, research scientist, Laboratory of fungal and bacterial physiology, Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, 5A, Malyy Kazennyy Pereulok, Moscow, 105064 Russia, e-mail: [asya7700@mail.ru](mailto:asya7700@mail.ru)

**Citation:** Iksanova AM, Arzumanian VG, Konanykhina SY, Samoylikov PV. Antimicrobial peptides and proteins in human biological fluids. *MIR J* 2022; 9(1), 37–55. doi: 10.18527/2500-2236-2022-9-1-37-55.

**Received:** August 28, 2021

**Accepted:** November 14, 2021

**Published:** April 13, 2022

**Copyright:** © 2022 Iksanova et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the material is not used for commercial purposes, provided that the original author and source are cited



**Conflict of interest:** Authors have no commercial or financial interests.

**Funding:** The study was carried out with the support of budgetary funding within the framework of research project No. 0525-2018-0018

## ВВЕДЕНИЕ

Антимикробные пептиды и белки (АМПБ) являются важной частью врожденного иммунитета. Наиболее изученные и часто встречающиеся у человека АМПБ можно разделить на 15 классов. АМПБ экспрессируются клетками различных тканей и присутствуют в биожидкостях человека. Их состав и концентрация различаются в зависимости от типа биожидкости, а также от состояния здоровья человека (норма или патология).

В литературе дано множество определений для АМПБ, описаны механизмы их действия и спектр активности против различных патогенов: бактерий, грибов, простейших и некоторых вирусов [1]. Несмотря на различия в терминологии, считается, что антимикробные пептиды представляют собой полипептиды или олигопептиды с различным числом (от 5 до 100) аминокислотных остатков, полипептиды с большим числом аминокислотных остатков относятся к белкам. АМПБ, как правило, имеют катионный заряд, обладают сходным механизмом действия на патогены, основным из которых является разрушение мембраны микробов. Информация о наличии и концентрации различных АМПБ в конкретной биожидкости должна способствовать пониманию их вклада в защитные свойства этой биожидкости против патогенных микроорганизмов.

Целью данного обзора является систематизация научных литературных данных по наличию и концентрации АМПБ в основных биологических жидкостях человека в норме, а также при различных заболеваниях и патологиях. Мы приводим АМПБ в порядке возрастания их молекулярных масс с краткой

характеристикой их основных свойств. Приведенное разделение на группы основано на сопоставлении концентрации АМПБ в биожидкостях с определенным типом клеток, которые их продуцируют.

## ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ АМПБ

### Гепцидин

Гепцидин – это пептид с молекулярной массой 2.8 кДа [2], который является одновременно антимикробным пептидом (АМП) и регулятором железа, действует против бактерий и грибов [3], а также имеет относительно невысокую антимикробную функцию по сравнению с другими АМП [4]. Гепцидин синтезируется в печени и выводится с мочой [3]. Кроме того, гепцидин может синтезироваться адипоцитами [5], макрофагами [6],  $\beta$ -клетками поджелудочной железы [7].



**Рис. 1.** Гепцидин-201 (DBAASPv3.0 Database of antimicrobial activity and structure of peptides <https://dbaasp.org/home>)  
Аминокислотная последовательность: ICIFCCGCGCHRSKCGMCCCKT

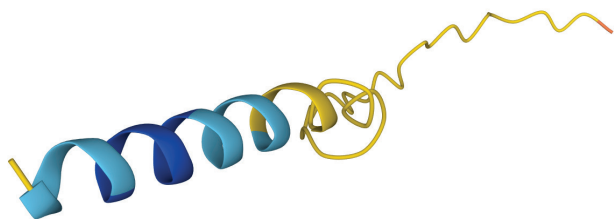
Гепцидин более известен как основной регулятор уровня железа: он негативно регулирует уровень железа в плазме («запирает» железо в тканях). Гепцидин связывается с ферропортином, который находится на поверхности клеток, являющихся переносчиками железа (макрофагов, энтероцитов, гепатоцитов), и не позволяет железу выходить из клеток [3]. Гепцидин является белком острой фазы, его уровень коррелирует с уровнем С-реактивного белка и ферритина [8]. Повышение уровня экспрессии гепцидина наблюдается при ожирении [5]. Витамин D снижает уровень гепцидина [9], а при инфекции наблюдается повышение уровня гепцидина в крови и в моче [10].

Макрофаги, помимо иммунных функций, играют роль депо железа и регулируют уровень гепцидина. Они связываются с гепатоцитами, регулируя высвобождение гепцидина через различные белки, в т. ч. через трансферрин [11]. Гипоксия тканей препятствует экспрессии гепцидина в гепатоцитах независимо от запасов железа в организме [12].

Гепцидин обнаружен в различных биологических жидкостях (Таблица 1). В моче концентрация гепцидина сопоставима с его уровнем в крови, в слюне – на порядок ниже. Гепцидин в норме присутствует в желчи и трансудатах. В эксудатах его концентрация выше. По мнению некоторых авторов, гепцидин является маркером разделения трансудатов и эксудатов [13]. В вагинальном секрете и в потовых выделениях гепцидин не обнаружен. Уровень гепцидина в крови повышен при воспалении, миеломе, хронических заболеваниях почек [10, 14], а его снижение отмечено при железодефицитной анемии, гемохроматозе [14].

### Гистатины

Гистатины – группа АМП, среди которых наиболее изучены три вида: 1, 3, 5 – с молекулярной массой 4.9 кДа, 4.0 кДа и 3.0 кДа соответственно [15]. Из них



**Рис. 2.** Гистатин-3 (UniPort Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)  
Аминокислотная последовательность: MKFFVFALILALMSMTGADSHAKRHHGYKRKFKHEKHHSHRGRSNNYLYDN

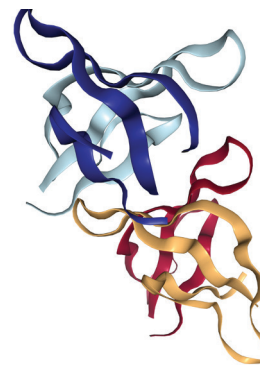
наиболее активным является гистатин-5, а наименее активным – гистатин-1 [16]. Гистатины обычно обладают катионным зарядом из-за особенностей первичной структуры, состоящей преимущественно из основных аминокислот [17].

Гистатины обладают выраженной противогрибковой, в частности, противокандидозной активностью, что некоторые авторы связывают с высоким содержанием аминокислоты гистидина [17]. Гистатины способны связываться с ионами металлов, что обеспечивает их противомикробную функцию [18], однако кальций блокирует фунгицидную активность гистатина-5 в слюне человека [19]. Другой функцией гистатинов является заживление ран [20, 21]. Вырабатывается гистатин эпителиоцитами околоушных и подчелюстных желез человека [18], а также в слезных железах [22].

Концентрация гистатина в слюне достигает 50000 нг/мл (Таблица 1), иногда его обнаруживают в моче. Гистатин-1 присутствует в слезной жидкости, тогда как в других биожидкостях гистатин не обнаружен. При синдроме приобретенного иммунодефицита концентрация гистатина в слюне снижается, что приводит к повышенной восприимчивости инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) к кандидозу [23]. Также снижена концентрация гистатина в слезной жидкости при синдроме сухого глаза [22].

### Дефензины

Дефензины – это АМП с молекулярной массой 2.1–5.0 кДа [24]. Они представляют собой небольшие катионные амфифильные пептиды, состоящие из 18–50 аминокислот, обладающие активностью против бактерий и грибов, а также антивирусной активностью



**Рис. 3.** Альфа-дефензин 5 человека (HD-5) (DBAASPv3.0 Database of antimicrobial activity and structure of peptides <https://dbaasp.org/home>)  
Аминокислотная последовательность: ATCYCRTGRCATRESLSGVCEISGRLYRLCCR

Таблица 1. Концентрация антимикробных пептидов и белков в биожидкостях человека в норме.

	Сыворотка	Моча	Слюна	Вагинальный секрет	Пот	Прочие биожидкости	Ссылки
	А	В	С	Д	Е	Ф	
1. Гепцидин	1. 1.344-280 <sup>a</sup> 2. 0.38-0,77 3. 0-31.38 4. 29-254 (мужчины), 17-268 (женщины)	2.156-560	0.6-6.2	н. д.	н.д. <sup>b</sup>	0-14.77 (желчь) 0-31.9 (транссудат)	A [108; 10; 13; 14] B [108] C [13] F [13]
2. Гистатины	н. д.	иногда присутствуют	14300-46900 16600-50000	отсутствуют	н. д.	в назальном секрете отсутствует, присутствует в слезной жидкости	B [109] C [110; 111] D [112] F [112; 22]
3. Дефензины	4.3-7.1 (HBD-1) 0.019-0.053 (HBD-2) 137-249 (HNP-2)	10-100 (HBD-1)	200-1600 (HNP-1)	20-60 (HBD-1) 440-700 (HBD-2) 280-420 (HNP1-3)	н. д.	н. д.	A [31; 148] B [113] C [32] D [114]
4. Кателицидин LL-37	594-903 27.2	0.2-5.9	20-65	65-1000	4500	48700-124300 (сперма)	A [115; 116] B [38] C [39] D [114] E [117] F [118]
5. Дермицидины	2000-2200	н. д.	н. д.	н. д.	1000-20000 (лицо, шея, грудь) 70000 (лоб)	н. д.	A [45] E [119]
6. Аденоме-дуллин	1.91	0.00416- 0.03644	0.055-0.065	н. д.	присутствует	присутствует в молоке, амниотической жидкости	A [55] B [56] C [50] E [51] F [51]
7. Псориазин	331	н. д.	12700-15300	820-1920	присутствует	н. д.	A [62] C [60] D [120] E [121]
8. Секреторный ингибитор лейкопротеазы	25-43	н. д.	500-3500 2.3-1919.9	50-200 600-800	н. д.	н. д.	A [122] C [123; 124] D [125; 114]
9. Лизоцим	2000-3600 9600-16800	<300	2200-5900 10900-49000	400-3000 11000-15000	присутствует	290000-300000 (грудное молоко) >500000 (слеза)	A [126; 127] B [126] C [128; 129] D [125; 114] E [130] F [131; 132]
10. РНКаза	0 (РНКаза 7) 1500-5700 (РНКаза 3) 188-216.2 (РНКаза 1)	235-3467.2 (РНКаза 7)	присутствует	присутствует	присутствует	н. д.	A [74] B [133] C [133] D [134] E [73]
11. Липокалин	18.9-46.5 168 57-105	2.1-9.6 34.5	194-462	0.561	н. д.	н. д.	A [79; 81; 135] B [79; 81] C [135] D [83]
12. Азуроцидин	0.4-10.98	4-19	0.041	н. д.	присутствует	2.4-8.7 (ликвор)	A [89] B [136] C [90] E [137] F [91]

Продолжение таблицы 1. Концентрация антимикробных пептидов и белков в биожидкостях человека в норме.

	Сыворотка	Моча	Слюна	Вагинальный секрет	Пот	Прочие биожидкости	Ссылки
	А	В	С	Д	Е	Ф	
13. Кальпротектин	<450 215.8-3770	51 45	3200-40900 2.19 939-4019 290	27000-41000 5000-14000	присутствует	19.9 (кал) 25.8 (кал)	A [138; 139] B [140; 96] C [141; 142; 143; 144] D [114; 125] E [137] F [95; 145]
14. Бактерицидный белок, повышающий проницаемость	4.9-72.1	н. д.	77.4-78.9	н. д.	присутствует	н. д.	A [146] C [147] E [137]
15. Лактоферрин	400 270	55	8000 245	700-1100 8000	21	8000000 (молозиво), 1500000- 4000000 (молоко), 2000000 (слеза), 112000 (семенная жидкость), в ликворе отсутствует	A [103; 42] B [42] C [103; 42] D [125; 103] E [42] F [103]
Итого классов	14 классов	11 классов	14 классов	9 классов	10 классов		

<sup>a</sup> Концентрации даны в нг/мл

<sup>b</sup> н. д. – нет данных

[25]. У млекопитающих дефензины структурно представляют собой бета-листные структуры с тремя внутримолекулярными дисульфидными связями. Дефензины млекопитающих можно подразделить на три основных класса в соответствии с их структурными различиями: альфа-дефензины, бета-дефензины и тета-дефензины [26].

У человека присутствуют альфа- и бета-дефензины. Наши предки – гоминиды утратили способность продуцировать тета-дефензины после того, как линии орангутанов и гоминид разошлись. Гены тета-дефензинов у человека есть, но они содержат стоп-кодон в последовательности, ответственной за синтез сигнального пептида. Предполагают, что эта мутация сделала наш вид более восприимчивым к инфекции ВИЧ [27].

Дефензины функционируют путем неспецифического связывания с анионными фосфолипидами в бактериальных мембранах. Положительный заряд, амфипатичность и способность к олигомеризации считаются ключевыми факторами их действия [28].

Дефензины вырабатываются клетками иммунной системы и эпителиоцитами. Альфа-дефензины (human neutrophil peptides, HNP) выделены из азурофильных гранул нейтрофилов и клеток Панета (тонкий кишечник). Основными продуцентами бета-дефензинов (human beta-defensin, HBD) являются макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки

Панета, эпителиоциты слизистых оболочек, кератиноциты. У больных псориазом показана выработка бета-дефензинов кератиноцитами [26, 29, 30].

Дефензины обнаружены в крови, моче, слюне и вагинальном секрете (Таблица 1). Концентрация дефензинов в крови и моче достигает 100 нг/мл. В слюне и вагинальном секрете их концентрация на два порядка выше. При патологии концентрация дефензинов обычно возрастает. При сепсисе их концентрация в крови достигает 170 мкг/мл. Высокие уровни HBD1 и HBD2 обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с раком легких [31], а также в слюне при заболеваниях слизистой рта [32]. Уровень альфа-дефензинов в Т лимфоцитах повышен у больных шизофренией. Таким образом, альфа-дефензин может рассматриваться в качестве маркера риска возникновения шизофрении [33].

### Кателицидин

Кателицидин LL-37 – АМП, вырабатываемый в виде предшественника hCAP18, с молекулярной массой 19 кДа, который впоследствии превращается в LL-37, молекулярная масса которого составляет 4.5 кДа. Экспрессируется в лейкоцитах и в разных эпителиоцитах. У млекопитающих известно около 30 генов кателицидинов, но у человека кателицидин представлен лишь одним геном CAMP (Cathelicidin Antimicrobial



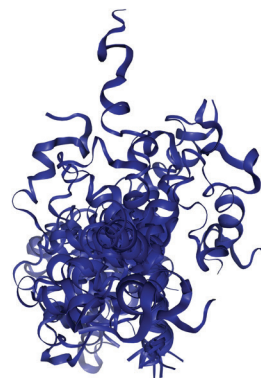
**Рис. 4.** Кателицидин LL-37 (DBAASPv3.0 Database of antimicrobial activity and structure of peptides <https://dbaasp.org/home>)  
Аминокислотная последовательность: LLGDFFRKSKEKIGKEFK RIVQRIKDFLRNLPRTES

Peptide) [34]. В эпителиальных тканях кателицидин найден в эпителиоцитах кожи, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), яичников и легких, в эпителии ротовой полости, пищевода, языка, в мочеполовом тракте [35].

Преобладающим источником кателицидинов являются секреторные гранулы нейтрофилов. Кателицидины хранятся в гранулах в виде предшественника (hCAP18), высвобождаются из клеток при активации и расщепляются нейтрофильной эластазой с образованием активного пептида LL-37 [36]. Кроме нейтрофилов, кателицидин обнаружен в макрофагах и моноцитах, в В и Т лимфоцитах, в натуральных киллерах. В макрофагах синтез кателицидина стимулируется витамином D [37]. В биологических жидкостях кателицидин представлен в крови, моче, слюне, вагинальном секрете, поте и сперме (Таблица 1). Концентрация кателицидинов в сперме на несколько порядков превышает таковую в прочих биожидкостях. При этом во время инфекции его концентрация увеличивается: в моче при цистите и пиелонефрите у детей (до 312.5 нг/мл) [38], в слюне – при некоторых эрозивных болезнях полости рта [39], а также при бактериальном вагинозе [40]. При псориазе увеличение концентрации кателицидина коррелирует с увеличением числа Т клеток [41].

### Дермицидин

Дермицидин – АМП с молекулярной массой 11.28 кДа (предшественник) [42] присутствует в организме в двух вариантах. DCD-1L содержит на С-конце лейцин в отличие от DCD-1. В отличие от большинства АМП, дермицидин является анионным пептидом, DCD-1L имеет заряд -2. DCD-1L проявляет антимикробную активность против бактерий и грибов, которая сохраняется в широком диапазоне pH и при высоких концентрациях солей [43].



**Рис. 5.** Дермицидин (DBAASPv3.0 Database of antimicrobial activity and structure of peptide <https://dbaasp.org/home>)  
Аминокислотная последовательность: SSLLEKGLDGAKKAVGGL GKLKDAVEDLESVKGAVHDVKDVLDSVL

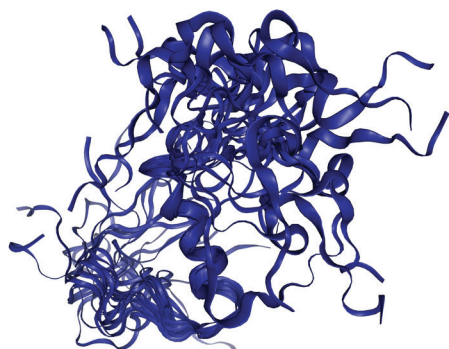
Дермицидин экспрессируется в эккринных (мерокриновых) потовых железах человека, выводится с потом на поверхность кожи [44], обнаружен в крови в концентрации до 2200 нг/мл, в поте – в концентрациях до 70000 нг/мл. В других биожидкостях не обнаружен (Таблица 1). Незначительное увеличение концентрации дермицидина в крови наблюдается при меланоме [45], некоторое количество экспрессируется в тканях при раке молочной железы [46]. Пониженное количество дермицидина в поте наблюдается при atopическом дерматите [44].

### Адреномедуллин

Адреномедуллин – это пептид с молекулярной массой 6 кДа [47], он содержит 52 аминокислотных остатка и имеет области гомологии с кальцитонином, поэтому его относят к кальцитониновому семейству [48]. Является гормоном, обладающим сосудорасширяющим действием, причем в большей степени локальным, нежели системным вазодилатором [49]. Вырабатывается в различных тканях [50], однако считается, что наиболее распространен в сердечно-сосудистой системе; является секреторным продуктом эндотелия [51] и адипокином – гормоном жировой ткани [52], синтезируется моноцитами и макрофагами [51].

Адреномедуллин накапливается в эпителиальных тканях и различных биожидкостях: кровь, пот, молоко, слюна, амниотическая жидкость. Адреномедуллин в качестве АМП действует против грам(+) и грам(-) бактерий [51]. Механизм антимикробного действия адреномедулина точно не известен, но есть предположение, что он, как и большинство АМП, нарушает барьерную функцию мембран [48].

В крови его концентрация в норме составляет от 1.91 нг/мл (Таблица 1). Повышен уровень в крови у больных с артериальной гипертензией и сердечной



**Рис. 6.** Аденомедуллин (DBAASPv3.0 Database of antimicrobial activity and structure of peptides <https://dbaasp.org/home>)  
Аминокислотная последовательность: YRQSMNNFQGLRSFGCR  
FGTCTVQKLANQIYQFTDKDKDNVAPRSKISPQGY

недостаточностью [53], в острой фазе инфаркта миокарда [54], при раке поджелудочной железы (4.51 нг/мл) и других заболеваниях (сепсис, диабет 2-го типа) [55]. В моче и слюне его концентрации малы, при патологии увеличивается его концентрация в моче (при пиелонефрите) [56] или в слюне (пародонтит) [57].

### Псориазин

Псориазин – АМП с молекулярной массой 11.5 кДа [58], он вырабатывается в эпидермальных кератиноцитах и сальных железах кожи человека, но не обнаружен в эккринных (мерокриновых) потовых железах [59]. Впервые обнаружен в кератиноцитах при псориазе. Также встречается в тканях плода человека. Ткани ушей, кожи и языка имеют наибольшее содержание. Не обнаруживается в норме в клетках иммунной системы, в нормальных человеческих фибробластах, лимфоцитах, эндотелиальных клетках и трансформированных эпителиальных клетках кератиноцитарного происхождения [58]. Псориазин является хемоаттрактантом для Т клеток и вовлечен в патогенез акне и псориаза [60]. Выявлена экспрессия



**Рис. 7.** Псориазин (RCSB PDB (Protein Data Bank) <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>)  
Аминокислотная последовательность: SNTQAERSIIGMIDMFHK  
YTRRDDKIDKPSLLTMMKENFPNFLSACDKKGTNYLADVFEKDKDN  
EDKKIDFSEFLSLLGDIATDYHKQSHGAAPCSGGSQ

псориазина в клетках карциномы мочевого пузыря и в моче пациентов с этим заболеванием. Экспрессия псориазина также обнаружена при раке молочной железы. Однако остается неизвестным, достигает ли псориазин клинической диагностической значимости в качестве онкомаркера [61].

Из биологических жидкостей псориазин в норме обнаружен в крови, слюне, поте и вагинальном секрете (Таблица 1). При этом концентрация псориазина в слюне выше, чем в других биожидкостях. Псориазин не специфичен для псориаза, он активируется и при других кожных заболеваниях, проявляющих гиперпролиферацию и воспаление [61]. При системном склерозе концентрация псориазина в слюне увеличивается до 25500 нг/мл [60]. При псориазе уровень псориазина в крови увеличивается, но снижается с увеличением тяжести заболевания [62]. Псориазин является маркером пролиферативных заболеваний кожи.

### Секреторный ингибитор лейкопротеазы

Секреторный ингибитор лейкопротеазы (СИЛП, SLPI) имеет молекулярную массу 12 кДа [63]. Является мощным ингибитором гранулоцитарной эластазы и катепсина G, а также ингибитором панкреатических ферментов, таких как трипсин, хемотрипсин и панкреатическая эластаза [64].

Вырабатывается СИЛП различными эпителиоцитами. Защищает ткани макроорганизма от повреждений эндогенными протеолитическими ферментами. Ген СИЛП экспрессируется клетками на многих поверхностях слизистой оболочки, расположенных в тканях легких, шейки матки, семенных пузырьках



**Рис. 8.** Секреторный ингибитор лейкопротеазы (SLPI) (UniProt Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)  
Аминокислотная последовательность: IVGRRARPHAWPFMVS  
LQLRGGHFCGATLIAPNFVMSAAHCVANVNVRAVRVVLGAHNLSRR  
EPTRQVFVQRI FENGYDPVNLNDIVILQLNGSATINANVQVAQLPA  
QGRRLGNGVQCLAMGWLLGRNNGIASVLQELNVTVVTSLCRRSN  
VCTLVRGRQAGVCFGDSGSPVLCNGLIHGIA SFVRGGCASGLYPDAFA  
PVAQFVNWIDSIIQ

и околоушных протоков. СИЛП также является одним из доминирующих белков в эпителиальной слизистой оболочке носа и назальном секрете [65]. С помощью иммуногистохимических методов была продемонстрирована продукция СИЛП в бета-клетках островков Лангерганса (поджелудочная железа) [64].

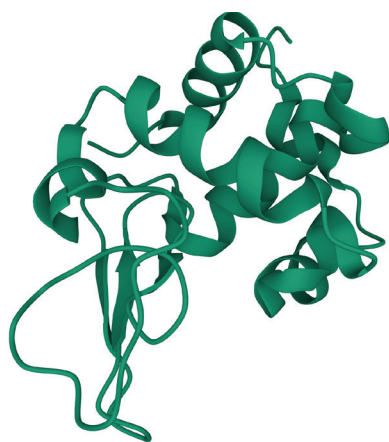
СИЛП обладает антибиотической активностью широкого спектра, включая бактерицидную, противогрибковую [66] и антиретровирусную, что, как считают, может являться причиной редкой пероральной передачи ВИЧ [67].

СИЛП обнаружен в крови, моче и поте, а наиболее высока его концентрация в слюне и вагинальном секрете (Таблица 1). Повышенный уровень СИЛП в слюне и крови может быть показателем инфицирования ВИЧ [68], в крови он наблюдается при раке яичников, в крови и моче – при остром повреждении почек и может являться маркером острого повреждения почек [69].

### Лизоцим

Лизоцим – антимикробный белок, разрушающий пептидогликан клеточных стенок бактерий. Соответственно, его действие более выражено против грам(+) бактерий. Молекулярная масса лизоцима составляет 14.5 кДа [70].

Лизоцим вырабатывается в клетках иммунной системы – фагоцитах, включая макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки [71]. Кроме того, лизоцим обнаружен в эпителиоцитах: в некоторых частях грубого эндоплазматического ретикулума эпителиальных клеток пилорических желез, в муцинозных гранулах желудка, в клетках фундальных желез,



**Рис. 9.** Лизоцим (RCSB PDB (Protein Data Bank) <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>)

Аминокислотная последовательность: KVFERCELARTLKR LGM DGYRGISLANWMCLAKWESGYNTRATNYNAGDRSTDYGFQINSR YWCNDGKTPGAVNACHLSCSALLQDNIADAVACAKRVVRDPQGIRAVVAVWRNRCQNRDVRQYVQCGGV

эпителиальных клетках желез Бруннера (дуоденальные железы) и в клетках Панета [72].

Лизоцим обнаружен во многих биожидкостях (Таблица 1), в избытке находится в слюне и в вагинальном секрете, в крови, присутствует в поте и моче. В больших количествах находится в грудном молоке (до 0.3 г/л) и слезах (свыше 0.5 г/л). При инфекциях его концентрация повышается.

### РНКазы (рибонуклеазы)

РНКазы (рибонуклеазы) выполняют в организме функцию деградации РНК. Кроме этой функции, РНКазы действуют как антимикробные агенты. Наряду с внутриклеточными РНКазами существуют секретируемые РНКазы. Молекулярная масса составляет 14.5 кДа (для РНКаза 7) [73].

Наиболее известно суперсемейство РНКаз А, которое составляют: РНКазы 1 (панкреатическая РНКазы), РНКазы 2 – катионный белок эозинофилов (eosinophil derived neurotoxin, EDN), РНКазы 3 – катионный белок эозинофилов (eosinophil cationic protein, ЕСР), РНКазы 4, РНКазы 5 (ангиогенин), РНКазы 6, РНКазы 7 (кожная РНКазы) и РНКазы 8 [74].

РНКазы секретируются множеством иммунных клеток, включая эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, а также макрофаги [74]. РНКазы 3 (ЕСР) обнаруживаются во вторичных гранулах эозинофилов [75].

РНКазы также секретируются эпителиоцитами. Панкреатическая РНКазы 1 экспрессируется в различных тканях, включая эндотелиальные клетки человека [76]. РНКазы 7 была впервые идентифицирована как самая распространенная РНКазы кожи человека, секретируемая кератиноцитами [73]. РНКазы



**Рис. 10.** РНКазы 2 (UniPort Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)

Аминокислотная последовательность: MKPPQFTWAQWFETQHI NMTSQOCTNAMQVINNYQRCKNQNTFLLTTFANVVNVCGNPNM TCPSNKTRKNCCHSGSQVPLIHCNLTTPSPQONISNCRYAQT PANMFY IVACDNRDQRRDPPQYPVVPVHLDRII



7 экспрессируется в эпителиальных тканях, участвующих в защите хозяина, таких как дыхательные [77] или мочевыводящие пути [78].

РНКазы в норме присутствуют во многих биожидкостях: кровь, моча, слюна, вагинальный секрет и пот (Таблица 1). РНКазы 1, 3 и 7 секретируются в сыворотку в условиях повреждения тканей (обширное хирургическое вмешательство или сепсис). РНКаза 3 (ЕСР) используется в анализе крови при определении тяжести астмы и других аллергических заболеваний. Уровень РНКаза 7 значительно более высок у пациентов с почечной дисфункцией [74].

### Липокалин

Липокалин (синонимы: NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин 2) – белок с молекулярной массой 25 кДа [79]. Впервые выделен из нейтрофилов человека, выходит в плазму из вторичных гранул нейтрофилов. Однако выявлено, что он синтезируется в различных органах и тканях. Экспрессируется и секретируется гепатоцитами и клетками почечных канальцев при различных патологических состояниях [80]. Выделяется клетками почечных канальцев после различных повреждающих стимулов [79].

Липокалин является белком острой фазы, но его концентрация не зависит от количества нейтрофилов, определяемых в крови. Липокалин является полезным ранним диагностическим биомаркером острого повреждения почек [81] и поджелудочной железы [82]. Липокалин предотвращает поглощение железа микроорганизмами [83], связывает липофильные

вещества, такие как формилпептиды и липополисахариды бактериального происхождения, и может действовать как модулятор воспаления [84].

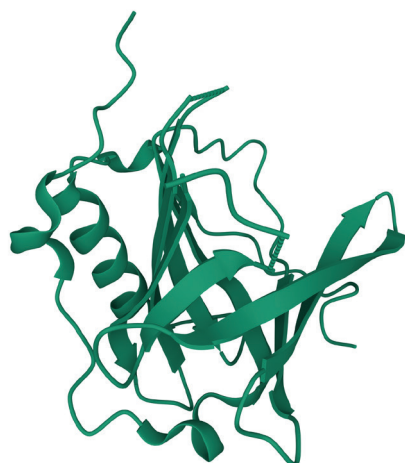
В норме липокалин присутствует в различных биожидкостях: крови, моче, слюне (Таблица 1). В вагинальном секрете – в незначительных количествах. При повреждении почек его уровень в крови увеличивается в 7-16 раз, в моче – в 25-1000 раз. Также уровень липокалина в моче и желчи повышается при раке поджелудочной железы и хроническом панкреатите [82].

### Азуроцидин

Азуроцидин (синонимы: катионный антимикробный белок, CAP37), или гепарин-связывающий белок (heparin-binding protein, НВР) относится к семейству серпроцидинов. Серпроцидины присутствуют в азурофильных гранулах нейтрофилов (эластаза, протеиназа 3, катепсин G, азуроцидин), из них только азуроцидин не обладает протеолитической активностью [85]. Молекулярная масса азуроцидина составляет 37 кДа [86].

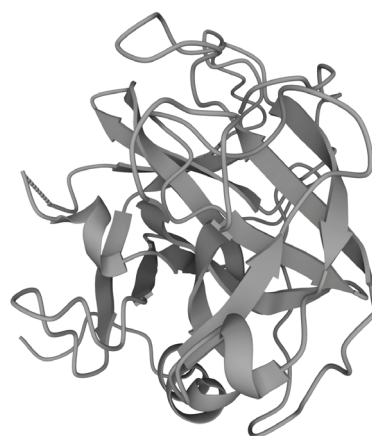
Азуроцидин обладает широким спектром антимикробного действия, в основном против грам(-) бактерий. Азуроцидин является многофункциональным медиатором воспаления благодаря его действию на эндотелиальные клетки: он вызывает увеличение проницаемости сосудов, связывает эндотоксин и привлекает моноциты к участкам воспаления [87].

Азуроцидин обнаружен в крови, моче, слюне, поте, спинномозговой жидкости (Таблица 1). Высокие уровни азуроцидина в плазме являются маркером



**Рис. 11.** Липокалин 2 (RCSB PDB (Protein Data Bank) <https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>)

Аминокислотная последовательность: QDSTSDLIPAPPLSKVPLQQNFQDNQFHGKQWVYVGLAGNRLRDDQHPMNMYATIYELKEDKSYNVTSVISSHKKCEYTIATFVPGSQPGEFTLGNISYGDKTSYLVRV VSTDYNQYAVVFFKLAEDNAEFAITTYGRTKELASELKENFIRFSKSLGLPENHIVFPVPIDQCIDG



**Рис. 12.** Азуроцидин (UniPort Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)

Аминокислотная последовательность: IVGGRKARPROFPFLASI QNQRHFCEGALIHARFVMTAASCFSQNPVSTVVVLGAYDLRRR ERQSRQTFSSMSSENGYDPQQLNDLMLLQLDREANLTSSVTILPL PLQNAIVEAGTRCQVAGWGSQRSGGRLSRFPRFVNVTVTPEDQCRP NNVCTGVLTTRRGICNGDGGTPLVCEGLAHGVASFSLGPCGRGPDFF TRVALFRDWIDGVLNNPGRP

развития сепсиса с недостаточностью кровообращения [88]. Низкие уровни азуроцидина в материнской сыворотке в первом триместре связаны с преждевременным разрывом плодных оболочек [89]. При воспалении полости рта уровень азуроцидина в слюне увеличивается в 8.8 раза [90]. По наличию повышенных уровней этого гепарин-связывающего белка в спинномозговой жидкости отличают пациентов с острым бактериальным менингитом от пациентов с другими инфекциями центральной нервной системы [91].

### Кальпротектин

Кальпротектин (синоним: лейкоцитарный белок L1) белок с молекулярной массой 36 кДа [92] в высоких концентрациях встречается в нейтрофилах, моноцитах, некоторых реактивных тканевых макрофагах. Фактически он составляет около 60% фракции нейтрофильного цитозольного белка [93]. В моноцитах он экспрессируется на мембране [94].

При активации нейтрофилов или эндотелиальной адгезии моноцитов кальпротектин высвобождается и может быть обнаружен в сыворотке или жидкостях организма как потенциально полезный клинический маркер воспаления. Растворимая форма кальпротектина оказывает бактериостатическое и цитокиноподобное действие в локальной среде [94].

Кальпротектин присутствует в различных биологических жидкостях: кровь, моча, слюна, вагинальный секрет, пот, копрофильтрат (Таблица 1). Особое диагностическое значение имеет определение кальпротектина в копрофильтрате, которое служит



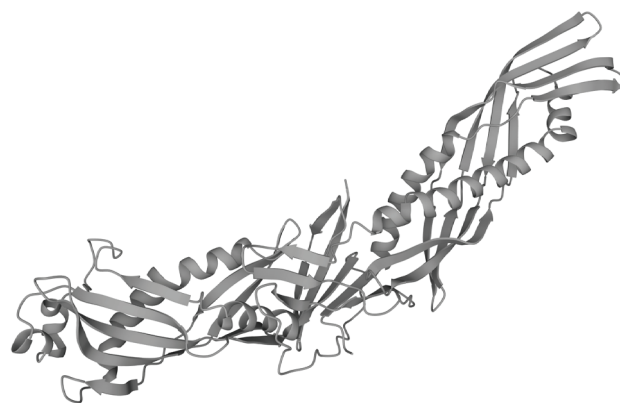
**Рис. 13.** Кальпротектин (UniPort Database. <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)

Аминокислотная последовательность: MLTELEKALNSIIDVYHK YSLIKGNFHAVYRDDLKKLETESPQYIRKKGADVWFKELDINTDGA VNFQEFLLILVIKMGVAANKKSHEESHKE

маркером воспалительного заболевания кишечника [95]. В норме в копрофильтрате кальпротектин присутствует в концентрации 25.8 нг/мл, при патологии: 66.3 нг/мл при аденоме, 306 нг/мл при кишечных инфекциях, 797 нг/мл при воспалительных заболеваниях кишечника. В моче в норме его содержание незначительно, но при остром повреждении почек (ренальное повреждение) его концентрация возрастает многократно, однако при преренальном повреждении почек она остается в норме. Таким образом, кальпротектин в моче является маркером дифференциальной диагностики ренальных и преренальных повреждений почек [96].

### Бактерицидный / увеличивающий проницаемость белок

Бактерицидный/увеличивающий проницаемость белок (BPI CAP57) – белок с молекулярной массой 55 кДа [97], обнаружен в азурофильных гранулах зрелых нейтрофилов, имеет высокое сродство к липополисахаридам и проявляет селективную цитотоксическую, антиэндотоксическую и опсоническую активность против грам(-) бактерий [98]. Выборочная активность BPI по отношению к грам(-) бактериям объясняется его высокой аффинностью к фрагменту липида А бактериального липополисахарида (LPS). BPI распознает высококонсервативную липидную область А бактериального LPS через остатки, содержащиеся



**Рис. 14.** Бактерицидный/увеличивающий проницаемость белок (BPI, CAP57) (UniPort Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)

Аминокислотная последовательность: VNPVVVRRISQKGLDYA SQQGTAALQKELKRIKIPDYSDSFKIKHLGKGHYSFYMDIREFQLPS SQISMVPNVGLKFSISNANIKISGKWKAKQRFLKMSGNFDLSIEGMS ISADLKLGSNPTSGKPTITCSCSSHINSVHVHISKSKVGLIQLFHK KIESALRNKMNSQVCEKVTNSVSSKLQPYFQTLPMVTKIDSVAGINY GLVAPPATTAETLDVQMKGEFYSENHHNPPFPAPPVMEFPAAHDRM VYLGLSDYFFNTAGLVYQEAGVLKMTLRDDMIPKESKFRLLTKFFGT FLPEVAKKFPNMKIQHVSASTPPHLSVQPTGLTFYPAVDVQAFVLP NSALASLFLIGMHTTGSMEVSAESNRLVGGELKLDRLLELKHNSNIGPF PVELLQDIMNYIVPILVLPVNEKLGKGFPLPTPARVQLYNNVVLQPH QNLLFGADVYK

в аминоконцевой части молекулы ВР1 [99]. ВР1 может присутствовать в других тканях, включая эпителиальную выстилку слизистых оболочек [100]. ВР1 обнаружен в крови, слюне и поте (Таблица 1). При патологии его концентрация в крови увеличивается в 10 раз. При инфекционных заболеваниях его концентрация достигает 1000 нг/мл в асцитной жидкости [101].

## Лактоферрин

Лактоферрин (синоним: лактотрансферрин) – белок с молекулярной массой 80 кДа [102], гликопротеин, способный связывать два иона трехвалентного железа на молекулу [103]. Лактоферрин проявляет антимикробный эффект путем связывания железа [104] и оказывает непосредственный противомикробный эффект, предположительно, разрушая бактериальную мембрану [105].

Лактоферрин обладает антимикробной активностью в отношении грам(+) и грам(-) бактерий и грибов. Кроме того, описано, что лактоферрин оказывает противовирусный эффект, в частности по отношению к ВИЧ [106].

Лактоферрин локализуется в специфических гранулах нейтрофилов и высвобождается из клеток

в местах инфекции и воспаления [107]. Кроме того, лактоферрин синтезируется экзокринными железами [107] и является одним из основных белков практически всех экзокринных секретов млекопитающих.

Лактоферрин в норме присутствует в крови, моче, слюне, вагинальном секрете, поте, семенной жидкости, молоке, слезах (Таблица 1). Не обнаружен в спинномозговой жидкости. В наиболее значительных концентрациях лактоферрин находится в слезах и молоке. При этом в зрелом молоке его концентрация в 2–5 раз ниже, чем в молозиве.

## ОБСУЖДЕНИЕ

АМПБ в норме присутствуют в различных биожидкостях, а их концентрации варьируют. Несмотря на наличие у разных авторов различных, в том числе противоречивых, данных по концентрациям АМПБ в биожидкостях, можно условно разделить все концентрации на 3 группы: высокая (свыше 10000 нг/мл), средняя (100–9999 нг/мл) и низкая (0–99 нг/мл).

Из рассмотренных биожидкостей наиболее богаты АМПБ слюна и вагинальный секрет, наименее – моча. В слюне присутствуют почти все классы АМПБ (не обнаружены лишь дермицидины), среди которых превалирует гистатин, а также в высокой концентрации представлены псориазин, лизоцим и кальпротектин. В вагинальном секрете представлены 9 из 15-ти рассмотренных классов АМПБ, высокую концентрацию имеют кальпротектин и лизоцим. В поте в высокой концентрации присутствует дермицидин, в средней концентрации обнаружен кателицидин. Сыворотка крови является биожидкостью, в которой обнаружены все классы АМПБ, кроме гистатинов. При этом их концентрации распределены достаточно равномерно: большинство АМПБ сыворотки крови имеют средние концентрации. В моче присутствует мало АМПБ, обычно в низкой концентрации, средней концентрации достигают лизоцим и РНКазы (в частности, РНКазы 7).

АМПБ содержатся в высокой концентрации также в некоторых других биожидкостях: в сперме – кателицидин и лактоферрин, в молоке и в слезах – лактоферрин и лизоцим, в молозиве – лактоферрин.

При сопоставлении клеток-продуцентов АМПБ, их АМПБ-продуктов и количества этих продуктов (в норме) можно соотнести интенсивность синтеза АМПБ с определенным типом клеток. Лидеры по выработке АМПБ (высокие и сверхвысокие концентрации) – это клетки железистого эпителия экзокринной секреции: молочная железа секретирует лактоферрин, слезная железа – лизоцим, слюнные железы – гистатин и т. д.

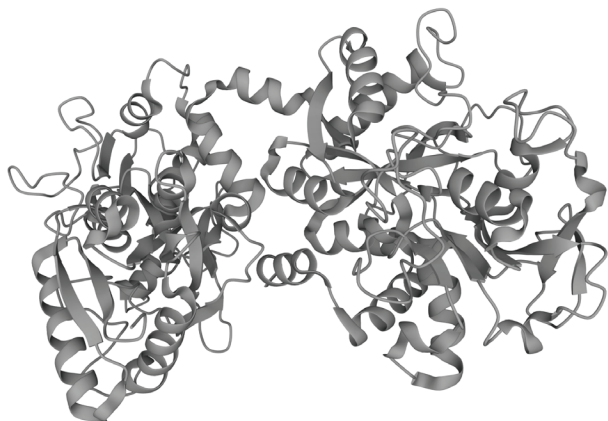


Рис. 15. Лактотрансферрин (UniPort Database <https://www.uniprot.org/peptidesearch/>)

Аминокислотная последовательность:

```
GRRRSVQWCTVSQPEATKCFQWQRNMRKVRGPPVSCIKRDSPIQC
IQAIENRADAVTLDGGFIYEAGLAPYKLRPVAEEVYGTERRQPRTHY
YAVAVVKKGGSFQLNELQGLKSCHTGLRRTAGWNVPIGTLRPFNLW
TGPPERIEAAVARFFSASCVPAGADKQFPNLCRLCAGTGKCAFSS
QEPYFSYSGAFKCLRDGAGDVAFIRESTVFEDLSDEAERDEYELCPD
NTRKPVDFKFDCHLARVPSHAVVARSVNGKEDAIWNLRLQAQEFK
GKDKSPKFQLFGSPSQKDLLFKDSAIGFSRVPRIIDSGLYLGSYFT
AIQNLKSEEEVAARRARVWCAVGEQELRKCQWVSLSEGSVTCS
SASTTEDCIALVLKGEADAMSLDGGYVYTAGKCGLVPVLAENYKSO
QSSDPDPCVDRPVEGYLAVAVVRRSDTSLTWNSVKGKKSCHTAVD
RTAGWNIPMGLLFNQTSCKFDEYFSQSCAPGSDPRSNLALCALCIGD
EQGENKCVPNNSERYGYTGAFRCCLAENAGDVAFKDVTVLQNTD
GNNNEAWAKDLKDLADLCLDGRKRPVTEARSCHLAMAPNHAVV
SRMDKVERLQVLLHQQAQKFRNGSDCPDKFCFQSETKNLLFND
NTECLARLHGKTTYEKYLGPQYVAGITNLKCKSTSPLEACEFLRK
```

АМПБ, производимые клетками иммунной системы, обычно имеют в соответствующих биожидкостях более низкие концентрации (адреномедуллин, азуроцидин, ВРІ, альфа-дефензины). АМПБ, которые вырабатываются как клетками иммунной системы, так и различными эпителиоцитами (лизоцим, РНКазы, кателицидин, лактоферрин, бета-дефензины), имеют более высокую концентрацию в биожидкостях в том случае, если они вырабатываются железистым эпителием.

Дермицидины, псориазин и секреторный ингибитор лейкопротеазы вырабатываются покровными тканями для защиты от патогенов и от собственных ферментов.

Часть АМПБ, помимо антимикробной функции, выполняют и другие функции в организме. Например, гепцидин и липокалин являются белками острой фазы. Гепцидин в острую фазу секретируется в кровь, а липокалин – в мочу. Гепцидин и адреномедуллин являются гормонами, выполняющими регуляторные функции. РНКазы, являясь рибонуклеазой, выполняет функции деградации РНК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных о концентрациях АМПБ в биожидкостях, их основных клетках-продуцентах и функциях в организме, все вышеперечисленные АМПБ условно можно разделить на несколько групп:

а) Секреторные АМПБ. Производятся железистым эпителием (экзокринными железами), могут иметь высокие и сверхвысокие концентрации в биожидкостях.

б) Барьерные АМПБ. Производятся покровным эпителием. Секретируются в норме и при патологии, их функция – защита от проникновения патогена (барьерная). Концентрации в биожидкостях обычно средние, но при повреждении тканей или воспалении могут достигать высоких и сверхвысоких значений.

в) Лейкоцитарные АМПБ. Локализуются в гранулах или цитозоле иммунных клеток, связаны с иммунным ответом. Концентрации в биожидкостях обычно низкие или средние, коррелируют с количеством нейтрофилов или других иммунных клеток.

г) АМПБ с прочими функциями: белки острой фазы, иммуномодуляторы, гормоны и ферменты. Обладают, как правило, слабым антимикробным действием и выполняют, помимо антимикробной, другие функции; по сравнению с прочими АМП их концентрации в биожидкостях, как правило, малы.

Учитывая тот факт, что одни и те же АМПБ могут быть синтезированы разными группами клеток при различных условиях, целесообразно изучать такие АМПБ отдельно. Например, лизоцим может подразделяться на лейкоцитарный (локализованный в гранулах нейтрофилов), секреторный (в составе слезного секрета и грудного молока) и барьерный (на поверхности эпителиальных тканей).

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Fazly Bazzaz BS, Seyedi S, Hoseini Goki N, Khomeini B. Human Antimicrobial Peptides: Spectrum, Mode of Action and Resistance Mechanisms. *Int J Pept Res Ther* 2021; 27(1), 801-16. doi: 10.1007/s10989-020-10127-2.
2. Walker AP, Partridge J, Srai SK, Dooley JS. Hepcidin: what every gastroenterologist should know. *Gut* 2004; 53(5), 624-7. doi: 10.1136/gut.2003.030304.
3. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276(11), 7806-10. doi: 10.1074/jbc.M008922200.
4. Prentice AM. Clinical Implications of New Insights into Hepcidin-Mediated Regulation of Iron Absorption and Metabolism. *Ann Nutr Metab* 2017; 71(3), 40-8. doi: 10.1159/000480743.
5. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology* 2006; 131(3), 788-96. doi: 10.1053/j.gastro.2006.07.007.
6. Fatoumata S, Florence W, Satoskar A, Schlesinger L, Zwilling B, Lafuse W. Expression and localization of hepcidin in macrophages: A role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol* 2007; 82(4), 934-45. doi: 10.1189/jlb.0407216.
7. Kulaksiz H, Fein E, Redecker P, Stremmel W, Adler G, Cetin Y. Pancreatic  $\beta$ -cells express hepcidin, an iron-uptake regulatory peptide. *J Endocrinol* 2008; 197(2), 241-9. doi: 10.1677/JOE-07-0528.
8. Uijterschout L, Swinkels DW, Domellof M, Lagerqvist C, Hudig C, Tjalsma H et al. Serum hepcidin measured by immunochemical and mass-spectrometric methods and their correlation with iron status indicators in healthy children aged 0.5-3 y. *Pediatr Res* 2014; 76(4), 409-14. doi: 10.1038/pr.2014.109.
9. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin

- by vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25(3), 564-72. doi: 10.1681/ASN.2013040355.
10. Никитин ЕН, Никитин ЮЕ, Шкляев АЕ, Александрова ОВ. Содержание гепцидина у больных внебольничной пневмонией, осложненной анемией. *Пульмонология* 2014; 2, 5-9. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-2-5-9.
  11. Zhao N, Zhang AS, Enns CA. Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest* 2013; 123(6), 2337-43. doi: 10.1172/JCI67225.
  12. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110(7), 1037-44. doi: 10.1172/JCI15686.
  13. Arnold J, Sangwaiya A, Manglam V, Geoghegan F, Thursz M, Busbridge M. Presence of hepcidin-25 in biological fluids: Bile, ascitic and pleural fluids. *World J Gastroenterol* 2010; 16(17), 2129-33. doi: 10.3748/wjg.v16.i17.2129.
  14. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westerman M. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112(10), 4292-7. doi: 10.1182/blood-2008-02-139915.
  15. Oppenheim FG, Xu T, McMillian FM, Levitz SM, Diamond RD, Offner GD, Troxler RF. Histatins, a Novel Family of Histidine-Rich Proteins in Human Parotid Secretion. Isolation, Characterization, Primary Structure, and Fungistatic Effects on *Candida Albicans*. *J Biol Chem* 1988; 263(16), 7472-7. PMID: 3286634.
  16. Xu T, Levitz SM, Diamond RD, Oppenheim FG. Anticandidal activity of major human salivary histatins. *Infect Immun* 1991; 59, 2549-54. doi: 10.1128/iai.59.8.2549-2554.1991.
  17. Woong SJ, Edgerton M. Salivary Histatins: Structure, Function, and Mechanisms of Antifungal Activity. *Candida and Candidiasis, Second Edition*. 2012, 185-94. doi:10.1128/9781555817176.ch13.
  18. Khurshid Z, Najeeb S, Mali M, Moin SF, Raza SQ, Zohaib S et al. Histatin peptides: Pharmacological functions and their applications in dentistry. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2017; 25(1), 25-31. doi: 10.1016/j.jsps.2016.04.027.
  19. Dong J, Vylkova S, Li XS, Edgerton M. Calcium blocks fungicidal activity of human salivary histatin 5 through disruption of binding with *Candida albicans*. *J Dent Res* 2003; 82(9), 748-52. doi: 10.1177/154405910308200917.
  20. Kavanagh K, Dowd S. Histatins: antimicrobial peptides with therapeutic potential. *J Pharm Pharmacol* 2004, 56(3), 285-9. doi: 10.1211/0022357022971.
  21. Oudhoff MJ, Bolscher JG, Nazmi K, Kalay H, van 't Hof W, Amerongen AV, Veerman EC. Histatins are the major wound-closure stimulating factors in human saliva as identified in a cell culture assay. *FASEB Journal* 2008; 22(11), 3805-12. doi: 10.1096/fj.08-112003.
  22. Kalmudia S, Son KN, Cao D, Lee BS, Surenkhuu B, Shah D et al. Presence of Histatin-1 in Human Tears and Association with Aqueous Deficient Dry Eye Diagnosis: A Preliminary Study. *Sci Rep* 2019; 9(1), 10304. doi: 10.1038/s41598-019-46623-9.
  23. Khan SA, Fidel PL, Jr., Al Thunayyan A, Varlotta S, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Impaired histatin-5 levels and salivary antimicrobial activity against *C. albicans* in HIV infected individuals. *J AIDS Clin Res* 2013; 4(193), 1000193. doi: 10.4172/2155-6113.1000193.
  24. Jarczак J, Kościuczuk EM, Lisowski P, Strzałkowska N, Jóźwik A, Horbańczuk J et al. Defensins: natural component of human innate immunity. *Hum Immunol* 2013; 74(9), 1069-79. doi: 10.1016/j.humimm.2013.05.008.
  25. Park MS, Kim JI, Lee I, Park S, Bae JY, Park MS. Towards the Application of Human Defensins as Antivirals. *Biomol Ther (Seoul)* 2018; 26(3), 242-54. doi: 10.4062/biomolther.2017.172.
  26. Schneider JJ, Unholzer A, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. Human defensins. *J Mol Med* 2005; 83(8), 587-95. doi: 10.1007/s00109-005-0657-1.
  27. Nguyen TX, Cole AM, Lehrer RI. Evolution of primate theta-defensins: a serpentine path to a sweet tooth. *Peptides* 2003; 24(11), 1647-54. doi: 10.1016/j.peptides.2003.07.023.
  28. Suresh A, Verma C. Modelling study of dimerization in mammalian defensins. *BMC Bioinformatics* 2006; 18(7, Suppl 5), S17. doi: 10.1186/1471-2105-7-S5-S17.
  29. Будихина АС, Пинегин БВ. Дефензины – мультифункциональные катионные пептиды человека. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2008; 2, 31-40.
  30. Тихомирова ЕА, Слажнева ЕС, Атрушкевич ВГ. β-дефензины и воспалительные заболевания пародонта: систематический обзор. *Пародонтология* 2020; 25(4), 276-86. doi: 10.33925/1683-3759-2020-25-4-276-286.
  31. Arimura Y, Ashitani J, Yanagi S, Tokojima M, Abe K, Mukae H et al. Elevated serum beta-defensins concentrations in patients with lung cancer. *Anticancer Res* 2004; 24(6), 4051-7. PMID: 15736451.
  32. Kucukkolbashi H, Kucukkolbashi S, Dursun R, Ayyıldız F, Kara H. Determination of defensin HNP-1 in human saliva of patients with oral mucosal diseases. *J Immunoassay Immunochem* 2011; 32(4), 284-95. doi: 10.1080/15321819.2011.569045.
  33. Craddock RM, Huang JT, Jackson E, Harris N, Torrey EF, Herberth M et al. Increased alpha defensins as

- a blood marker for schizophrenia susceptibility. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7(7), 1204-13. doi: 10.1074/mcp.M700459-MCP200.
34. Gudmundsson GH, Magnusson KP, Chowdhary BP, Johansson M, Andersson L, Boman HG. Structure of the gene for porcine peptide antibiotic PR-39, a cathelin gene family member: comparative mapping of the locus for the human peptide antibiotic FALL-39. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92, 7085-89. doi: 10.1073/pnas.92.15.7085.
  35. Bals R, Wang X, Zasloff M, Wilson JM. The peptide antibiotic LL-37/hCAP-18 is expressed in epithelia of the human lung where it has broad antimicrobial activity at the airway surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95, 9541-46. doi: 10.1073/pnas.95.16.9541.
  36. Zanetti M, Gennaro R, Romeo D. Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett* 1995; 374, 1-5. doi: 10.1016/0014-5793(95)01050-o.
  37. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18, 2810-16. doi: 10.1681/ASN.2007050611.
  38. Chromek M, Slamova Z, Bergman P, Kovacs L, Podracka L, Ehren I et al. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 2006; 12, 636-41. doi: 10.1038/nm1407.
  39. Davidopoulou S, Theodoridis H, Nazer K, Kessopoulou E, Menexes G, Kalfas S. Salivary concentration of the antimicrobial peptide LL-37 in patients with oral lichen planus. *J Oral Microbiol* 2014; 6, 26156. doi: 10.3402/jom.v6.26156.
  40. Frew L, Makieva S, McKinlay AT, McHugh BJ, Doust A, Norman JE et al. Human cathelicidin production by the cervix. *PLoS One* 2014; 9(8), e103434. doi: 10.1371/journal.pone.0103434.
  41. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun* 2014; 5, 5621. doi: 10.1038/ncomms6621.
  42. Park JH, Park GT, Cho IH, Sim SM, Yang JM, Lee DY. An antimicrobial protein, lactoferrin exists in the sweat: proteomic analysis of sweat. *Exp Dermatol* 2011; 20(4), 369-71. doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01218.x.
  43. Paulmann M, Arnold T, Linke D, Ozdirekcan S, Kopp A, Gutschmann T et al. Structure-Activity Analysis of the Dermcidin-derived Peptide DCD-1L, an Anionic Antimicrobial Peptide Present in Human Sweat. *J Biol Chem* 2012; 287(11), 8434-43. doi: 10.1074/jbc.M111.332270.
  44. Rieg S, Steffen H, Seeber S, Humeny A, Kalbacher H, Dietz K et al. Deficiency of Dermcidin-Derived Antimicrobial Peptides in Sweat of Patients with Atopic Dermatitis Correlates with an Impaired Innate Defense of Human Skin In Vivo. *J Immunol* 2005; 174, 8003-10. doi: 10.4049/jimmunol.174.12.8003.
  45. Ortega-Martinez I, Gardeazabal J, Erramuzpe A, Sanchez-Diez A, Cortes J, Garcia-Vazquez MD et al. Vitronectin and dermcidin serum levels predict the metastatic progression of AJCC I-II early-stage melanoma. *Int J Cancer* 2016; 139(7), 1598-607. doi: 10.1002/ijc.30202.
  46. Porter D, Weremowicz S, Chin K, Seth P, Keshaviah A, Lahti-Domenici J et al. A neural survival factor is a candidate oncogene in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100, 10931-6. doi: 10.1073/pnas.1932980100.
  47. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192(2), 553-60. doi: 10.1006/bbrc.1993.1451.
  48. Hans M, Madaan Hans V. Epithelial antimicrobial peptides: guardian of the oral cavity. *Int J Pept* 2014; 2014(370297), 1-13. doi:10.1155/2014/370297.
  49. He H, Bessho H, Fujisawa Y, Horiuchi K, Tomohiro A, Kita T, Aki Y et al. Effects of a synthetic rat adrenomedullin on regional hemodynamics in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 273(3), 209-14. doi: 10.1016/0014-2999(94)00683-x.
  50. Kapas S, Pahal K, Cruchley AT, Hagi-Pavli E, Hinson JP. Expression of adrenomedullin and its receptors in human salivary tissue. *J Dent Res* 2004; 83(4), 333-7. doi: 10.1177/154405910408300412.
  51. Tabassum N, Rasool S. Role of adrenomedullin in human body. *Int J Curr Res* 2011; 3(2), 108-14. ISSN: 0975-833X.
  52. Li Y, Jiang C, Wang X, Zhang Y, Shibahara S, Takahashi K. Adrenomedullin is a novel adipokine: adrenomedullin in adipocytes and adipose tissues. *Peptides* 2007; 28, 1129-43. doi: 10.1016/j.peptides.2007.03.005.
  53. Cheung BM, Li CY, Wong LY. Adrenomedullin: its role in the cardiovascular system. *Semin Vasc Med* 2004; 4(2), 129-34. doi: 10.1055/s-2004-835370
  54. Kitamura K, Ichiki Y, Tanaka M, Kawamoto M, Emura J, Sakakibara S et al. Immunoreactive adrenomedullin in human plasma. *FEBS Lett* 1994; 341(2-3), 288-90. doi: 10.1016/0014-5793(94)80474-5.
  55. D'Angelo F, Letizia C, Antolinno L, La Rocca M, Aurello P, Ramacciato G. Adrenomedullin in pancreatic carcinoma: A case-control study of 22 patients.

- Integrative Cancer Science and Therapeutics (ICST) 2016; 3(2), 390-2. doi: 10.15761/ICST.1000175.
56. Sharifian M, Esmaeli Zand R, Ahmadi M, Ziaee SA, Mohkam M, Dalirani R et al. Urinary Adrenomedullin Level in Children With Acute Pyelonephritis Before and After Treatment. *Iran J Kidney Dis* 2013; 7(4), 277-81. PMID: 23880804.
  57. Suchetha A, Garg A, Lakshmi P, Bhat D, Sapna N, Apoorva SM. Adrenomedullin, periodontitis, diabetes-unraveling the equivocal relationship. A clinico-biochemical cross-sectional study. *Contemp Clin Dent* 2013; 4(4), 454-9. doi: 10.4103/0976-237X.123040.
  58. Madsen P, Rasmussen HH, Leffers H, Honore B, Dejgaard K, Olsen E et al. Molecular cloning, occurrence, and expression of a novel partially secreted protein "psoriasin" that is highly up-regulated in psoriatic skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97(4), 701-12. doi:10.1111/1523-1747.ep12484041.
  59. Glaser R, Harder J, Lange H, Bartels J, Christophers E, Schroder J-M. Antimicrobial psoriasin (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* 2005; 6(1), 57-64. doi: 10.1038/ni1142.
  60. Giusti L, Sernissi F, Donadio E, Ciregia F, Giacomelli C, Giannaccini G et al. Salivary psoriasin (S100A7) correlates with diffusion capacity of carbon monoxide in a large cohort of systemic sclerosis patients. *J Transl Med* 2016; 14, 262. doi: 10.1186/s12967-016-1023-5.
  61. Glaser R, Kotten B, Wittersheim M, Harder J. Psoriasin: key molecule of the cutaneous barrier? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9(11), 897-902. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07683.x.
  62. Anderson KS, Wong J, Polyak K, Aronzon D, Enerback C. Detection of psoriasin/S100A7 in the sera of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009; 160(2), 325-32. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08904.x.
  63. Abe T, Kobayashi N, Yoshimura K, Trapnell BC, Kim H, Hubbard RC et al. Expression of the secretory leukoprotease inhibitor gene in epithelial cells. *J Clin Invest* 1991; 87(6), 2207-15. doi: 10.1172/JCI115255.
  64. Nystrom M, Bergenfeldt M, Ljungcrantz I, Lindeheim A, Ohlsson K. Production of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in human pancreatic beta-cells. *Mediators Inflamm* 1999; 8(3), 147-51. doi: 10.1080/09629359990478.
  65. Kumar R, Vicari M, Gori I, Achtari C, Fiche M, Surbeck I et al. Compartmentalized secretory leukocyte protease inhibitor expression and hormone responses along the reproductive tract of postmenopausal women. *J Reprod Immunol* 2011; 92(1-2), 88-96. doi: 10.1016/j.jri.2011.06.103.
  66. Doumas S, Kolokotronis A, Stefanopoulos P. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Roles of Secretory Leukocyte Protease Inhibitor. *Infect Immun* 2005; 73(3), 1271-4. doi: 10.1128/IAI.73.3.1271-1274.2005.
  67. McNeely TB, Dealy M, Dripps DJ, Orenstein JM, Eisenberg SP, Wahl SM. Secretory leukocyte protease inhibitor: a human saliva protein exhibiting anti-human immunodeficiency virus 1 activity in vitro. *J Clin Invest* 1995; 96(1), 456-64. doi: 10.1172/JCI118056.
  68. Tsukishiro S, Suzumori N, Nishikawa H, Arakawa A, Suzumori K. Use of serum secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients to improve specificity of ovarian cancer diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2), 516-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.036.
  69. Averdunk L, Fitzner C, Levkovich T, Leaf DE, Sobotta M, Vieten J et al. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI)-A Novel Predictive Biomarker of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: A Prospective Observational Study. *J Clin Med* 2019; 8(11), 1931. doi: 10.3390/jcm8111931.
  70. Yousif AN, Albright LJ, Evelin TPT. Occurrence of lysozyme in the eggs of coho salmon *Oncorhynchus kisutch*. *Dis Aquat Org* 1991; 10, 45-9. doi: 10.3354/dao010045.
  71. Lelouard H, Henri S, De Bovis B, Mugnier B, Chollet-Namy A, Malissen B et al. Pathogenic bacteria and dead cells are internalized by a unique subset of Peyer's patch dendritic cells that express lysozyme. *Gastroenterology* 2010; 138(1), 173-84. e1-3 (epub ahead of print). doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.051.
  72. Saito H, Kasajima T, Masuda A, Imai Y, Ishikawa M. Lysozyme localization in human gastric and duodenal epithelium. An immunocytochemical study. *Cell Tissue Res* 1988; 251(2), 307-13. doi: 10.1007/BF00215838.
  73. Harder J, Schroder JM. RNase 7, a novel innate immune defense antimicrobial protein of healthy human skin. *J Biol Chem* 2002; 277(48), 46779-84. doi: 10.1074/jbc.M207587200.
  74. Martin L, Koczera P, Simons N, Zechendorf E, Hoeger J, Marx G et al. The Human Host Defense Ribonucleases 1, 3 and 7 Are Elevated in Patients with Sepsis after Major Surgery-A Pilot Study. *Int J Mol Sci* 2016; 17(3), 294. doi: 10.3390/ijms17030294.
  75. Shamri R, Xenakis JJ, Spencer LA. Eosinophils in innate immunity: An evolving story. *Cell Tissue Res* 2011; 343(1), 57-83. doi: 10.1007/s00441-010-1049-6.
  76. Landre JBP, Hewett PW, Olivot J-M, Friedl P, Ko Y, Sachinidis A et al. Human endothelial cells selectively express large amounts of pancreatic-type ribonuclease (RNase 1). *J Cell Biochem* 2002; 86(3), 540-52. doi: 10.1002/jcb.10234.

77. Laudien M, Dressel S, Harder J, Glaser R. Differential expression pattern of antimicrobial peptides in nasal mucosa and secretion. *Rhinology* 2011; 49(1) 107-11. doi: 10.4193/Rhino10.036.
78. Spencer JD, Schwaderer AL, Wang H, Bartz J, Kline J, Eichler T et al. Ribonuclease 7, an antimicrobial peptide upregulated during infection, contributes to microbial defense of the human urinary tract. *Kidney Int* 2013; 83(4), 615-25. doi: 10.1038/ki.2012.410.
79. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Campo S, Arena A, Buemi M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(4), 255-8. doi: 10.1159/000143726.
80. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen D, Devarajan P et al. Dual Action of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(2), 407-13. doi: 10.1681/ASN.2006080882.
81. Matsa R, Ashley E, Sharma V, Walden AP, Keating L. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of new onset acute kidney injury in critically ill patients. *Critical Care* 2014; 18(14), R137. doi: 10.1186/cc13958.
82. Hogendorf P, Durczyński A, Skulimowski A, Kumor A, Poznańska G, Strzelczyk J. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) concentration in urine is superior to CA19-9 and Ca 125 in differentiation of pancreatic mass: Preliminary report. *Cancer Biomark* 2016; 16(4), 537-43. doi: 10.3233/CBM-160595.
83. Beghini J, Giraldo PC, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Concentration in Vaginal Fluid: Relation to Bacterial Vaginosis and Vulvovaginal Candidiasis. *Reprod Sci* 2015; 22(8), 964-8. doi: 10.1177/1933719115570914.
84. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics* 1997; 45(1), 17-23. doi: 10.1006/geno.1997.4896.
85. Almeida RP, Melchior M, Campanelli D, Nathan C, Gabay JE. Complementary DNA sequence of human neutrophil azurocidin, an antibiotic with extensive homology to serine proteases. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 177(2), 688-95. doi: 10.1016/0006-291x(91)91843-2.
86. Soehnlein O, Lindbom L. Neutrophil-derived azurocidin alarms the immune system. *J Leukoc Biol* 2009; 85, 344-51. doi: 10.1189/jlb.0808495.
87. Watorek W. Azurocidin – inactive serine proteinase homolog acting as a multifunctional inflammatory mediator. *Acta Biochim Pol* 2003; 50(3), 743-52. PMID: 14515154.
88. Linder A, Christensson B, Herwald H, Bjorck L, Akesson P. Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis. *Clin Infect Dis* 2009; 49(7), 1044-50. doi: 10.1086/605563.
89. Dhaifalah I, Andrys C, Drahosova M, Musilova I, Adamik Z, Kacerovsky M. Azurocidin levels in maternal serum in the first trimester can predict preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(5), 511-5. doi: 10.3109/14767058.2013.820698.
90. Choi Y-J, Heo S-H, Lee J-M, Cho J-Y. Identification of azurocidin as a potential periodontitis biomarker by a proteomic analysis of gingival crevicular fluid. *Proteome Sci* 2011; 9, 42. doi: 10.1186/1477-5956-9-42.
91. Linder A, Akesson P, Brink M, Studahl M, Bjorck L, Christensson B. Heparin-binding protein: a diagnostic marker of acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* 2011; 39(4), 812-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206c396.
92. John B, Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzaeg P, Naess-Andresen CF et al. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *Mol Pathol* 1997; 50(3), 113-23. doi: 10.1136/mp.50.3.113.
93. Brandtzaeg P, Gabrielsen T, Dale I, Muller F, Steinbakk M, Fagerhol MK. The leucocyte protein L1 (calprotectin): a putative nonspecific defence factor at epithelial surfaces. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371A, 201-6. doi: 10.1007/978-1-4615-1941-6\_41.
94. Striz I, Trebichavsky I. Calprotectin – A pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 2004; 53, 245-53. PMID: 15209531.
95. Aomatsu T, Yoden A, Matsumoto K, Kimura E, Inoue K, Andoh A, Tamai H. Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56(8), 2372-7. doi: 10.1007/s10620-011-1633-y.
96. Heller F, Frischmann S, Grunbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6, 2347-55. doi: 10.2215/CJN.02490311.
97. Elsbach P, Weiss J. Role of the bactericidal/permeability-increasing protein in host defence. *Curr Opin Immunol* 1998; 10, 45-9. doi: 10.1016/s0952-7915(98)80030-7.
98. Levy O, Sisson R, Kenyon J, Eichenwald E, Maccone AB, Goldmann D. Enhancement of neonatal innate defense: effects of adding an N-terminal recombinant fragment of bactericidal / permeability-increasing protein (rBPI21) on growth and TNF-inducing activity of Gram-negative bacteria tested in neonatal



- cord blood ex vivo. *Infect Immun* 2000; 68(9), 5120-5. doi: 10.1128/iai.68.9.5120-5125.2000.
99. Gazzano-Santoro H, Parent JB, Grinna L, Horwitz A, Parsons T, Theofan G et al. High-affinity binding of the bactericidal/permeability-increasing protein and a recombinant aminoterminal fragment to the lipid A region of lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1992; 60, 4754-61. doi: 10.1128/iai.60.11.4754-4761.1992.
  100. Canny G, Levy O, Furuta GT, Narravula-Alipati S, Sisson RB, Serhan CN, Colgan SP. Lipid mediator-induced expression of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in human mucosal epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(6), 3902-7. doi: 10.1073/pnas.052533799.
  101. Weinrauch Y, Foreman A, Shu C, Zarembek K, Levy O, Elsbach P et al. Extracellular accumulation of potentially microbicidal bactericidal/permeability-increasing protein and p15s in an evolving sterile rabbit peritoneal inflammatory exudate. *J Clin Invest* 1995; 95, 1916-24. doi: 10.1172/JCI117873.
  102. Anderson B, Baker H, Dodson E. Structure of human lactoferrin at 3.2 angstrom resolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84, 1769-73. doi: 10.1073/pnas.84.7.1769.
  103. Berlutti F, Pilloni A, Pietropaoli M, Polimeni A, Valenti P. Lactoferrin and oral diseases: current status and perspective in periodontitis. *Ann Stomatol (Roma)* 2011; 2(3-4), 10-8. PMID: 22545184.
  104. Jurado RL. Iron, infections, and anemia of inflammation. *Clin Infect Dis* 1997; 25, 888-95. doi: 10.1086/515549.
  105. Chapple DS, Mason DJ, Joannou CL, Odell EW, Gant V, Evans RW. Structure-function relationship of antibacterial synthetic peptides homologous to a helical surface region on human lactoferrin against *Escherichia coli* serotype O111. *Infect Immun* 1998; 66(6), 2434-40. doi: 10.1128/IAI.66.6.2434-2440.
  106. Harmsen MC, Swart PJ, de Bethune MP, Pauwels R, De Clercq E, The TH et al. Antiviral effects of plasma and milk proteins: lactoferrin shows potent activity against both human immunodeficiency virus and human cytomegalovirus replication in vitro. *J Infect Dis* 1995; 172(2), 380-8. doi: 10.1093/infdis/172.2.380.
  107. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62, 2576-87. doi: 10.1007/s00018-005-5372-0.
  108. Wolff F, Deleers M, Melot C, Gulbis B, Cotton F. Hepcidin-25: Measurement by LC-MS/MS in serum and urine, reference ranges and urinary fractional excretion. *Clin Chim Acta* 2013; 423, 99-104. doi: 10.1016/j.cca.2013.04.021.
  109. Perez V, Lopez D, Boixadera E, Ibernón M, Espina A, Bonet J et al. Comparative differential proteomic analysis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol* 2017; 18(1), 49. doi: 10.1186/s12882-017-0452-6.
  110. Tsai H, Bobek LA. Human salivary histatins; promising anti-fungal therapeutic agents. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9(4), 480-97. doi: 10.1177/10454411980090040601.
  111. Campese M, Sun X, Bosch JA, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. Concentration and Fate of Histatins and Acidic Proline-rich Proteins in the Oral Environment. *Arch Oral Biol* 2009; 54(4), 345-53. doi: 10.1016/j.archoralbio.2008.11.010.
  112. Sakurada K, Akutsu T, Watanabe K, Fujinami Y, Yoshino M. Expression of statherin mRNA and protein in nasal and vaginal secretions. *Leg Med* 2011; 13(6), 309-13. doi: 10.1016/j.legalmed.2011.07.002.
  113. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr., Ganz T. Human beta-Defensin-1: An Antimicrobial Peptide of Urogenital Tissues. *J Clin Invest* 1998; 101(8), 1633-42. doi: 10.1172/JCI1861.
  114. Valore EV, Park CH, Igreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *J Obstet Gynecol* 2002; 187(3), 561-8. doi: 10.1172/JCI1861.
  115. Bhan I, Camargo CA Jr., Wenger J, Ricciardi C, Ye J, Borregaard N, Thadhani R. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin D and human cathelicidin in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(5), 1302-04. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1097.
  116. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med* 2009; 7, 28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
  117. Murakami M, Ohtake T, Dorschner RA, Gallo RL, Schitteck B, Garbe C. Cathelicidin Anti-Microbial Peptide Expression in Sweat, an Innate Defense System for the Skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119(5), 1090-95. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19507.x.
  118. Malm J, Sorensen O, Persson T, Frohm-Nilsson M, Johansson B, Bjartell A et al. The human cationic antimicrobial protein (hCAP-18) is expressed in the epithelium of human epididymis, is present in seminal plasma at high concentrations, and is attached to spermatozoa. *Infect Immun* 2002; 68(7), 4297-302. doi: 10.1128/IAI.68.7.4297-4302.2000.
  119. Schitteck B. The Multiple Facets of Dermcidin in Cell Survival and Host Defense. *J Innate Immun* 2012; 4(4), 349-60. doi: 10.1159/000336844.

120. Mildner M, Stichenwirth M, Abtin A, Eckhart L, Sam C, Glaser R et al. Psoriasin (S100A7) is a major *Escherichia coli*-cidal factor of the female genital tract. *Mucosal Immunol* 2010; 3(6), 602-9. doi: 10.1038/mi.2010.37.
121. Glaser R, Meyer-Hoffert U, Harder J, Cordes J, Wittersheim M, Kobliakova J et al. The Antimicrobial Protein Psoriasin (S100A7) Is Upregulated in Atopic Dermatitis and after Experimental Skin Barrier Disruption. *J Invest Dermatol* 2009; 129(3), 641-9. doi: 10.1038/jid.2008.268.
122. Tsukishiro S, Suzumori N, Nishikawa H, Arakawa A, Suzumori K. Use of serum secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients to improve specificity of ovarian cancer diagnosis. *Gynecol Oncol* 2005; 96(2), 516-9. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.10.036.
123. Wahl SM, McNeely TB, Janoff EN, Shugars D, Worley P, Tucker C et al. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in mucosal fluids inhibits HIV-1. *Oral Dis* 1997; 3(Suppl. 1), S64-S69. doi: 10.1111/j.1601-0825.1997.tb00377.x.
124. Rahman S, Campbell CMP, Torres BN, O'Keefe MT, Ingles DJ, Villa LL et al. Distribution and factors associated with salivary secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) concentrations. *Oral Dis* 2016; 22(8), 781-90. doi: 10.1111/odi.12550.
125. Valore EV, Wiley DJ, Ganz T. Reversible deficiency of antimicrobial polypeptides in bacterial vaginosis. *Infect Immun* 2006; 74(10), 5693-702. doi: 10.1128/IAI.00524-06.
126. Johansson BG, Malmquist J. Quantitative immunochemical determination of lysozyme (muramidase) in serum and urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 27(3), 255-61. doi: 10.3109/00365517109080216.
127. Sahin O, Ziaei A, Karaismailoglu E, Taheri N. The serum angiotensin converting enzyme and lysozyme levels in patients with ocular involvement of autoimmune and infectious diseases. *BMC Ophthalmol* 2016; 16, 19. doi: 10.1186/s12886-016-0194-4.
128. Jenzano JW, Hogan SL, Lundblad RL. Factors Influencing Measurement of Human Salivary Lysozyme in Lysoplate and Turbidimetric Assays. *J Clin Microbiol* 1986; 24(6), 963-7. PMID: 3782460.
129. Kmiliauskisa MA, Palmeiraa P, Arslaniana C, Pontesa GN, Costa-Carvalho BT, Jacobc CM, Carneiro-Sampaioa MMS. Salivary lysozyme levels in patients with primary immunodeficiencies. *Allergologia et Immunopathologia* 2005; 33(2), 65-8. doi: 10.1157/13072915.
130. Papini M, Simonetti S, Franceschini S, Binazzi M. Serum and skin lysozyme activity in several skin disorders. *Arch Dermatol Res* 1983; 275(1), 67-8. doi: 10.1007/BF00516559.
131. Каримова ШФ, Юлдашев НМ, Исмаилова ГО, Нишантаев МК. Биохимия молока. *Успехи современного естествознания* 2015; 9(3), 422-8. URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35604> (дата обращения: 13.01.2022).
132. Sen DK, Sarin GS. Biological variations of lysozyme concentration in the tear fluids of healthy persons. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(4), 246-8. doi: 10.1136/bjo.70.4.246.
133. Spencer JD, Schwaderer AL, Dirosario JD, McHugh KM, McGillivray G, Justice SS et al. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int* 2011; 80(2), 174-80. doi: 10.1038/ki.2011.109.
134. Koczera P, Martin L, Marx G, Schuerholz T. The Ribonuclease A Superfamily in Humans: Canonical RNases as the Buttress of Innate Immunity. *Int J Mol Sci* 2016; 17(8), 1278. doi: 10.3390/ijms17081278.
135. Tamimi A, Kord E, Rappaport YH, Cooper A, Abu Hamad R, Efrati S et al. Salivary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Sampling Feasibility in Acute Renal Colic. *J Endourol* 2018; 32(6), 566-71. doi: 10.1089/end.2017.0864.
136. Kjolvmark C, Pahlman LI, Akesson P, Linder A. Heparin-binding protein: a diagnostic biomarker of urinary tract infection in adults. *Open Forum Infectious Diseases* 2014; 1(1), ofu004. doi: 10.1093/ofid/ofu004.
137. Burian M, Velic A, Matic K, Gunther S, Kraft B, Gonsler L et al. Quantitative Proteomics of the Human Skin Secretome Reveal a Reduction in Immune Defense Mediators in Ectodermal Dysplasia Patients. *J Invest Dermatol* 2015; 135(3), 759-67. doi: 10.1038/jid.2014.462.
138. Nanees A, Marcel W, Al Swaff R, Sherin H. Serum calprotectin level for diagnosis and detection of disease activity in rheumatoid arthritis. *International Journal of Immunology* 2014; 2(1), 6-10. doi: 10.11648/j.iji.20140201.12.
139. Meuwis MA, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Piver E et al. Serum calprotectin as a biomarker for Crohn's. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12), e678-83. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.008.
140. Ebbing J, Mathia S, Seibert FS, Pagonas N, Bauer F, Erber B et al. Urinary calprotectin: a new diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol* 2014; 32(6), 1485-92. doi: 10.1007/s00345-013-1227-8.
141. Jonsson R, Cuida M, Brun J, Tynning TR. Calprotectin levels in oral fluids: the importance of collection. *Wiley Online Library* 1995; 103(1), 8-10. doi: 10.1111/j.1600-0722.1995.tb00003.x.

142. Panov VE, Krasteva A, Krasteva AZ, Ivanova A, Panov A, Krastev Z. Azithromycin decrease saliva calprotectin in patients with periodontal diseases. *J of IMAB* 2014; 20(1), 464-8. doi: 10.5272/jimab.2014201.464.
143. Zhou M, Meng HX, Zhao YB, Chen ZB. Changes of Four Proinflammatory Proteins in Whole Saliva during Experimental Gingivitis. *Chin J Dent Res* 2012; 15(2), 121-7. PMID: 23509833.
144. Sweet SP, Denbury AN, Challacombe SJ. Salivary calprotectin levels are raised in patients with oral candidiasis or Sjögren's syndrome but decreased by HIV infection. *Oral Microbiol Immunol* 2001; 16(2), 119-23. doi: 10.1034/j.1399-302x.2001.016002119.x.
145. Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(10), 985-92. doi: 10.1007/s00384-008-0506-0.
146. White ML, Ma JK, Birr CA, Trown PW, Carroll SF. Measurement of bactericidal/permeability-increasing protein in human body fluids by sandwich ELISA. *J Immunol Methods* 1994; 167(1-2), 227-35. doi: 10.1016/0022-1759(94)90091-4.
147. Bartunkova J, Sediva A, Skalicka A, Tomasova H, Bartosova J, Vavrova V. The levels of bactericidal/permeability increasing protein (BPI) in body fluids. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2), 132. doi: 10.1016/j.jaci.2003.12.468.
148. van den Broek I, Sparidans RW, Engwegen JY, Cats A, Depla AC, Schellens JH, Beijnen JH. Evaluation of human neutrophil peptide-1, -2 and -3 as serum markers for colorectal cancer. *Cancer Biomark* 2010; 7(2), 109-15. doi: 10.3233/CBM-2010-0153.