

Пептиды плаценты: антибактериальные эффекты

© Торшин И. Ю.¹, Богачева Т. Е.², Громова О. А.¹

¹ — ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Аннотация. Масс-спектрометрическое секвенирование пептидов в составе Лаеннека указало на наличие в составе препарата 5 пептидов, биологическая активность которых может обуславливать антибактериальные свойства препарата. Наиболее значимым результатом настоящего исследования является нахождение в составе Лаеннека фрагмента антибактериального пептида кателицидина (LL-37), важного витамин-D-зависимого фактора врождённого иммунитета. Другие пептиды Лаеннека способствуют снижению избыточного воспаления посредством ингибирования активности белка NF-κB, опосредующего эффекты ФНО-α.

Ключевые слова: гидролизаты плаценты; антибактериальный эффект

Для цитирования:

Торшин И. Ю., Богачева Т. Е., Громова О. А. Пептиды плаценты: антибактериальные эффекты. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2023;(4):15–22. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-15-22>

Поступила: 06.10.2023. **В доработанном виде:** 07.11.2023. **Принята к печати:** 09.12.2023. **Опубликована:** 30.12.2023.

Placenta peptides: antibacterial effects

© Ivan Yu. Torshin¹, Tatiana E. Bogacheva², Olga A. Gromova¹

¹ — FRC "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russian Federation

² — FSBEI HE "Ivanovo State Medical Academy" MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

Abstract. Mass spectrometric sequencing of peptides in Laennec indicated the presence of 5 peptides in the drug, the biological activity of which may determine the antibacterial properties of the drug. The most significant result of this study is the presence in Laennec of a fragment of the antibacterial peptide cathelicidin (LL-37), an important vitamin D-dependent factor of innate immunity. Other Laennec peptides help reduce excess inflammation by inhibiting the activity of the NF-κB protein, which mediates the effects of TNF-α.

Keywords: placenta hydrolysates; antibacterial effect

For citations:

Torshin IYu, Bogacheva TE, Gromova OA. Placenta peptides: antibacterial effects. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2023;(4):15–22. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2023-4-15-22>

Received: 06.10.2023. **Revision received:** 07.11.2023. **Accepted:** 09.12.2023. **Published:** 30.12.2023.

Введение / Introduction

Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) успешно используются для ускорения заживления ран, поддержания состояния кожи и её придатков, терапии синдрома хронической усталости, лечения заболеваний печени, аллергии и атопического дерматита, а также при лечении заболеваний женской репродуктивной сферы [1–3]. Описаны эффекты ГПЧ для повышения иммунитета [4], терапии псориаза [5, 6], рассеянного склероза [7, 8], ревматоидного артрита и других заболеваний, ассоциированных с повышенным уровнем хронического воспаления.

Важными аспектами действия препаратов на основе ГПЧ являются их *антибактериальные* и *антивирусные свойства*. В частности, анализ пептидного состава препарата Лаеннек позволил выделить 14 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов: торможение активации вирусов (ингибирование белка

NSFC1), ингибирование слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка STBP1) и др. [9].

Имеющийся клинический опыт показывает, что ГПЧ, входящий в состав препарата Лаеннек, также может проявлять антибактериальные свойства. Препарат Лаеннек (уникальная технология получения соответствующего ГПЧ разработана компанией Japan Bioproducts Ltd) разрешён к применению с 2003 года в качестве гепатопротекторного и иммуномодулирующего средства. Антибактериальное действие Лаеннека может существенно дополнять другие аспекты фармакологии препарата и являться одним из факторов, способствующих ускоренному заживлению повреждений кожи. В настоящей работе выделены пептиды в составе Лаеннека, которые обуславливают антибактериальное действие препарата.

Анализ пептидного состава Лаеннека посредством *de novo* масс-спектрометрического секвенирования / Analysis of Laennec peptide composition by *de novo* mass spectrometric sequencing

Настоящее исследование проводилось в три этапа: (I) *de novo* секвенирование пептидов Лаеннека; (II) анализ функциональных взаимосвязей для установления пептидов, которые могут потенциально влиять на антибактериальный иммунитет; (III) экспертный анализ пептидов, которые имеют обоснованные молекулярные механизмы антибактериального действия. В результате проведения *de novo* секвенирования с использованием разработанного нами комплекса программ DNVSEQP стало возможным определение аминокислотных последовательностей около 5200 пептидных фрагментов в составе Лаеннека (т. е. более 50 % всех пептидов Лаеннека) и их идентификация с использованием базы данных UNIPROT [10]. Проведение *экспертного анализа* позволило выделить 5 пептидов (табл. 1), для которых могут быть обоснованы молекулярные механизмы их антибактериального действия.

Пептиды AYLSSPL, SNPLAL, GLATLVE в составе Лаеннека, содержащие сайты связывания с киназой IKKB и с белком NF-κB, будут *ингибировать активность провоспалительного транскрипционного фактора NF-κB*. Механизм собственно антибактериального действия Лаеннека связан, по всей видимости, с наличием в составе препарата пептида FALPLGDF, который представляет собой пептид-миметик антибактериального пептида FALL-39 [11], в состав которого входит более известный антибактериальный пептид LL-37 (кателицидин, остатки 134-170) [12].

Ингибирование фактора воспаления NF-κB / Inhibition of the inflammatory factor NF-κB

Молекулярные механизмы осуществления *противовоспалительных эффектов пептидных препаратов* (Серк-08) обусловлены особенностями их пептидного состава. Уникальной особенностью Лаеннека является включение в его состав пептидов AYLSSPL, SNPLAL и др., способных ингибировать активность NF-κB — основного медиатора провоспалительного действия ФНО-α. Пептиды Лаеннека — AYLSSPL (соответствует остаткам AYLSSPL 373-379 белка IKKBG), SNPLAL (SSPLAL 376-381 белка IKKBG) и найденный нами ранее пептид LFSPLAL (LSSPLAL 375-381 белка IKKBG) [5] — являются таргетными пептидами фермента IKK-β (киназа ингибитора фактора NF-κB). IKK-β активирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие опухолевых заболеваний. NF-κB активируется целым рядом стимулов, включая цитокины (такие как ФНО-α и интерлейкин 1) и факторы стресса (такие как реактивные формы кислорода или ультрафиолет).

В цитоплазме клетки NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторным белком IκB. Стимулирующий агент активизирует IKK-β, которая фосфорилирует IκB, что приводит к деградации IκB на протеасоме. В результате, провоспалительный фактор NF-κB высвобождается, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых им провоспалительных генов [13, 14]. Ингибиторы

Таблица 1

Пептиды для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их антибактериального действия

Table 1

Peptides for which there are substantiated molecular mechanisms of their antibacterial action

ММ	Пептид Лаеннека	Фрагмент белка	Ген	Белок	Аннотация пептида, таргетный белок пептида
417.2	FVGTLEY	FVGTLYQ 182-188	IKKB	Ингибитор NF-κB-киназы	Остаток серин-181 фосфорилируется TBK1
598.3	AYLSSPL	AYLSSPL 373-379	IKKBG	Основной модулятор NF-κB	Остаток серин-376 фосфорилируется IKKB
577.8	SNPLAL	SSPLAL 376-381	IKKBG	Основной модулятор NF-κB	Остаток серин-376 фосфорилируется IKKB
478.2	GLATLVE	GLDTLVE 78-84	BCL10	Клеточный белок лейкемии-10	Модификация остатка 78G->R приводит к устранению активации NF-κB
763.4	FALPLGDF	FALLGDF 132-138	CAMP	Антимикробный пептид кателицидин	Антибактериальный пептид FALL-39, фрагмент кателицидина

Примечание: ММ — молекулярная масса пептида (г/моль).

Note: MW — peptide molecular weight (g/mol).

киназы IKK- β изучаются как потенциальные средства для лечения воспалительных заболеваний (например, остеоартрит) и опухолевых заболеваний [15].

Пептид LFSPLAL, найденный в составе препарата Лаеннек, соответствует аминокислотной последовательности LSSPLAL 375-381 белка IKK β , в которой киназа IKK- β фосфорилирует остаток ser-376 (LSSPLAL) [16]. Однако в последовательности пептида Лаеннека в соответствующей позиции серин заменён на фенилаланин (LFSPLAL), поэтому данный пептид с высокой вероятностью является специфическим ингибитором киназы IKK- β (рис. 1). Ингибирование

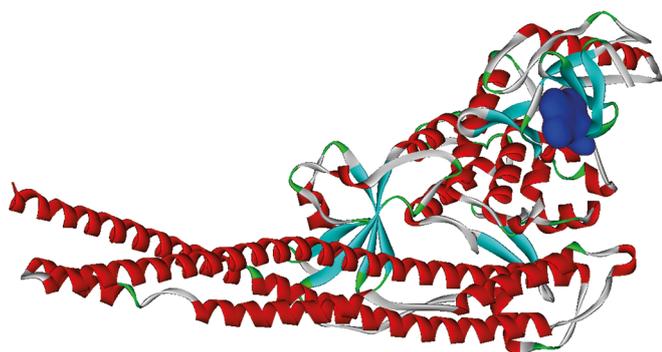


Рис. 1. Пространственная структура киназы IKK- β (PDB 4KIK)

Fig. 1. Spatial structure of IKK- β kinase (PDB 4KIK)

Примечания: Показана поверхность активного сайта (выделена синим), участвующая в связывании пептида Лаеннека «LFSPLAL», ингибирующего IKK- β .

Notes: Shown is the active site surface (in blue) involved in the binding of Laennec's peptide "LFSPLAL", which inhibits IKK- β .

активности IKK- β пептидом LFSPLAL будет приводить к инактивации провоспалительного фактора NF- κ B и, следовательно, к снижению уровня хронического воспаления и повышению сохранности клеток различных тканей.

Антимикробный пептид кателицидин (LL-37) / Antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37)

Пептиды Лаеннека, ингибируя провоспалительный фактор NF- κ B, способствуют усилению антибактериальных эффектов пептида FALPLGDF, который соответствует фрагменту *антимикробного пептида LL-37 (кателицидин, рис. 2)*. Антимикробные пептиды (АМП) встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактериальных клеток. Кроме того, АМП являются эффекторными молекулами врожденной иммунной системы кожи. Раны и сукровица содержат значительное количество антимикробных дефензиновых пептидов HNP-1, HNP-2 и HNP-3, лизоцима и пептидных антибиотиков LL-37/FALL-39, обеспечивающих антибактериальную защиту, важную для заживления ран [17].



Рис. 2. Структура пептида Лаеннека FALPLGDF (сферическая модель), входящего в состав антимикробного пептида кателицидина (LL-37)

Fig. 2. Structure of the Laennec peptide FALPLGDF (spherical model), which is part of the antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37)

Примечание: Модель на основе PDB файла 2FBU.

Note: Model based on PDB file 2FBU.

АМП представляют собой активность против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых грибов, паразитов и заражённых вирусов. Несколько воспалительных кожных заболеваний, включая псориаз, atopический дерматит, вульгарные угри и розацеа, характеризуются нарушенной экспрессией АМП (повышена при псориазе или розацеа и понижена при atopическом дерматите) [18].

Биологические эффекты АМП кателицидина достаточно сложны. При запросе «cathelicidin OR LL-37» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 2711 ссылок. Поэтому, в рамках проведения настоящего исследования мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов компьютерного обучения, развиваемых в рамках алгебраического подхода к распознаванию [19–22]. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 2700 случайно выбранных публикаций из найденных по запросу «antibacterial NOT cathelicidin NOT LL-37» в базе данных PUBMED. В результате проведённого анализа текстов 2711 публикаций была получена карта терминов и отобраны наиболее информативные термины, описывающие фармакологические эффекты кателицидина (табл. 2).

Интересной особенностью полученного списка наиболее информативных ключевых слов (табл. 2) является преобладание ключевых слов, описывающих фармакологические эффекты кателицидина (1) относящиеся, прежде всего, к *дерматологии* («DERMATOLOGY», «DERMATITIS», «SKIN», «KERATINOCYTES»), (2) как модуляцию *процессов воспаления при участии цитокинов* («INFLAMMATION», «MACROPHAGES», «TOLL-LIKE», «IL-8», «IL-1BETA», «TUMOR NECROSIS FACTOR», «IL-10», «NF-KAPPA»)). Дальнейший анализ ключевых слов с последующим анализом рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10 позволил выделить особенности структуры коморбидных патологий, рассматриваемых в публикациях по кателицидину (табл. 3).

Таблица 2

Ключевые слова, достоверно ассоциированные с фармакологическими эффектами кателецидина

Table 2

Keywords significantly associated with the pharmacological effects of catelecicidin

Ключевое слово (англ.)	ν_1	ν_2	$D_{инф}$	α
ANTIMICROBIAL PEPTIDES	0,582	0,003	1574,5	3
CATHELICIDIN	0,543	0,000	1471	6
LL-37	0,492	0,000	1335	9
PHARMACOLOGY	0,402	0,160	591,39	30
INNATE IMMUNE	0,176	0,011	459,76	43
GENE EXPRESSION	0,158	0,011	411,51	49
INFLAMMATION	0,142	0,028	327,98	77
VITAMIN D	0,110	0,002	294,94	94
DERMATOLOGY	0,108	0,008	281,17	102
EPITHELIAL CELLS	0,102	0,006	266,99	107
NEUTROPHILS	0,098	0,008	252,32	118
BETA-DEFENSINS	0,089	0,000	241	127
CYTOKINES	0,094	0,014	230,05	137
ANTI-INFECTIVE AGENTS	0,088	0,015	209,92	153
LPS	0,076	0,009	192,24	176
MACROPHAGES	0,069	0,002	184,87	185
INFLAMMATION	0,064	0,004	167,52	203
IMMUNOMODULATORY	0,063	0,007	159,43	218
KERATINOCYTES	0,060	0,003	159,09	219
TOLL-LIKE	0,056	0,000	152,5	229
IL-8	0,053	0,005	135,39	267
THE SKIN	0,052	0,011	117,53	318
PEPTIDES BIOSYNTHESIS	0,041	0,000	111,5	340
IL-1BETA	0,038	0,006	92,51	415
AIRWAY	0,036	0,004	91,01	423
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	0,035	0,011	67,27	642
DERMATITIS	0,024	0,000	66	656
TUMOR NECROSIS FACTOR	0,029	0,006	65,18	664
IL-10	0,025	0,003	63,8	682
NF-KAPPAB	0,025	0,006	54,31	838

Примечания: ν_1, ν_2 — частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K_1 (абстракты по исследуемой теме, т. е. кателецидин) и в выборке абстрактов K_2 (контрольная выборка абстрактов); $D_{инф}$ — оценка значения информативности ключевого слова для различения выборок K_1 и K_2 ; α — ранг информативности (порядковый номер ключевого слова при упорядочении всех ключевых слов по значениям $D_{инф}$). Порядок ключевых слов — по убыванию значений оценки информативности $D_{инф}$.

Notes: ν_1, ν_2 — frequency of occurrence of the keyword in the sample of abstracts K_1 (abstracts on the topic under study, i. e. catelecicidin) and in the sample of abstracts K_2 (control sample of abstracts), D_{inf} — assessment of the information content of the keyword for distinguishing samples K_1 and K_2 ; α — rank of information content (ordinal number of the keyword when ordering all keywords by D_{inf} values). The order of the keywords is in descending order of the information content assessment values D_{inf} .

Таблица 3

Коморбидные патологии, достоверно ассоциированные с публикациями по кателецидину (по результатам анализа выборки 2711 публикаций)

Table 3

Comorbid pathologies significantly associated with publications on catelecicidin (based on the results of analysis of a sample of 2711 publications)

N1	N2	Код	МКБ-10	О.Ш.
73	0	L71	Розацеа	1217,02
133	0	E55	Недостаточность витамина D	893,72
110	1	L40	Псориаз	283,89
204	8	L20	Атопический дерматит	30,36
107	5	L21	Себорейный дерматит	25,43
37	5	J45	Астма	24,67
366	23	D71	Функциональные нарушения полиморфно-ядерных нейтрофилов	18,40
139	15	L23	Аллергический контактный дерматит	13,54
48	12	J30	Вазомоторный и аллергический ринит	6,20
481	88	N73	Другие воспалительные болезни женских тазовых органов	5,76
467	138	L90	Атрофические поражения кожи	5,23
482	145	R21	Сыпь и другие неспецифические кожные высыпания	5,15
483	150	L98	Другие болезни кожи и подкожной клетчатки, не классифицированные в других рубриках	5,02
483	150	L99	Другие поражения кожи и подкожной клетчатки при болезнях, классифицированных в других рубриках	5,02
511	110	N61	Воспалительные болезни молочной железы	5,00
490	99	N41	Воспалительные болезни предстательной железы	4,90
484	153	L76	Послеоперационные осложнения со стороны кожи и дермы	4,88
115	40	B18	Хронический вирусный гепатит	4,13
115	40	B19	Вирусный гепатит неуточнённый	4,13
106	31	B07	Вирусные бородавки	4,06
121	47	J10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа	3,80
125	53	J11	Грипп, вирус не идентифицирован	3,61
533	147	K75	Другие воспалительные болезни печени	3,25
2389	858	Z16	Резистентность к антибиотикам	3,24
125	46	A40	Стрептококковая септицемия	2,75
1360	688	B09	Вирусная инфекция, характеризующаяся поражением кожи и слизистых оболочек, неуточнённая	2,15
1288	605	R65	Синдром системного воспалительного ответа	1,84
1202	771	L08	Другие местные инфекции кожи и подкожной клетчатки	1,80

Примечания: N1, число исследований по кателецидину; N2, число исследований в контроле; О.Ш., отношение шансов (кателецидин по сравнению с контролем). Диагнозы упорядочены по убыванию О.Ш., т. е. от диагнозов, более типичных для нарушений регуляции кателецидина к менее типичным диагнозам. Все описанные отличия были статистически достоверными ($p < 10^{-15}$ по критерию χ^2).

Notes: N1, number of studies on catelecicidin; N2, number of studies in control; OR, odds ratio (catelecicidin compared with control). Diagnoses are ordered in descending order of O.Sh., i. e. from diagnoses more typical of catelecicidin dysregulation to less typical diagnoses. All described differences were statistically significant ($p < 10^{-15}$ by χ^2 criterion).

Заболевания, ассоциированные с нарушениями обмена кателецидина, включают различные патологии кожи (L08 Другие местные инфекции кожи и подкожной клетчатки, L76 Послеоперационные осложнения со стороны кожи и дермы, L98 Другие болезни кожи и подкожной клетчатки, не классифицированные в других рубриках и др., рис. 3А), а также внекожные патологии, ассоциированные с воспалением (Z16 Резистентность к антибиотикам, R65 Синдром системного воспалительного ответа, K75 Другие воспалительные болезни печени и др., рис. 3Б).

В целом, АМП кателецидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врождённого антимикробного иммунитета. Кателецидины продуцируются многими различными клетками, включая макрофаги, нейтрофилы, моноциты, и эпителиальные клетки. Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D

(1,25-дигидроксивитамин-D₃) дозозависимо повышает экспрессию мРНК и белка кателецидина в 48...140 раз [23]. В клиническом исследовании пациентов в отделениях интенсивной терапии была установлена корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме крови с уровнями кателецидина [24]. Принимая высокую распространённость дефицита витамина D у россиян [25, 26], *витамин D может являться весьма эффективным синергистом, усиливающим антибактериальное действие Лаеннека.*

Важно подчеркнуть, что антибактериальные эффекты кателецидина отнюдь не ограничены только разрушением бактериальных стенок. Кателецидин проявляет сложные иммуномодулирующие функции, важные для заживления ран: собственно антибактериальный эффект, модуляция экспрессии различных цитокинов и др. Пептид LL-37 усиливает пролиферацию неспецифически активированных CD4+

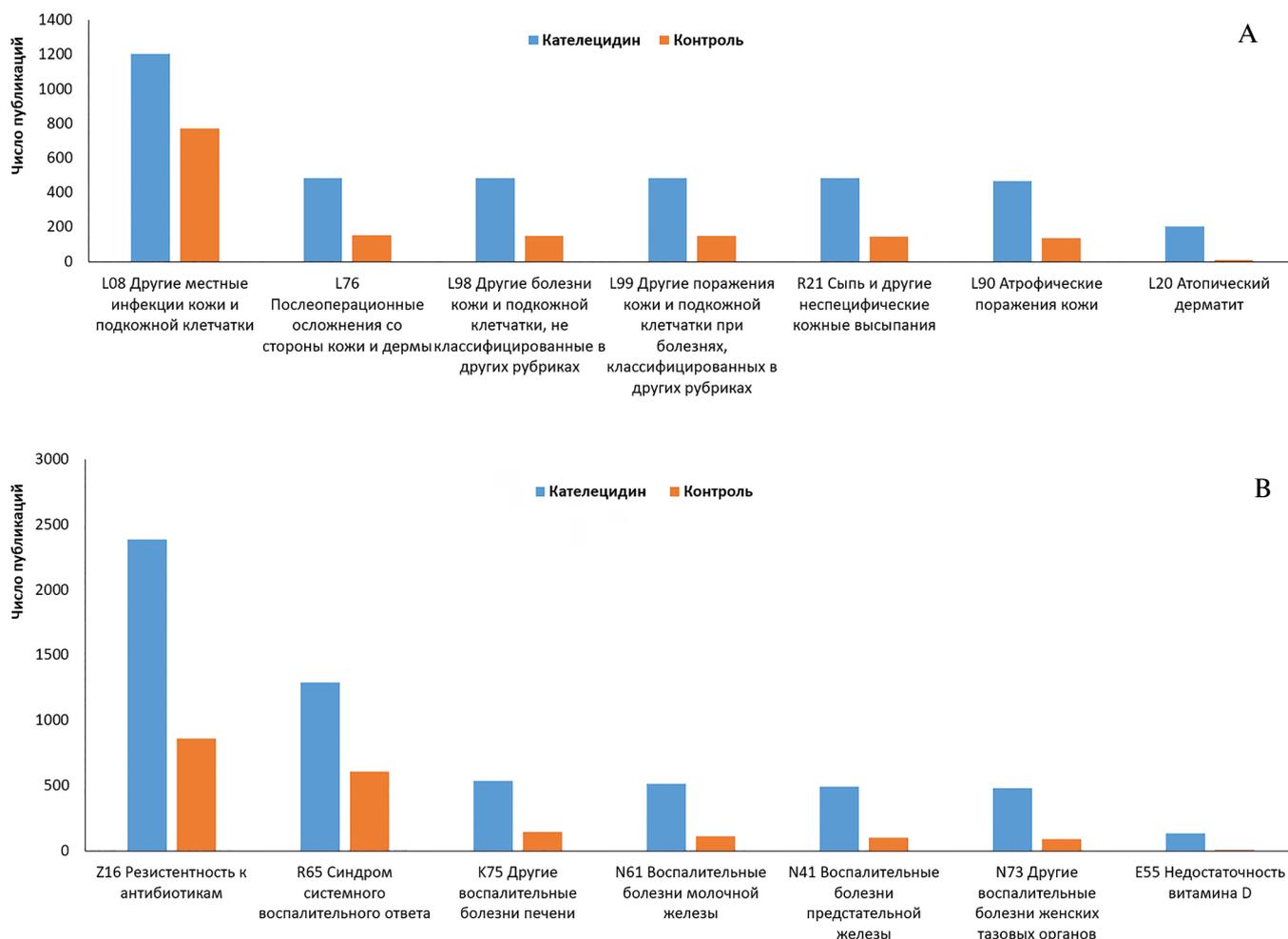


Рис. 3. Патологии, достоверно ассоциированные с эффектами кателецидина. А) Патологии кожных покровов. Б) Патологии других систем органов

Fig. 3. Pathologies significantly associated with the effects of catelecidin. А) Pathologies of the skin. В) Pathologies of other organ systems

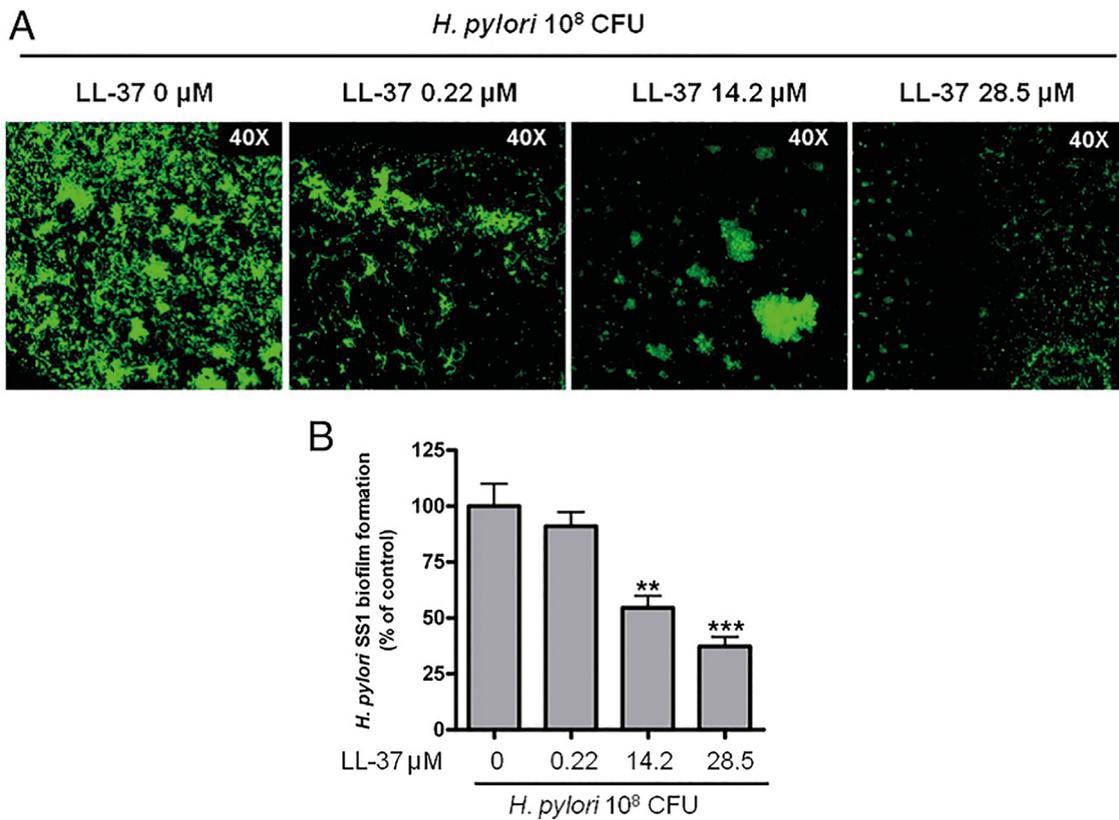


Рис. 4. Влияние LL-37 на биоплёнку *H. pylori* SS1 в культуре

Fig. 4. Effect of LL-37 on *H. pylori* SS1 biofilm in culture

Примечания: (4А) Репрезентативные изображения демонстрируют образование биоплёнки, прокрашенной посредством зелёного флуоресцентного красителя. *H. pylori* (10⁸ КОЕ) инкубировали в течение 72 ч, затем биоплёнки подвергались различным дозам LL-37 в течение 48 часов. Увеличение × 340; (4В) Количественная оценка размера колоний. Количество биоплёнок оценивалось по светопоглощению (OD590). Добавление LL-37 дозозависимо уменьшало образование биоплёнки *H. pylori*. ** $P = 0,01$; *** $P = 0,001$ по сравнению с контролем.

Notes: (4A) Representative images show biofilm formation stained with green fluorescent dye. *H. pylori* (10⁸ CFU) was incubated for 72 hours, then the biofilms were exposed to various doses of LL-37 for 48 hours. Magnification × 340. (4B) Quantification of colony size. The amount of biofilms was assessed by light absorption (OD590). The addition of LL-37 dose-dependently reduced *H. pylori* biofilm formation. ** $P = 0.01$; *** $P = 0.001$ compared to control.

T-лимфоцитов [27], резко снижает уровни мРНК и провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1α, фактор некроза опухолей-α (ФНО-α) [28], увеличивает экспрессию β-интерферона в кератиноцитах [29]. Пептид LL-37 распознаётся несколькими рецепторами и может стабилизировать или модулировать сигнальную сигнализацию толл-подобных рецепторов, защищать от стрептококковой инфекции, возбудителей пневмонии и менингита [30]. Кателицидин также участвует в усилении VDR-зависимого иммунного ответа против лейшманиального паразита посредством толл-подобных рецепторов TLR2 [31].

Уровни кателицидина в виде пептида LL37 значительно повышены при псориазе, розацеи и локализуется в кератиноцитах, дендритных клетках и других лейкоцитах [32]. Повышенная экспрессия кателицидинов в очагах воспаления может быть результатом активации врождённой антибактериальной системы

защиты, т. к. бактериальный компонент играет важную роль в патогенезе и прогрессии этих заболеваний.

Розацеа — хроническое воспалительное состояние кожи, чаще всего поражающее кожу лица, и часто принимающееся за акне, экзему или аллергию. Патфизиология розацеи не вполне ясна; возможными факторами являются аномалии в лицевых кровеносных сосудах, светлый цвет кожи, действие микроскопических клещей и обсеменение кожи бактериями (прежде всего, *Helicobacter pylori*) [33]. Повышение уровней кателицидина будет способствовать элиминации бактериальной инфекции.

Псориаз — хроническое воспалительное заболевание кожи, которое может провоцируется и усугубляется специфическими патогенами, включая бактерии (*Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. aureus*), вирусы (человеческий папилломавирус и эндогенные ретровирусы)

и грибковые инфекции (*Malassezia* and *Candida albicans*) [34]. Очевидно, что антибактериальная активность кателецидина будет важна и для терапии псориаза.

Кателецидин имеет решающее значение для защиты от различных видов микробной инфекции и, в частности, от инфекции *H. pylori*, которая является причиной не только гастрита, но и розацеи, и других патологий, связанных с избыточным воспалением. В эксперименте делеции гена кателицидина у мышей приводили к более сильной колонизации *H. pylori*, повышению экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и к более низкой экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в слизистой оболочке желудка при инфекции *H. pylori*. Обработка клеток кателицидином значительно уменьшала инфекцию *H. pylori* и связанное с этим воспаление (рис. 4) [35].

Присутствие в составе Лаеннека кателицидина и пептидов, ингибирующих фактор NF- κ B, позволяет профилактировать возможные провоспалительные эффекты кателицидина [36]. В зависимости от концентрации пептида и от наличия других лигандов, кателицидины могут проявлять противовоспалительные и потенциально провоспалительные эффекты [37]. Например, активация тучных клеток под действием LL-37 модифицируется лигандами толл-подобного рецептора TLR2, которые переключают функции тучных клеток человека с аллергических реакций на

врождённый иммунный ответ [38]. Поэтому, при наличии тех или иных лигандов, провоцирующих воспаление с участием кателецидина, ингибирование NF- κ B пептидами Лаеннека AYLSSPL, SNPLAL, GLATLVE будет проявлять противовоспалительный синергизм с эффектами пептидного фрагмента кателецидина.

Заключение / Conclusion

Для повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии важно не только цитотоксическое действие того или иного препарата на бактерии, но и усиление иммунных механизмов антибактериальной защиты организма. Кателецидин, фрагмент которого был найден в составе Лаеннека, является одним из факторов врождённого антибактериального иммунитета. Масс-спектрометрическое секвенирование пептидов в составе Лаеннека указало на наличие в составе препарата фрагмента антибактериального пептида кателицидина (LL-37), важного витамин-D-зависимого фактора врождённого иммунитета, и пептидов, способствующих снижению избыточного воспаления посредством ингибирования активности белка NF- κ B. Найденные особенности пептидного состава препарата Лаеннека позволяют обосновать молекулярные механизмы воздействия препарата на бактериальные колонии кожных покровов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Торшин Иван Юрьевич

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN-код: 1375-1114

к. ф.-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

Ivan Yu. Torshin

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

SPIN code: 1375-1114

PhD, Cand. Physico-Mathematical Sci., Cand. Chemical Sci., Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

Богачева Татьяна Евгеньевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

Tatiana E. Bogacheva

Corresponding author

e-mail: tatiana.boga4iova@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russian Federation

Громова Ольга Алексеевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN-код: 6317-9833

д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

Olga A. Gromova

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

SPIN code: 6317-9833

Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Громова О., Торшин И., Гилельс А., и др. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач*. 2014;(4):67–72.
2. Gromova O, Torshin I, Gilels A, et al. Human placental preparations: basic and clinical studies. *Vrach (The Doctor)*. 2014;(4):67–72. (In Russ.).
3. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M, et al. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *J Wound Care*. 2004 May;13(5):177–179. DOI: 10.12968/jowc.2004.13.5.26668.
3. Торшин И., Волков А., Гилельс А., и др. Пептидный состав препарата плаценты человека лаеннек и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. *Эстетическая медицина*. 2013;XII(1):33–45.
4. Torshin I, Volkov A, Gilels A, et al. Peptide composition of the human placenta drug Laennec and the molecular mechanisms of its effect on the human body. *Aesthetic medicine*. 2013;XII(1):33–45. (In Russ.).
4. Caruselli M, Tigano F. Azione degli estratti di placenta alla Filatov su alcuni fenomeni immunitari [Effect of Filatov's placental extracts on some immunization phenomena]. *G Batteriol Immunol*. 1953 Sep–Oct;46(1-2):15–23. Undetermined Language.
5. Kludas M, Knoblauch R. Plazentaextrakt bei Psoriasis [Therapy of psoriasis with placental extract]. *Med Klin*. 1952 Oct 31;47(44):1459–1461. Undetermined Language
6. Novikova ZI. Vliianie vzvesi platsenty na immunologicheskie pokazateli i dinamiku kozhnogo protessa u bol'nykh ladonno-podoshvennym pustuleznym psoriazom [Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulous psoriasis]. *Vestn Dermatol Venerol*. 1985 Oct;(10):46–48. Russian.
7. Trebula J. Liecba rozrusenej mozgomichevoej sklerozy extratom placenty [Therapy of multiple sclerosis with placental extracts]. *Bratisl Lek Listy*. 1952;32(5-6):313–323. Undetermined Language.
8. Dillon RN, Majnarich JJ. Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. *Northwest Med*. 1951 September; 50(9):677–679.
9. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis. Advances in Mathematical Theory and Applications*. 2016;26(3):483–496.
10. Торшин И.Ю., Згода В.Г., Громова О.А., и др. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетики и Фармакодинамика*. 2016;(4):31–42.
10. Torshin IYu, Zgoda VG, Gromova OA, et al. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2016;(4):31–42. (In Russ.).
11. Agerberth B, Gunne H, Odeberg J, et al. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jan 3;92(1):195–199. DOI: 10.1073/pnas.92.1.195.
12. Gudmundsson GH, Agerberth B, Odeberg J, et al. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem*. 1996 Jun 1;238(2):325–332. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.0325z.x.
13. Nabel GJ, Verma IM. Proposed NF-kappa B/I kappa B family nomenclature. *Genes Dev*. 1993 Nov;7(11):2063. DOI: 10.1101/gad.7.11.2063.
14. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*. 1986 Aug 29;46(5):705–716. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90346-6.
15. Llona-Minguez S, Baiget J, Mackay SP. Small-molecule inhibitors of IκB kinase (IKK) and IKK-related kinases. *Pharm Pat Anal*. 2013 Jul;2(4):481–498. DOI: 10.4155/ppa.13.31.
16. Carter RS, Pennington KN, Ungurait BJ, Ballard DW. In vivo identification of inducible phosphoacceptors in the IKKgamma/NEMO subunit of human IκappaB kinase. *J Biol Chem*. 2003 May 30;278(22):19642–19648. DOI: 10.1074/jbc.M301705200.
17. Frohm M, Gunne H, Bergman AC, et al. Biochemical and antibacterial analysis of human wound and blister fluid. *Eur J Biochem*. 1996 Apr 1;237(1):86–92. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1996.0086n.x.
18. Marcinkiewicz M, Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016 Feb;33(1):6–12. DOI: 10.5114/pdia.2015.48066.
19. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. *ЭстетМед*, 2008, 986 с.
19. Rebrov VG, Gromova OA. Vitamins, macro- and microelements. *GeoTarMed*, 2008. (In Russ.).
20. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А., и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его противовирусные эффекты. *Российский Аллергологический Журнал*. 2018;6–2017:82–90.
20. Torshin IYu, Gromova OA, Dibrova EA, et al. Peptides in the composition of Laennec that show antiviral effects in the therapy of atopic dermatitis and herpes infection. *Russian Allergological Journal*. 2018;6–2017:82–90. (In Russ.).
21. Nakagawa Y, Gallo RL. Endogenous intracellular cathelicidin enhances TLR9 activation in dendritic cells and macrophages. *J Immunol*. 2015 Feb 1; 194(3):1274–1284. DOI: 10.4049/jimmunol.1402388.
22. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017;27(2):184–199.
23. Korucu E, Pur Ozyigit L, Ortakoylu MG, et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015 Sep 14;32(3):222–227.
24. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, 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 Apr 23;7:28. DOI: 10.1186/1479-5876-7-28.
25. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):5–15.
25. Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2014;13(2):5–15. (In Russ.).
26. Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Сардарян И.С., и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамином D с нарушениями здоровья детей: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(2):175–184.
26. Torshin IYu, Limanova OA, Sardaryan IS, et al. Provision of vitamin d in children and adolescents aged 7 to 14 years and the relationship of deficiency of vitamin d with violations of children's health: the analysis of a large-scale sample of patients by means of data mining. *Journal named after G.N. Speransky*. 2015;94(2):175–184. (In Russ.).
27. Thomi R, Schlapbach C, Yawalkar N, et al. Elevated levels of the antimicrobial peptide LL-37 in hidradenitis suppurativa are associated with a Th1/Th17 immune response. *Exp Dermatol*. 2018 Feb;27(2):172–177. DOI: 10.1111/exd.13482.
28. Sun W, Zheng Y, Lu Z, et al. LL-37 attenuates inflammatory impairment via mTOR signaling-dependent mitochondrial protection. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Sep;54:26–35. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.06.015.
29. Takiguchi T, Morizane S, Yamamoto T, et al. Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 enhances interferon-β expression and antiviral activity induced by double-stranded RNA in keratinocytes. *Br J Dermatol*. 2014 September; 171(3):492–498. DOI: 10.1111/BJD.12942.
30. Pinheiro da Silva F, Machado MC. The dual role of cathelicidins in systemic inflammation. *Immunol Lett*. 2017 Feb;182:57–60. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.01.004.
31. Das S, Sardar AH, Abhishek K, et al. Cathelicidin augments VDR-dependent anti-leishmanial immune response in Indian Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis. *Int Immunopharmacol*. 2017 Sep;50:130–138. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.06.010.
32. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, Gonzalez J, Garcet S, Krueger JG. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol*. 2017 Nov;26(11):1075–1082. DOI: 10.1111/exd.13378
33. Weiss E, Katta R. Diet and rosacea: the role of dietary change in the management of rosacea. *Dermatol Pract Concept*. 2017 Oct 31;7(4):31–37. DOI: 10.5826/dpc.0704a08.
34. Wang WM, Jin HZ. Skin Microbiome: An Actor in the Pathogenesis of Psoriasis. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jan 5;131(1):95–98. DOI: 10.4103/0366-6999.221269.
35. Zhang L, Wu WK, Gallo RL, et al. Critical Role of Antimicrobial Peptide Cathelicidin for Controlling Helicobacter pylori Survival and Infection. *J Immunol*. 2016 Feb 15;196(4):1799–1809. DOI: 10.4049/jimmunol.1500021.
36. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M, et al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. *J Invest Dermatol*. 2014 Nov;134(11):2728–2736. DOI: 10.1038/jid.2014.222.
37. Chen X, Takai T, Xie Y, et al. Human antimicrobial peptide LL-37 modulates proinflammatory responses induced by cytokine milieu and double-stranded RNA in human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Apr 19;433(4):532–537. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.03.024.
38. Zhang YY, Yu YY, Zhang YR, et al. The modulatory effect of TLR2 on LL-37-induced human mast cells activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016 Feb 5;470(2):368–374. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.037.