

УДК 632.938

Белки и пептиды нейтрофилов в регуляции системы комплемента

Берлов М.Н.^{1,2}, Умнякова Е.С.¹, Кокряков В.Н.^{1,2}¹ — ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12² — Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 9

В обзоре рассмотрено участие нейтрофилов и секретируемых ими белково-пептидных факторов в функционировании системы комплемента. Анализируются данные о влиянии эластазы, катепсина G, миелопероксидазы, лактоферрина на комплемент. Особый акцент сделан на взаимодействии с комплементом антимикробных пептидов дефензинов.

Ключевые слова: нейтрофилы, комплемент, дефензины.

Для цитирования: Берлов М.Н., Умнякова Е.С., Кокряков В.Н. Белки и пептиды нейтрофилов в регуляции системы комплемента. Патогенез. 2017; 15(1): 19—23.

Для корреспонденции: Берлов Михаил Николаевич, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории общей патологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург), berlov@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.10.2016

Neutrophil proteins and peptides in regulation of complement

Berlov M.N.^{1,2}, Umnyakova E.S.¹, Kokryakov V.N.^{1,2}¹ — Institute of Experimental Medicine, 12 ak. Pavlova str., Saint Petersburg, 197376² — Saint Petersburg State University, 9 Universitetskaya nab., Saint Petersburg, 199034

Involvement of neutrophils and their released proteins and peptides in complement functioning is reviewed. The data are presented describing effects of elastase, cathepsin G, lactoferrin, myeloperoxidase on complement. Interaction of complement with antimicrobial peptides defensins is especially emphasized.

Keywords: neutrophils, complement, defensins.

For citation: Berlov M.N., Umnyakova E.S., Kokryakov V.N. Neutrophil proteins and peptides in regulation of complement. Patogenez. 2017; 15(1): 19—23 (In Russian).

For correspondence: Berlov Mikhail Nikolaevich, PhD, senior researcher at the Laboratory of General Pathology FGBNU «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia, e-mail: berlov@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received 14.10.2016

Система комплемента представляет собой сеть, состоящую более чем из тридцати индивидуальных сывороточных и ассоциированных с мембраной белков, формирующих и регулирующих каскад превращений, которые осуществляются за счет ограниченного протеолиза эндогенными сериновыми протеиназами и белок-белковых взаимодействий. Основными последствиями активации комплемента являются опсонизация патогена, облегчающая его последующий фагоцитоз, привлечение моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и других клеток за счет генерации анафилатоксинов (C3a, C5a), а также прямой лизис грамотрицательных бактерий вследствие формирования на их клеточной поверхности мембраноатакующего комплекса (МАК) [1—3]. Роль комплемента не ограничивается участием в иммунном ответе, он также участвует в удалении апоптотических телец, клеточного дебриса, иммунных комплексов, участвует в регуляции гемостаза [4—6].

Недостаточная, чрезмерная или слабо контролируемая активация комплемента играет существенную роль в патогенезе целого ряда заболеваний [7—10]. Непосред-

ственно связаны с избыточной или нерегулируемой активацией комплемента такие патологии, как возрастная макулодистрофия, некоторые патологии почек, такие, как атипичный гемолитико-уремический синдром и мембранопролиферативный гломерулонефрит II типа, пароксизмальная ночная гемоглобинурия (болезнь Маркиафавы—Микели), болезнь холодовых агглютининов, внутрисосудистая гемолитическая анемия. Еще одно заболевание, обычно включаемое в группу комплемент-зависимых болезней, ассоциированное с дефицитом сывороточного ингибитора C1inh, — это наследственная ангиоэдема. Однако данная патология, по всей видимости, связана не столько с нарушениями работы комплемента, сколько с дисрегуляцией калликреин-кининовой системы [11]. Двойную роль классический путь комплемента играет в развитии аутоиммунных заболеваний, таких, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит. Накопление или неполное удаление клеточного дебриса в условиях дефицита компонентов комплемента или его недостаточной активации может способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, однако поздние этапы их

развития сопровождаются гиперактивацией комплемента. Аналогичная ситуация имеет место в случае нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. В случае опухолевых заболеваний комплемент также может проявлять как сдерживающее, так и стимулирующее действие: опухолевые клетки могут быть мишенью МАК, в то же время активация комплемента и, в частности, образование анафилатоксинов создает микроокружение, благоприятствующее росту многих опухолей [9, 10, 12]. В настоящее время одной из серьезных проблем медицины является практически полное отсутствие терапевтических средств, регулирующих уровень активации комплемента. Источником новых медицинских препаратов для направленной коррекции активности комплемента могут быть природные регуляторы. В качестве относительно мало изученных регуляторов комплемента можно рассматривать белково-пептидные факторы, продуцируемые нейтрофилами.

Нейтрофилы (нейтрофильные гранулоциты, полиморфноядерные лейкоциты) — ключевые клетки, обеспечивающие фагоцитоз и инактивацию патогенных микробов в организме млекопитающих [1]. Традиционно в иммунологии взаимодействие нейтрофилов с системой комплемента рассматривают в контексте участия продуктов комплемента, действующих как хемоаттрактанты и опсонины, в привлечении нейтрофилов в очаг воспаления и стимуляции фагоцитоза. В частности, производное комплемента C5a рассматривается в качестве главного хемоаттрактанта нейтрофилов [13, 14], действующего как лиганд рецептора C5aR (CD88), в то же время C3a в мобилизации этих клеток не играет существенной роли [14, 15]. Нейтрофилы экспрессируют рецепторы CR1 (CD35 и CD), CR3 (CD11b/CD18, Mac-1) и CR4 (CD11c/CD18), которые распознают компоненты комплемента C3b, iC3b, C3d, C3dg, C4b на поверхности опсонизированной клетки, обуславливая ее поглощение в ходе фагоцитарного процесса [15—17]. Нейтрофилы также обладают двумя рецепторами к C1q, один из которых распознает его глобулярный домен (gC1qR), а другой — коллагеновый домен (сC1qR). gC1qR (или p33) опосредует хемотаксис нейтрофилов в ответ на C1q [18, 19]. сC1qR представляет собой комплекс кальретикулина и белка CD59, заякоренного в мембране через гликозилфосфатидилинозитол, и стимулирует фагоцитоз [20, 21].

Вместе с тем, нейтрофилы не только активируются комплементом, но и сами, в свою очередь, влияют на его активацию, секретируя биологически активные белки и пептиды в ходе дегрануляции. Первые научные данные о возможном взаимодействии продуктов фагоцитоза с системой комплемента были получены еще в конце XIX века в лаборатории И.И. Мечникова [23]. Мечников обратил внимание на то, что так называемое «пфейферовское явление» (инактивация холерного вибриона системой комплемента) эффективно протекает у морских свинок только в условиях лейкоцитоза. При этом существенным фактором являлась дегрануляция клеток («фаголиз» в терминологии Мечникова). Эти данные привели Мечникова к ошибочному отождествлению цитазов лейкоцитов и комплемента (алексина). Под цитазом (автор использовал этот термин в мужском роде) Мечников понимал совокупность внутриклеточных бактерицидных веществ белковой природы, обеспечивающих инактивацию фагоцитированного микроба [23]. Согласно современным дан-

ными, ряд белков комплемента действительно имеют лейкоцитарное происхождение. В частности, нейтрофилы являются одним из основных источников белка пропердина, стабилизирующего C3-конвертазу альтернативного пути [24], кроме того, нейтрофилы способны продуцировать C3, C6 и C7, а также, по некоторым данным, C1q, C4 и C9 [25—27]. Очевидно, что секреция компонентов комплемента лейкоцитами отчасти объясняет наблюдения Мечникова, однако, как будет показано ниже, не исключено действие и по другим механизмам. Как бы то ни было, во внутрифагосомной инактивации микробов участвуют не компоненты комплемента, а другие молекулярные факторы, в первую очередь, катионные антимикробные белки и пептиды гранул нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, такие как миелопероксидаза (МПО), лактоферрин, эластаза, катепсин G, лизоцим, дефенсины, кателицидины и др. [28]. Именно эти компоненты гранулярного аппарата фагоцитов соответствуют первоначальному определению цитазов [29].

Результаты экспериментов Мечникова нашли подтверждение в 1976 году в исследованиях лаборатории Г. Гевюрца [30], в которых было показано, что экстракт кислоторастворимых белков и пептидов из гранулярной фракции псевдоэозинофилов кролика (клеток, структурно и функционально гомологичных нейтрофилам человека) усиливает интенсивность лизиса клеток-мишеней в результате действия МАК. По заключению авторов, механизм состоял в нейтрализации неспецифических ингибиторов сборки МАК [30], которые, по всей видимости, представляли собой сывороточные липопротеины или протеогликаны [31, 32]. В этой связи можно отметить, что для одного из антимикробных белков нейтрофилов, а именно МПО была показана способность взаимодействовать с липопротеинами различной плотности [33, 34], поэтому не исключено, что именно этот белок опосредовал наблюдаемый эффект.

Но если в описанном примере участие определенных компонентов гранулярного аппарата нейтрофилов в активации комплемента не было выявлено прямо, то в ряде других работ описано участие индивидуальных белков во взаимодействии с комплементом. Показано, что эластаза и катепсин G, являющиеся сериновыми протеиназами, способны активировать систему комплемента путем непосредственного расщепления C3 и C5 [35—38], а только эластаза — и путем расщепления C4 [37]. Ряд авторов даже помимо трех общепризнанных путей активации комплемента (классический, альтернативный, лектиновый) выделяют также путь внешних протеаз (extrinsic protease pathway), рассматривая в качестве инициатора этого пути нейтрофильную эластазу, наряду с тромбином и калликреином [2, 39]. В то же время, по другим данным, протеолитическое действие эластазы на C3 приводит к обратному результату — инактивации этого белка [40], также может ингибировать комплемент за счет деградации связанного с клеткой мишенью iC3b [41—43]. Для МПО было показано взаимодействие с тремя различными белками комплемента. Образование комплекса МПО с C3b и продуктами его деградации не влияет на активацию комплемента, но позволяет, по гипотезе авторов, концентрировать МПО на поверхности патогенной клетки, создавая предпосылки для ее инактивации за счет токсических производных (таких, как гипохлорит), генерируемых МПО в присутствии пероксида водорода [44]. Комплекс МПО с пропердином непосредственно активирует комплемент по альтернативному пути

[45]. Образование комплекса МПО с C1q может приводить к различным результатам: с одной стороны, МПО усиливает интенсивность комплемент-опосредованного гемолиза по неферментативному механизму, с другой — катализирует образование гипохлорита, инактивирующего C1q [46]. Однако тот же гипохлорит непосредственно или через образование хлораминов может модифицировать C5, стимулируя сборку МАК без активации комплемента [47]. Противоречивые сведения имеются и о влиянии на активность комплемента лактоферрина. Так, лактоферрин усиливает независимое от антител связывание C1q с поверхностью клеток *Streptococcus agalactiae* [48]. В то же время, взаимодействия с C2, лактоферрин ингибирует комплемент [49]. По неизученному механизму может ингибировать комплемент лизоцим [50].

Наибольший интерес представляет регуляторное действие антимикробных пептидов (АМП) нейтрофилов (дефенсинов, кателицидинов), поскольку эти молекулы в силу их относительно небольшого размера являются наиболее перспективными кандидатами для разработки на их основе препаратов для направленной регуляции комплемента.

Было показано, что дефенсины кролика проявляют синергизм с комплементом в инактивации возбудителя сифилиса *Treponema pallidum* [51]. В отношении возможных механизмов описываемого эффекта авторы предложили несколько гипотетических объяснений, заключающихся, в частности, как в активирующем действии дефенсинов на комплемент, так и в облегчении доступа дефенсинов к цитоплазматической мембране бактерий вследствие формирования МАК. Следует отметить, что дефенсины кролика и человека хотя и принадлежат к одному семейству АМП и проявляют гомологию по первичной структуре, тем не менее, заметно различаются по физико-химическим свойствам и функциональной активности [28].

В ряде последующих исследований было оценено взаимодействие дефенсинов и других АМП с белками комплемента. Начало этим работам было положено А. Панютинем и соавторами, которые изучали взаимодействие ряда АМП с комплексом белков, составляющих компонент комплемента C1 [52]. Было показано взаимодействие с C1 трех пептидов: α -дефенсина человека HNP-1, кателицидина свиньи протегрина-1, а также пептида из гемоцитов мечехвоста *Tachypleus tridentatus* тахиплезина-1. По данным цитируемой работы, среди белков комплекса C1 в связывании пептидов участвуют протеиназы C1r и C1s, а также ингибиторный белок C1inh, в то время как белок C1q непосредственно с пептидами не взаимодействует. Однако в дальнейшем в работах других авторов было выявлено взаимодействие упомянутых пептидов именно с C1q. Способность к формированию комплекса с C1q характерна как для α -дефенсинов [53–56], так и для β -дефенсинов (продуцируемых эпителиальными клетками) человека [56, 57]. Имеет место и взаимодействие α -дефенсинов с инициаторной молекулой лектинового пути активации комплемента — маннан-связывающим лектином [55]. Прямое взаимодействие с C1q было показано и для тахиплезина, за счет чего пептид способен стимулировать активацию комплемента на поверхности клеток карциномы простаты человека линии TSU [58]. Мы впервые показали формирование комплексов C1q с протегрином, а также с пептидом ареницином-1 [56, 59]. Пептиды, названные ареницинами,

были выделены из целомоцитов кольчатого червя пескожила *Arenicola marina* [60], они обладают гомологией с тахиплезинами и могут вместе с ними рассматриваться как представители единого семейства АМП [61]. Из исследованных нами АМП не взаимодействовал с C1q кателицин человека LL-37. Следует отметить, что все экспериментальные данные о взаимодействии АМП с C1q относятся к пептидам, для которых характерно доминирование в молекуле β -структуры, стабилизированной дисульфидными связями (α - и β -дефенсины, протегрин, тахиплезин, ареницин). Возможно, подобные структурные особенности благоприятствуют формированию комплексов пептидов с C1q. Несмотря на то, что протегрин относится к семейству кателицидинов, он проявляет черты структурного сходства с дефенсинами [62], а не с α -спиральным LL-37. Это не должно вызывать удивления, поскольку представители кателицидинов имеют гомологию лишь на стадии молекулы-предшественницы в области, удаляемой в ходе посттрансляционного процессинга, в то время как зрелые АМП, напротив, характеризуются высокой вариабельностью [63].

Данные о характере влияния дефенсинов и других β -структурных АМП на активацию комплемента противоречивы и зависят условий эксперимента. В работе, показавшей активирующее действие дефенсинов человека на комплемент, в экспериментальной системе отсутствовал дополнительный активатор комплемента, и, по мнению авторов, сами дефенсины, взаимодействуя с C1q, запускали каскад активации [53]. В работах, показавших ингибирующее действие дефенсинов, активатором и мишенью действия комплемента были либо сенсibilизированные антителами эритроциты, либо сорбированные на полистироловой поверхности иммуноглобулины M. По данным авторов, взаимодействие дефенсинов с C1q проходило с участием его коллагеноподобного домена [54, 55, 57]. В наших работах мы изучали активацию комплемента в гемолитическом и бактериолитическом тестах [56, 64, 65]. Мы показали, что дефенсины ингибируют комплемент-зависимый гемолиз, а характер их влияния на бактериолиз может быть различным в зависимости от условий эксперимента (ионная сила, концентрация пептида). Аналогичные результаты мы получили и для ареницина.

Вероятно, сродство катионных пептидов к поверхности бактериальных клеток позволяет им привлекать C1q к этим клеткам, что при некоторых условиях имеет следствием активацию комплемента. Можно предположить, что АМП в некоторой степени повышают избирательность действия комплемента, способствуя при определенных условиях его активации по отношению к бактериальным клеткам и ингибированию по отношению к собственным клеткам организма.

Анализ рассмотренных данных показывает сложный характер влияния белково-пептидных факторов, продуцируемых нейтрофилами, на активность комплемента. Некоторые из них могут проявлять разнонаправленное действие на комплемент на различных стадиях его активации, а также в зависимости от условий среды. Общая направленность действия может в значительной степени определяться локальными концентрациями индивидуальных нейтрофильных белков и пептидов. Вероятно, все это создает условия для осуществления тонкой настройки уровня активации комплемента с участием факторов нейтрофилов.

Список литературы

1. Kokryakov V.N. *Essays on innate immunity*. Spb: Nauka; 2006. (in Russian)
2. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunol.* 2010; 11: 785-97.
3. Merle N.S., Church S.E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement System Part I — Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front. Immunol.* 2015; 6: 262.
4. Flierman R., Daha M.R. The clearance of apoptotic cells by complement. *Immunobiology.* 2007; 212: 363-70.
5. Trouw L., Blom A., Gasque P. Role of complement and complement regulators in the removal of apoptotic cells. *Mol. Immunol.* 2008; 45: 1199-207.
6. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina, L.T. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front. Immunol.* 2015; 6: 257.
7. Ricklin D., Lambris J.D. Complement-targeted therapeutics. *Nat. Biotechnol.* 2007; 25: 1265-75.
8. de Cordoba S.R., Tortajada A., Harris C.L., Morgan B.P. Complement dysregulation and disease: from genes and proteins to diagnostics and drugs. *Immunobiology.* 2012; 217: 1034-46.
9. Ricklin D., Lambris, J.D. Complement in immune and inflammatory disorders: therapeutic interventions. *J. Immunol.* 2013; 190: 3839-47.
10. Zipfel P.F. Complement and immune defense: from innate immunity to human diseases. *Immunol. Lett.* 2009; 126:1-7.
11. Carugati A., Pappalardo E., Zingale L.C., Cicardi M. C1-inhibitor deficiency and angioedema. *Mol. Immunol.* 2001; 38: 161-73.
12. Mamidi S., Hone S., Kirschfink M. The complement system in cancer: Ambivalence between tumour destruction and promotion. *Immunobiology.* 2017; 222: 45-54.
13. Ward P.A., Newman L.J. Neutrophil chemotactic factor from human C5. *J. Immunol.* 1969; 102: 93-99.
14. Ehrenguber M.U., Geiser T., Deranleau D.A. Activation of human neutrophils by C3a and C5a. Comparison of the effects on shape changes, chemotaxis, secretion, and respiratory burst. *FEBS Lett.* 1994; 346: 181-4.
15. Daffern P.J., Pfeifer P.H., Ember J.A., Hugli. T.E. C3a is a chemotaxin for human eosinophils but not for neutrophils: I. C3a stimulation is secondary to eosinophil activation. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 2119-27.
16. Ross G.D., Lambris J.D. Identification of a C3bi-specific membrane complement receptor that is expressed on lymphocytes, monocytes, neutrophils, and erythrocytes. *J. Exp. Med.* 1982; 155: 96-110.
17. Wright S.D., Rao P.E., van Voorhis W.C. Identification of the C3bi receptor of human monocytes and macrophages by using monoclonal antibodies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983; 80: 5699-703.
18. Vik D.P., Fearon D.T. Cellular distribution of complement receptor type 4 (CR4): expression on human platelets. *J. Immunol.* 1987; 138: 254-8.
19. Ghebrehiwet B., Lim B.-L., Peerschke E.I.B., Willis A.C., Reid K.B.M. Isolation, cDNA cloning, and overexpression of a 33-kDa cell surface glycoprotein that binds to the globular «heads» of C1q. *J. Exp. Med.* 1994; 179: 1809-21.
20. Leigh L.E., Ghebrehiwet B., Perera T.P., Bird I.N., Strong P., Kishore U. et al. C1q-mediated chemotaxis by human neutrophils: involvement of gC1qR and G-protein signalling mechanisms. *Biochem. J.* 1998; 330 (Pt 1): 247-54.
21. Ghiran L., Klickstein L.B., Nicholson-Weller A. Calreticulin is at the surface of circulating neutrophils and uses CD59 as an adaptor molecule. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 21024-31.
22. Otabor L., Tyagi S., Beurskens F.J., Ghiran L., Schwab P., Nicholson-Weller A. et al. A role for lipid rafts in C1q-triggered O₂⁻ generation by human neutrophils. *Mol. Immunol.* 2004; 41: 185-90.
23. Mechnikov I.I. *Immunity in infectious diseases*. Spb. izdanie K.L. Rikera; 1903. (in Russian)
24. Wirthmueller U., Dewald B., Thelen M., Schafer M.K., Stover C., Whaley K. et al. Properdin, a positive regulator of complement activation, is released from secondary granules of stimulated peripheral blood neutrophils. *J. Immunol.* 1997; 158: 4444-51.
25. Botto M., Lissandrini D., Sorio C., Walport M.J. Biosynthesis and secretion of complement component (C3) by activated human polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunol.* 1992; 149: 1348-55.
26. Hogasen A.K., Wurznner R., Abrahamsen T.G., Dierich M.P. Human polymorphonuclear leukocytes store large amounts of terminal complement components C7 and C6, which may be released on stimulation. *J. Immunol.* 1995; 154: 4734-40.
27. Nguyen H.X., Galvan M.D., Anderson A.J. Characterization of early and terminal complement proteins associated with polymorphonuclear leukocytes in vitro and in vivo after spinal cord injury. *J. Neuroinflammation.* 2008; 5: 26.
28. Kokryakov V.N. *Biology of animal antibiotics*. Spb: Nauka; 1999. (in Russian)
29. Kokryakov V.N., Berlov M.N. The concept of the Mechnikov «tsitazah» in the light of modern biomedical research. *Klinicheskaya patofiziologiya.* 2016; 22: 97-103. (in Russian)
30. Baker P.J., Lint T.F., Siegel J., Kies M.W., Gewurz H. Potentiation of C567-initiated lysis by leukocyte cationic proteins, myelin basic proteins, and lysine-rich histones. *Immunology.* 1976; 30: 467-73.
31. Baker P.J., Lint T.F., McLeod B.C., Behrends C.L., Gewurz H. Studies on the inhibition of C56-induced lysis (reactive lysis) VI. Modulation of C56-induced lysis by polyanions and polycations. *J. Immunol.* 1975; 114: 554-8.
32. Lint T.E., Behrends C.L., Gewurz H. Serum lipoproteins and C567-INH activity. *J. Immunol.* 1977; 119: 883-8.
33. Carr A.C., Myzak M.C., Stocker R., McCall M.R., Frei B. Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. *FEBS Lett.* 2000; 487: 176-80.
34. Sokolov A.V., Ageeva K.V., Cherkalina O.S., Pulina M.O., Zakharova E.T., Prozorovskii V.N. et al. Identification and properties of complexes formed by myeloperoxidase with lipoproteins and ceruloplasmin. *Chemistry and Physics of Lipids.* 2010; 163: 347-55.
35. Johnson U., Ohlsson K., Olsson I. Effects of granulocyte neutral proteases on complement components. *Scand. J. Immunol.* 1976; 5: 421-6.
36. Orr F.W., Varani J., Kreutzer D.L., Senior R.M., Ward P.A. Digestion of the fifth component of complement by leukocyte enzymes. Sequential generation of chemotactic activities for leukocytes and for tumor cells. *Am. J. Pathol.* 1979; 94: 75-83.
37. Kirschfink M., Borsos T. Binding and activation of C4 and C3 on the red cell surface by non-complement enzymes. *Mol. Immunol.* 1988; 25: 505-12.
38. Maison C.M., Villiers C.L., Colomb M.G. Proteolysis of C3 on U937 cell plasma membranes. Purification of cathepsin G. *J. Immunol.* 1991; 147: 921-6.
39. Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S., Rittirsch D., Neff T.A., McGuire S.R. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat. Med.* 2006; 12: 682-7.
40. Suter S., Nydegger U.E., Roux L., Waldvogel F.A. Cleavage of C3 by neutral proteases from granulocytes in pleural empyema. *J. Infect. Dis.* 1981; 144: 499-508.
41. Carlo J.R., Spitznagel J.K., Studer E.J., Conrad D.H., Ruddy S. Cleavage of membrane bound C3bi, an intermediate of the third component of complement, to C3c and C3d-like fragments by crude leucocyte lysosomal lysates and purified leucocyte elastase. *Immunology.* 1981; 44: 381-91.
42. Gaither T.A., Hammer C.H., Gadek J.E., Katusha K., Santella M., Frank M.M. Cleavage of membrane-bound C3b and C3bi by viable human neutrophils (PMN). *Mol. Immunol.* 1983; 20: 623-35.
43. Tosi M.F., Zakem H., Berger M. Neutrophil elastase cleaves C3bi on opsonized *Pseudomonas* as well as CR1 on neutrophils to create a functionally important opsonin receptor mismatch. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 300-8.
44. Segelmark M., Persson B., Hellmark T., Wieslander J. Binding and inhibition of myeloperoxidase (MPO): a major function of ceruloplasmin? *Clin. Exp. Immunol.* 1997; 108: 167-74.
45. O'Flynn J., Dixon K.O., Faber Krol M.C., Daha M.R., van Kooten C. Myeloperoxidase directs properdin-mediated complement activation. *J. Innate Immun.* 2014; 6: 417-25.
46. Zabucchi G., Menegazzi R., Roncelli L., Bertoncin P., Tedesco F., Patriarca P. Protective and inactivating effects of neutrophil myeloperoxidase on C1q activity. *Inflammation.* 1990; 14: 41-53.
47. Vogt W. Complement activation by myeloperoxidase products released from stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Immunobiology.* 1996; 195: 334-46.
48. Rainard P. Activation of the classical pathway of complement by binding of bovine lactoferrin to unencapsulated *Streptococcus agalactiae*. *Immunology.* 1993; 79: 648-52.
49. Kijlstra A., Jeurissen S.H. Modulation of classical C3 convertase of complement by tear lactoferrin. *Immunology.* 1982; 47: 263-70.
50. Ogundele M.O. A novel anti-inflammatory activity of lysozyme: modulation of serum complement activation. *Mediators Inflamm.* 1998; 7: 363-5.

51. Borenstein L.A., Selsted M.E., Lehrer R.I., Miller J.N. Antimicrobial activity of rabbit leukocyte defensins against *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect. Immun.* 1991; 59: 1359-67.
52. Panyutich A.V., Szold O., Poon P.H., Tseng Y., Ganz T. Identification of defensin binding to C1 complement. *FEBS Lett.* 1994; 356: 169-73.
53. Prohaszka Z., Nemet K., Csermely P., Hudecz F., Mezo G., Fust G. Defensins purified from human granulocytes bind C1q and activate the classical complement pathway like transmembrane glycoprotein gp41 of HIV-1. *Mol. Immunol.* 1997; 34: 809-16.
54. van den Berg H.R., Faber-Krol M.C., Wetering S., Hiemstra P.S., Daha M.R. Inhibition of activation of the classical pathway of complement by human neutrophil defensins. *Blood.* 1998; 92: 3898-903.
55. Groeneveld T.W.L., Ramwadhoebe T.H., Trouw L.A., van den Ham D.L., van der Borden V., Drijfhout J.W. et al. Human neutrophil peptide-1 inhibits both the classical and the lectin pathway of complement activation. *Mol. Immunol.* 2007; 44: 3608-14.
56. Umnyakova E.S., Berlov M.N., Kokryakov V.N. Defensins as the regulators of the complement system. *Rossiyskii immunologicheskii zhurnal.* 2014; 8 (17): 414-417. (in Russian)
57. Bhat S., Song Y.-H., Lawyer C., Milner S.M. Modulation of the complement system by human β -defensin 2. *J. Burns Wounds.* 2007; 5: 75-83.
58. Chen J., Xu X.M., Underhill C.B., Yang S., Wang L., Chen Y. et al. Tachyplesin activates the classic complement pathway to kill tumor cells. *Cancer Res.* 2005; 65: 4614-22.
59. Berlov M.N., Umnyakova E.S., Leonova T.S., Milman B.L., Krasnodembskaya A.D., Ovchinnikova T.V. i dr. Arenitsina-1 interaction with the protein C1q. *Bioorganicheskaya himiya.* 2015; 41: 664-8. (in Russian)
60. Ovchinnikova T.V., Aleshina G.M., Balandin S.V., Krasnodembskaya A.D., Markelov M.L., Frolova E.I. et al. Purification and primary structure of two isoforms of arenicin, a novel antimicrobial peptide from marine polychaeta *Arenicola marina*. *FEBS Lett.* 2004; 577: 209-4.
61. Berlov M.N., Maltseva A.L. Immunity of the lugworm *Arenicola marina*: cells and molecules. *Inv. Surv. J.* 2016; 13: 247-56.
62. Kokryakov V.N., Harwig S.S.L., Panyutich E.A., Shevchenko A.A., Aleshina G.M., Shamova O.V. et al. Protegrins: leukocyte antimicrobial peptides that combine features of corticostatic defensins and tachyplesins. *FEBS Lett.* 1993; 327: 231-6.
63. Zanetti M., Gennaro R., Romeo D. Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett.* 1995; 374: 1-5.
64. Berlov M.N., Umnyakova E.S., Leonova T.S., Pashinskaya L.D., Kokryakov V.N. The action of antimicrobial peptides on the activation of the complement system. *Rossiyskii immunologicheskii zhurnal.* 2016; 10 (19): 75-7. (in Russian)
65. Umnyakova E.S., Leonova T.S., Berlov M.N., Kokryakov V.N. Interaction of antimicrobial peptides with complement protein C1q. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal.* 2016; 16: 241-2. (in Russian)

Сведения об авторах

Берлов Михаил Николаевич, канд. биол. наук., ст. науч. сотр. лаборатории общей патологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург), e-mail: berlov@yandex.ru

Умнякова Екатерина Сергеевна, науч. сотр. лаборатории общей патологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург), e-mail: umka-biolog@mail.ru

Кокряков Владимир Николаевич, доктор биол. наук, профессор, зав. лабораторией общей патологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург), e-mail: kokryak@yandex.ru