

## ПРИРОДНЫЕ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ В АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Хлыстова К.А.<sup>1</sup>, Саркисян Н.Г.<sup>1,2</sup>, Катаева Н.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук,  
г. Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Антимикробная функция врожденного иммунитета реализуется с помощью низкомолекулярных пептидов, активных в отношении бактерий, грибов и некоторых вирусов. В обзоре представлены данные об исследованиях как природных, так и синтетических пептидов, касающиеся особенностей их строения и терапевтического эффекта. Как правило, молекулы таких пептидов заряжены положительно за счет радикалов аминокислот, способных к протонированию. В пространстве молекулы антимикробных пептидов организованы как  $\alpha$ -спирали или  $\beta$ -слои в чистом или смешанном составе. При этом короткие цепочки, включающие до 18 аминокислотных остатков, существуют в линейной или циклической форме, оставаясь на уровне первичной пространственной структуры. Природные антимикробные пептиды преимущественно продуцируются нейтрофильными гранулоцитами и макрофагами, а также эпителиальными клетками барьерных органов. Наиболее изучены три семейства природных антимикробных пептидов: дефензины, кателицидины и гистатины. Дефензины активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов, обладают противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Кателицидины являются хемоаттрактантами и обладают антибактериальным, иммуномодулирующим, ранозаживляющим, противоопухолевым действием, при этом, могут способствовать развитию аутоиммунных заболеваний. Гистатины обладают выраженным фунгицидным действием, препятствуют биопленкообразованию бактерий. Подробное изучение строения и принципов действия природных антимикробных пептидов позволило применить эту информацию для синтеза пептидов *in vitro* и сделать возможным создание на их основе лекарственных препаратов разнонаправленного действия. Синтетические пептиды WR12 и D-1K8 за счет мембранной пермеабилзации обеспечивают доставку антибиотиков в инфицированные или опухолевые клетки. При этом синтетический пептид – аципенсин-1 способен сам проникать в опухолевые клетки человека без их повреждения. Иммуномодулирующий пептид глутоксим эффективно применяется при противотуберкулезной терапии. Пептид ZP2 активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора эффективен в отношении грамотрицательных бактерий *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, а также вируса Эпштейна–Барр.

### Адрес для переписки:

Катаева Наталья Николаевна  
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
620026, Россия, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, 32.  
Тел.: 8 (343) 214-85-11.  
E-mail: kataeva.nn@mail.ru

### Address for correspondence:

Natalia N. Kataeva  
Ural State Medical University  
32 Dekabristov St  
Yekaterinburg  
620026 Russian Federation  
Phone: +7 (343) 214-85-11.  
E-mail: kataeva.nn@mail.ru

### Образец цитирования:

К.А. Хлыстова, Н.Г. Саркисян, Н.Н. Катаева  
«Природные и синтетические пептиды  
в антимикробной терапии» // Российский  
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 2. С. 105-114.  
doi: 10.46235/1028-7221-12362-NAS

© Хлыстова К.А. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

K.A. Khlystova, N.G. Sarkisyan, N.N. Kataeva “Natural and  
synthetic peptides in antimicrobial therapy”, *Russian Journal  
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*, 2023,  
Vol. 26, no. 2, pp. 105-114.  
doi: 10.46235/1028-7221-12362-NAS

© Khlystova K.A. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-12362-NAS

Тимические иммунорегуляторные пептиды – бестим, гепон, тимоген и имунофан являются индукторами выработки эндогенных  $\alpha$ - и  $\beta$ -интерферонов, тормозят развитие злокачественных новообразований, проявляют противовоспалительную активность. Гепон используют в лечении вирусных гепатитов, респираторных и оппортунистических инфекций, синдроме крупа и инфекций передающихся половым путем (в том числе генитального герпеса). Таким образом, синтетические антимикробные пептиды широко применяются в комплексных схемах лечения наряду с традиционными антибиотиками, противовирусными, противоопухолевыми препаратами, что позволяет достигать высокого терапевтического эффекта.

*Ключевые слова: природные пептиды, синтетические пептиды, антимикробное действие, иммуномодулирующие свойства, противовоспалительная активность*

## NATURAL AND SYNTHETIC PEPTIDES IN ANTIMICROBIAL THERAPY

Khlystova K.A.<sup>a</sup>, Sarkisyan N.G.<sup>a, b</sup>, Kataeva N.N.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Antimicrobial function of innate immunity is mediated by the low-molecular weight peptides which are active against bacteria, fungi and some viruses. The review presents data on studies of both natural and synthetic peptides regarding the features of their structure and therapeutic effect. As a rule, the molecules of such peptides are positively charged, due to amino acid radicals capable of protonation. Spatially, antimicrobial peptide molecules are arranged as  $\alpha$ -helices or  $\beta$ -layers in separate or compound assemblies. At the same time, short molecular chains, including up to 18 amino acid residues, exist as a linear or cyclic forms, remaining at the level of primary spatial structure. Natural antimicrobial peptides are predominantly produced by neutrophilic granulocytes and macrophages, as well as epithelial cells of the barrier organs. Three families of natural antimicrobial peptides have been most studied: defensins, cathelicidins, and histatins. Defensins are active against Gram-positive and Gram-negative bacteria, viruses and fungi, having anti-inflammatory and immunomodulatory activity. Cathelicidins are chemoattractants and exert antibacterial, immunomodulatory, wound healing, antitumor effects, potentially contributing to the development of autoimmune diseases. Histatins have a pronounced fungicidal effect and prevent the formation of bacterial biofilms. A detailed study on the structure and principles of action of natural antimicrobial peptides made it possible to apply this information for the *in vitro* synthesis of peptides thus making it possible to create multipurpose drugs based on them. E.g., synthetic peptides WR12 and D-IK8 ensure the delivery of antibiotics to infected or tumor cells, due to permeabilization of cellular membranes. At the same time, a synthetic peptide, acipensin 1, is capable of penetrating into human tumor cells without damaging them. The immunomodulatory peptide glutoxim is effectively used in anti-tuberculosis therapy. ZP2 peptide, the functional site of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is effective against Gram-negative bacteria (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*) as well as Epstein–Barr virus. Thymic immunoregulatory peptides – bestim, hepon, thymogen and imunofan are inducers of endogenous  $\alpha$ - and  $\beta$ -interferon production, inhibit the development of malignant neoplasms, and possess anti-inflammatory activity. Gepon is used in the treatment of viral hepatitis, respiratory and opportunistic infections, croup syndrome and sexually transmitted infections (including genital herpes). Thus, the synthetic antimicrobial peptides are widely used in complex treatment regimens along with conventional antibiotics, antiviral, and antitumor drugs, thus making it possible to achieve higher therapeutic effect.

*Keywords: natural peptides, synthetic peptides, antimicrobial activity, immunomodulatory properties, anti-inflammatory activity*

## Введение

За последнее десятилетие отношение к инфекции изменилось. Микроорганизмы, среди которых есть как патогенные, так и непатогенные, никуда не исчезнут из нашей жизни. Организм человека по природе своей имеет множество уровней защиты и факт развития того или иного заболевания, а также степень восприимчивости организма к лекарственным препаратам, зависит от иммунного статуса. С каждым годом все больше становится пациентов с первичным иммунодефицитом, которым требуется особый подход в диагностике и лечении. На сегодняшний день поиск безопасных и эффективных препаратов для лечения хронических заболеваний остается одной из актуальных тем. При изучении врожденного иммунитета ученых заинтересовали белки, обладающие иммуномодулирующими, противомикробными и противовоспалительными свойствами [31]. С 1931 года, когда впервые Dubos R.J. выделил белок, обладающий антимикробным действием против широкого спектра грамположительных бактерий [27], а Voman H.G. с коллегами в 1981 году проанализировали и внесли ясность в принцип действия антимикробного пептида [39], интерес к данной группе не угас. В 2009 году антимикробные пептиды (АМП) впервые были применены в терапии [33]. В обзоре представлены данные об исследованиях как природных, так и синтетических пептидов, касающиеся особенностей их строения и терапевтического эффекта.

### Природные антимикробные пептиды: строение, терапевтическое действие

В своей основе антимикробные пептиды содержат положительно заряженные радикалы аминокислот (суммарный заряд которых может быть от +2 до +9), т. е. являются катионными структурными единицами, общее количество аминокислотных остатков колеблется от 12 до 100 [1, 6]. В пептидной цепочке имеются гидрофобные и гидрофильные функциональные группы, разбросанные в пространстве, что обуславливает амфифильность молекул [40]. На сегодняшний день существует множество электронных баз данных о природных и синтетических антимикробных пептидах, такие как Collection of Anti-Microbial Peptides (CAMPR3) [30], Protein Data Bank, The Antimicrobial Peptide Data Base (APD) и другие. Используя электронные каталоги, возможно предсказать биологические свойства АМП по известной первичной структуре молекулы.

АМП можно классифицировать по пространственной структуре белка:  $\alpha$ -спиральные (LL-37);  $\beta$ -слои, стабилизированные дисульфидными связями (протегрин-1); содержащие как  $\alpha$ -спираль, так и  $\beta$ -складчатые листы ( $\beta$ -дефензин-2 человека), циклические ( $\theta$ -дефензин-1 макаки-резус), линейные (индолицидин, пирхорицин) [6]. Кроме того АМП можно разделить на рибосомально синтезирующиеся и нерибосомально синтезирующиеся (не требуют наличия мРНК матрицы) [14].

Катионные антимикробные пептиды, которые выделяют из тканей эпителиального происхождения и нейтрофилов, характеризуются широким спектром действия. Они оказывают антигрибковое, антимикробное, противовирусное и антипротозойное действие; стимулируют пролиферацию и миграцию клеток, а также продукцию цитокинов [19]. Ученые выдвинули несколько гипотез механизма действия антимикробных пептидов, такие как модель тороидальных пор, модель молекулярной электропорации, модель ствола и другие. Повышение проницаемости мембран микроорганизмов признается как общепринятый механизм действия катионных антимикробных пептидов, которые обычно обладают мембраносвязывающей активностью. Они разрушают мембранные структуры бактерий или раковых клеток, что приводит к высвобождению содержимого клеток и в конечном итоге приводит к гибели бактерий или раковых клеток [36]. Наиболее известными и хорошо изученными являются три крупных семейства природных антимикробных пептидов: дефензины, кателицидины и гистатины.

Дефензины имеют молекулярную массу от 3,5 до 4,5 кДа, состоят из 30 аминокислотных остатков [6] и подразделяются на три основных семейства –  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\theta$ . Различаются по характеру дисульфидных связей ( $\alpha$ -дефензины образуют мосты между 1-6, 2-4, 3-5 цистеинами,  $\beta$ -дефензины между 1-5, 2-4, 3-6 цистеинами,  $\theta$ -дефензины являются циклическими молекулами, в их сигнальной последовательности присутствует стоп-кодон, который препятствует их трансляции), они активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов [25, 38, 42]. В условиях *in vitro* дефензины способны увеличивать адгезию Т-клеток через индукцию  $IFN\gamma$ , IL-10 и IL-6 к эпителиоцитам легочного эпителия [44]. Дефензины, полученные из тромбоцитов человека и животных, обладают цитолитической и иммуномодулирующей активностью. Они оказывают влияние на течение

воспалительных и фагоцитарных процессов. Также отмечают, что данные соединения обладают низкой токсичностью к собственным клеткам макроорганизма [19].

Кателицидины – катионные анфипатические пептиды по структуре могут быть  $\alpha$ -спиральными,  $\beta$ -шпилькообразными, линейными и продуцируются в основном в нейтрофилах, клетках красного костного мозга и эпителиальных клетках [47]. Кателицидины являются хемоаттрактантами и обладают антибактериальным, иммуномодулирующим, ранозаживляющим и противоопухолевым действием [25, 35, 42]. Человеческий кателицидин LL-37 усиливает синтез IgG и активность макрофагов [45] и увеличивает эндоцитотическую активность, регулируя экспрессию генов [26]. Помимо своих антимикробных свойств он обладает многочисленными свойствами, модулирующими иммунную систему, которые могут способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, таких как псориаз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит [32]. Выявили повышение уровня LL-37 в слюне у пациентов с хроническими пародонтитом при ревматоидном артрите [37]. У больных атопическим дерматитом уровень LL-37 ниже, чем у детей без аллергических заболеваний. При наличии пищевой аллергии уровень LL-37 в слюне также снижен. Кроме того, на уровень АМП также влияет интенсивность кариеса и наличие гингивита [13].

Гистатины также являются катионными пептидами с высоким содержанием гистидина, присутствуют в секретах слюнных желез, обладают фунгицидным действием [38]. Гистатин проникает внутрь клетки за счет транслокации, где связывает ряд жизненно важных для клеток веществ [46]. Кроме фунгицидной активности, гистатины предупреждают агрегацию бактерий [22].

#### **Синтетические антимикробные пептиды: строение, терапевтическое действие**

В 1883 году был проведен первый пептидный синтез, немецким химиком-органиком Теодором Курциусом. В 1901 году другой немецкий химик Герман Эмиль Фишер получил первый свободный пептид глицил-глицин. Химический синтез пептидов позволяет оценить предполагаемую первичную структуру, изучить связь между структурой и активностью. Модификация структуры молекулы для изменения фармакологического действия экономически выгодней и дает модельный пептид для оценки антигенного действия [24]. Наиболее изучаемые на данный момент являются синтетические антимикробные пептиды, большинство из них получено методом

комбинаторной химии, с помощью которой можно расширить спектр действия антимикробных пептидов, снизить токсичность к собственным клеткам [9, 23]. На основе синтетических пептидов изготавливают вакцины, антибактериальные препараты, а также средства для профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии [10, 17].

В обзорной статье Сергеев О.В., Баринский И.Ф. провели анализ результатов лабораторных испытаний синтетических пептидов в качестве вакцин против различных инфекционных заболеваний. Оказалось, что при экспериментальном заражении многие из них обладают иммуногенными свойствами и способствуют формированию специфических антител и защите от заболеваний, но этот эффект значительно ниже, чем у классических вакцин. Вероятней всего это связано с тем, что короткие синтетические пептиды не имеют необходимой конформационной организации [18].

В 2016 году Мохаммед М.Ф., Абдельхалек А. провели оценку коротких синтетических антимикробных пептидов на лечение лекарственно-устойчивых и внутриклеточных золотистых стафилококков. Объектами исследования стали короткие синтетические пептиды WR12 и D-1K8, а именно их антибактериальная активность в отношении полирезистентных стафилококков, таких как ванкомицин-резистентный *S. aureus*, линезолид-резистентный *S. aureus*, метициллин-резистентный *S. epidermidis*. Оба пептида на модели *in vitro* значительно активней разрушали биопленки *S. aureus* и *S. epidermidis*, в сравнении с традиционными антибактериальными препаратами. Синергическое взаимодействие между пептидами и антибиотиками может быть результатом действия мембранной пермеабилитации пептидов, что приводит к активному проникновению антибиотиков внутрь бактериальных клеток и усилению их киллинга [29]. Это позволит сочетать АМП и антибиотики, при лечении устойчивой инфекции, для доставки лекарственных препаратов в инфицированные или опухолевые клетки.

Умнякова Е.С., Кудрявцев И.В., Грудина Н.А. с соавторами изучили способность антимикробного пептида аципенсина-1 проникать в опухолевые клетки человека *in vitro*. В ходе исследования было установлено, что аципенсин-1 может проникать в эукариотические клетки без их повреждения [21]. Аципенсин-1 (Ac1) – относится к группе проникающих в клетки пептидов (Cell Penetrating Peptides – CPP), был выделен из лей-



коцитов русского осетра *Acipenser gueldenstaedtii*, является производным гистона H2A, имеет молекулярную массу 5336 kDa, включает 51 аминокислотный остаток, в том числе 13 положительно заряженных остатков аргинина и лизина (при отсутствии отрицательно заряженных), а также 10 остатков гидрофобных аминокислот (валина, лейцина, тирозина, фенилаланина) [43].

Иммуномодулирующий пептид глютоксим (NOV-002) – это трипептидное производное окисленного глутатиона. Глютоксим в настоящее время назначается в России как дополнительный препарат к традиционным методам лечения у пациентов с легочным и диссеминированным течением инфекции, вызванной *Mycobacterium tuberculosis*. В добавок к стандартной противотуберкулезной терапии глютоксим позволяет уменьшить время, необходимое для элиминации бактерий, положительно влияет на время разрешения легочного инфильтрата. По данному препарату были проведены доклинические исследования на нейтрофилах человека и цельной крови, в ходе которых был изучен иммуномодулирующий механизм действия. В настоящее время глютоксим находится на III фазе клинических исследований в США как адъювантный препарат при химиотерапии немелкоклеточного рака легких. Первые результаты представляются многообещающими и говорят о снижении миелосупрессии и модулировании подгрупп лимфоцитов после химиотерапии, что позволяет предположить, что глютоксим может играть роль и иммуномодулятора при лечении онкологических заболеваний [28].

Даптомицин является одним из циклических липопептидов, обладает выраженным бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных возбудителей (MRSA, *S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину, ванкомицинорезистентный *S. aureus* и ванкомицинорезистентные энтерококки). В клинических испытаниях даптомицин демонстрировал высокую активность в отношении бактерий как в стадии роста, так и в стационарной фазе. Возможность возникновения устойчивости к этому пептиду среди бактерий достаточно низкая, это связано с уникальным механизмом действия препарата. Даптомицин применялся в клинической практике в США с 2003 г., и в настоящее время одобрен для лечения осложнённых инфекций кожи и мягких тканей [41].

Синтезированный пептид ZP2 активного центра Гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), помимо основного эффекта, стимуляция костно-

мозгового кроветворения, обладает иммуномодулирующей, антибактериальной и репарационной активностью [8]. Последние исследования подтвердили его выраженное противовирусное действие за счет блокировки размножения ДНК- и РНК-содержащих вирусов [3]. На основе пептида ZP2 было создано косметическое средство в форме спрея, которое показало выраженный терапевтический эффект при лечении хронического генерализованного парадонтита по сравнению с традиционной антибиотикотерапией [15, 16]. Несмотря на то, что на сегодняшний день данный препарат имеет статус косметического средства, была доказана его антибактериальная активность в отношении грамотрицательных бактерий *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [4, 34]. Коллективом авторов проведена оценка эффективности комплексной этиопатогенетической терапии инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, с использованием косметического средства на основе ZP2-ГМ-КСФ. Пациенты получали комплексную терапию (циклы терапии составляли – валацикловир («Валтрекс») в дозе 500 мкг 2 раза в день в течение 10 дней, глюкозаминилмурамилдипептид («Липоквид») в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней – перорально, пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (в форме спрея) 3 раза в день орошение слизистых в течение 10 дней – местно. Затем методом ПЦР определили эффективность разработанной схемы лечения и у 78,6% хронических больных показало полную элиминацию вируса Эпштейна–Барр из основного эпитопа [7].

Тимические иммунорегуляторные пептиды – бестим, гепон, тимоген и имунофан (аналоги гормонов тимуса), имиквимод (производное имидазола). Пептиды тимического происхождения являются индукторами выработки эндогенного интерферона, преимущественно  $\alpha$ - и  $\beta$ -фракций. «Цитовир-3» – комплексный препарат, включающий в свой состав тимоген, в экспериментах на мышцах показал повышение уровня противовирусной резистентности. Также введение тимогена стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов, опосредующих гиперчувствительность замедленного типа. При введении данного пептида крысам наблюдается торможение развития злокачественной опухоли (аденокарциномы молочной железы). Кроме того, показана его противовоспалительная активность [5].

Имунофан является синтетическим производным гормона тимопоэтина. Он активизирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток

благодаря усилению продукции ИЛ-2 лимфоцитами. Также наблюдается иммуномодулирующий эффект на синтез фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) макрофагами. Таким образом, происходит повышение пониженного и понижение повышенного образования [20]. Данный пептид применяют в лечении хронических респираторных инфекций. Исследование проводили на 28 больных. Назначали по 1 мл 0,005%-ного раствора внутримышечно по 10 инъекций на курс. Эффект действия препарата наблюдался в исчезновении гнойной мокроты и улучшении самочувствия. После прохождения курса лечения у 70% больных увеличилась продукция интерферона- $\alpha$  и митогенстимулированная продукция интерферона- $\gamma$ . Кроме того, препарат показывает высокую противовоспалительную активность (быстрая нормализация симптомов респираторных оппортунистических инфекций) [11]. Благодаря выраженной клинической эффективности при бактериальных и вирусных инфекциях, иммунофан применяют в лечении послеоперационных осложнений, что позволяет сократить летальность [20].

Действие препаратов, в состав которых включен бестим, более эффективно для лечения вторичных иммунодефицитов, развивающихся, например, у больных с хирургической инфекцией и онкологических больных. Под влиянием препарата наблюдается усиление продукции интерлейкина-2 лимфоцитами и увеличение содержания CD3 и CD4-лимфоцитов. Кроме того, отмечается, что данный препарат не токсичен при превышении терапевтической дозы [12].

Гепон – синтетический тетрадекапептид, обладает противовирусной активностью, противовоспалительными свойствами и способностью к активации местного иммунитета, а также способствует повышению устойчивости слизистой оболочки к инфекциям. Используют данный пептид в лечении вирусных гепатитов, респираторных инфекций, оппортунистических инфекций, синдроме крупа и инфекций передающихся половым путем. Кроме того, гепон способен подавлять в клетках человека *in vitro* репликацию вируса гепатита С. Проведенные исследования по лечению рецидивов генитального герпеса показали (участвовали 71 человек), что монотерапия гепоном позволяет снизить интенсивность симптоматики и в короткие сроки купировать клинические проявления герпетической инфекции у 94,37% пациентов [2].

## Заключение

На сегодняшний день пептиды уже заняли свое место среди лекарственных средств, применяемых для лечения широкого спектра заболеваний. Они позволяют уменьшить число осложнений и рецидивов, улучшить результаты лечения. Препараты показывают выраженное действие на течение инфекционного процесса. Большое число заболеваний сопровождаются нарушением гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Именно поэтому изучение иммуностимулирующих свойств пептидов особенно интересно. Однако весь потенциал все еще остается не раскрытым. Проведение новых исследований и испытаний позволит включить пептиды в лечение еще большего количества заболеваний.

## Список литературы / References

1. Артамонов А.Ю., Рыбакин Е.Г., Орлов Д.С., Корнева Е.А. Биологическая активность и молекулярно-клеточные механизмы действия антимикробных пептидов человека и животных // Вестник Санкт-Петербургского университета, 2014. № 1. С. 5-25. [Artamonov A.Yu., Rybakina E.G., Orlov D.S., Korneva E.A. Biological activity and molecular-cellular mechanisms of action of human and animal antimicrobial peptides. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta = Bulletin of St. Petersburg University*, 2014, no. 1, pp. 5-25. (In Russ.)]
2. Бибичева Т.В., Лукашов М.И. Клиническая эффективность монотерапии рецидивирующей герпетической инфекции половых органов мочеполового тракта иммуномодулятором «Гепон» // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2009. № 3. С. 47-54. [Bibicheva T.V., Lukashov M.I. Clinical effect of monotherapy with immunomodulator “Hepon” in patient with recurrent genital herpes infection. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik “Chelovek i ego zdorovye” = Kursk Scientific and Practical Bulletin “Man and his Health”*, 2009, no. 3, pp. 47-54. (In Russ.)]
3. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Гриценко В.А. Оценка влияния синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фак-

тора – ZP2 на рост и биопленкообразование клинических изолятов энтеробактерий *in vitro* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2018. № 4. 17 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-4/Articles/MAD-2018-4.pdf>. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Gritsenko V.A. Evaluation of the effect of the synthetic peptide of the active center of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor – ZP2 on the growth and biofilm formation of enterobacteria clinical isolates *in vitro*. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2018, no. 4, 17 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-4/Articles/MAD-2018-4.pdf>. (In Russ.)]

4. Добрынина М.А., Зурочка А.В., Тяпаева Я.В., Белозерцева Ю.П., Мругова Т.М., Гриценко В.А. Антибактериальная активность косметического средства «Ацеграм» в отношении грамотрицательных бактерий // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2017. № 4. 13 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/VAG-2017-4.pdf>. [Dobrynina M.A., Zurochka A.V., Tyapaeva Ya.V., Belozertseva Yu.P., Mrugova T.M., Gritsenko V.A. Antibacterial activity of cosmetic “Acegram” against gram-negative bacteria. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2017, no. 4, 13 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2017-4/Articles/VAG-2017-4.pdf>. (In Russ.)]

5. Долгов Г.В., Куликов С.В., Легеза В.И., Малинин В.В., Морозов В.Г., Смирнов В.С., Сосюкин А.Е. Клиническая фармакология Тимогена // Под ред. В.С. Смирнова. СПб., 2003. 103 с. [Dolgov G.V., Kulikov S.V., Legeza V.I., Malinin V.V., Morozov V.G., Smirnov V.S., Sosyukin A.E. Clinical pharmacology of Thymogen / Ed. V.S. Smirnov]. St. Petersburg, 2003. 103 p.

6. Жаркова М.С., Орлов Д.С., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Антимикробные пептиды млекопитающих: классификация, биологическая роль, перспективы практического применения // Вестник СПбГУ, 2014. № 1. С. 98-114. [Zarkova M.S., Orlov D.S., Kokryakov V.N., Shamova O.V. Mammalian antimicrobial peptides: classification, biological role, perspectives of practical use. *Vesnik SPbGU = Bulletin of St. Petersburg University*, 2014, no. 1, pp. 98-114. (In Russ.)]

7. Забков О.И., Зурочка В.А., Добрынина М.А., Гриценко В.А., Зурочка А.В. Клинико-диагностические критерии эффективности комплексной этиопатогенетической терапии хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН, 2018. № 3. 13 с. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/ZOI-2018-3.pdf>. [Zabkov O.I., Zurochka V.A., Dobrynina M.A., Gritsenko V.A., Zurochka A.V. Clinical diagnostic criteria of efficiency of complex etiopathogenetic therapy of chronic Epstein–Barr viral infection. *Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN = Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*, 2018, no. 3, 13 p. [Electronic resource]. Access mode: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2018-3/Articles/ZOI-2018-3.pdf>. (In Russ.)]

8. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукарт В.В., Гриценко В.А. Синтетический пептид активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (гм-ксф) как основа для создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами – ацеграм-гель и ацеграм-спрей // Российский иммунологический журнал, 2016. Т. 10, № 3. С. 269-272. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Gritsenko V.A. Synthetic peptide of the active center of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (gm-csf) as the basis for creation of cosmetics of new generation with the combined effects – atsegram-gel and atsegram-sprey. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2016, Vol. 10, no. 3, pp. 269-272. (In Russ.)]

9. Зурочка А.В., Зурочка В.А., Зуева Е.Б., Добрынина М.А., Дукардт В.В., Лаврентьева И.Н., Сухобаевская Л.П., Гриценко В.А. Исследование спектра иммунобиологической активности синтетического пептида активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) как основа для расширения возможностей создания косметических средств нового поколения с комбинированными эффектами // Российский иммунологический журнал, 2017. Т. 11, № 3. С. 377-380. [Zurochka A.V., Zurochka V.A., Zueva E.B., Dobrynina M.A., Dukardt V.V., Lavrentyeva I.N., Sukhobayevskaya L.P., Gritsenko V.A. Research of the spectrum of immunological activity of synthetic peptid the active centre of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) as a basis for the empowerment of creating cosmetics with a new generation of combined effects. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, Vol. 11, no. 3, pp. 377-380. (In Russ.)]

10. Зурочка В.А., Зурочка А.В., Фомина Л.О., Добрынина М.А., Забков О.И., Гриценко В.А. Киноцидины – цитокины, обладающие антибактериальной и противовирусной активностью // Российский иммуно-



логический журнал, 2019. Т. 13, № 2. С. 781-783. [Zurochka V.A., Zurochka A.V., Fomina L.O., Dobrynina M.A., Zabkov O.I., Gritsenko V.A. Cinetidine – cytokines, antibacterial and antiviral activity. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 2, pp. 781-783. (In Russ.)]

11. Караулов А.В., Сокуренок С.И. Иммунофан: непосредственные и отдаленные результаты лечения больных хроническим бронхитом // Медикал Маркет, 2000. Т. 34. С. 21-24. [Karaulov A.V., Sokurenko S.I. Imunofan: Immediate and long-term results of the treatment of chronic bronchitis. *Medikal Market = Medical Market*, 2000, Vol. 34, pp. 21-24. (In Russ.)]

12. Кауров О.А., Кетлинский С.А., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Иммуностимулятор и препарат на его основе. 1998. Номер патента: RU 2120298 C1. [Kaurov O.A., Ketlinskij S.A., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Immunostimulating agent and a preparation based on thereof. 1998. Patent No. RU 2120298 C1].

13. Кулакова Е.В. Изучение уровня концентрации LL-37 слюны у детей с atopическим дерматитом при различных видах сенсибилизации организма // Dental Forum, 2012. № 3. С. 61. [Kulakova E.V. The study of the level of LL-37 saliva concentration in children with atopic dermatitis with various types of body sensitization. *Dental Forum = Dental Forum*, 2012, no. 3, p. 61. (In Russ.)]

14. Мусин Х.Г. Антимикробные пептиды – потенциальная замена традиционным антибиотикам // Инфекция и иммунитет, 2018. Т. 8, № 3. С. 295-308. [Musin Kh.G. Antimicrobial peptides – a potential replacement for traditional antibiotics. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, Vol. 8, no. 3, pp. 295-308. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-295-308.

15. Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н., Тузанкина И.А., Меликян С.Г. Антимикробные пептиды в терапии слизистой полости рта // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 13, № 2. С. 524-526. [Sarkisyan N.G., Kataev N.N., Tuzankina I.A., Melikyan S.G. Antimicrobial peptides in the treatment of muscular oral cavity. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 13, no. 2, pp. 524-526. (In Russ.)]

16. Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н., Тузанкина И.А., Меликян С.Г., Зурочка В.А., Зурочка А.В. Оценка эффективности спрея на основе синтетического пептида в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита // Инфекция и иммунитет, 2019. Т. 9, №3-4. С. 549-558. [Sarkisian N.G., Kataeva N.N., Tuzankina I.A., Melikyan S.G., Zurochka V.A., Zurochka A.V. Assessing efficiency of synthetic peptide-containing spray in combination therapy of chronic generalized periodontitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, Vol. 9, no. 3-4, pp. 549-558. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-549-558.

17. Саркисян Н.Г., Катаева Н.Н., Юффа Е.П., Хлыстова К.А., Пермикина В.Н., Меликян С.Г. Влияние бальзамов ополаскивателей с пептидами на физико-химические свойства смешанной слюны // Врач, 2020. Т. 31, № 5. С. 77-79. [Sarkisyan N.G., Kataeva N.N., Yuffa E.P., Khlystova K.A., Permikina V.N., Melikyan S.G. The effect of oral balms/rinses containing peptides on the physicochemical properties of mixed saliva. *Vrach = Doctor*, 2020, Vol. 31, no. 5, pp. 77-79. (In Russ.)]

18. Сергеев О.В., Баринский И.Ф. Синтетические пептидные вакцины // Вопросы вирусологии, 2016. Т. 61, № 1. С. 5-8. [Sergeev O.V., Barinsky I.F. Synthetic peptide vaccines. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2016, Vol. 61, no. 1, pp. 5-8. (In Russ.)]

19. Сипайлова О.Ю., Нестеров Д.В. Антимикробные низкомолекулярные пептиды: факторы неспецифической защиты организма животных // Вестник ОГУ, 2013. № 12. С. 169-172. [Sipaylova O.Yu., Nesterov D.V. Antimicrobial low molecular weight peptides – factors of nonspecific protection animal organism. *Bulletin of OSU*, 2013, no. 12, pp. 169-172. (In Russ.)]

20. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н., Мухаммад З. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и имунофана (обзор литературы) // Вестник Чувашского университета, 2010. № 3. С. 140-145. [Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Mikhailova M.N., Muhammad Z. T cell dependent immunoregulatory effects of polyoxidonium and imunofan (review). *Vestnik Chuvashskogo universiteta = Bulletin of the Chuvash University*, 2010, no. 3, pp. 140-145. (In Russ.)]

21. Умнякова Е.С., Кудрявцев И.В., Грудинина Н.А., Баландин С.В., Болосов И.А., Пантелеев П.В., Филатенкова Т.А., Орлов Д.С., Цветкова Е.В., Овчинникова Т.В., Кокряков В.Н., Шамова О.В. Интернализация антимикробного пептида Аципенсина 1 в опухолевые клетки человека // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 6. С. 575-582. [Umnyakova E.S., Kudryavtsev I.V., Grudinina N.A., Balandin S.V., Bolosov I.A., Panteleev P.V., Filatenkova T.A., Orlov D.S., Tsvetkova E.V., Ovchinnikova T.V., Kokryakov V.N., Shamova O.V. Internalization of antimicrobial peptide Acipensin 1 into human tumor cells. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 6, pp. 575-582. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-575-582.

22. Царев В.Н., Давыдова М.М., Николаева Е.Н., Покровский В.Н., Пожарская В.О., Плахтий Л.Я., Спиранде И.В., Ушаков Р.В., Ипполитов Е.В. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 576 с. [Tsarev V.N., Davidova M.M., Nikolaeva E.N., Pokrovskiy V.N., Pozharskaya V.O.,



Plakhty L.Ya., Spirande I.V., Ushakov R.V., Ippolitov E.V. Microbiology, virology and immunology oral cavity]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 576 p.

23. Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Косарева П.В., Даймонд Т.А., Кумаланина И.В., Рогожников А.Г. Влияние низкомолекулярного катионного пептида варнерина на показатели периферической крови экспериментальных животных В. (экспериментально-лабораторное исследование) // Уральский медицинский журнал, 2017. Т. 4, № 148. С. 150-154. [Shuliatnikova O.A., Rogoznikov G.I., Kosareva P.V., Daimond T.A., Kumalanina I.V., Rogoznikov A.G. Influence of low-molecular cationic peptide of a varnerin on indicators of peripheral blood of experimental animals (experimental and laboratory research). *Uralskiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*, 2017, Vol. 4, no. 148, pp. 150-154. (In Russ.)]

24. Якубке Х.Д., Ешкайт Х. Аминокислоты. Пептиды. Белки. М.: Мир, 1985. 456 с. [Jakubke H.D., Eshkayt H. Amino acids. Peptides. Squirrels]. Moscow: Mir, 1985. 456 p.

25. Bernard J.J., Gallo R.L. Protecting the boundary: the sentinel role of host defense peptides in the skin. *Cell Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, no. 13, pp. 2189-2199.

26. Davidson D.J., Currie A.J., Reid G.S., Bowdish D.M., Mac Donald K.L., Ma R.C., Hancock R.E., Speert D.P. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, no. 2, pp. 1146-1156.

27. Dubos R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: I. Preparation of the agent. Its activity *in vitro*. *J. Exp. Med.*, 1939, Vol. 70, no. 1, pp. 1-10.

28. Easton D.M., Nijnik A., Matthew L. Hancock Mayer and Robert E.W. Potential of immunomodulatory host defense peptides as novel anti-infectives. *Trends Biotechnol.*, 2009, Vol. 27, no. 10, pp. 582-590.

29. Flamm R.K., Rhomberg P.R., Simpson K.M., Farrell D.J., Sader H.S., Jones R.N. *In vitro* spectrum of pexiganan activity when tested against pathogens from diabetic foot infection and with selected resistance mechanisms. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2015, Vol. 59, no. 3, pp. 1751-1754.

30. Gawde U., Chakraborty S., Waghv F.H., Barai R.S., Khanderkar A., Indraguru R., Shirsat T., Idicula-Thomas S. CAMPR4: a database of natural and synthetic antimicrobial peptides. *Nucleic Acids Res.*, 2023, Vol. 51, no. D1, pp. D377-D383.

31. Guaní-Guerra E., Santos-Mendoza T., Lugo-Reyes S.O., Terán L.M. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 135, no. 1, pp. 1-11.

32. Kahlenberg J.M., Kaplan M.J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, no. 10, pp. 4895-4901.

33. Kang H.K., Kim C., Seo C.H., Park Y. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *J. Microbiol.*, 2017, Vol. 55, no. 1, pp. 1-12.

34. Kataeva N., Sarkisian N., Zurochka V., Zurochka A., Melikyan S. Study of the micelle forming ability of synthetic peptide as a part of the antibacterial drug. *AIP Conference Proceedings*, 2022, 030035. doi:10.1063/5.0069591.

35. Lai Y., Gallo R.L. AMPed Up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, no. 3, pp. 131-141.

36. Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P., He J., Mackey V., Coy D.H., He Q. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am. J. Transl. Res.*, 2019, Vol. 11, no. 7, pp. 3919-3931.

37. Matsumoto T., Kaneko T., Seto M., Wada H., Kobayashi T., Nakatani K., Tonomura H., Tono Y., Ohyabu M., Nobori T., Shiku H., Sudo A., Uchida A., Deborah J., Kurosawa S., Kurosawa S. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2008, Vol. 14, no. 2, pp. 186-192.

38. Nijnik A., Hancock REW. Host defence peptides: antimicrobial and immunomodulatory activity and potential applications for tackling antibiotic-resistant infections. *Emerg. Health Threats J.*, 2009, Vol. 2, e1. doi:10.3134/ehthj.09.001.

39. Pütsep K., Faye I. Hans G. Boman (1924-2008): pioneer in peptide-mediated innate immune defence. *Scand. J. Immunol.*, 2009, Vol. 70, no. 3, pp. 317-319.

40. Rahnamaeian M. Antimicrobial peptides: Modes of mechanism, modulation of defense responses. *Plant Signal. Behav.*, 2011. Vol. 6, no. 9, pp. 1325-1332.

41. Raybak M.I. The efficacy and safety of daptomycin: first in a new class of antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2006, Vol. 12, pp. 24-32.

42. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 122, no. 2, pp. 261-266.

43. Shamova O.V., Orlov D.S., Balandin S.V., Shramova E.I., Tsvetkova E.V., Panteleev P.V., Leonova Yu.F., Tagaev A.A., Kokryakov V.N. Ovchinnikova Acipensins – novel antimicrobial peptides from leukocytes of the Russian sturgeon *Acipenser gueldenstaedtii*. *Acta Naturae*, 2014, Vol. 6, no. 4, pp. 99-109.

44. van Wetering S., Tjabringa S., Hiemstra P.S. Interaction between neutrophil-delivered antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2005, Vol. 77, no. 4, pp. 444-450.
45. Wan M., van der Does A.M., Tang X., Lindbom L., Agerberth B., Haeggstrom J.Z. Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J. Leukoc. Biol.*, 2014, Vol. 95, no. 6, pp. 971-981.
46. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.*, 2010, Vol. 1, no. 5, pp. 440-464.
47. Zaiou M., Gallo R.L. Cathelicidins, essential gene-encoded mammalian antibiotics. *J. Mol. Med.* 2002, Vol. 80, no. 9, pp. 549-561.

---

**Авторы:**

**Хлыстова К.А.** — аспирант ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Саркисян Н.Г.** — д.м.н., профессор отдела аспирантуры ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Катаева Н.Н.** — к.х.н., доцент кафедры общей химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург, Россия

**Authors:**

**Khlystova K.A.**, Postgraduate Student, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Sarkisyan N.G.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Postgraduate Department, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Diseases, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Kataeva N.N.**, PhD (Chemistry), Associate Professor, Department of General Chemistry, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 16.06.2023  
Принята к печати 19.06.2023

Received 16.06.2023  
Accepted 19.06.2023