



# Антибактериальные, противогрибковые, противовирусные и иммуномодулирующие эффекты лизозима: от механизмов к фармакологическому применению

О.В. Калюжин

Адрес для переписки: Олег Витальевич Калюжин, kalyuzhin@list.ru

*В статье рассматриваются биологические и фармакологические свойства филогенетически древнего белка лизоцима, ряд из которых не охвачен вниманием практикующих врачей. Проанализированы не только антибактериальные, но также противогрибковые, противовирусные, противобиопленочные, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты лизоцима. В полости рта и глотке этот белок обеспечивает как врожденную защиту от патогенных бактерий, грибов и вирусов, так и иммунный гомеостаз. Подчеркивается целесообразность топического применения лизоцим-содержащих препаратов в рамках биоценозосберегающей стратегии, направленной одновременно на подавление роста патогенов в полости рта и глотке и сохранение механизмов колонизационной резистентности, препятствующих затяжному течению и повторному возникновению инфекций указанных биотопов. Представлены данные клинической эффективности комбинации лизоцима и пиридоксина при острых и хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки и полости рта, коррелирующей с коррекцией расстройств микробиоты и мукозального иммунитета этих биотопов.*

**Ключевые слова:** лизоцим, бактерии, вирусы, грибы, биопленки, респираторные инфекции, тонзиллофарингит, пародонтит, Лизобакт

## Введение

Для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и глотки создано множество препаратов для местного применения, действие которых основано на антисептических свойствах.

Вместе с тем разрушение болезнетворных микроорганизмов при использовании большинства таких препаратов носит неселективный характер, и антисептики в той или иной степени подавляют рост симбионтов/комменсалов.

В связи с этим логичной представляется стратегия, ориентированная прежде всего на естественные антимикробные молекулы, к которым симбионты/комменсалы в ходе длительной коэволюции приобрели устойчивость. Такая биоценозосберегающая стратегия одновременно с подавлением роста патогенов в полости рта и глотке обеспечивает сохранение механизмов колонизационной резистентности, препятствующих затяжному течению и повторному возникновению инфекций указанных биотопов.

Лизоцим рассматривается как краеугольный камень врожденного иммунитета у большого числа таксономически далеких друг от друга представителей животного мира. У разных животных лизоцим обладает гидролитическими свойствами и способен расщеплять бета-1,4-гликозидную связь между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана – главного полимера бактериальной клеточной стенки. Идентифицированы три основных типа лизоцима: с (куриный, или обычный), g (гусиный) и i (беспозвоночный). У человека и в белке куриного яйца присутствует главным образом с-тип, который стал объектом углубленных исследований [1].



Цель настоящего обзора – осветить основные биологические и фармакологические свойства лизоцима как филогенетически древней молекулы, обеспечивающей не только врожденную защиту от патогенных бактерий, грибов и вирусов, но и иммунный гомеостаз в полости рта и ротоглотке. Это обусловлено тем, что лизоцим, в частности выделенный из белка куриных яиц, давно привлекает внимание разработчиков лекарственных средств как фармакологическая субстанция. Кроме того, эффективность лизоцим-содержащих препаратов клинически доказана. Однако практикующие врачи зачастую недостаточно осведомлены о спектре биологического/фармакологического действия лизоцима, что приводит к недооценке потенциальной пользы препаратов, содержащих эту молекулу, в ряде клинических ситуаций.

### Антибактериальное действие

Полость рта и глотка служат входными воротами для патогенных микроорганизмов. Неудивительно, что в этом биотопе, в частности в слюне, присутствует значительное количество разнообразных антимикробных молекул [2], среди которых особое место занимает лизоцим.

Известно два механизма уничтожения лизоцимом бактерий [3]:

- ферментативный: гидролиз бета-1,4-гликозидной связи между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана клеточной стенки бактерий. Указанное ферментативное свойство объединяет все типы лизоцима разного происхождения и отражено в одном из широко используемых вариантов названия этого белка – мурамидазе;
- катионный: молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану бактерий, образуя в ней поры. Благодаря этому механизму лизоцим не только вызывает осмотическую гибель бактериальной клетки, но и увеличивает проницаемость мембран бактерий для других антимикробных молекул, в том

числе антибактериальных фармакологических веществ [4].

Наличие двух взаимодополняющих бактерицидных механизмов снижает вероятность полного ускользания патогенных бактерий от антибактериального действия лизоцима. В случае модификации структуры пептидогликана, увеличивающей устойчивость микроорганизма к ферментативному действию лизоцима, и даже при полной потере клеточной стенки (L-формы) бактерии *a priori* должны в той или иной степени сохранить чувствительность к катионным механизмам этого белка.

### Противовирусное действие

С учетом того что ряд заболеваний полости рта и ротоглотки, по поводу которых назначают лизоцим-содержащие топические препараты, имеют вирусную или сочетанную этиологию, особого внимания заслуживает противовирусный эффект лизоцима. Установлено, что подобный эффект характерен для типов лизоцима разного природного происхождения.

Одним из первых (в 1973 г.) противовирусное действие этого белка описал Н. Arimura. По его данным, лизоцим, выделенный из плаценты человека, снижал адсорбцию вируса экстремелии на поверхности клеток. Это позволило сделать предположение о важной защитной роли данного белка во время беременности, когда некоторые другие звенья противоинфекционной защиты частично подавлены [5].

S. Lee-Huang и соавт. через четверть века продемонстрировали способность лизоцима белка куриного яйца, а также человеческого лизоцима с-типа, выделенного из разных источников (моча, молоко и нейтрофилы), дозозависимо подавлять репликацию ВИЧ-1 в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов, чувствительных к этому вирусу. Обращает на себя внимание широкий диапазон концентраций (0,01–10 мкг/мл), в котором этот белок демонстрировал виростатические эффекты. При этом даже самые высокие концентрации лизоцима, использованные

в работе, не оказывали цитотоксического действия на Т-клетки и моноциты [6].

Чуть позже было обнаружено свойство лизоцима связывать ДНК и РНК. Мотивационным триггером исследования стало выявление сходства строения лизоцима и гистонов по данным рентгеноструктурного анализа кристаллизованных белков. Взаимодействие лизоцима и родственных молекул с нуклеиновыми кислотами, подтвержденное разными методами (гель-электрофорез, определение ферментативной активности, соосаждение), позволило авторам сформулировать тезис о том, что именно данное свойство лизоцима лежит в основе его способности подавлять репликацию ВИЧ-1, а возможно, и других вирусов [7]. Для определения структурных компонентов, ответственных за анти-ВИЧ-эффекты лизоцима, проведены фрагментация этого белка и картирование функциональной активности составных пептидов. Идентифицировано два пептида, состоящих из 18 и 9 аминокислот (HL18 и HL9), соответствующих фрагментам 98-115 и 107-115 лизоцима человека. HL18 и HL9 оказались мощными ингибиторами репликации и инфекционной активности ВИЧ-1. При этом изменение аминокислотной последовательности или замена ключевых остатков аргинина или триптофана в этих пептидах приводили к потере противовирусного действия. Установлено, что HL9 (ArgAlaTrpValAlaTrpArgAsnArg) является наименьшим пептидом, полностью воспроизводящим анти-ВИЧ-эффекты лизоцима. Этот нанопептид блокирует проникновение в клетки-мишени и репликацию ВИЧ-1, а также модулирует экспрессию ряда генов ВИЧ-инфицированных клеток. В нативном лизоциме человека HL9 образует альфа-спираль и не связан с участками белка, обеспечивающими мурамидазную (бета-1,4-гликозидазную) активность [8].

Не исключено, что этот нанопептид, не идентифицированный в тканях или жидкостях человека, может появляться в естественных

недидиазид



условиях в результате биодegradации лизоцима под влиянием трипсина или других протеаз [9].

Поскольку в клинической практике используется лизоцим, получаемый из белка куриных яиц, внимания заслуживает недавняя работа, посвященная изучению противовирусных свойств лизоцима яиц представителей отряда куриных. М. Behbahani и соавт. определяли анти-ВИЧ-1-активность и ее возможные механизмы у лизоцима, выделенного из белка яиц курицы, индейки и перепела. Показано, что все варианты лизоцима, особенно выделенные из белка яиц перепела и курицы, увеличивают устойчивость мононуклеарных клеток периферической крови к заражению ВИЧ-1. Лизоцим птичьих яиц обладает высоким сродством к молекуле CD4 – главной мишени ВИЧ-1 и снижает частоту и интенсивность экспрессии этой молекулы в культуре мононуклеаров периферической крови. Любопытно, что экспрессия других молекул, облегчающих вход ВИЧ-1 в клетки, в частности хемокиновых рецепторов CCR5 и CXCR4, не менялась в результате обработки мононуклеаров лизоцимом птичьих яиц. Авторы пришли к заключению, что лизоцим ограничивает прикрепление ВИЧ-1 к молекуле CD4 на мембране клеток-мишеней [10].

Противовирусные свойства лизоцима описаны и в других таксонах. Например, вирусная инфекция у голубых креветок *Litopenaeus stylirostris* стимулирует экспрессию гена лизоцима, а внутримышечная инъекция рекомбинантного белка, идентичного лизоциму креветок, увеличивает устойчивость этих ракообразных к заражению вирусом синдрома белого пятна (WSSV). Кроме того, лизоцим восстанавливает клеточные и гуморальные врожденные механизмы защиты, подавленные WSSV [11].

Вероятно, лизоциму как эволюционно древней и весьма консервативной молекуле врожденного иммунитета у разных видов животных присуща способность оказывать разные по молекулярным

механизмам, но универсальные противовирусные эффекты в отношении различных вирусов.

### Противогрибковое действие

Противогрибковые эффекты лизоцима, в частности в отношении *Candida albicans* и *Coccidioides immitis*, впервые были описаны на рубеже 1960–70-х гг. [12–14]. Примерно тогда же появились первые работы, указывавшие на способность лизоцима потенцировать эффективность противовирусных средств, в частности амфотерицина В, в отношении названных грибов [15]. Однако конкретные механизмы реализации фунгицидного действия лизоцима долгое время оставались неизученными.

Позднее с помощью электронной и световой микроскопии было установлено, что подавление роста *C. albicans* микрограммовыми концентрациями лизоцима куриного яйца сопровождается рядом ультраструктурных изменений дрожжевых клеток, затрагивающих клеточную стенку грибов, периплазму и внутриклеточное пространство. Кроме того, доказано, что лизоцим увеличивает проницаемость цитоплазматической мембраны. Авторы предположили, что на *C. albicans* лизоцим воздействует с помощью двух различных взаимодополняющих механизмов: ферментативного гидролиза N-гликозидных связей, которые связывают полисахариды (маннаны) и структурные гликопептиды клеточной стенки (мурамидазоподобное действие), и повреждения цитоплазматической мембраны по катионному механизму [16].

В дальнейших исследованиях этой научной группы лизоцим вызывал дезорганизацию и уменьшение толщины внешних слоев клеточной стенки *C. albicans*, что подтверждает участие ферментативных (мурамидазоподобных) механизмов в фунгицидном действии лизоцима [17].

Очевидно, катионная природа лизоцима и его способность дезинтегрировать и увеличивать проницаемость клеточной мембраны грибов [18] дополняют энзи-

матически обусловленные противогрибковые эффекты лизоцима, что в целом сближает эти защитные механизмы с таковыми против бактерий.

В серии работ подтверждена способность лизоцима потенцировать эффективность антимикотических лекарственных средств, таких как полиены (нистатин, амфотерицин В) и азолы (флуконазол, ланоконазол), в отношении *C. albicans* [19–21].

Изучена чувствительность 16 клинических изолятов *Cryptococcus neoformans* к противогрибковым препаратам и/или лизоциму *in vitro*. Обнаружено, что лизоцим дозозависимым образом подавляет рост *C. neoformans*, хотя и не вызывает полной гибели грибковых клеток в концентрациях до 20 мкг/мл. Кроме того, лизоцим усиливает эффективность флуконазола и тербинафина, снижая их средние минимальные ингибирующие концентрации в полтора и восемь раз соответственно. Противогрибковая активность итраконазола под влиянием лизоцима дополнительно не увеличивается, что можно отчасти объяснить исходно высокой эффективностью этого препарата против *C. neoformans* [22].

Противогрибковые свойства лизоцима иногда остаются в информационной тени более изученных и известных практикующим врачам антибактериальных эффектов этой молекулы, что препятствует рациональному применению лизоцим-содержащих препаратов, в том числе в комбинации с антимикотическими средствами, при заболеваниях грибковой или связанной с грибами этиологии.

### Разрушение лизоцимом биопленок бактерий и грибов

Антимикробное действие лизоцима обусловлено его способностью разрушать биопленки патогенных бактерий и грибов.

С. Sheffield и соавт. установили, что лизоцим в диапазоне концентраций 5–50 мкг/мл подавляет рост биопленок *Escherichia coli* и в еще большей степени *Klebsiella pneumoniae* [23].



В недавней работе лизоцим продемонстрировал способность разрушать биопленку *Staphylococcus aureus* и потенцировать противобиопленочное действие левофлоксацина в низких (ниже минимальных ингибирующих) концентрациях. Кроме того, ингаляционное применение липосом, содержащих комбинацию левофлоксацина и лизоцима, приводит к стойкому и выраженному подавлению образования биопленок, снижению микробной обсемененности, а также морфологических и молекулярных признаков воспаления в легких у крыс, инфицированных *S. aureus* [24].

Очевидно, лизоцим отвечает за описанную ранее способность нефракционированного белка куриных яиц подавлять адгезию и рост биопленок *S. aureus* [25].

Эти данные любопытны в свете информации о высокой резистентности большинства штаммов *S. aureus* к катионным и мурамидазным механизмам антибактериального действия лизоцима [26]. Вероятно, даже лизоцим-устойчивые штаммы патогена чувствительны к противобиопленочному действию этого белка.

В отношении влияния лизоцима на биопленки грибов информация более противоречива. Большинство специалистов высказывают мнение о способности лизоцима разрушать и предотвращать образование биопленок *C. albicans* [21]. Однако в недавней работе выявлена более сложная зависимость характера влияния лизоцима на рост биопленок от концентрации действующего белка и штаммовой принадлежности *C. albicans*. Вместе с тем данные этого исследования подтверждают, что в физиологических концентрациях (< 30 мкг/мл) лизоцим действует главным образом как ингибитор образования биопленок не только коллекционных штаммов *C. albicans*, но и клинических изолятов этого патогена [27].

Свойство лизоцима разрушать биопленки должно приниматься во внимание практикующими врачами, поскольку биопленки, с одной стороны, представляют

собой серьезный физико-химический барьер, защищающий патогены от этиотропных препаратов [28], с другой – маскируют микроорганизмы от протективных иммунных механизмов хозяина [29].

### **Иммунодемпфирующий (противовоспалительный) эффект экстрацеллюлярного, в том числе введенного извне, лизоцима**

Вторичное иммуномодулирующее действие лизоцима обычно рассматривается только в контексте высвобождения иммуностимулирующих низкомолекулярных фрагментов после разрушения пептидогликана клеточных стенок бактерий. Действительно, в результате мурамидазной активности лизоцим обеспечивает увеличение локального уровня NOD2- и NOD1-агонистов (мурамилпептидов) [30], известных как стимуляторы ключевых врожденных механизмов защиты от патогенных микроорганизмов [31–33]. Вместе с тем на моделях инфекций *in vivo* показано, что при дефиците лизоцима происходит не только экспансия *K. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и некоторых других патогенов, но и снижение выработки противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 10 [34, 35].

Следует напомнить, что лизоцим – это не только антимикробный фактор слюны, молока, слезы и других биологических жидкостей, но и важная составляющая микробицидных систем лизосом-фагоцитирующих клеток. Анализ биологических эффектов этого белка позволил S. Ragland и A. Criss сделать заключение, что характер влияния лизоцима на выраженность и сбалансированность иммунного ответа зависит от соотношения уровней экстрацеллюлярного и внутриклеточного разрушения клеточных стенок бактерий [3]. Функционирование экстрацеллюлярного, в том числе введенного извне, лизоцима в слюне и других биологических секретах снижает количество субстрата (нерасщепленного полимерного пептидогли-

кана клеточных стенок бактерий) для интрацеллюлярного лизоцима в макрофагах и нейтрофилах и тем самым подавляет избыточную активацию этих клеток, миграцию провоспалительных клеток и окислительный стресс [36].

Доказано, что лизоцим может непосредственно связывать и нейтрализовать экстрацеллюлярные прооксидантные медиаторы [37].

Лизоцим не только служит важнейшим фактором врожденной иммунной защиты против бактерий, вирусов и грибов, но и обладает иммунодемпфирующим (противовоспалительным) действием. Это необходимо учитывать при принятии решения о применении лизоцим-содержащих препаратов в клинических ситуациях, когда требуется в первую очередь подавить избыточное локальное воспаление.

### **Заключение**

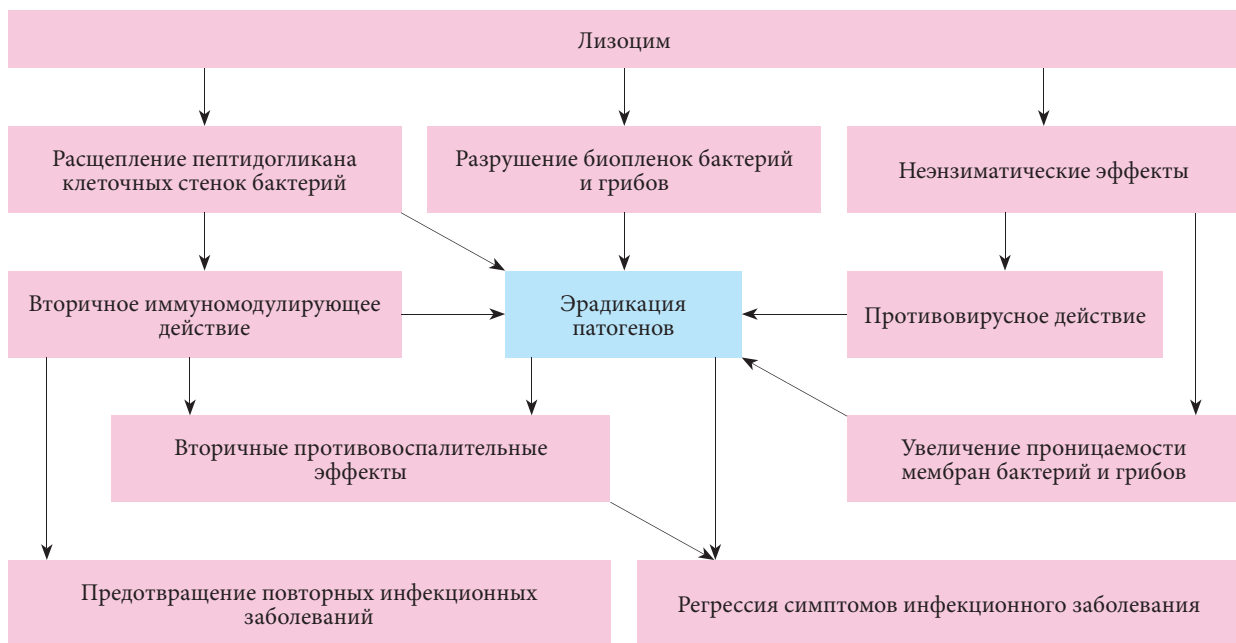
Основные векторы биологического действия лизоцима и связанные с ними фармакологические эффекты лизоцим-содержащих препаратов представлены на рисунке. Широкая палитра биологического/фармакологического действия лизоцима является основой клинической эффективности лизоцим-содержащих препаратов при острых и хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки и полости рта.

Включение лизоцим-содержащих препаратов в схему комплексного лечения указанных групп заболеваний имеет особую практическую ценность у детей, у которых концентрация и активность лизоцима в слюне несколько ниже, чем у подростков и взрослых [38]. Очевидно, этот факт наряду с незрелостью клеточных адаптивных реакций и возрастной недостаточностью выработки системно циркулирующего мономерного IgA и димерного секреторного IgA [39] вносит вклад в высокую восприимчивость детей к инфекциям верхних дыхательных путей, полости рта и глотки.

Бактерии-патогены полости рта и дыхательных путей уклоняются

недуга





Основные биологические и фармакологические эффекты лизоцима

и/или подавляют функцию лизоцима [3]. Известно несколько вариантов уклонения бактерий от действия лизоцима:

- модификация пептидогликана клеточной стенки бактерий, снижающая его чувствительность к лизоциму (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *St. suis*, *St. infantis*, *Enterococcus faecalis* и др.);
- непосредственное подавление функции лизоцима (*Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria* spp. и др.);
- участие механизмов межклеточной химической коммуникации («чувство кворума») в формировании резистентности к лизоциму (*St. pyogenes*) [40].

Таким образом, целесообразно корректировать не только возрастную, но и вызванный патогенами дефицит функции лизоцима в полости рта и глотки у детей.

Среди лизоцим-содержащих препаратов по уровню доказательности выделяется препарат Лизобакт® (Босналек АО, Босния и Герцеговина), содержащий помимо лизоцима белка куриного яйца пиридоксин, наделяющий это лекарственное средство способностью предотвращать повреждение слизистой оболочки полости рта

и потенцировать ее регенерацию. Наиболее авторитетная российская цитатно-аналитическая база научной литературы РИНЦ в ответ на запрос «лизобакт» в начале апреля 2018 г. выдавала 108 ссылок на научные труды с описанием либо оригинальных исследований, либо тех или иных аспектов клинического применения препарата и биологической функции лизоцима.

Доказана эффективность препарата Лизобакт® в лечении пациентов с острыми инфекциями дыхательных путей [41, 42] и реабилитации часто болеющих респираторными заболеваниями детей [43]. Особое значение приобретает использование этого лизоцим-содержащего препарата при обострениях хронических инфекций ЛОР-органов, прежде всего тонзиллитов и фарингитов, как у детей [44], так и у взрослых [45, 46]. Продемонстрирована клиническая эффективность препарата Лизобакт® у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта [47].

По данным ряда исследований, Лизобакт® способствует увеличению продукции секреторного IgA – важнейшей адаптивной составляющей мукозального иммунитета. Важно также, что у паци-

ентов с острыми респираторными инфекциями, хроническими формами тонзиллита и фарингита, пародонтиком терапевтическое действие препарата коррелирует с коррекцией микробиологических сдвигов, в частности повышением уровня симбионтов/комменсалов и снижением степени колонизации полости рта и глотки патогенными и условно патогенными микробами. Это делает использование препарата Лизобакт® предпочтительным в сравнении с многими другими топическими антисептиками в рамках биоценозосберегающей стратегии при воспалительных заболеваниях ротоглотки [48] и пародонта [47].

Следует напомнить, что при назначении препарата Лизобакт® и других лизоцим-содержащих средств необходимо учитывать возможную гиперчувствительность к лизоциму как одну из причин аллергии у пациентов с сенсибилизацией к белкам куриного яйца и другие противопоказания, приведенные в инструкциях по применению. Это обеспечит не только эффективное, но и безопасное практическое использование данной плейотропной молекулы, характеризующейся рядом фармакологических свойств. ✪



## Литература

1. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom // *J. Biosci.* 2010. Vol. 35. № 1. P. 127–160.
2. Bechinger B., Gorr S.U. Antimicrobial peptides: mechanisms of action and resistance // *J. Dent. Res.* 2017. Vol. 96. № 3. P. 254–260.
3. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: recent insights into the functions of lysozyme // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13. № 9. e1006512.
4. Ibrahim H.R., Thomas U., Pellegrini A. A helix-loop-helix peptide at the upper lip of the active site cleft of lysozyme confers potent antimicrobial activity with membrane permeabilization action // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 47. P. 43767–43774.
5. Arimura H. Effect of lysozyme from human placenta on ectromelia virus // *Acta Virol.* 1973. Vol. 17. № 2. P. 130–137.
6. Lee-Huang S., Huang P.L., Sun Y. et al. Lysozyme and RNases as anti-HIV components in beta-core preparations of human chorionic gonadotropin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. Vol. 96. № 6. P. 2678–2681.
7. Steinrauf L.K., Shiuan D., Yang W.J., Chiang M.Y. Lysozyme association with nucleic acids // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999. Vol. 266. № 2. P. 366–370.
8. Lee-Huang S., Maiorov V., Huang P.L. et al. Structural and functional modeling of human lysozyme reveals a unique nonapeptide, HL9, with anti-HIV activity // *Biochemistry.* 2005. Vol. 44. № 12. P. 4648–4655.
9. Cole A.M., Cole A.L. HIV-enhancing and HIV-inhibiting properties of cationic peptides and proteins // *Viruses.* 2017. Vol. 9. № 5. pii: E108.
10. Behbahani M., Nosrati M., Mohabatkar H. Inhibition of human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) life cycle by different egg white lysozymes // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2018. [Epub ahead of print].
11. Mai W.J., Wang W.N. Protection of blue shrimp (*Litopenaeus stylirostris*) against the White Spot Syndrome Virus (WSSV) when injected with shrimp lysozyme // *Fish Shellfish Immunol.* 2010. Vol. 28. № 4. P. 727–733.
12. Kamaya T. Flocculation phenomenon of *Candida albicans* by lysozyme // *Mycopathol. Mycol. Appl.* 1969. Vol. 37. № 4. P. 320–330.
13. Kamaya T. Lytic action of lysozyme on *Candida albicans* // *Mycopathol. Mycol. Appl.* 1970. Vol. 42. № 3. P. 197–207.
14. Collins M., Pappagianis D. Effects of lysozyme and chitinase on the spherules of *Coccidioides immitis* in vitro // *Infect. Immun.* 1973. Vol. 7. № 5. P. 817–822.
15. Collins M.S., Pappagianis D. Lysozyme-enhanced killing of *Candida albicans* and *Coccidioides immitis* by amphotericin B // *Sabouraudia.* 1974. Vol. 12. № 3. P. 329–340.
16. Marquis G., Montplaisir S., Garzon S. et al. Fungitoxicity of muramidase. Ultrastructural damage to *Candida albicans* // *Lab. Invest.* 1982. Vol. 46. № 6. P. 627–636.
17. Marquis G., Garzon S., Strykowski H., Auger P. Cell walls of normal and lysozyme-damaged blastoconidia of *Candida albicans*: localization of surface factor 4 antigen and vicinal-glycol staining // *Infect. Immun.* 1991. Vol. 59. № 4. P. 1312–1318.
18. Edgerton M., Koshlukova S.E. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva // *Adv. Dent. Res.* 2000. Vol. 14. P. 16–21.
19. Nishiyama Y., Nakaoka C., Hiratani T. et al. Synergy of lysozyme and itraconazole on the morphology of *Candida albicans* // *J. Electron. Microsc. (Tokyo).* 2001. Vol. 50. № 1. P. 41–49.
20. Anil S., Samaranyake L.P. Impact of lysozyme and lactoferrin on oral *Candida* isolates exposed to polyene antimycotics and fluconazole // *Oral Dis.* 2002. Vol. 8. № 4. P. 199–206.
21. Samaranyake Y.H., Cheung B.P., Parahitiyawa N. et al. Synergistic activity of lysozyme and antifungal agents against *Candida albicans* biofilms on denture acrylic surfaces // *Arch. Oral. Biol.* 2009. Vol. 54. № 2. P. 115–126.
22. Nakamura Y., Kano R., Watanabe S. et al. Enhanced activity of antifungal drugs by lysozyme against *Cryptococcus neoformans* // *Mycoses.* 1998. Vol. 41. № 5–6. P. 199–202.
23. Sheffield C.L., Crippen T.L., Poole T.L., Beier R.C. Destruction of single-species biofilms of *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* by dextranase, lactoferrin, and lysozyme // *Int. Microbiol.* 2012. Vol. 15. № 4. P. 185–189.
24. Gupta P.V., Nirwane A.M., Nagarsenker M.S. Inhalable levofloxacin liposomes complemented with lysozyme for treatment of pulmonary infection in rats: effective antimicrobial and antibiofilm strategy // *AAPS PharmSciTech.* 2018. Vol. 19. № 3. P. 1454–1467.
25. Rajaraman S., Subbiahdoss G., Patchirajan P. Effect of hen egg white on microbial adhesion and biofilm growth of biomaterial associated infection causing pathogens // *Int. J. Bio-Sci. Bio-Technology.* 2014. Vol. 6. № 2. P. 99–106.
26. Herbert S., Bera A., Nerz C. et al. Molecular basis of resistance to muramidase and cationic antimicrobial peptide activity of lysozyme in staphylococci // *PLoS Pathog.* 2007. Vol. 3. № 7. e102.
27. Sebaa S., Hizette N., Boucherit-Otmani Z., Courtois P. Dose-dependent effect of lysozyme upon *Candida albicans* biofilm // *Molecular. Medicine Reports.* 2017. Vol. 15. № 3. P. 1135–1142.
28. Van Avondt K., van Sorge N.M., Meyaard L. Bacterial immune evasion through manipulation of host inhibitory immune signaling // *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11. № 3. e1004644.
29. Valle J., Latasa C., Gil C. et al. Bap, a biofilm matrix protein of *Staphylococcus aureus* prevents cellular internalization through binding to GP96 host receptor // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8. № 8. e1002843.
30. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice // *J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 121. № 9. P. 3666–3676.
31. Караулов А.В., Калюжин О.В. Сфера применения мурамилпептидов в рамках основных подходов к иммунотерапии/иммунопрофилактике инфекционных бо-

недуга



- лезней // Физиология и патология иммунной системы. 2013. Т. 17. № 5. С. 3–15.
32. Caruso R., Warner N., Inohara N., Núñez G. NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease // Immunity. 2014. Vol. 41. № 6. P. 898–908.
  33. Pashenkov M.V., Dagil Y.A., Pinegin B.V. NOD1 and NOD2: Molecular targets in prevention and treatment of infectious diseases // Int. Immunopharmacol. 2018. Vol. 54. P. 385–400.
  34. Markart P., Korfhagen T.R., Weaver T.E., Akinbi H.T. Mouse lysozyme M is important in pulmonary host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 169. № 4. P. 454–458.
  35. Shimada J., Moon S.K., Lee H.Y. et al. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media // BMC Infect. Dis. 2008. Vol. 8. ID134.
  36. Riber U., Espersen F., Wilkinson B.J., Kharazmi A. Neutrophil chemotactic activity of peptidoglycan. A comparison between *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* // APMIS. 1990. Vol. 98. № 10. P. 881–886.
  37. Liu H., Zheng F., Cao Q. et al. Amelioration of oxidant stress by the eufensing lysozyme // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 290. № 5. P. E824–832.
  38. Raeste A.M., Tuompo H. Lysozyme activity and flow rate of mixed saliva in children, adolescents and adults // Scand. J. Dent. Res. 1976. Vol. 84. № 6. P. 418–422.
  39. Thrane P.S., Rognum T.O., Brandtzaeg P. Ontogenesis of the secretory immune system and innate defence factors in human parotid glands // Clin. Exp. Immunol. 1991. Vol. 86. № 2. P. 342–348.
  40. Chang J.C., Jimenez J.C., Federle M.J. Induction of a quorum sensing pathway by environmental signals enhances group A streptococcal resistance to lysozyme // Mol. Microbiol. 2015. Vol. 97. № 6. P. 1097–1113.
  41. Погорелова О.О., Усенко Д.В., Ардатская М.Д. и др. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7. № 1. С. 69–72.
  42. Усенко Д.В., Горелов А.В., Погорелова О.О. Клинико-лабораторная эффективность препарата Лизобакт® у детей с острыми респираторными заболеваниями // Эффективная фармакотерапия. 2017. Вып. 41. Педиатрия. № 3. С. 14–19.
  43. Вавилова В.П. Современные технологии в программе реабилитации патологии лимфоузлов у часто болеющих респираторными заболеваниями детей // Вестник оториноларингологии. 2003. № 4. С. 37–41.
  44. Усенко Д.В., Погорелова О.О., Горелов А.В. и др. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической ЛОР-патологией // Фарматека. 2010. № 4. С. 72–76.
  45. Осипенко Е.В. Клинический опыт применения препарата «Лизобакт» в комплексной терапии хронического тонзиллита // Практическая медицина. 2009. № 1 (33). С. 107–109.
  46. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Биданова Д.Б., Волкова К.Б. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки // Медицинский совет. 2017. № 8. С. 24–28.
  47. Свиринов В.В., Богданова В.О., Ардатская М.Д. Состояние микробиоценоза полости рта при воспалительных заболеваниях пародонта и возможность его коррекции // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2010. № 1. С. 11–17.
  48. Карпова Е.П., Ардатская М.Д., Захарова И.Н. и др. Биоценозосберегающая терапия острых воспалительных заболеваний ротоглотки у детей // Медицинский совет. 2017. № 19. С. 168–173.

### Antibacterial, Antifungal, Antiviral and Immunomodulatory Effects of Lysozyme: from Mechanisms to Pharmacological Application

O.V. Kalyuzhin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Oleg Vitalyevich Kalyuzhin, kalyuzhin@list.ru

*The article highlights the biological properties and pharmacological effects of this phylogenetically ancient protein, some of which remain beyond the attention of physicians. Besides mechanisms of the antibacterial action of lysozyme, its antifungal, antiviral, anti-biofilm, immunomodulatory and anti-inflammatory effects are considered. In the oral cavity and pharynx, this protein provides not only innate protection against pathogenic bacteria, fungi and viruses, but also immune homeostasis. Topical application of lysozyme-containing drugs is expedient within the framework of therapeutic strategy for maintaining a healthy oral and pharyngeal microbiota, which is aimed simultaneously at suppressing the growth of pathogens in the oral cavity and pharynx and preserving the mechanisms of colonization resistance that impede persistence and recurrence of infections in these biotopes. Data on the clinical efficacy of a combination of lysozyme and pyridoxine in acute and chronic inflammatory diseases of the oropharynx and oral cavity correlating with the correction of microbiota and mucosal immunity of these biotopes are presented.*

**Key words:** lysozyme, bacteria, viruses, fungi, biofilms, respiratory infections, tonsillopharyngitis, periodontitis, Lysobact