Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П., Вовк В.Н., Савинова Е.Б.
Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Beketova G., Soldatova O., Horyacheva I., Vovk V., Savinova E.
Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Влияние неспецифических факторов защиты на течение острого риносинусита у детей*

Influence of Nonspecific Protective Factors on the Course of Acute Rhinosinusitis in Children

Резюме

В статье представлены современные данные о влиянии неспецифических факторов защиты на состояние местного иммунитета на уровне слизистой оболочки носо- и ротоглотки. Обсуждаются свойства фермента лизоцима, обладающего бактерицидным, противовирусным, антимикотическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Также представлены результаты собственного клинического исследования по применению назального спрея Лисобакт Рино (содержащего лизоцим и гипертонический раствор на основе изотонического раствора натрия хлорида и дополнительных компонентов, которые повышают тоничность раствора в целом) в комплексной терапии острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 1 до 6 лет. Использование назального спрея Лисобакт Рино подтвердило его безопасность и эффективность в уменьшении назальной обструкции, улучшении качества жизни пациентов, сокращении количества и интенсивности жалоб, снижении продолжительности использования назальных деконгестантов, предотвращении развития бактериальных осложнений и необходимости назначения антибактериальной терапии, а соответственно, уменьшении риска формирования резистентности к антибиотикам.

Ключевые слова: острый вирусный риносинусит, дети, лизоцим, Лисобакт Рино, лечение.

Abstract

The article presents modern data on the influence of nonspecific protective factors on the state of local immunity of the mucous membrane of the nasal and oral cavity. The properties of the enzyme lysozyme, which has bactericidal, antiviral, antimycotic, anti-inflammatory and immunomodulatory effects, are discussed. The results of a clinical study on the use of Lysobact Rino nasal spray (containing lysozyme and hypertonic saline solution) in the complex therapy of acute viral rhinosinusitis in children are also presented. The use of nasal spray Lysobact Rino led to an effective and safe reduction of nasal obstruction, significant improvement in the quality of life of patients, decrease the number and intensity of complaints, decrease in the duration of use of nasal decongestants, decrease in the development of bacterial complications and the appointment of antibiotic therapy and, accordingly, decrease in the risk of antibiotic resistance formation.

Keywords: acute viral rhinosinusitis, children, lysozyme, Lysobact Rino, treatment.

* На правах рекламы.

Проблема острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей является актуальной во всем мире. Именно эти заболевания занимают лидирующее место в практике педиатров и врачей общей практики – семейной медицины. Большинство из них имеют вирусную этиологию с преобладанием в структуре тропных к слизистой оболочке носа риновирусов (более 40%), а также вирусов гриппа и парагриппа, коронавируса, респираторно-синцитиальных, адено- и энтеровирусов [1] (рис. 1).

У части детей, особенно в возрасте первых 6 лет жизни, наблюдаются повторные (рекуррентные) респираторные заболевания, связанные с особенностями созревания их иммунной системы. Прежде всего это касается активности системы антиинфекционной резистентности на уровне слизистых оболочек носовой и ротовой полости.

Местный иммунитет ротовой и носовой полости осуществляет барьерную функцию слизистых оболочек и обеспечивается защитными свойствами рото- и носоглоткового секрета. К неспецифическим факторам защиты рото- и носоглотки как «входных ворот» для инфекции относят особенности строения их слизистой оболочки, состояние микробиома этих биотопов и буккального эпителия, а также значительное количество ферментов и биологически активных веществ ротоглоткового секрета (лизоцим, лактоферрин, пероксидаза, муцин, нуклеазы, интерферон и др.). Специфическую защиту осуществляют секреторные иммуноглобулины А (рис. 2).

Одной из самых распространенных нозологических форм острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей является острый риносинусит. Согласно определению, представленному в международном консенсусном документе EPOS-2020, острый риносинусит – это заболевание длительностью до 12 недель, которое заканчивается полным выздоровлением и включает у детей следующие критерии [2, 3] – внезапное появление 2 или более из перечисленных симптомов:

- двусторонняя заложенность носа;
- затрудненное носовое дыхание;

Рис. 1. Возбудители острых респираторных заболеваний у детей

Fig. 1. Pathogens of acute respiratory diseases in children

Рис. 2. Факторы местного иммунитета ротовой полости

Fig. 2. Factors of local immunity of the oral cavity

- двусторонние выделения из носа;
- кашель днем и/или ночью.

Патогенетической основой острого риносинусита является воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, площадь которой составляет около 1 м².

Выделяют следующие нозологические формы заболевания:

- острый вирусный риносинусит (ОВРС);
- острый поствирусный риносинусит (ОПВРС);
- острый бактериальный риносинусит (ОБРС).

ОВРС диагностируется при наличии вышеперечисленных клинических критериев, которые длятся до 10 дней с уменьшением интенсивности симптомов после 5-го дня от начала заболевания (что соответствует критериям common cold – т. н. обычная простуда / острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)).

Диагноз ОПВРС также устанавливается клинически при усилении тяжести симптомов после 5-го дня либо при их сохранении больше 10 дней.

ОБРС возникает в 1–2% случаев и характеризуется наличием 3 и более симптомов, таких как повышение температуры тела выше 38 °С, усиление тяжести симптомов («вторая волна») через 5 дней от начала заболевания, преимущественно односторонним процессом, появлением острой боли в местах проекции околоносовых пазух, повышением СОЭ и/или уровня С-реактивного белка (рис. 3).

Рис. 3. Клинические проявления острого риносинусита [20]

Fig. 3. Clinical manifestations of acute rhinosinusitis [20]

Лечение острого риносинусита зависит от выраженности и длительности симптомов. При ОВРС лечение начинается с использования анальгетиков/антипиретиков (парацетамол, ибупрофен), назального лаважа (промывания полости носа) солевыми изотоническими/гипертоническими растворами, деконгестантами (не более 5 дней у детей и не более 10 дней у взрослых). При диагностировании ОПВРС к лечению необходимо добавить топические кортикостероиды, а при отсутствии улучшения – провести дообследование (эндоскопия, культуральное обследование). Наличие признаков ОБРС является показанием к назначению антибактериальной терапии [2].

Важно отметить, что нерациональная антибактериальная терапия приводит к формированию антибиотикорезистентности, и эта проблема усугубляется в мире с каждым годом. Согласно прогностической модели (рис. 4) [21], уже в 2050 г. лидировать в структуре летальности будет именно смерть от инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными штаммами.

Поэтому в мире появилась необходимость поиска новых подходов в борьбе с бактериальными инфекциями, которые основаны в том числе и на изучении неспецифических факторов защиты [4].

Одним из весьма значимых и хорошо изученных неспецифических противоинфекционных защитных факторов является лизоцим (мурамидаза, фермент класса гидролаз, N-acetylmuramide glycanhydrolase), который был открыт в какой-то мере «случайно» нобелевским лауреатом Александром Флемингом еще в 1922 г. при проведении им серии исследований по изучению антимикробной активности разных субстанций [5].

Лизоцим представляет собой термостабильный антибактериальный фермент, который обладает способностью разрушать клеточные мембраны бактерий. Антибактериальная активность лизоцима реализуется двумя взаимосвязанными механизмами. Первый – это гидролиз (1,4-β)-гликозидной связи между N-ацетилмурамовой кислотой (NAM)

Рис. 4. Прогностическая модель смертности в мире (к 2050 г. лидирующая позиция – заболевания, вызванные антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов) [21]

Fig. 4. Prognostic model of mortality in the world (by 2050, the leading position is diseases caused by antibiotic-resistant strains of microorganisms) [21]

и N-ацетилглюкозамин (NAG) (которые составляют 50% клеточной мембраны грампозитивных и 10% грамотрицательных бактерий), что приводит к нестабильности их клеточных мембран и гибели микроорганизмов. Второй механизм – катионный, благодаря которому лизоцим встраивается в отрицательно заряженные бактериальные мембраны, образуя в них поры, что приводит к гибели бактерий [6] (рис. 5).

Рис. 5. Механизмы антибактериального действия лизоцима

Fig. 5. Mechanisms of antibacterial action of lysozyme

У млекопитающих лизоцим обнаружен в лейкоцитах (макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки), коже, селезенке, печени, костном мозге, поджелудочной железе, слизистой оболочке пищеварительного тракта. Кроме того, он присутствует во всех биологических жидкостях человека, включая носоглоточный секрет (0,5 мг/мл), слюну (0,2 мг/мл), сыворотку крови (4–14 мг/мл), секрет слезных желез (7 мг/мл), молозиво и зрелое грудное молоко (до 0,4 мг/мл) и др. [7, 8].

Важно отметить, что концентрация лизоцима в грудном женском молозиве и зрелом молоке на порядок выше, чем в коровьем молоке, и продолжает увеличиваться даже через полгода после начала кормления ребенка. Это имеет важное биологическое значение, поскольку, как известно, ребенок имеет достаточный запас материнских факторов защиты только до 6 месяцев жизни [9, 10].

Лизоцим имеет также и противовирусную активность в отношении вирусов простого герпеса и ВИЧ-1. Так, лизоцим грудного молока, нейтрофилов и мочи дозозависимо угнетает репликацию ВИЧ-1 и других вирусов в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 мкг/мл. Механизм противовирусного действия заключается в том, что, являясь положительно заряженным катионом, лизоцим адсорбируется на вирусном капсиде за счет электростатического взаимодействия, что приводит к ингибированию адсорбции вируса на клетках-мишенях хозяина [11, 12].

Также лизоцим может блокировать вирусные ДНК и РНК и тормозить репликацию вирусов путем стимуляции синтеза α -, β - и λ -интерферонов. Кроме того, лизоцим активирует и другие факторы неспецифического иммунитета, которые также препятствуют размножению вирусов.

Лизоцим обладает антимикотическим действием, которое, как и антибактериальное, реализуется двумя взаимосвязанными и дополняющими друг друга механизмами – ферментативным гидролизом N-гликозидных связей между полисахаридами и структурными элементами клеточной стенки и повреждением цитоплазматической мембраны грибов по катионному механизму.

Лизоцим признан универсальным стимулятором врожденного иммунитета, поскольку он приводит к активации NOD1 и NOD2, а также Toll-подобных рецепторов (TLR) и инфламмасом в ответ на образование пептидогликанов патогенных микроорганизмов. Местный иммуномодулирующий эффект лизоцима реализуется благодаря стимуляции синтеза секреторного IgA. Кроме того, данный фермент уменьшает проницаемость чужеродных антигенов благодаря стимуляции фагоцитоза, что приводит к повышению активности макрофагов и Т-лимфоцитов, осуществляя иммуномодулирующий эффект [13].

Противовоспалительная активность лизоцима обусловлена угнетением процессов перекисного окисления, антигистаминным и антитоксическим эффектом, что приводит к реализации его мембраностабилизирующего действия. Также лизоцим снижает активацию калликреин-кининовой системы и активность ингибитора эластазы – альфа-1-протеиназы (белка острой фазы воспаления) [14–18].

Уменьшение содержания эндогенного лизоцима, которое наблюдается при аллергических и рекуррентных инфекционных заболеваниях верхних и нижних отделов респираторного тракта,

приводит к активации *K.pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и других патогенов. Кроме того, дефицит лизоцима снижает антиадгезивные и бифидогенные свойства пищеварительных секретов, что приводит к активации потенциально патогенной микрофлоры, повышению проницаемости кишечника и способствует бактериальной транслокации [19, 20].

Важным компонентом лечения ОРС является элиминация вирусов и/или бактерий и противоотечная терапия, которая осуществляется при помощи назального лаважа изотоническим либо гипертоническим солевым раствором (доказательный уровень Ib, степень рекомендаций A). К эффектам элиминационной терапии при лечении ОРС относятся:

- разжижение и удаление вязкого секрета с поверхности реснитчатого эпителия слизистой оболочки рото- и носоглотки;
- освобождение от инфекционных агентов, продуктов распада клеток и воспалительных субстанций;
- восстановление оптимальных условий функционирования мукоцилиарного транспорта;
- уменьшение отека слизистой оболочки носовой полости и остеомаксиллярного комплекса;
- создание оптимальных условий для реализации действия назальных деконгестантов и топических кортикостероидов.

Учитывая важность состояния неспецифической резистентности слизистой оболочки носовой полости как основы предупреждения формирования ее инфекционных поражений, на кафедре детских и подростковых заболеваний Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика было проведено открытое, проспективное, сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения назального спрея Лисобакт Рино при лечении детей с острым вирусным риносинуситом. В состав 1 мл Лисобакт Рино (назальный спрей) входят: лизоцим гидрохлорид (0,5 мг), натрия хлорид (9 мг) и дополнительные компоненты (гидроксид натрия, вода очищенная, пропиленгликоль, метил- и пропилпарагидроксибензоат, динатрия эдетат). Дополнительные компоненты повышают тоничность состава назального спрея Лисобакт Рино, тем самым обеспечивая его эффект природного деконгестанта, поскольку вследствие разности концентраций создается осмотическое давление и уменьшается отек слизистой оболочкой полости носа и околоносовых пазух. Этот эффект является важным в предупреждении трансформации острого вирусного риносинусита в поствирусный и бактериальный.

Нами было обследовано 60 детей в возрасте от 1 до 6 лет (30 девочек и 30 мальчиков) с диагнозом острого вирусного риносинусита (ОВРС). Из анамнеза жизни: все дети были привиты соответственно возрасту и находились на исключительно грудном вскармливании до 6 месяцев жизни. Критериями включения были: возраст от 1 до 6 лет; наличие у ребенка проявлений острого вирусного риносинусита; обращение родителей в первые 48 часов от начала заболевания; отсутствие применения лекарственных препаратов как местного воздействия на слизистую оболочку носовой полости, так и системных антибиотиков. Исключались из исследования пациенты с известной непереносимостью лизоцима, с тяжелым течением заболевания, которое требует

госпитализации и/или антибактериальной терапии, с наличием анатомических аномалий остиомеатального комплекса, а также те, кто обратился к врачу позднее 48 часов от начала заболевания.

Обследованные пациенты были распределены на две репрезентативные группы: I (основная) – 30 детей, которые получали в качестве лечения назальный спрей Лисобакт Рино по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3 раза в день и назальный спрей 0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида по 1 впрыскиванию 2 раза в день в каждый носовой ход; II (контрольная) – 30 детей, которые получали стандартную терапию и использовали для лечения спрей назальный изотонического раствора морской воды по 1 впрыскиванию 3 раза в день в каждый носовой ход и назальный спрей 0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 2 раза в день.

Клиническая эффективность лечения пациентов обеих групп оценивалась по динамике основных симптомов на первом, втором (на 5-й день), третьем (на 7-й день) и четвертом (на 10-й день) визитах.

Оценивались следующие симптомы:

- двусторонняя заложенность (обструкция) носа;
- выделения из носа (переднее или заднее затекание);
- кашель (ночной и/или дневной).

На каждом визите оценивалась тяжесть заболевания, а также при необходимости проводилась коррекция лечения, решался вопрос о возможности продолжения назначенного лечения и необходимости дополнительных диагностических обследований.

Среди начальных симптомов ОВРС преимущественно наблюдались заложенность носа (у 100,0% и 93,3% пациентов I и II групп соответственно), выделения из носовой полости в виде переднего или заднего затекания – у 100% и 96,7%, кашель – у 46,6% и 36,6% ($p > 0,05$).

Через 5 дней терапии наблюдалась статистически значимая ($p < 0,05$) регрессия клинических симптомов по сравнению с началом лечения (заложенность носа уменьшилась на 46,7% и 13,3% у пациентов группового распределения соответственно, так же как и выделения из носа – на 46,7% и 13,3% детей соответственно. При этом наблюдалось статистически достоверное ($p < 0,001$) снижение частоты дневного и ночного кашля, что было основанием для продолжения назначенной терапии (рис. 6–8).

На 7-й день указанная тенденция сохранялась: жалобы на заложенность носа отсутствовали у 83,3% детей, которые использовали в лечении Лисобакт Рино, по сравнению с 43,3% детей на стандартной терапии, а выделения из носа оставались у 13,3% пациентов основной группы и у 73,3% пациентов, получавших стандартную терапию ($p < 0,001$) (рис. 6–8).

Удовлетворительное состояние, расцененное как выздоровление, на 7-й день наблюдалось у 60,0% детей в группе пациентов, получавших Лисобакт Рино, по сравнению с 20,0% детей II группы, а на 10-й день – у 93,3% детей основной группы и 86,6% пациентов II группы, получавших стандартную терапию.

Среди детей, получавших стандартную терапию, у 23,3% пациентов был диагностирован острый поствирусный риносинусит и у 1 (3,3%) ребенка бактериальный риносинусит, что потребовало назначения антибактериальной терапии. В группе детей, получавших Лисобакт Рино, антибактериальная терапия не была показана ни одному ребенку.

Рис. 6. Динамика заложенности носа у детей с ОВРС по группам

Fig. 6. Dynamics of nasal congestion in children with acute viral rhinosinusitis by groups

Рис. 7. Динамика ринореи у пациентов с ОВРС по группам

Fig. 7. Dynamics of rhinorrhea in patients with acute viral rhinosinusitis by groups

Рис. 8. Динамика кашля у детей с ОВРС по группам

Fig. 8. Dynamics of cough in children with acute viral rhinosinusitis by groups

Рис. 9. Динамика применения назальных деконгестантов по группам пациентов, получавших Лисобакт Рино и стандартную терапию

Fig. 9. Dynamics of the use of nasal decongestants in groups of patients receiving Lysobact Rhino and standard therapy

Важным практически значимым результатом проведенного исследования было сокращение (на $2,39 \pm 0,17$ дня) длительности применения назальных (топических) деконгестантов (0,025% раствора оксиметазолина гидрохлорида) у пациентов основной группы, получавших в комплексном лечении ОВРС назальный спрей Лисобакт Рино, по сравнению с пациентами из группы сравнения (рис. 9).

Мы провели катамнестическое наблюдение пациентов обеих групп через 6 месяцев после выздоровления от ОВРС.

Так, в течение 6 месяцев катамнестического наблюдения у 16 (53,3%) пациентов группы сравнения отмечались повторные эпизоды ОРВИ, в то время как в группе пациентов, ранее получавших назальный спрей Лисобакт Рино, повторные эпизоды острых респираторных заболеваний были только у 26,6% детей ($p < 0,001$).

Кроме того, ОРВИ, которые осложнились присоединением бактериальной флоры и требовали назначения антибактериальной терапии, в группе детей, получавших Лисобакт Рино, наблюдались только у 1 (3,3%) ребенка, но в 3 раза чаще (у 9,0%) во II группе.

Полученные данные катамнестического наблюдения свидетельствуют о более длительном позитивном влиянии терапии с использованием фактора неспецифической защиты лизоцима на состояние антиинфекционной резистентности детей в возрасте от 1 до 6 лет.

Лисобакт Рино – дозированный спрей для носа (1 нажатие соответствует 1 дозе), обеспечивает мягкое распыление раствора, не вызывает рефлекторного прерывания дыхания и привыкания, разрешен для применения детям с 1 года жизни, а также беременным женщинам и кормящим матерям. Применяется в дозе:

- детям с 1 до 5 лет – 1 распыление в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки;
- детям от 5 лет и взрослым – 1–2 распыления в каждый носовой ход 2–3 раза в сутки.

Показания к применению:

- при заложенности носа, которая сопровождается затрудненным дыханием из-за простуды, вирусных инфекциях, аллергии;
- при заболеваниях носовой полости и придаточных пазух носа, сопровождающихся сухостью слизистой оболочки носа, образованием слизи (инфекционный риносинусит, аллергический ринит);
- в случаях когда противопоказано применение обычных противоотечных средств для носа (например, при высоком артериальном давлении, заболеваниях сердца, нарушениях со стороны щитовидной железы, сахарном диабете);
- для повышения эффективности обычных противоотечных средств для носа и для уменьшения периода их использования;
- для ежедневной гигиены полости носа (например, при нахождении ребенка в неблагоприятной окружающей среде);
- для увлажнения слизистой оболочки носа (например, в помещениях, в которых работает кондиционер или при наличии отопления, что пересушивает воздух).

Таким образом, применение гипертонического раствора, обогащенного лизоцимом (назальный спрей Лисобакт Рино), в комплексном лечении ОВРС у детей приводит к уменьшению назальной обструкции за счет эффекта физиологического деконгестанта, что повышает эффективность лечения и сокращает продолжительность использования топических деконгестантов на $2,39 \pm 0,17$ дня. Использование назального спрея Лисобакт Рино достоверно быстрее устраняет клинические проявления ОВРС (назальную обструкцию, ринорею, кашель), а также предупреждает его трансформацию в острый поствирусный и бактериальный риносинусит, что уменьшает медикаментозную нагрузку на ребенка, снижает необходимость использования антибиотиков, а соответственно, и риск формирования антибиотикорезистентности, а также улучшает качество жизни пациентов.

Конфликт интересов. Исследование проведено при поддержке компании «Босналек» (Босния и Герцеговина).

Conflict of interest. The study was conducted with the support of the company "Bosnalijek" (Bosnia and Herzegovina).

Вклад авторов: концепция, дизайн и написание текста – Бекетова Г.В., Солдатова О.В.; редактирование – Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П., Вовк В.Н., Савинова Е.Б.

Authors' contribution: concept, design and writing of the text – Beketova G., Soldatova O.; editing – Beketova G., Soldatova O., Horyacheva I., Vovk V., Savinova E.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar P., Medigeshi G.R., Mishra V.S., Islam M., Randev S., Mukherjee A., Chaudhry R., Kapil A., Ram Jat K., Lodha R., Kabra S.K. Etiology of Acute Respiratory Infections in Infants: A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2017; 36(1):25–30.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Suppl. 29: 1–464.

3. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Available at: <http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2020/03/epos2020.pdf>
4. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. chaired by jim o'neill, may 2016.
5. Fleming A. (1922) On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc R Soc London*. 93:306–17.
6. Ragland S.A., Criss A.K. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. doi:10.1371/journal.ppat.1006512
7. Callewaert L., Michiels C.W. Lysozymes in the animal kingdom. *J Biosci*. 2010 Mar;35(1):127–60. doi: 10.1007/s12038-010-0015-5. PMID: 20413917.
8. Zhang R., Wu L., Eckert T., Burg-Roderfeld M., Rojas-Macias M.A., Lütke T. (2017) Lysozyme's lectin-like characteristics facilitates its immune defense function. *Quarterly Reviews of Biophysics*, 50: e9. doi:10.1017/S0033583517000075. PMID 29233221.
9. Molteni M. Spilled Milk. Case Studies: News Features. Undark: Truth, Beauty, Science. Retrieved 2017-01-12.
10. Chandra R.K. (2008) Immunological aspects of human milk. *Nutrition Reviews*. 36 (9): 265–72.
11. Pan Y., Lee A., Wan J., Coventry M.J., Michalski W.P., Shiell B., et al. (2006). Antiviral properties of milk proteins and peptides. *Int. Dairy J.* 16, 1252–1261.
12. Hancock R.E., Diamond G (2000) The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol*. 8(9):402–10.
13. Wang H., Zhang X., Zuo Z., Zhang Q., Pan Y., Zeng B., et al. (2017) Rip2 Is Required for Nod2-Mediated Lysozyme Sorting in Paneth Cells. *J Immunol*. 198(9):3729–36. doi: 10.4049/jimmunol.1601583 .
14. Gordon L.I., Douglas S.D., Kay N.E., Yamada O., Osserman E.F., Jacob H.S. (2009) Modulation of neutrophil function by lysozyme. Potential negative feedback system of inflammation. *J Clin Invest*. 64(1):226–32. doi: 10.1172/JCI109443
15. Lee M., Kovacs-Nolan J., Yang C., Archbold T., Fan M.Z., Mine Y. (2009) Hen egg lysozyme attenuates inflammation and modulates local gene expression in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *J Agric Food Chem*. 57(6):2233–40. doi: 10.1021/jf803133b .
16. Liu H., Zheng F., Cao Q., Ren B., Zhu L., Striker G., et al. (2006) Amelioration of oxidant stress by the defensin lysozyme. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 290(5):E824–32. doi: 10.1152/ajpendo.00349.2005
17. Derde M., Lechevalier V., Guerin-Dubiard C., Cochet M.F., Jan S., Baron F., et al. (2013) Hen egg white lysozyme permeabilizes *Escherichia coli* outer and inner membranes. *J Agric Food Chem*. 61(41):9922–9. doi: 10.1021/jf4029199 .
18. Zhang X., Jiang A., Yu H., Xiong Y., Zhou G., Qin M., et al. (2016) Human Lysozyme Synergistically Enhances Bactericidal Dynamics and Lowers the Resistant Mutant Prevention Concentration for Metronidazole to *Helicobacter pylori* by Increasing Cell Permeability. *Molecules*. 21(11). doi: 10.3390/molecules21111435 .
19. Davis K.M., Nakamura S., Weiser J.N. (2011) Nod2 sensing of lysozyme-digested peptidoglycan promotes macrophage recruitment and clearance of *S. pneumoniae* colonization in mice. *J Clin Invest*. 121(9):3666–76.
20. Caruso R., Warner N., Inohara N., Nunez G. (2014) NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*. 41(6):898–908.
21. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. chaired by Jim O'neill, may 2016.

Подана/Submitted: 25.11.2021

Принята/Accepted: 29.11.2021

Контакты/Contacts: docbuketova59@gmail.com

2-05-LYSOACT-1221