

## БИОХИМИЯ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Захарова Н.Б.<sup>2</sup>, Пастушкова Л.Х.<sup>1</sup>, Гончарова А.Г.<sup>1</sup>, Орлова К. Д.<sup>1</sup>, Каширина Д.Н.<sup>1</sup>, Гончаров И.Н.<sup>1</sup>,  
Бржозовский А.Г.<sup>1</sup>, Пономарев С. А.<sup>1</sup>, Морозова О.Л.<sup>3</sup>, Ларина И.М.<sup>1</sup>

### ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БЕЛКОВ МОЧИ, СОПРЯЖЕННЫХ С ФУНКЦИЯМИ TOLL-РЕЦЕПТОРОВ У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ 17-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, 410012, Саратов, Россия;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, 119991, Москва, Россия

*В контролируемых условиях 17-суточной изоляции (эксперимент «Сириус-17») у 6 здоровых испытуемых-добровольцев – 3 женщин и 3 мужчин изучали белковую композицию мочи. Сбор образцов в виде второй свободно отделяемой утренней фракции мочи осуществлялся в фоновом периоде (за семь суток до начала эксперимента), а также на 1 сутки после окончания воздействия. Хромато-масс-спектрометрический полуколичественный анализ белковой композиции образцов проводился на системе, состоящей из хроматографа Agilent 1100 и гибридного масс-спектрометра LTQ-FT Ultra с помощью биоинформационных ресурсов UniProtKB, GeneOntology. Бессимптомное изменение системы иммунной защиты ткани почек после изоляции в замкнутом гермообъекте связано с изменением содержания 7 белков, обеспечивающих функциональную активность TLR канальцев почек – FcR3, MUC1, Galectin-3, Ficolin-2, APOA1, FLNA, FCGR3A и Clusterin. Установлено, что данные белки относятся к полезным биомаркерам при изучении физиологии и заболеваний почек. Их можно отнести к кандидатам в белковые маркеры начальных этапов нарушения распознавания эпителием почечных канальцев бактерий с известным патогенным потенциалом.*

**Ключевые слова:** здоровые испытуемые-добровольцы; 17-суточная изоляция; Toll-рецепторы; белки мочи; масс-спектрометрия; почки; биомаркеры.

**Для цитирования:** Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Орлова К.Д., Каширина Д.Н., Гончаров И.Н., Бржозовский А.Г., Пономарев С.А., Морозова О.Л., Ларина И.М. Хромато-масс-спектрометрический анализ белков мочи, сопряженных с функциями Toll-рецепторов у здорового человека в условиях 17-суточной изоляции. Клиническая лабораторная диагностика. 2020;65 (8): 469-473. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-469-473>

Zakharova N.B.<sup>2</sup>, Pastyshkova L.Kh.<sup>1</sup>, Goncharova A.G.<sup>1</sup>, Orlova K.D.<sup>1</sup>, Kashirina D.N.<sup>1</sup>, Goncharov I.N.<sup>1</sup>, Brzhozovsky A.G.<sup>1</sup>, Ponomarev S.A.<sup>1</sup>, Morozova O.L.<sup>3</sup>, Larina I.M.<sup>1</sup>

#### CHROMATO-MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS OF URINE PROTEINS ASSOCIATED WITH THE FUNCTIONS OF TOLL-RECEPTORS IN A HEALTHY PERSON UNDER CONDITIONS OF 17-DAY ISOLATION

<sup>1</sup>Institute of biomedical problems RAN 123007, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>V. Razumovsky State medical University of Saratov Ministry of health of Russia, 410012, Saratov, Russia;

<sup>3</sup>Department of Pathophysiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

*Under controlled conditions of 17-day isolation (Sirius-17 experiment), the protein composition of urine was studied in 6 healthy test volunteers-3 women and 3 men. Collection of samples in the form of a second freely separated morning urine fraction was carried out in the background (seven days before the experiment), as well as 1 day after the end of exposure. Chromatographic-mass-spectrometric semi-quantitative analysis of the protein composition of samples was performed on a system consisting of an Agilent 1100 chromatograph and an LTQ-FT Ultra hybrid mass spectrometer using bioinformatics resources UniProtKB, GeneOntology. An asymptomatic change in the immune defense system of kidney tissue after isolation in a closed hermetic object is associated with a change in the content of 7 proteins that provide functional activity of the TLR tubules of the kidneys – FcR3, MUC1, Galectin-3, Ficolin-2, APOA1, FLNA, FCGR3A and Clusterin. These proteins are found to be useful biomarkers in the study of physiology and kidney diseases. They can be attributed to candidates for protein markers of the initial stages of impaired recognition by the epithelium of renal tubules of bacteria with known pathogenic potential.*

**Key words:** healthy testers-volunteers; 17-day isolation; Toll-receptors; urine proteins; mass spectrometry; kidneys; bio-markers.

**For citation:** Zakharova N.B., Pastyshkova L.Kh., Goncharova A.G., Orlova K.D., Kashirina D.N., Goncharov I.N., Brzhozovsky A.G., Ponomarev S.A., Morozova O.L., Larina I.M. Chromato-mass spectrometric analysis of urine proteins associated with the functions of Toll-receptors in a healthy person under conditions of 17-day isolation. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (8): 469-473 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-469-473>

**For correspondence:** *Zakharova N.B.*, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Doctor of Medical Science; e-mail: [lipidgormon@mail.ru](mailto:lipidgormon@mail.ru)

**Information about authors:**

Zakharova N.B., <http://orcid.0000-0001-9410-2240>  
Pastushkova L. Kh., <http://orcid.0000-0002-2071-0443>  
Goncharova A. G. <http://orcid.0000-0001-9523-5635>  
Orlova K. D. <http://orcid.0000-0002-8021-1814>  
Kaschirina D.N. <http://orcid.0000-0002-9646-7275>  
Goncharov I. N. <http://orcid.0000-0002-4513-6476>  
Brzhozovsky A.G., <http://orcid.0000-0003-1128-1795>  
Ponomarev S. A. <http://orcid.0000-0002-5364-7815>  
Morozova O. L. <http://orcid.org/0000-0003-2453-1319>  
Larina I.M., <http://orcid.0000-0002-1571-2997>

**Acknowledgment.** *The study had no sponsorship.*

**Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interests.*

Received 07.05.2020  
Accepted 13.05.2020

**Введение.** В ближайшие годы развитие биотехнологий обещает ускорить внедрение в клиническую практику методов персонализированной медицины, существенно снижая финансовые затраты на диагностику и лечение заболеваний. Это открывает новые направления развития персонализированной медицины с применением методов масс-спектрометрии биологических образцов для мониторинга их белкового состава[1]. В настоящее время исследования протеома мочи, проводимые с использованием масс-спектрометрического анализа, позволили существенно расширить линейку мочевых белков, имеющих клинико-диагностическое значение[2,3]. Установлены белки мочи, играющие ведущую роль в формировании инфекции мочевых путей [4-9].

Известно, что длительная изоляция здоровых добровольцев в гермообъекте с искусственной средой обитания (наземная модель воздействующих на организм человека факторов космического полета, рассматриваемая, в т.ч., в качестве однотипной антигенной нагрузки) приводит к снижению иммунологической реактивности организма [10,11]. В этих условиях развиваются его способности формировать специфический иммунный ответ как клеточного, так и гуморального типа, в который значимый вклад вносят изменения активности рецепторного звена - Toll-рецепторы (TLR) [12]. Известно, что совместно с иммунными клетками системы общего кровообращения, TLR эпителиальных клеток канальцев почек принимают активное участие в распознавании уропатогенных микроорганизмов и активации сигнальных путей. Поэтому TLR эпителия канальцев относят к системе локальной самозащиты ткани почки в ответ на повреждающие факторы внешней среды или универсальной запрограммированной реакции [13]. Благодаря системе локальной самозащиты, появляются как «индуцируемые» медиаторы, специфический синтез которых многократно усиливается под действием воспалительного микроокружения, так и «индуцированные» медиаторы-ингибиторы воспалительного ответа, обеспечивающие обратное развитие (разрешение) воспаления [14,15]. Это позволяет получить данные о вкладе системы TLR в развитие локальной самозащиты ткани почек, выявить белки, характеризующие её состоятельность на уровне уротелия мочевыводящих путей. Патогенетическая роль белков мочи, участников TLR системы нефротелия, в условиях активации факторов повреждения и

механизмов «системы самозащиты почки» при воздействии на организм человека факторов изоляции изучена недостаточно.

Целью исследования явилась оценка влияния изоляции здоровых добровольцев в гермообъекте на состав белков мочи, связанных с функциями TLR (интегрированных трансмембранных гликопротеинов 1 типа) канальцев почек, определяемых в образцах мочи с помощью масс-спектрометрического анализа.

**Материал и методы.** В контролируемых условиях 17-суточной изоляции (эксперимент «Сириус-17») находилось 6 здоровых испытуемых-добровольцев – 3 женщины и 3 мужчин. Все испытуемые получили допуск врачебно-экспертной комиссии, подписали информированное согласие на добровольное участие в эксперименте в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека. Программа исследований была одобрена Комиссией по биомедицинской этике при ИМБП РАН.

Поскольку изменения белкового состава внеклеточной жидкости адекватно отражаются в протеоме мочи, являющейся, первоначально, фильтратом плазмы, а затем подвергающейся неселективной реабсорбции протеинов, в данной работе изучали белковую композицию мочи добровольцев. Сбор образцов в виде второй свободно отделяемой утренней фракции мочи от шести участников, в возрасте от 25 до 37 лет, осуществлялся в фоновом периоде (за семь суток до начала эксперимента), а также на 1 сутки после окончания воздействия. Хромато-масс-спектрометрический полуколичественный анализ белковой композиции образцов проводился на системе, состоящей из хроматографа Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., Санта-Клара, США) и гибридного масс-спектрометра LTQ-FT Ultra (Thermo, Бремен, Германия) по стандартной методике [16]. Использовались биоинформационные ресурсы UniProtKB [17], GeneOntology [18]. Результаты хромато-масс-спектрометрического анализа представлены отчётами по идентификации международных индексов белков (IPI) в базе данных Mascot [19]. Пробы мочи испытуемых были проанализированы индивидуально трижды. Для последующего анализа были отобраны пептиды, выявленные в двух или трёх повторах.

**Результаты.** В образцах мочи здоровых добровольцев было достоверно обнаружено 493 различных белка в фоновом периоде перед началом изоляции и 388 - после

окончании воздействия. Биоинформатическими методами (ANDSystem, [20]) выделено 10 белков, связанных с функциями клеточного звена иммунитета. Статистический анализ их содержания показал, что уровень большинства из них достоверно изменялся ( $p < 0,01$ ) после изоляции по сравнению с фоном. Данное обстоятельство позволяет предполагать, что в условиях 17-ти суточной изоляции возникающие изменения протеома связаны участием в регуляции активности трансмембранных TLR, как эпителиальных клеток канальцев почек, так и иммунных клеток системы общего кровообращения.

Анализ результатов исследования протеома мочи показал, что в моче снижается содержание 7 протеинов, регуляторов TLR4 эпителиальных клеток канальцев почек (FcR3, MUC1, Galectin-3, Ficolin-2, APOA1, FLNA, FCGR3A) и Clusterin, поддерживающего активность TLR2. Среди белков TLR иммунных клеток системы общего кровообращения в моче снижаются GDF15, активирующий TLR9, FLNA - CD4 [21].

То есть за период изоляции у здоровых добровольцев нарушается баланс между активацией и ингибированием передачи сигналов TLR в ответ на разнообразные PAMP (pathogen-associated molecular pattern, молекулы, связанные с группой патогенов)[22]. Это изменяет механизмы иммунной защиты в мочевыводящих путях, прежде всего, в результате изменения функциональных свойств TLR4, реагирующих на липополисахариды грамотрицательных бактерий в условиях развития эффективного воспалительного ответа при инфицировании[23].

При ручной аннотации, выполненной путем поиска в базах данных, установлено, что:

**FcR3** – рецептор Fc-области III, участвует в регуляции TLR4 путем активации ингибитора тирозинкиназы, связывает комплексные или агрегированные IgG, а также мономерные IgG[24].

**MUC1** – муцин1, протеогликан, представляющий собой трансмембранную молекулу с большим муциноподобным внеклеточным доменом, выступающим высоко над поверхностью клетки. Белок располагается на апикальной поверхности эпителиальных клеток и обеспечивает их защиту от бактерий и ферментов. Благодаря этому белок принимает участие в процессах адгезии клеток, передачи сигналов, поддержании поверхностно-активных свойств гидратации эпителиальных мембран, их неспецифических защитных свойств[25].

**Galectin-3** – галектин-3, химерный белок, функционирующий в качестве иммунного регулятора при прямой активации и функционировании Т-клеток, с последующим апоптозом. Особенности пространственной конфигурации и химическая структура позволяют галектину-3 распознавать широкий спектр молекул углеводов и коллагено-подобных доменов. Данный белок рассматривается как регуляторная молекула, действующая на различных стадиях при острых и хронических воспалительных процессах, а также на этапах развития тканевого фиброгенеза [26,27]. Белок, связываясь с PAMP, участвует во врожденном иммунном ответе против патогенных микроорганизмов вне- и внутри клеток [28]. Снижение галектина-3 в моче после 17-ти суточной изоляции можно считать одним из факторов, приводящих к нарушению структурно-функциональных свойств TLR4 клеток нефротелия среднего слоя собирательных канальцев, инициации процесса роста и образования биопленок из уропатогенных бактерий мочевыводящих путей.

**Ficolin-2** – фиколин, относится к растворимым белкам врожденной иммунной системы. Белок способствует активации комплемента через лектиновый путь и фагоцитоз. Он участвует во множестве механизмов, поддерживающих баланс между процессами уничтожения PAMP и защиты от повреждения почечной ткани[29].

**APOA1** – аполипопротеин А1, поддерживает антигелезависимую клеточную цитотоксичность и другие антигелезависимые реакции. Отмечено, что избыточная экспрессия АПОА1 оказывает противовоспалительный эффект[30,31].

**FLNA** – филамин, поддерживает толерантность нефротелия к любым инфекционным процессам, в том числе, вызванных грамм-отрицательной аутомикрофлорой [32].

**FcGR3A** – низкоаффинный иммуноглобулин, гамма-рецептор Fc-области III-A, угнетает  $\text{A}\beta$ -индуцированное высвобождение провоспалительных цитокинов [33,34].

**Clusterin** – кластерин, аполипопротеин J, формирует кластеры активации сигнального пути *NF*-каппа- $\beta$ , и, следовательно, секрецию противовоспалительных цитокинов. Белок встречается при заболеваниях, связанных с окислительным стрессом, среди которых нейродегенеративные процессы, онкогенез, воспаление, старение [35].

Также, в моче добровольцев менялось содержание белков, функционально связанных с TLR9 и CD4 иммунных клеток системы общего кровообращения. TLR9 приводит к активации *NF*-каппа- $\beta$ , секреции цитокинов и воспалительной реакции, контролирует ответ лимфоцитов на инфекцию. CD4 путем фосфорилирования различных субстратов, приводит к выработке лимфокинов, контролирует функцию подвижности, адгезии и активации Т-хелперных клеток. В других иммунных клетках, таких, как макрофаги или *NK*-клетки, CD4 участвует в дифференцировке/активации, экспрессии цитокинов и клеточной миграции по TCR/LCK-независимому пути [36,37].

**Дискуссия.** Действие факторов жизнедеятельности добровольцев (практически здоровых людей) в гермообъекте, согласно полученным данным, вызывает снижение иммунологической реактивности организма, его способности формировать специфический иммунный ответ как клеточного, так и гуморального типа [11]. Воздействие факторов изоляции сопровождается развитием универсальной естественно запрограммированной реакции или повышением локальной самозащиты различных тканей в ответ на повреждающие факторы внешней среды. Частью её становятся клетки почечной ткани, которые начинают менять активность постоянной экспрессии молекул, участвующих в поддержании её целостности и предотвращении повреждения. В этих процессах значимую роль приобретают TLR эпителиальных клеток канальцев, которые, наряду с иммунными клетками системы общего кровообращения выполняют ведущую роль в распознавании PAMP и активации сигнальных путей. Снижение локальных защитных механизмов почечной ткани сопровождается нарушением взаимодействия уротелия и уропатогенных бактерий, постоянно присутствующих в мочевыводящих путях. Таким образом перестройка системы иммунной защиты ткани почек после изоляции в гермообъекте связана с изменением содержания 8 белков, обеспечивающих функциональную активность TLR канальцев почек - FcR3, MUC1, Galectin-3, Ficolin-2, APOA1, FLNA, FCGR3A

и Clusterin. Ручная аннотация выявленных белков в базах данных показала, что все они относятся к полезным биомаркерам при изучении заболеваний почек. В условиях 17-суточной изоляции изменение содержания перечисленных белков можно считать следствием развития начальных этапов нарушения распознавания эпителием почечных канальцев бактерий с известным патогенным потенциалом. Особое место среди данных белков занимает галектин-3. Клинико-диагностическое значение выявленных мочевых биомаркеров, их вклад в первую линию защиты от РАМР в канальцах почек может быть подтверждено в дальнейших исследованиях протеома мочи при более длительных сроках изоляции в гермо-объекте.

Перспективы определения уровня выявленных белков мочи в повседневной клинической практике и возможность его применения для выявления начальных стадий формирования бессимптомных форм бактериурии и для разработки таргетного воздействия при заболеваниях почек могут быть установлены при проведении валидирующих клинических исследований.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 4, 6-9, 12-15, 17-20, 22-37 см. REFERENCES)

1. Дедов И.И., Тюльпак А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С. А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук. Фундаментальная медицина.* 2012; 67(12): 4-12.
2. Мильман Б.Л., Журкович И.К. Масс-спектрометрический анализ медицинских объектов и проблемы клинической диагностики. *Журнал аналитической химии.* 2015; 70 (10): 1026–39.
5. Захарова Н.Б. Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., Каширина Д.Н., Лях Р.В., Попков В.М. Значение протеомного состава мочи при заболевании мочевыводящих путей (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология,* 2017; 1: 22-6.
10. Морук Б., Рыкова М., Антропова Е. и др. Т-клеточный иммунитет и выработка цитокинов у космонавтов после длительных космических полетов. *Acta Astronautica.* 2011; 68: 739.
11. Пономарев С., Кутько О., Рыкова М., Калинин С., Антропова Е., Садова А., и др. Изменения клеточного компонента системы врожденного иммунитета человека в условиях кратковременной изоляции. *Acta Astronautica.* 2020; 166: 89-92.
16. Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Васильева Г.Ю., Тагирова С.К., Каширина Д.Н., Сайк О.В. и др. Поиск белков протеома крови-регуляторов костного ремоделирования у космонавтов. *Физиология человека.* 2019; 5: 91-8.
21. Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Орлова К. Д., Каширина Д.Н., Захарова Н.Б., Гончаров И.Н. и др. Изменение регуляции toll-подобных рецепторов моноцитов периферической крови участников 17-суточной изоляции как отражение реакции врожденной иммунной системы. *Технологии живых систем.* 2020; 17(1): 44-54.
- Classification of IgA Nephropathy by High Resolution Mass Spectrometry Coupled with Liquid Chromatography. *PLoS ONE.* 2013; 8(12): e80830.
4. Varghese S.A., Powell T.B., Budisavljevic M.N., Oates J.C., Raymond J.R. et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 913-22.
5. Zakharova N.B., Pastushkova L.Kh., Larina I.M., Kashirina D.N., Lyakh R.V., Popkov V.M. The value of the proteomic composition of the urine in diseases of the urinary tract (review of literature). *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2017; 1: 22-6. (in Russian)
6. Yu.Y., Sikorski P., Smith M., Bowman-Gholston C., Cacciabeve N., Nelson K.E., Pieper R. Comprehensive Metaproteomic Analyses of Urine in the Presence and Absence of Neutrophil-Associated Inflammation in the Urinary Tract. *Theranostics* 2017; 7(2):238-52.
7. Pisitkun T., Johnstone R., Knepper M.A. Discovery of urinary biomarkers. *Mol. Cell Proteomics.* 2006; 5:1760–71.
8. Thongboonkerd V. Proteomics in nephrology: current status and future directions. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 360–78.
9. Decramer S., Gonzales de Peredo A., Breuil B., Mischak H., Monsarrat B., Bascands J.L., Schanstra J.P. Urine in clinical proteomics. *Mol. Cell Proteomics.* 2008; 7:1850–62.
10. Morukov B., Rykova M., Antropova E. et al. T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights. *Acta Astronautica.* 2011; 68: 739. (in Russian)
11. Ponomarev S., Kutko O., Rykova M., Kalinin S., Antropova E., Sadova A. et al. Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation. *Acta Astronautica.* 2020; 166: 89-92. (in Russian)
12. Belavý DL., Gast U., Daumer M. et al. Progressive adaptation in physical activity and neuromuscular performance during 520d confinement. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e60090.
13. Kitamura M., Fine L.G. The concept of glomerular self-defence. *Kidney Int.* 1999; 85: 62-71.
14. Tsagalidis G.C., Nikolopoulou N., Sotgiu F., Hadjiconstantinou V. The expression of heat shock proteins 27 and 70 in lupus nephritis. *Hospital Chronicles.* 2006; 3(1):125-9.
15. Hayakawa K., Meng Y., Hiramatsu N., Kasai A., Yamauchi K., Yao J., Kitamura M. Priming of glomerular mesangial cells by activated macrophages causes blunted responses to proinflammatory stimuli. *J. Immunol.* 2006; 176: 2529-37.
16. Pastushkova L.H., Goncharova A.G., Vasileva G.Yu., Tagirova S.K., Kashirina D.N., Saik O.V. et al. Search for blood proteome proteins - regulators of bone remodeling in cosmonauts. *Fiziologiya cheloveka.* 2019; 45(5): 91-8. (in Russian)
17. Magrane M. UniProt Knowledgebase: a hub of integrated protein data. *UniProt Consortium. Database (Oxford).* 2011; bar009.
18. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A., Botstein D., Butler H., Cherry J.M. et al. Gene ontology: tool for the unification of biology. *The Gene Ontology Consortium. Nat. Genet.* 2000 May; 25(1):25-9.
19. Perkins D.N., Pappin D.J., Creasy D.M., Cottrell J.S., "Probability-Based Protein Identification by Searching Sequence Databases Using Mass Spectrometry Data. *Electrophoresis;* 1999; 20 (18): 3551-67.
20. Ivanisenko V.A., Saik O.V., Ivanisenko N.V., Tiys E.S., Ivanisenko T.V., Demenkov P.S., Kolchanov N.A. ANDSys: an Associative Network Discovery System for automated literature mining in the field of biology. *BMC Syst. Biol.*, 2015, 9(Suppl. 2): S2.
21. Pastushkova L.Kh., Goncharova A.G., Orlova K.D., Kashirina D.N., Zakharova N.B., Kononikhin A.S. et al. Changes in the regulation of tolls-like receptors in peripheral blood monocytes of participants in 17-day isolation as a reflection of the innate immune system response. *Tekhnologii zhivyykh sistem.* 2020; 17 (1): 44-54. (in Russian)
22. Maverakis E., Kim K., Shimoda M., Gershwin M.E., Patel F., Wilken R., Raychaudhuri S., Ruhaak L.R., Lebrilla C.B. "Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: a critical review". *Journal of Autoimmunity.* 2015; 57(6):13.
23. Yu Y., Pieper R. Urinary pellet sample preparation for shotgun proteomic analysis of microbial infection and host-pathogen interactions. *Methods in Molecular Biology.* 2015; 1295: 65-74.
24. Rittirsch D., Flierl M.A., Day D.E., Nadeau B.A., Zetoune F.S., Sarma J.V. et al. Cross-Talk between TLR4 and Fcγ Receptor III (CD16) Pathways. *PLoS Pathog.* 2009; 5(6):e1000464.

## REFERENCES

25. Fanni D., Fanos V., Monga G., Gerosa C., Nemolato S., Locci A. et al. MUC1 in mesenchymal-to-epithelial transition during human nephrogenesis: changing the fate of renal progenitor/stem cells? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(sup.2): 63-6.
26. Bänfer S., Schneider D., Dewes J. et al. Molecular mechanism to recruit galectin-3 into multivesicular bodies for polarized exosomal secretion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2018; 8;115(19):E4396-E4405.
27. Brittoli A., Fallarini S., Zhang H., Pieters R.J., Lombardi G. "In vitro" studies on galectin-3 in human natural killer cells. *Immunol. Lett*. 2018Feb;194: 4-12.
28. Desmedt V., Desmedt S., Delanghe J.R., Speeckaert R., Speeck-aert M.M. Galectin-3 in Renal Pathology: More Than Just an Innocent Bystander? *Am. J. Nephrol*. 2016;43(5):305-17.
29. Jarlhelt I., Pilely K., Bryde J., Skjoedt C.M., Bayarri-Olmos R., Garre P. Circulating Ficolin-2 and Ficolin-3 Form Heterocomplexes. *J. Immunol*. 2020;204 (7):1919-28.
30. Freedman B.I., Langefeld C.D., Lu L., Palmer N.D., Smith S.C., Bagwell B.M. et al. APOL1 associations with nephropathy, atherosclerosis, and all-cause mortality in African Americans with type 2 diabetes. *Kidney international*. 2015; 87: 176–81.
31. Freedman B.I., Langefeld C.D., Murea M., Ma J., Otvos J.D., Turner J. et al. Apolipoprotein L1 nephropathy risk variants associate with HDL subfraction concentration in African Americans. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(11): 3805–10.
32. Yue J., Huhn S., Shen Z. Complex roles of filamin-A mediated cytoskeleton network in cancer progression. *Cell Biosci*. 2013;3: 3-7.
33. Schwab I., Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat. Rev. Immunol*. 2013;13:176–89.
34. Santegoets KCM., Wenink MH., van den Berg WB., Radstake TRDJ. Fc Gamma Receptor IIb on GM-CSF Macrophages Controls Immune Complex Mediated Inhibition of Inflammatory Signals. *PLoS ONE*. 2014; 9(10): e110966.
35. Misseri R., Meldrum K.K. Mediators of fibrosis and apoptosis in obstructive uropathies. *Curr. Urol. Rep*. 2005;6:140–5.
36. Uematsu S. Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J. Mol. Med. (Berl)* 2006; 84: 712-25.
37. West A.P., Koblansky A.A., Ghosh S. Recognition and signaling by toll-like receptors. *Ann. Rev. Cell Dev. Biol*. 2006; 22: 409-3.

Поступила 07.05.20

Принята к печати 13.05.20