

**АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПЕПТИДОВ SAVUCR И CALTX IN VIVO В
МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА МЫШИ**

Жаркова М. С.¹,
Рудель А. Е.¹,
Дятлова А. С.¹

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург,
Россия.

**ACTIVITY OF NOVEL HYBRID SYNTHETIC ANTITUMOR PEPTIDES
CABUCR AND CALTX *IN VIVO* IN THE MURINE EHRlich ASCITES
CARCINOMA MODEL**

Zharkova M. S. ^a,
Rudel A. E. ^a,
Diatlova A. S. ^a

^a Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation.

Резюме

Катионные амфипатические пептиды системы врождённого иммунитета, способные селективно связываться и повреждать мембраны опухолевых клеток, рассматриваются как перспективные кандидаты для расширения арсенала химиопрепаратов в борьбе с устойчивыми к терапии опухолями. Целью работы являлась оценка противоопухолевой активности новых синтетических гибридных пептидов CaBuCr и CaLTX *in vivo*, для чего использовали модель асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) мышей. Пептиды представляют собой химерные последовательности на основе N-концевого фрагмента (1–8) цекропина А и регуляризованной пролин- и триптофан-богатой последовательности кателицидина 4 азиатского буйвола buCATHL4D (в случае CaBuCr), либо сходной с синтетическим пептидом LTX-315 последовательности с чередованием 2 лизина – 2 триптофана (в случае CaLTX). Ранее данные пептиды продемонстрировали высокую активность в отношении 6 линий опухолевых клеток и низкую гемолитичность в отношении эритроцитов человека *in vitro*. Развитие асцитной опухоли у мышей-самцов F1 CBA × C57BL/6 инициировали интраперитонеальной инъекцией 1 млн клеток АКЭ. Животные получали 10-дневный курс ежедневных инъекций пептидов в дозе 1,3 мг/кг. Анализировали кривые выживаемости, а также, по результатам эвтаназии 3-х животных из каждой группы на 11-е сутки, объём асцита, число и концентрацию клеток АКЭ и количество лейкоцитов в крови. Группой сравнения выступали животные, получавшие инъекции физраствора. Оба пептида снижали общее количество клеток в асците более чем на 40 % и существенно повышали концентрацию лейкоцитов в крови. Эффект CaBuCr на сроки жизни животных с опухолью оказался более выражен, среднее время жизни повышалось на 24 % относительно контрольной группы, тогда как для CaLTX прирост составил всего 13 %. Сравнение с ранее исследовавшимся в модели АКЭ цитолитическим пептидом протегрином 1 позволяет предположить вклад не только прямых цитотоксических, но и иммуномодулирующих эффектов в наблюдаемую картину действия рассматриваемых пептидов.

Ключевые слова: антимикробные пептиды, противоопухолевая активность, асцит, карцинома Эрлиха, кривые выживаемости, мыши.

Abstract

Cationic amphipathic peptides of the innate immune system that are able to selectively bind to and damage cancer cell membranes are considered promising candidates for broadening the arsenal of chemotherapeutics to combat drug-resistant tumors. The current research was aimed at evaluating antitumor activity of novel synthetic hybrid peptides CaBuCr and CaLTX *in vivo*, using a mouse Ehrlich ascites carcinoma (EAC) model. These peptides are chimeric sequences based on the N-terminal fragment (1–8) of cecropin A combined with the regularized proline- and tryptophan-rich sequence of water buffalo's cathelicidin 4 buCATHL4D (in the case of CaBuCr), or with a sequence based on 2 lysine – 2 tryptophan repeats similar to that of the synthetic peptide LTX-315 (in the case of CaLTX). Previously, these peptides were found to be highly active against 6 tumor cell lines and demonstrated low hemolytic activity toward human erythrocytes *in vitro*. The development of ascites tumor in male F1 CBA × C57BL/6 mice was initiated by intraperitoneal injection of 1 million EAC cells. The animals were injected with peptides at a dose of 1.3 mg/kg daily for 10 days. We analyzed survival curves, as well as a number of parameters calculated based on sacrificing 3 animals from each group on the 11th day since the tumor inoculation: the volume of ascites, the total number and concentration of EAC cells, and the leukocytes' concentration in mice blood. Results were compared to the control group that received injections of saline. Both peptides showed the ability to reduce the total number of cells in ascites by more than 40% and significantly increased the concentration of leukocytes in the blood. CaBuCr demonstrated a more pronounced effect on the lifespan of tumor-bearing mice, the average survival time increased by 24 % compared with the control group, while CaLTX was able to provide only the increase by 13 %. Comparison with the cytolytic peptide protegrin 1, previously studied in the EAC model, suggests that not only direct cytotoxic activity, but also immunomodulatory effects may contribute to the observed action of the peptides of interest.

Keywords: antimicrobial peptides, antitumor activity, ascites, Ehrlich carcinoma, survival curves, mice .

1 Введение

Некоторые эффекторные пептиды системы врождённого иммунитета, также известные как катионные антимикробные пептиды (АМП), способны избирательно распознавать и нарушать структуру мембран не только бактерий, но и опухолевых клеток за счёт повышенного содержания в них электроотрицательных компонентов (фосфатидилсерина, сialiрированных гликолипидов и гликопротеинов и др.), большей площади поверхности и, зачастую, сниженного содержания холестерина [1]. Поскольку в противовес большинству применяемых химиопрепаратов принцип действия таких пептидов напрямую не связан с темпами деления клетки, они рассматриваются как перспективные кандидаты для пополнения арсенала противоопухолевых агентов, потенциально эффективные против обладающих лекарственной устойчивостью клеток, например, присутствующих в опухоли персистирующих клеток с низкой метаболической активностью [1,2]. Ранее нами был синтезирован набор гибридных противоопухолевых АМП на основе богатых пролином, триптофаном или лейцином последовательностей. По результатам тестирования *in vitro* в отношении 6 линий опухолевых и 2 типов нетрансформированных клеток среди них было выделено несколько перспективных пептидов-прототипов по сочетанию высокой активности и селективности цитотоксического действия против опухолевых клеток, а также низкой гемолитичности [3]. Наибольший интерес представляли пептиды на основе N-концевого фрагмента (1–8) АМП цекропина А CaBuCr и CaLTX. В случае CaBuCr C-концевая часть была представлена регуляризованной пролин- и триптофан-богатой последовательностью кателицидина 4 азиатского буйвола buCATHL4D с частичной заменой остатков аргинина остатками лизина. В случае CaLTX использовали последовательность с повторами 2 лизина через 2 триптофана, сходную с последовательностью известного противоопухолевого синтетического пептида LTX-315 за исключением замены непротеиногенной аминокислоты остатком триптофана. Основным отличием между пептидами, по данным *in vitro*, был индекс селективности действия против опухолевых клеток в сравнении с нормальными, который для CaBuCr более чем в 2 раза превышал аналогичный показатель CaLTX.

Целью текущего исследования была проверка противоопухолевых свойств данных синтетических гибридных пептидов в условиях *in vivo* против экспериментально индуцированной опухоли у животных, в качестве которой была выбрана модель асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) мыши.

2 Материалы и методы

Пептиды были получены методом твердофазного химического синтеза в автоматическом режиме с использованием пептидного синтезатора Symphony X (Protein Technologies inc, США) с инфракрасным нагревом до 70 °C на этапе конденсации. Применяли стандартную схему с Fmoc/tBu

защитами; использовали Fmoc-защищенные аминокислоты производства Iris Biotech GmbH, Германия; в качестве полимера-носителя выступала 2-хлортритил хлоридная смола.

Анализ и очистку синтезированных аминокислотных последовательностей осуществляли методом обратно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с использованием хроматографической системы NGC Chromatography System Quest 10 Plus (Bio-Rad, США). При препаративной ОФ-ВЭЖХ разделение проводили на колонке Waters Symmetry (C-18, 19 × 300 мм, 7 мкм, Waters Corp, США), элюирование происходило в градиенте 5→70 % вода→ацетонитрил в присутствии 0,1% трифторуксусной кислоты (ТФУ) за 60 минут. При аналитической ОФ-ВЭЖХ использовали колонку Luna (C-18, 4,6 × 250 мм, 5 мкм, Phenomenex, США) и элюировали пептиды в градиенте 5→60 % вода→ацетонитрил в присутствии 0,1% ТФУ за 15 минут. Соответствие расчетной молекулярной массе подтверждали методом времяпролётной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI TOF) на приборе MALDI TOF Ultraflex (Bruker, США). Чистота препаратов составила 95 % для CaBuCr и 99% для CaLTX.

Цитотоксическую активность пептидов в отношении клеток асцитной карциномы Эрлиха мыши предварительно оценивали в условиях *in vitro* в классическом МТТ-тесте [4]. Культуру карциномы Эрлиха поддерживали переносом 5 млн клеток, полученных из асцитной жидкости животного с опухолью, следующему животному каждые 10 дней. Клетки вводили интраперитонеально в 0,4 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР). Для экспериментов клетки дважды отмывали в стерильном ЗФР: осаждали 10-минутным центрифугированием при 300 g и 4 °C и освобождали от супернатанта. В случае МТТ-теста клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 (Биолот, РФ) и распределяли по 30 тыс. в лунки тестового 96-луночного планшета для суспензионных культур, куда затем вносили двукратные серийные разведения пептидов в 3-х повторностях. Данные о проценте клеточной гибели в пробах в сравнении с контролем интактных клеток аппроксимировали стандартной S-образной кривой с 4 параметрами и вычисляли 50 % ингибирующие концентрации (ИК₅₀) с использованием программного пакета SigmaPlot 11.0.

Для моделирования опухолевого процесса *in vivo* использовали самцов мышей гибридов 1-го поколения CBA × C57BL/6 в возрасте 3–4 мес, средней массой 23±2 г, из питомника «Рапполово» (Санкт-Петербург, Россия). Развитие опухоли инициировали интраперитонеальной инъекцией 1 млн клеток АКЭ в 0,4 мл ЗФР в 0-й день эксперимента. Ежедневно, с 1-го до 10-го дня, животным также интраперитонеально вводили по 30 мкг пептидов (1,3 мг/кг в пересчёте на вес) в 0,1 мл ЗФР; контрольной группе вводили 0,1 мл ЗФР без пептидов. Экспериментальные и контрольная группы насчитывали по

13 животных. В 0-й, 6-й и 11-й день проводили контрольные взвешивания. На 11-й день 3-х мышей из каждой группы подвергали эвтаназии и лапаротомии, тщательно отбирали всю асцитную жидкость, измеряли её объём, подсчитывали в камере Горяева концентрацию клеток АКЭ в образцах. Перед эвтаназией проводили также забор крови из кончика хвоста для определения количества лейкоцитов: 10 мкл цельной крови добавляли к 190 мкл раствора 5% уксусной кислоты, подкрашенного метиленовым синим. Смесь перемешивали и наносили образец на камеру Горяева. Подсчет проводили в 100 больших квадратах. По данным наблюдений за оставшимися 10-ю животными каждой группы строили кривые выживаемости Каплана–Мейера.

Животные содержались на стандартном рационе со светотемновым циклом 12:12 ч, температурой 23 ± 2 °С и доступом к еде и воде *ad libitum* в условиях вивария. Работы проводились в соответствии с ГОСТ 33215–2014 и 33216–2014 и СанПин 2.2.1.3218–14, регламентирующими правила обращения с лабораторными животными, и положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях». Экспериментальные процедуры осуществляли согласно протоколу 1/20 от 27.02.2020, утвержденному локальным этическим комитетом ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Сравнение экспериментальных групп с контрольной по численным параметрам проводили с использованием U-критерия Манна – Уитни; при сравнении данных выживаемости использовали логарифмический ранговый тест.

3 Результаты

Было выявлено, что в условиях *in vitro* оба рассматриваемых синтетических гибридных пептида оказывают выраженное цитолитическое действие на клетки АКЭ, сравнимое с эффектом высокоактивного мембранолитического β -спилечного АМП свиньи протегрина 1. По результатам трёх независимых экспериментов ИК₅₀ CaLTX составила $2,6 \pm 0,3$ мкМ, а ИК₅₀ CaBuCr — $2,9 \pm 0,4$ мкМ, что статистически не отличается от ранее опубликованной ИК₅₀ протегрина 1, равной $2,9 \pm 0,3$ мкМ [5]. При этом прямая цитотоксическая активность данных линейных пептидов, обогащённых триптофаном в случае CaLTX или триптофаном и пролином в случае CaBuCr, более выражена, чем у обогащённого пролином линейного пептида бактенецина ChBac3.4 (ИК₅₀ $13,3 \pm 0,2$ мкМ [5]), для которого была показана противоопухолевая активность против солидной карциномы Эрлиха *in vivo* [6].

У мышей с асцитной опухолью, индуцированной введением клеток АКЭ, 10-дневный курс ежедневных интраперитонеальных инъекций как CaBuCr, так и CaLTX положительно сказывался на продолжительности жизни (рис. 1). В сравнении с контрольной группой, где средняя продолжительность

жизни животных с опухолью составила $19,8 \pm 2,5$ суток (медиана 20,5 суток), в группе, получавшей CaBuCr, данный показатель увеличился на 24,2 % и был равен $24,6 \pm 4,6$ суток (медиана 25 суток). CaLTX показал несколько меньшие результаты: продолжительность жизни мышей, получавших данный пептид, со дня индукции опухоли составляла $22,4 \pm 2,8$ суток (медиана 22,5 суток), на 13,1 % больше, чем у контрольных. Исследование животных, выведенных из эксперимента по окончании курса введения пептидов, показало, что к 11-му дню в контрольной группе объём асцитной жидкости у животных достигал $7,0 \pm 0,5$ мл, общее число клеток в асците — $2,3 \pm 0,1$ млрд, а их концентрация составляла $(3,3 \pm 0,2) \cdot 10^8$ клеток/мл (рис. 1). Введение CaLTX значительно снижало объём асцита до $5,7 \pm 0,6$ мл (на 19 ± 9 %), концентрацию клеток до $(2,3 \pm 0,4) \cdot 10^8$ клеток/мл (на 30 ± 13 %) и их общее число до $1,3 \pm 0,3$ млрд (на 43 ± 12 %). Введение CaBuCr существенно не сказывалось на объёме асцита ($6,9 \pm 1,1$ мл), но более выражено снижало концентрацию клеток [$(1,8 \pm 0,1) \cdot 10^8$ клеток/мл, на 46 ± 4 % меньше, чем в контроле], так что в конечном итоге эффект на общее число клеток был практически аналогичен действию второго пептида: в группе, получавшей CaBuCr, оно составило $1,2 \pm 0,2$ млрд клеток (на 47 ± 7 % меньше, чем в контроле). Кроме того, в крови мышей экспериментальных групп заметно повышалось количество лейкоцитов: при введении CaBuCr данный показатель составил $(7,1 \pm 0,2) \cdot 10^6$ клеток/мл, при введении CaLTX — $(8,4 \pm 0,8) \cdot 10^6$ клеток/мл, а в контрольной группе всего $(4,6 \pm 0,5) \cdot 10^6$ клеток/мл (рис. 1). В то же время ни CaBuCr, ни CaLTX не оказывали статистически значимого влияния на динамику набора веса животными (рис. 1).

4 Обсуждение

Известно, что пептид цекропинXJ при такой же схеме введения в дозе 5 мг/кг (115 мкг в пересчёте на мышь весом 23 г) в модели гетерологичного асцита, вызванного введением мышам линии BALB/C клеток рака желудка человека BGC823, способствовал снижению объёма асцита в 2 раза и повышению продолжительности жизни животных на 66 % в сравнении с контрольной группой, получавшей 5 мг/кг бычьего сывороточного альбумина [7]. N-концевой участок цекропинаXJ гомологичен использованному при конструировании гибридных пептидов N-концевому фрагменту цекропина А (1-8) за исключением отсутствия первого лизина и замены в положении 4 лейцина изолейцином. С учётом отличий дозировки и характера опухоли можно счесть эффекты новых синтетических химерных пептидов сходными с эффектом цекропинаXJ. В то же время при исследовании действия протегрина 1 в модели АКЭ, аналогичной использованной в текущем исследовании, интраперитонеальное введение пептида в дозах от 20 до 80 мкг (от 0,8 до 3,2 мг/кг) на 1-й, 3-й и 5-й день после инокуляции опухоли (в 0-й день) приводило к более чем 50 % снижению числа клеток в асците к 10-м суткам, однако никак не влияло на продолжительность жизни животных [5]. Подобную разницу в эффектах можно отчасти отнести к меньшей частоте введения протегрина,

поскольку пептидные препараты высоко подвержены протеолитической деградации в организме, хотя β -спилечные пептиды в целом более устойчивы к действию протеаз, чем линейные. Однако более редкое и непродолжительное введение протегрина влияет на общую численность клеток АКЭ более выражено, чем десятидневный курс CaBuCr или CaLTX. При этом, на фоне схожести эффекта на численность клеток АКЭ к 10–11 суткам и цитотоксической активности *in vitro* всех трёх пептидов, в случае протегрина не наблюдается увеличения продолжительности жизни животных *in vivo*. Это заставляет предположить, что важным в реализации противоопухолевых свойств пептидов является не только непосредственное цитотоксическое воздействие на клетки опухоли, но и сопутствующие реакции иммунной системы, которые также могут зависеть от частоты введения пептида. Известно, что действие цитолитических пептидов сопровождается высвобождением ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (DAMP), или аларминов, из опухолевых клеток, что приводит к активации противоопухолевого клеточного иммунитета [8]. Отражением данного механизма может быть, в частности, наблюдаемое повышение содержания лейкоцитов в крови животных, получавших пептиды. Кроме того, для некоторых пептидов, например синтетического пептида LTX-315 [8] или β -дефенсина человека hBD3 [9], показаны прямые модулирующие эффекты на дендритные клетки. В связи с этим, различия в выраженности влияния CaBuCr и CaLTX на продолжительность жизни мышей с АКЭ могут быть связаны не только с предположительно меньшей, по данным *in vitro* [3], избирательностью действия CaLTX в отношении именно опухолевых клеток, но и с индивидуальными особенностями иммуномодулирующих свойств данных пептидов.

5 Заключение

Таким образом, оба новых гибридных пептида, CaBuCr и CaLTX, проявляют противоопухолевую активность *in vivo* против модельной АКЭ у мышей: снижают численность клеток опухоли и увеличивают продолжительность жизни животных — и являются перспективными для продолжения разработки противоопухолевых комбинаций на их основе. При этом, несмотря на сходство эффектов пептидов в отношении клеток АКЭ в культуре, *in vivo* действие CaBuCr более выражено, что указывает на влияние дополнительных факторов, помимо прямой цитотоксичности.

В целом следует отметить, что увеличение срока выживаемости при повышении длительности курса и частоты введения, наблюдаемое в сравнении с предыдущими экспериментами с пептидом PG-1 в той же модели, подкрепляет идею о том, что модификации для повышения протеолитической стабильности способны усилить противоопухолевый потенциал пептидов *in vivo*. В то же время необходимо учесть и подробно изучить иммуномодулирующие возможности противоопухолевых АМП: как с целью

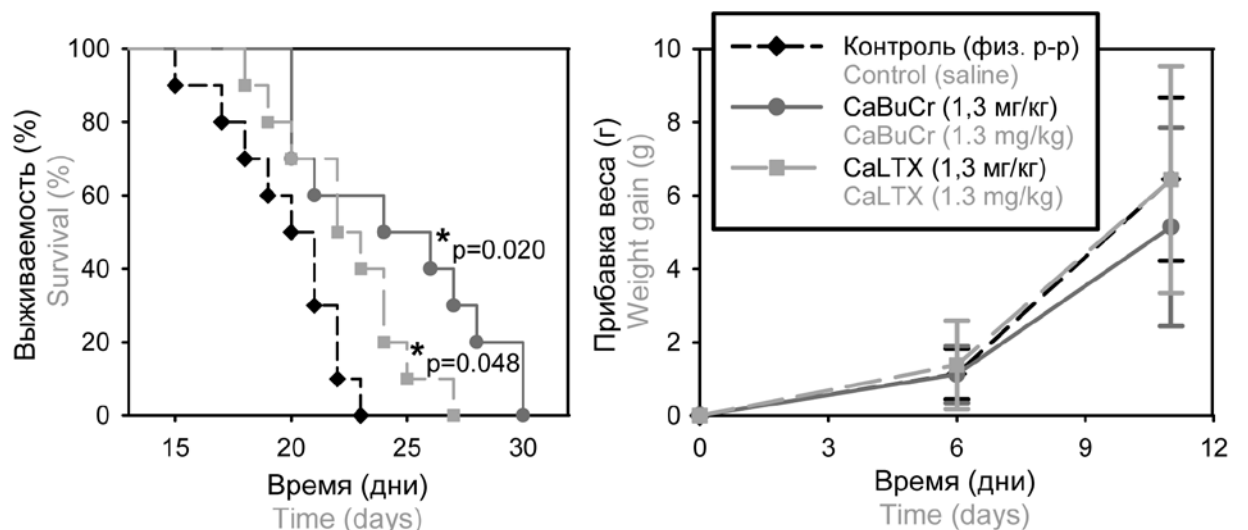
211 лучшего понимания механизма реализации их свойств, так и для
212 осуществления удачной модификации, например, при использовании D-
213 аминокислот.

214 Исследование проведено в рамках темы государственного задания
215 FGWG-2025-0024.

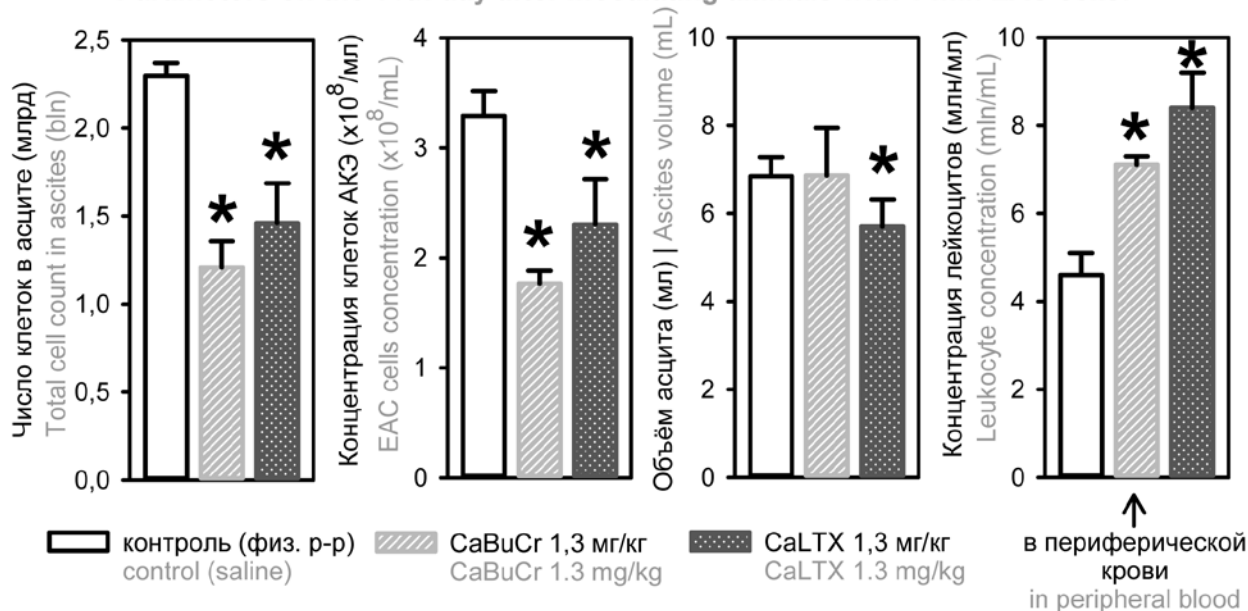
РИСУНКИ

Рисунок 1. Эффекты гибридных пептидов CaBuCr и CaLTx в модели асцитной карциномы Эрлиха мыши. * — статистически значимое отличие от контрольной группы; $p=0,05$, если не указано иное.

Figure 1. Effects of hybrid peptides CaBuCr and CaLTx in the murine Ehrlich ascites carcinoma model. * — statistically significant difference from the control group; $p=0.05$ unless otherwise specified.



Показатели к 11-му дню после инокуляции 1 млн клеток АКЭ животным:
Parameters on the 11th day after inoculating animals with 1 mln EAC cells:



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Мария Сергеевна Жаркова — к.б.н., заведующий лабораторией противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия;

адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

телефон: 8(812)234-07-64;

e-mail: zharkova.ms@yandex.ru

Maria S. Zharkova — PhD (Biology), Head of the Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia;

telephone: 8(812)234-07-64;

e-mail: zharkova.ms@yandex.ru

Блок 2. Информация об авторах

Алена Евгеньевна Рудель — младший научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия;

Alena E. Rudel — Junior Research Associate of the Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation;

Анастасия Сергеевна Дятлова — научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия;

Anastasiia S. Diatlova — Research Associate of the Laboratory of Anticancer Peptide Drugs, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПЕПТИДОВ CABUCR И CALTX *IN VIVO* В
МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА МЫШИ

ACTIVITY OF NOVEL HYBRID SYNTHETIC ANTITUMOR PEPTIDES
CABUCR AND CALTX *IN VIVO* IN THE MURINE EHRLICH ASCITES
CARCINOMA MODEL

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АКТИВНОСТЬ CABUCR И CALTX *IN VIVO*

ACTIVITY OF CABUCR & CALTX *IN VIVO*

Ключевые слова: антимикробные пептиды, противоопухолевая активность, асцит, карцинома Эрлиха, кривые выживаемости, мыши.

Keywords: antimicrobial peptides, antitumor activity, ascites, Ehrlich carcinoma, survival curves, mice.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 1.

30.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядков ый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi
1	Lin L., Chi J., Yan Y., Luo R., Feng X., Zheng Y., Xian D., Li X., Quan G., Liu D., Wu C., Lu C., Pan X. Membrane-disruptive peptides/peptidomimetics-based therapeutics: Promising systems to combat bacteria and cancer in the drug-resistant era. <i>Acta Pharm. Sin. B.</i> , 2021, Vol. 11, no 9, pp. 2609–2644.	-	doi: 10.1016/j.apsb.2021.07.014
2	Dhanyamraju P.K., Schell T.D., Amin S., Robertson G.P. Drug-tolerant persister cells in cancer therapy resistance. <i>Cancer Res.</i> , 2022., Vol. 82, no. 14, pp. 2503–2514.	-	doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3844
3	Zharkova M.S., Filatenkova T.A., Rudel A.E. Anticancer properties of hybrid cationic peptides based on tryptophan-, leucine- and proline-rich sequences. In: <i>Antimicrobial Peptides as Prototypes of Novel Antibiotics : Book of Abstracts IV of Mini-Conference with International Participation, St. Petersburg, 18–19 July 2024</i> . St. Petersburg: SPbPU, 2024, pp. 74–75. ISBN: 978-5-7422-8772-8.	-	doi: 10.18720/SPBPU/2/id24-404 EDN: ALCXLQ https://www.elibrary.ru/alcxqlq

4	Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. <i>J. Immunol. Methods</i> , 1983, Vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63.	-	doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4
5	Рудель А.Е., Филатенкова Т.А., Жаркова М.С. Активность протегрина-1 в отношении асцитной карциномы Эрлиха мыши <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> // Медицинский академический журнал. – 2024. – Т. 24, № 2. – С. 117–124.	Rudel A.E., Filatenkova T.A., Zharkova M.S. Activity of protegrin-1 against mouse Ehrlich ascites carcinoma <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . <i>Medical academic journal</i> , 2024, Vol. 24, no. 2, pp. 117–124. (In Russ.)	doi: 10.17816/MAJ631421 EDN: LFTUZD https://www.elibrary.ru/lftuzd
6	Kopeikin P.M., Zharkova M.S., Kolobov A.A., Smirnova M.P., Sukhareva M.S., Umnyakova E.S., Kokryakov V.N., Orlov D.S., Milman B.L., Balandin S.V., Panteleev P.V., Ovchinnikova T.V., Komlev A.S., Tossi A., Shamova O.V. Caprine Bactenecins as Promising Tools for Developing New Antimicrobial	-	doi: 10.3389/fcimb.2020.552905

	and Antitumor Drugs. <i>Front. Cell. Infect. Microbiol.</i> , 2020, Vol. 10, 552905.		
7	Xia L.J., Wu Y.L., Ma J., Zhang F.C. Therapeutic effects of antimicrobial peptide on malignant ascites in a mouse model. <i>Mol. Med. Rep.</i> , 2018, Vol. 17, no. 5, pp. 6245–6252.	-	doi: 10.3892/mmr.2018.8691
8	Li X.Q., Yamazaki T., He T., Alam M.M., Liu J., Trivett A.L., Sveinbjørnsson B., Rekdal Ø., Galluzzi L., Oppenheim J.J., Yang D. LTX-315 triggers anticancer immunity by inducing MyD88-dependent maturation of dendritic cells. <i>Front. Immunol.</i> , 2024, Vol. 15, 1332922.	-	doi: 10.3389/fimmu.2024.1332922
9	Ferris L.K., Mburu Y.K., Mathers A.R., Fluharty E.R., Larregina A.T., Ferris R.L., Falo L.D., Jr. Human beta-defensin 3 induces maturation of human Langerhans cell-like dendritic cells: An antimicrobial peptide that functions as an endogenous adjuvant. <i>J. Investig. Dermatol.</i> , 2013, Vol. 133, no. 2, pp. 460–468.	-	doi: 10.1038/jid.2012.319