

УДК 616-092.19

Антимикробные пептиды млекопитающих: биологические функции отличные от антибиотических (обзор)

Алешина Г.М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Антимикробные пептиды животных являются одними из ключевых молекулярных факторов врожденного иммунитета, ответственными за умерщвление потенциально опасных микроорганизмов. В настоящее время охарактеризовано несколько сотен полипептидов и белков с антимикробными свойствами, выделенных из тканей различных видов позвоночных и беспозвоночных животных. Некоторые из этих пептидов локализованы в гранулах фагоцитарных клеток, другие являются гуморальными факторами, и выявляются в различных биологических жидкостях организма. Основной их функцией считается антибиотическое действие, на что указывает и их локализация в гранулах фагоцитов и в слизистых оболочках. Всё чаще они рассматриваются как потенциальные матрицы для создания на их основе антибиотических препаратов нового поколения для медицины и ветеринарии. В то же время появляется всё больше фактов, что их функции не ограничиваются только антимикробным действием. В настоящем обзоре изложены данные о дополнительных свойствах представителей самых распространенных семейств антимикробных пептидов млекопитающих – дефензинов и кателицидинов. Показано, что они могут выступать как хемоаттрактанты и дегрануляторы тучных клеток, оказывают влияние на продукцию хемокинов и цитокинов, проявляют кортикостатическое действие.

Ключевые слова: антимикробные пептиды; дефензины; кателицидины; врожденный иммунитет; воспаление; кортикостатическое действие.

Для цитирования: Алешина Г.М. Антимикробные пептиды млекопитающих: биологические функции отличные от антибиотических (обзор). Патогенез. 2021; 19(2): 4-11.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.4-11

Для корреспонденции: Алешина Галина Матвеевна, e-mail: aleshina.gm@iems.spb.ru

Финансирование. Работа не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 26.03.2021

Antimicrobial peptides of mammals: biological functions different from antibiotic (review)

Aleshina G.M.

Institute of Experimental Medicine,
Academika Pavlova St. 12, St. Petersburg 197376, Russian Federation

Antimicrobial peptides of animals are a key molecular factor of innate immunity responsible for elimination of potentially dangerous microorganisms. At present, several hundred polypeptides and proteins with antimicrobial properties have been isolated from tissues of various vertebrate and invertebrate species and characterized. Some of these peptides are localized in granules of phagocytic cells while others are humoral factors detected in various biological fluids. Their main function is considered to be the antibiotic activity as indicated by their localization in the granules of phagocytes and in epithelial cells. Often, they are considered as potential matrices for new generation antibiotic drugs for medicine and veterinary. At the same time, multiple facts have suggested that their functions are not limited to the antimicrobial activity. This review presents data on additional properties of representatives of the most common families of mammalian antimicrobial peptides, defensins and cathelicidins. It has been shown that they can act as chemoattractants and degranulators of mast cells, influence the production of chemokines and cytokines, and exert a corticostatic effect.

Keywords: antimicrobial peptides; defensins; cathelicidins; innate immunity; inflammation; corticostatic effect.

For citation: Aleshina G.M. [Antimicrobial peptides of mammals: biological functions different from antibiotic (review)]. Pathogenesis [Pathogenesis]. 2021; 19(2): 4-11 (in Russian).

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.02.4-11

For correspondence: Aleshina Galina Matveevna, e-mail: aleshina.gm@iems.spb.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received: 26.03.2021

Введение

Большинство антимикробных пептидов (АМП) млекопитающих принадлежат к семействам дефенсинов и кателицидинов. Первоначально название дефенсины получили пептиды из нейтрофилов человека, а по мере открытия всё новых АМП под этим названием объединили пептиды из разных источников, для которых характерно:

- высокое содержание остатков основных аминокислот (аргинин, лизин, гистидин), обуславливающих положительный заряд этих молекул,

- наличие шести остатков цистеина, формирующих три внутримолекулярных дисульфидных мостика, важных в поддержании функционально значимой вторично-третичной структуры пептидов, которая характеризуется разобщением в пространстве положительно заряженных и гидрофобных боковых групп аминокислотных остатков, что придает рассматриваемым молекулам амфипатический характер.

В зависимости от порядка образования дисульфидных мостиков дефенсины разделяются на α -, β -дефенсины и θ -дефенсины [1].

θ -Дефенсины занимают особое место, отличительной особенностью их первичной структуры является отсутствие у них N- и C-концевых аминокислотных остатков, которые задействованы в образовании двух пептидных связей между двумя молекулами-предшественницами, транслируемыми с разных мРНК, по типу «голова-хвост» с образованием одной макроциклической пептидной молекулы [1].

Наряду с дефенсинами широко распространены антимикробные пептиды семейства кателицидинов. Пептиды этой группы синтезируются в виде молекул-предшественниц, в состав которых входят сигнальный пептид, определяющий конечную лизосомную локализацию антимикробного пептида. Про-часть является молекулой, гомологичной ингибитору катепсина L из лейкоцитов свиньи – кателину (происхождение термина: cathelin – **c**athepsin **L** inhibitor). C-концевая часть молекулы отщепляется в ходе ограниченного протеолиза и представляет собой непосредственно тот или иной антимикробный пептид. По своей первичной структуре зрелые антимикробные пептиды группы кателицидинов относятся к разным структурным семействам. Среди них встречаются как соединения с дисульфидными связями (додекапептид, протегрины), так и линейные молекулы (PR-39, профенины, бактенецины Bac5, 7, и др) [2].

Антимикробные пептиды как хемоаттрактанты

Представления об АМП только как об антибиотических агентах, связывающихся с клеточными мембранами исключительно благодаря амфипатической структуре, не предполагали возможных лиганд-рецепторных взаимодействий. Об относительной неспецифично-

сти связывания говорили и эксперименты по изучению пептидов, синтезированных из D-энантиомеров аминокислот, которые не теряли своей антимикробной активности по сравнению с природными пептидами, состоящими из L-аминокислот [1]. В то же время уже в 1989 году было показано, что α -дефенсин из нейтрофилов человека HNP-1 проявляет *in vitro* хемотаксическую активность в отношении моноцитов [3]. В дальнейшем это свойство было выявлено и для других АМП. Не только в экспериментах *in vitro*, но в опытах *in vivo* было показано, что α - и β -дефенсины мобилизуют моноциты, незрелые дендритные клетки, нейтрофилы, макрофаги, CD4⁺ T-клетки (CD45 RA⁺) и CD8⁺ T-клетки [1, 4].

Широкую хемотаксическую активность проявляет кателицин человека LL-37. Было показано, что он привлекает различные лейкоциты, такие как нейтрофилы, эозинофилы, моноциты и CD4⁺ T-клетки через рецептор FPRL1 [2], а тучные клетки – через рецепторы MrgX2 [5]. Примечательно, что LL-37 может индуцировать хемотаксис разных типов клеток с помощью двух разных рецепторов, MrgX2 и FPRL1 (оба относятся к рецепторам, сопряженным с G-белками). Следовательно, можно задаться вопросом, могут ли LL-37 или другие АМП вызывать миграцию через другие рецепторы, которые ещё не исследованы.

Способность изоформ β -дефенсинов человека HBD-2 и мыши mBD-2 выступать в роли эндогенных хемоаттрактантов для незрелых дендритных клеток [6] представляет особый интерес в связи с тем, что в рассматриваемом случае выявлен рецептор дефенсиновых молекул, представляющий собой CCR6 молекулу, ранее описанную как рецептор эндогенного хемокина MIP-3 α для незрелых дендритных клеток. Группа американских исследователей во главе с профессором Дж. Оппенгеймом предполагает, что именно с хемотаксической активностью для незрелых дендритных клеток некоторых изоформ дефенсинов связана их способность выступать в роли эндогенных адьювантов – соединений, усиливающих реакции приобретенного (адаптивного) иммунитета. Было показано, что взаимодействие HBD-2 с незрелыми дендритными клетками способствует дифференцировке последних в зрелые формы, являющиеся эффективными антигенпредставляющими клетками. Это свойство дефенсинов было подтверждено в опытах на мышях с целью создания у них эффективного противоопухолевого иммунитета [6]. В последнее время адьювантное действие β -дефенсинов человека активно используется при разработке вакцин нового поколения, в частности, против гепатита С [7], коронавирусов MERS-COV [8, 9] и SARS-CoV-2 [10].

Антимикробные пептиды как дегрануляторы тучных клеток

Показано, что α -дефенсины из нейтрофильных гранулоцитов морской свинки, человека, крысы и кроли-

ка вызывают дегрануляцию тучных клеток [11], также, как и β -дефенсины и LL-37 человека [2, 4]. В результате высвобождается гистамин и простагландины, инициирующие локальный воспалительный процесс. В настоящее время установлено, что LL-37 стимулирует дегрануляцию тучных клеток через рецептор MrgX2, относящийся к рецепторам, сопряженным с G-белком [12]. Это приводит к выбросу гистамина и простагландина D2, которые в свою очередь стимулируют хемотаксис, диапедез лейкоцитов и воспаление [5]. Однако LL-37-индуцированная дегрануляция линии тучных клеток LAD2 человека может быть ингибирована одновременным введением лигандов Toll-подобного рецептора (TLR) TLR2 [13], что вызывает сомнения в том, будет ли такая дегрануляция иметь место в условиях реального инфекционного процесса.

Антимикробные пептиды модулируют продукцию хемокинов и цитокинов

Установлено, что АМП могут непосредственно влиять на продукцию хемокинов и цитокинов иммунными клетками. Причем в зависимости от концентрации АМП, наличия провоспалительного агониста или длительности воздействия реакция клеток может отличаться кардинальным образом [14]. Как правило клетки, подвергшиеся воздействию АМП в довольно высокой концентрации (от 10 до 100 мкг/мл), продуцируют значимые количества хемокинов и провоспалительных цитокинов дозозависимым образом. Кератиноциты, обработанные β -дефенсинами человека HBD2, HBD3 или HBD4 в концентрации 30 мкг/мл, продуцируют повышенные количества цитокина IL-6, хемокинов MCP-1, MIP-3 α и RANTES [15]. Моноциты и макрофаги, обработанные 20 мкг/мл HBD3, увеличивают продукцию хемокинов MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β и фактора роста эндотелия сосудов VEGF [16]. Кателицидин свиньи PR-39 в концентрации 80 мкг/мл усиливает выработку цитокина TNF α в клеточной линии макрофагов свиньи 3D4/31 [17].

АМП стимулируют процессинг и выход цитокина IL-1 β из моноцитов и макрофагов. Показано, что обработка моноцитов кателицидином человека LL-37 в концентрации 40–80 мкг/мл (или 10–20 мкМ) усиливает процессинг и выход IL-1 β из клеток в условиях *in vitro*, причем действие осуществляется через рецептор P2X₇, который является рецептором внеклеточной АТФ [18]. Установлено, что α -дефенсин человека HNP-1 в концентрации 100 мкг/мл стимулирует процессинг и выход IL-1 β из моноцитов крови человека в экспериментах *in vitro* [19]. Кателицидины свиньи (протегрины) в тех же условиях вызывают максимальный процессинг IL-1 β в концентрации 10 мкг/мл, который снижается при повышении концентрации, а другой кателицидин свиньи PR-39 такого действия не оказывал. Причем ингибиторы рецептора P2X₇ не влияют на активность протегрина, в отличие от ингибиторов каспаз [19].

АМП стимулируют поглощение патогенных микроорганизмов фагоцитами. LL-37 может одновременно связываться с бактериями и с рецептором комплемента MAC-1 на моноцитах и макрофагах, тем самым опсонизируя поверхность бактерии [20]. Кроме того, LL-37 и кателицидин мыши mCRAMP могут опосредованно стимулировать фагоцитоз у макрофагов человека посредством активации рецептора FPRL1, что приводит в свою очередь к активации Fc γ -рецепторов CD32 и CD64, TLR4, и ко-рецептора TLR4 – CD14 [21].

Дополнительной и хорошо известной функцией является способность антимикробных пептидов, особенно дефенсинов, регулировать активацию комплемента. Причем, дефенсины, в зависимости от различных условий, могут как стимулировать классический путь активации комплемента [22], так и ингибировать его [23]. Показано, что ареницин – АМП из пескожила – также модулирует функционирование комплемента, при низких концентрациях активировывает, а при относительно высоких – ингибирует [24].

Ингибирование антимикробными пептидами агонист-опосредованной активации TLR

Компоненты бактериальных оболочек, такие как липополисахарид (ЛПС), липотейхоевая кислота и флагеллин, являются активаторами TLR4, TLR2 и TLR5 соответственно [25]. Системная иммунная активация эндотоксинами может быть фатальной, поэтому ингибирование воспалительных реакций во время сепсиса необходимо для защиты хозяина от чрезмерного иммунного ответа. АМП имеют повышенное сродство к компонентам бактериальной клеточной стенки. Можно предположить, что, связывая ЛПС или липотейхоевую кислоту в растворе, АМП могут нейтрализовать их действие на паттерн-распознающие рецепторы иммунных клеток. Такие эффекты показаны, прежде всего, на культурах клеток или на выделенных клетках. Среди АМП эти свойства были лучше исследованы у кателицидинов.

Показано, что кателицидины LL-37 человека, mCRAMP мыши, K9CATN собаки, PMAP-36 свиньи, chCATN-1-3 кур, VMAP-28 и индолицидин крупного рогатого скота, ингибируют ЛПС-индуцированную продукцию TNF- α различными лейкоцитами, такими как макрофаги, моноциты и дендритные клетки [26–28]. Причем, индолицидин, VMAP-27 и LL-37 ингибируют ЛПС-индуцированную продукцию TNF- α даже при введении через 1 час после воздействия ЛПС, но в меньшей степени, чем совместное введение [28–30]. Таким образом, можно предположить, что ингибирование ЛПС-опосредованной активации TLR4 происходит не только в результате прямого связывания кателицидинов с ЛПС.

LL-37 и VMAP-27 могут ингибировать индуцированную эндотоксином транслокацию NF κ B в ядра моноцитов [31]. VMAP-28 ингибирует не только активацию TLR4, но и уменьшает вызванную ЛПС интернализацию поверхностного TLR4, необходимую для

инициации сигнального пути TRAM/TRIF, что обеспечивает механизм ингибирующего действия пептида на TLR4/TRAM/TRIF путь [32].

Аналогично, дефенсины ослабляют вызванную агонистами паттерн-распознающих рецепторов продукцию хемокинов и цитокинов. α -Дефенсины человека HNP-1-3 ослабляют продукцию цитокинов TNF- α , IL-8, IL-6 и IL-1 β , вызванную грамотрицательной бактерией *P. aeruginosa*, в макрофагах, полученных из моноцитов человека [33]. α -Дефенсины человека HNP-1 и HNP-3, так же как и β -дефенсины человека HBD1, HBD2, HBD3 и DEFB104A снижают ЛПС-индуцированную продукцию IL-1, IL-8 и ICAM-1 в моноцитах человека линии THP-1 при предварительной инкубации АМП и ЛПС [34]. Наконец, θ -дефенсин из лейкоцитов макака-резуса RTD-1 ингибирует продукцию TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 α и MIP-1 β лейкоцитами периферической крови человека, индуцируемую агонистами рецепторов TLR2, 4 и 5 [35].

В то же время связывание пептидов с ЛПС не всегда приводит к ингибированию продукции цитокинов. Показано, что кателицидин LL-37 действует синергично с ЛПС, облегчая его интернализацию и передачу сигналов через эндосомный TLR4 в эпителии толстой кишки, вызывая синтез хемоаттрактанта нейтрофилов человека CXCL8 (или гомолога мыши CXCL1). Авторы предполагают, что это может играть важную роль в интегрированном тканевом ответе по рекрутированию нейтрофилов во время колита и клиренсу патогена [36].

Участие антимикробных пептидов в реализации защитных функций организма *in vivo*

Системные противовоспалительные эффекты АМП продемонстрированы на моделях инфекции *in vivo*. Бычий ВМАР-28 (2 мг/кг) снижает летальность от сепсиса у мышей при внутривенном введении *S. aureus* в той же степени, что и антибиотик имипенем (7 мг/кг) [27]. Введение мышам θ -дефенсинов защищает их от бактериального сепсиса, вызванного *E. coli* [35] и снижает летальность при инфицировании вирусом гриппа [37]. Исследования на мышах, дефицитных по матрилизину, показали значимость α -дефенсина клеток Панета для защиты организма от сальмонеллезной инфекции [38]. Кишечные α -дефенсины секретируются в виде неактивной формы и активируются путём расщепления предшественника матрилизином ММП-7. Матрилизин-дефицитные мыши, которые не способны активировать кишечные α -дефенсины в клетках Панета, в значительной степени подвержены летальной инфекции *Salmonella typhimurium* (*S. typhimurium*). Трансгенные мыши, которые дополнительно экспрессировали α -дефенсин человека HD-5, продемонстрировали повышенную устойчивость к летальной дозе бактерий *S. Typhimurium*. Исследования показали, что микробиота кишечника мышей трансгенных по HD5 значительно изменилась, значит

кишечные α -дефенсины также могут влиять и на микробную экологию в кишечнике [39].

Кроме того, была описана недостаточная экспрессия α -дефенсинов HD-5 и HD-6 в клетках Панета у пациентов с болезнью Крона подвздошной кишки [40]. Эти данные подтверждают один из вариантов этиологии рассматриваемой болезни, который постулирует, что она может начаться с кишечной бактериальной инфекции, приводящей к самоподдерживаемой воспалительной реакции в слизистой оболочке у генетически восприимчивых людей. В то же время у пациентов с болезнью Крона толстой кишки наблюдается повышенный уровень экспрессии дефенсина HD-5 в слизистой этого отдела кишечника на фоне aberrантной морфологии клеток [41].

Нокаут по гену mCRAMP (единственный пептид семейства кателицидинов у мышей) сделал мышей более восприимчивыми к тяжелой стрептококковой инфекции группы А [42].

Продемонстрированы возможные негативные последствия избыточной продукции АМП, в частности β -дефенсина. Были созданы трансгенные мыши со сверхэкспрессией β -дефенсина mBD-6 под контролем промотора β -актина цыпленка. Мыши с высокой экспрессией mBD-6, как правило, не доживали до года, одной из характерных черт у таких мышей была значительная потеря массы тела и тяжёлый кифоз, указывающий на функциональную патологию скелетных мышц [43].

Исследования количества копий генов дефенсинов выявили интересную связь между их количеством и воспалительными заболеваниями. Количество копий нейтрофильных генов α -дефенсина у пациентов с тяжёлым сепсисом было значительно выше, чем у здоровых людей [44]. Сравнение количества копий генов β -дефенсинов между пациентами с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и здоровыми курильщиками показало, что наличие 5 или более копий β -дефенсина было связано с увеличением частоты ХОБЛ [45].

Исследователи определили, что некоторые полиморфизмы генов β -дефенсина человека hBD-2, в частности, отсутствие гена DEFB4A, связаны с повышенным риском астмы и аллергии у детей. В то же время на экспериментальной модели на мышах показано, что адекватное и раннее введение hBD-2 предотвращает атопическую астму у животных. Это позволяет предположить, что hBD-2 может играть важную роль в предотвращении признаков аллергической астмы [46].

Эксперименты на мышах, дефектных по гену β -дефенсина-41, показали, что этот пептид регулирует подвижность сперматозоидов во время капситации и гиперактивации в женских половых путях, и необходим для правильного созревания сперматозоидов [47, 48].

Кортикостатическое действие антимикробных пептидов

В 1988 году канадскими учёными было впервые обнаружено, что некоторые дефенсины, содержащие

ся в гранулах псевдоэозинофильных гранулоцитов (и названные кортикостатинами), подавляют продукцию кортикостерона клетками культуры ткани надпочечников [49]. Среди них дефенсины из нейтрофилов морской свинки GPCP-1 и GPCP-2, кролика – NP-3a, NP-3b и NP-6, человека – HNP-4, крысы – RatNP-1.

Российскими исследователями показано, что перитеральное введение тотальных фракций α -дефенсинов крысы или кролика, которые содержат, в том числе, и кортикостатины, снижает уровень кортикостерона в крови при экспериментальном стрессе и отменяет стресс-индуцированную иммуносупрессию у экспериментальных животных [50]. Эти результаты получили подтверждение в работах американских исследователей, показавших, что введение синтезированного кортикостатина-1 крысы (RatNP-1) снижает уровень кортикостерона в крови крыс при стрессе [51]. Более поздними исследованиями показано, что RatNP-1 проявляет не только кортикостатическое действие при экспериментальном стрессе, но также модулирует клеточный состав крови и экспрессию генов цитокинов в селезенке крыс [52].

Исследователи из лаборатории доктора С. Соломона доказали, что дефенсины с кортикостатической активностью способны конкурентно связываться с рецепторами адренкортикотропного гормона (АКТГ) – меланокортиновым рецептором 2 (MkP2) на клетках коркового слоя надпочечников *in vitro* и подавлять в них продукцию кортикостерона. Данное кортикостатическое действие, по предположению авторов, было обусловлено наличием блока остатков аргинина вблизи N-конца молекулы пептида, похожий блок есть и у АКТГ [53]. Также для другой формы дефенсинов – β -дефенсинов – было показано, что они могут быть лигандами для других изоформ меланокортиновых рецепторов. Так, установлено, что пигментация у собак связана с мутацией в гене β -дефенсина собаки CBD103. Показано, что этот дефенсин конкурирует с α -меланоцитстимулирующим гормоном за связывание с меланокортиновым рецептором 1 (MkP1), а у мышей, трансгенных по этому гену, изменяется не только цвет шерсти, но и вес. Продемонстрировано, что по крайней мере два β -дефенсина человека (hBD1 и hBD3) являются лигандами для MkP1 человека, а изоформа β -дефенсина собаки CBD103 связывается не только с MkP1 собаки, но и с MkP4 человека [54, 55].

Заключение

Приведённые данные позволяют говорить о том, что антимикробные пептиды являются не только эффекторными молекулами врожденного иммунитета, чьи функции ограничены прямым антимикробным действием. Они вовлечены в регуляцию и реализацию более широкого круга защитных и физиологических реакций организма.

Список литературы

1. Lehrer R.I., Lu W. Alpha-Defensins in human innate immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 245(1): 84-112. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x
2. van Harten R.M., van Woudenberg E., van Dijk A., Haagsman H.P. Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(3): 63. DOI: 10.3390/vaccines6030063
3. Territo M.C., Ganz T., Selsted M.E., Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 1989; 84(6): 2017-2020. DOI: 10.1172/JCI114394
4. Donnarumma G., Paoletti I., Fusco A., Perfetto B., Buommino E., de Gregorio V., Baroni A. beta-Defensins: Work in Progress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 901: 59-76. DOI: 10.1007/978-94-007-5584-2_15_5016
5. Subramanian H., Gupta K., Guo Q., Price R., Ali H. Mas-related gene x2 (mrgx2) is a novel G protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 44739-44749. DOI: 10.1074/jbc.M111.277152
6. Yang D., Biragyn A., Kwak L., Oppenheim J.J. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol.* 2002; 23(6): 291-296. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02246-9
7. Ahmad S., Shahid F., Tahir Ul Qamar M., Rehman H.U., Abbasi S.W., Sajjad W., Ismail S., Alrumaihi F., Allemailem K.S., Almatroudi A., Ullah Saeed H.F. Immuno-informatics analysis of Pakistan-based HCV subtype-3a for chimeric polypeptide vaccine design. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(3): 293. DOI: 10.3390/vaccines9030293
8. Kim J., Yang Y.L., Jeong Y., Jang Y.S. Conjugation of human beta-defensin 2 to spike protein receptor-binding domain induces antigen-specific protective immunity against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection in human dipeptidyl peptidase 4 transgenic mice. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(4): 635. DOI: 10.3390/vaccines8040635
9. Ashfaq U.A., Saleem S., Masoud M.S., Ahmad M., Nahid N., Bhatti R., Almatroudi A., Khurshid M. Rational design of multi epitope-based subunit vaccine by exploring MERS-COV proteome: Reverse vaccinology and molecular docking approach. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0245072. DOI: 10.1371/journal.pone.0245072
10. Yazdani Z., Rafiei A., Yazdani M., Valadan R. Design an efficient multi-epitope peptide vaccine candidate against SARS-CoV-2: an in silico analysis. *Infect. Drug Resist.* 2020; 13: 3007-3022. DOI: 10.2147/IDR.S264573
11. Befus A.D., Mowat C., Gilchrist M., Hu J., Solomon S., Bateman A. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *J. Immunol.* 1999; 163(2): 947-953.
12. Yu Y., Zhang Y., Zhang Y., Lai Y., Chen W., Xiao Z., Zhang W., Jin M., Yu B. LL-37-induced human mast cell activation through G protein-coupled receptor mrgx2. *Int. Immunopharmacol.* 2017; 49: 6-12. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.016
13. Zhang Y.-Y., Yu Y.-Y., Zhang Y.-R., Zhang W., Yu B. The modulatory effect of TLR2 on LL-37-induced human mast cells activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 470: 368-374. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.037
14. Harvey L.E., Kohlgraf K.G., Mehalick L.A., Raina M., Recker E.N., Radhakrishnan S., Prasad S.A., Vidva R., Progulske-Fox A., Cavanaugh J.E., Vali S., Brogden K.A. Defensin DEF103 bidirectionally regulates chemokine and cytokine responses to a pro-inflammatory stimulus. *Sci. Rep.* 2013; 3: 1232. DOI: 10.1038/srep01232
15. Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N., Ng W., Sayama K., Hashimoto K., Nagaoka I., Okumura K., Ogawa H. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(3): 594-604. DOI: 10.1038/sj.jid.5700599
16. Petrov V., Funderburg N., Weinberg A., Sieg S. Human beta defensin-3 induces chemokines from monocytes and macrophages: diminished activity in cells from HIV-infected persons. *Immunology*. 2013; 140(4): 413-420. DOI: 10.1111/imm.12148
17. Veldhuizen E.J., Schneider V.A., Agustindari H., van Dijk A., Tjeerdma-van Bokhoven J.L., Bikker F.J., Haagsman H.P. Antimicrobial and immunomodulatory activities of PR-39 derived peptides. *PLoS ONE*. 2014; 9: e95939. DOI: 10.1371/journal.pone.0095939
18. Ellsner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M.D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J. Immunol.* 2004; 172: 4987-4994. DOI: 10.4049/jimmunol.172.8.4987

19. Perregaux D.G., Bhavsar K., Contillo L., Shi J., Gabel C.A. Antimicrobial peptides initiate IL-1 beta posttranslational processing: a novel role beyond innate immunity. *J. Immunol.* 2002; 168(6): 3024-3032. DOI: 10.4049/jimmunol.168.6.3024
20. Lishko V., Moreno B., Podolnikova N., Ugarova T. Identification of human cathelicidin peptide LL-37 as a ligand for macrophage integrin $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ (MAC-1, CD11b/CD18) that promotes phagocytosis by opsonizing bacteria. *Res. Rep. Biochem.* 2016; 6: 39-55. DOI: 10.2147/rrbc.s107070
21. Wan M., van der Does A.M., Tang X., Lindbom L., Agerberth B., Haeggström J.Z. Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2014; 95: 971-981. DOI: 10.1189/jlb.0513304
22. Xie G.H., Chen Q.X., Cheng B.L., Fang X.M. Defensins and sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 180109. DOI: 10.1155/2014/180109
23. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2019; 88: 163-172. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
24. Umnyakova E.S., Gorbunov N.P., Zhakhov A.V., Krenev I.A., Ovchinnikova T.V., Kokryakov V.N., Berlov M.N. Modulation of human complement system by antimicrobial peptide arenicin-1 from *Arenicola marina*. *Mar. Drugs.* 2018; 16(12): E480. DOI: 10.3390/md16120480
25. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients.* 2018; 10(2): 203. DOI: 10.3390/nu10020203
26. Coorens M., Schneider V.A.F., de Groot A.M., van Dijk A., Meijerink M., Wells J.M., Scheenstra M.R., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Cathelicidins inhibit *Escherichia coli*-induced TLR2 and TLR4 activation in a viability-dependent manner. *J. Immunol.* 2017; 199: 1418-1428. DOI: 10.4049/jimmunol.1602164
27. Giacometti A., Cirioni O., Ghiselli R., Bergnach C., Orlando F., D'Amato G., Mocchegiani F., Silvestri C., Del Prete M.S., Skerlavaj B., Saba V., Zanetti M., Scalise G. The antimicrobial peptide BMAP-28 reduces lethality in mouse models of staphylococcal sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2485-2490. DOI: 10.1097/01.ccm.0000148221.09704.22
28. Bowdish D.M.E., Davidson D.J., Scott M.G., Hancock R.E.W. Immunomodulatory activities of small host defense peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 1727-1732. DOI: 10.1097/01.ccm.0000148221.09704.22
29. Scott M.G., Davidson D.J., Gold M.R., Bowdish D., Hancock R.E.W. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2002; 169: 3883-3891. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3883
30. Mookherjee N., Brown K.L., Bowdish D.M.E., Doria S., Falsafi R., Hokamp K., Roche F.M., Mu R., Doho G.H., Pistolic J., Powers J.-P., Bryan J., Brinkman F.S.L., Hancock R.E.W. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *J. Immunol.* 2006; 176: 2455-2464. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2455
31. Mookherjee N., Wilson H.L., Doria S., Popowych Y., Falsafi R., Yu J.J., Li Yu., Veatch S., Roche F.M., Brown K.L., Brinkman F.S.L., Hokamp K., Potter A., Babiuk L.A., Griebel P.J., Hancock R.E.W. Bovine and human cathelicidin cationic host defense peptides similarly suppress transcriptional responses to bacterial lipopolysaccharide. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 80: 1563-1574. DOI: 10.1189/jlb.0106048
32. D'Este F., Tomasinsig L., Skerlavaj B., Zanetti M. Modulation of cytokine gene expression by cathelicidin BMAP-28 in LPS-stimulated and unstimulated macrophages. *Immunobiology.* 2012; 217: 962-971. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.010
33. Miles K., Clarke D.J., Lu W., Sibinska Z., Beaumont P.E., Davidson D.J., Barr T.A., Campopiano D.J., Gray M. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of alpha-defensins. *J. Immunol.* 2009; 183(3): 2122-2132. DOI: 10.4049/jimmunol.0804187
34. Lee S.H., Jun H.K., Lee H.R., Chung C.P., Choi B.K. Antibacterial and lipopolysaccharide (LPS)-neutralising activity of human cationic antimicrobial peptides against periodontopathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 35(2): 138-145. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.024
35. Schaal J.B., Tran D., Tran P., Ösapay G., Trinh K., Roberts K.D., Brasky K.M., Tongaonkar P., Ouellette F.J., Selsted M.E. Rhesus macaque theta defensins suppress inflammatory cytokines and enhance survival in mouse models of bacteremic sepsis. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51337. DOI: 10.1371/journal.pone.0051337
36. Holani R., Babbar A., Blyth G.A.D., Lopes F., Jijon H., McKay D.M., Hollenberg M.D., Cobo E.R. Cathelicidin-mediated lipopolysaccharide signaling via intracellular TLR4 in colonic epithelial cells evokes CXCL8 production. *Gut Microbes.* 2020; 12(1): 1785802. DOI: 10.1080/19490976.2020.1785802
37. Prantner D., Shirey K.A., Lai W., Lu W., Cole A.M., Vogel S.N., Garzino-Demo A. The θ -defensin retrocyclin 101 inhibits TLR4- and TLR2-dependent signaling and protects mice against influenza infection. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102(4): 1103-1113. DOI: 10.1189/jlb.2A1215-567RR
38. Wilson C.L., Ouellette A.J., Satchell D.P., Ayabe T., López-Boado Y.S., Stratman J.L., Hultgren S.J., Matrisian L.M., Parks W.C. Regulation of intestinal α -defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science.* 1999; 286: 113-117. DOI: 10.1126/science.286.5437.113
39. Salzman N.H., Ghosh D., Huttner K.M., Paterson Y., Bevins C.I. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature.* 2003; 422: 522-526. DOI: 10.1038/nature01520
40. Coretti L., Natale A., Cuomo M., Florio E., Keller S., Lembo F., Chiariotti L., Pero R. The interplay between defensins and microbiota in crohn's disease. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 8392523. DOI: 10.1155/2017/8392523
41. Rana T., Korolkova O.Y., Rachakonda G., Williams A.D., Hawkins A.T., James S.D., Sakwe A.M., Hui N., Wang L., Yu C., Goodwin J.S., Izban M.G., Offodile R.S., Washington M.K., Ballard B.R., Smoot D.T., Shi X.Z., Forbes D.S., Shanker A., M'Koma A.E. Linking bacterial enterotoxins and alpha defensin 5 expansion in the Crohn's colitis: A new insight into the etiopathogenetic and differentiation triggers driving colonic inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0246393. DOI: 10.1371/journal.pone.0246393
42. Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A., Pestonjamas V., Piraino J., Huttner K., Gallo R.L. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* 2001; 414: 454-457. DOI: 10.1038/35106587
43. Yamaguchi Y., Nagase T., Tomita T., Nakamura K., Fukuhara S., Amano T., Yamamoto H., Ide Y., Suzuki M., Teramoto S., Asano T., Kangawa K., Nakagata N., Ouchi Y., Kurihara H. β -Defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292: C2141-C2149. DOI: 10.1152/ajpcell.00295.2006
44. Chen Q., Hakimi M., Wu S., Jin Y., Cheng B., Wang H., Xie G., Ganz T., Linzmeier R.M., Fang X. Increased genomic copy number of DEFA1/DEFA3 is associated with susceptibility to severe sepsis in Chinese Han population. *Anesthesiology.* 2010; 112: 1428-1434. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d968eb
45. Janssens W., Nuytten H., Dupont L.J., Van Eldere J., Vermeire S., Lambrechts D., Nackaerts K., Decramer M., Cassiman J.J., Cuppens H. Genomic copy number determines functional expression of β -defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 163-169. DOI: 10.1164/rccm.200905-0767OC
46. Borchers N.S., Santos-Valente E., Toncheva A.A., Wehkamp J., Franke A., Gaertner V.D., Nordkild P., Genuneit J., Jensen B.A.H., Kabesch M. Human beta-defensin 2 mutations are associated with asthma and atopy in children and its application prevents atopic asthma in a mouse model. *Front. Immunol.* 2021; 12: 636061. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636061
47. Björkgren I., Alvarez L., Blank N., Balbach M., Turunen H., Laajala T.D., Toivanen J., Krutskikh A., Wahlberg N., Huhtaniemi I., Poutanen M., Wachten D., Sipilä P. Targeted inactivation of the mouse epididymal beta-defensin 41 alters sperm flagellar beat pattern and zona pellucida binding. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 427: 143-154. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.013
48. Шабанов П.А., Шамова О.В., Орлов Д.С., Грязнов А.Ю., Янчук Н.О. Антимикробные пептиды придатков яичек: роль в обеспечении функциональной активности сперматозоидов (обзор). *Патогенез.* 2021; 19(1): 4-12. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.4-12
49. Zhu Q.Z., Hu J., Mulay S., Esch F., Shimasaki S., Solomon S. Isolation and structure of corticostatin peptides from rabbit fetal and adult lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85(2): 592-596. DOI: 10.1073/pnas.85.2.592
50. Шамова О.В., Лесникова М.П., Кокряков В.Н., Шхинек Э.К., Корнева Е.А. Действие левенгинов на уровень кортикостерона в крови и иммунный ответ при стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1993; 115(6): 646-649.

51. Cervini L.A., Gray W.R., Kaiser R., Dykert J., Chan R., Solomon S., Rivier C.L., Rivier J.E. Rat corticostatin R4: synthesis, disulfide bridge assignment, and in vivo activity. *Peptides*. 1995; 16(5): 837-842. DOI: 10.1016/0196-9781(95)00040-q
52. Алешина Г.М., Янкевич И.А., Кокряков В.Н. Иммуномодулирующее действие дефенсина RatNP-1 – антибиотического пептида из нейтрофилов крысы, в условиях экспериментального стресса. *Российский иммунологический журнал*. 2017; 11(4): 673-675.
53. Solomon S. Corticostatins. *Trends Endocrinol. Metab.* 1993; 4(8): 260-264. DOI: 10.1016/1043-2760(93)90096-w
54. Kaelin C.B., Candille S.I., Yu B., Jackson P., Thompson D.A., Nix M.A., Binkley J., Millhauser G.L., Barsh G.S. New ligands for melanocortin receptors. *Int. J. Obes.* 2008; 32: S19-S27. DOI: 10.1038/ijo.2008.234
55. Aono S., Dennis J.C., He S., Wang W., Tao Y.X., Morrison E.E. Exploring pleiotropic functions of canine β -defensin 103: nasal cavity expression, antimicrobial activity, and melanocortin receptor activity. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2021; 304(1): 210-221. DOI: 10.1002/ar.24300

References

1. Lehrer R.I., Lu W. Alpha-Defensins in human innate immunity. *Immunol. Rev.* 2012; 245(1): 84-112. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x
2. van Harten R.M., van Woudenberg E., van Dijk A., Haagsman H.P. Cathelicidins: Immunomodulatory Antimicrobials. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(3): 63. DOI: 10.3390/vaccines6030063
3. Territo M.C., Ganz T., Selsted M.E., Lehrer R. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 1989; 84(6): 2017-2020. DOI: 10.1172/JCI114394
4. Donnarumma G., Paoletti I., Fusco A., Perfetto B., Buommino E., de Gregorio V., Baroni A. beta-Defensins: Work in Progress. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 901: 59-76. DOI: 10.1007/5584_2015_5016
5. Subramanian H., Gupta K., Guo Q., Price R., Ali H. Mas-related gene x2 (mrgx2) is a novel g protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 44739-44749. DOI: 10.1074/jbc.M111.277152
6. Yang D., Biragyn A., Kwak L., Oppenheim J.J. Mammalian defensins in immunity: more than just microbicidal. *Trends Immunol.* 2002; 23(6): 291-296. DOI: 10.1016/s1471-4906(02)02246-9
7. Ahmad S., Shahid F., Tahir Ul Qamar M., Rehman H.U., Abbasi S.W., Sajjad W., Ismail S., Alrumaihi F., Allemailem K.S., Almatroudi A., Ullah Saeed H.F. Immuno-informatics analysis of Pakistan-based HCV subtype-3a for chimeric polypeptide vaccine design. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(3): 293. DOI: 10.3390/vaccines9030293
8. Kim J., Yang Y.L., Jeong Y., Jang Y.S. Conjugation of human beta-defensin 2 to spike protein receptor-binding domain induces antigen-specific protective immunity against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus infection in human dipeptidyl peptidase 4 transgenic mice. *Vaccines (Basel)*. 2020; 8(4): 635. DOI: 10.3390/vaccines8040635
9. Ashfaq U.A., Saleem S., Masoud M.S., Ahmad M., Nahid N., Bhatti R., Almatroudi A., Khurshid M. Rational design of multi epitope-based subunit vaccine by exploring MERS-COV proteome: Reverse vaccinology and molecular docking approach. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0245072. DOI: 10.1371/journal.pone.0245072
10. Yazdani Z., Rafiei A., Yazdani M., Valadan R. Design an efficient multi-epitope peptide vaccine candidate against SARS-CoV-2: an in silico analysis. *Infect. Drug Resist.* 2020; 13: 3007-3022. DOI: 10.2147/IDR.S264573
11. Befus A.D., Mowat C., Gilchrist M., Hu J., Solomon S., Bateman A. Neutrophil defensins induce histamine secretion from mast cells: mechanisms of action. *J. Immunol.* 1999; 163(2): 947-953.
12. Yu Y., Zhang Y., Zhang Y., Lai Y., Chen W., Xiao Z., Zhang W., Jin M., Yu B. LL-37-induced human mast cell activation through g protein-coupled receptor mrgx2. *Int. Immunopharmacol.* 2017; 49: 6-12. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.05.016
13. Zhang Y.-Y., Yu Y.-Y., Zhang Y.-R., Zhang W., Yu B. The modulatory effect of TLR2 on LL-37-induced human mast cells activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 470: 368-374. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.037
14. Harvey L.E., Kohlgraf K.G., Mehalick L.A., Raina M., Recker E.N., Radhakrishnan S., Prasad S.A., Vidva R., Progulske-Fox A., Cavanaugh J.E., Vali S., Brogden K.A. Defensin DEFB103 bidirectionally regulates chemokine and cytokine responses to a pro-inflammatory stimulus. *Sci. Rep.* 2013; 3: 1232. DOI: 10.1038/srep01232
15. Niyonsaba F., Ushio H., Nakano N., Ng W., Sayama K., Hashimoto K., Nagaoka I., Okumura K., Ogawa H. Antimicrobial peptides human beta-defensins stimulate epidermal keratinocyte migration, proliferation and production of proinflammatory cytokines and chemokines. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(3): 594-604. DOI: 10.1038/sj.jid.5700599
16. Petrov V., Funderburg N., Weinberg A., Sieg S. Human beta defensin-3 induces chemokines from monocytes and macrophages: diminished activity in cells from HIV-infected persons. *Immunology*. 2013; 140(4): 413-420. DOI: 10.1111/imm.12148
17. Veldhuizen E.J., Schneider V.A., Gustingari H., van Dijk A., Tjeerdma-van Bokhoven J.L., Bikker F.J., Haagsman H.P. Antimicrobial and immunomodulatory activities of PR-39 derived peptides. *PLoS ONE*. 2014; 9: e95939. DOI: 10.1371/journal.pone.0095939
18. Elssner A., Duncan M., Gavrilin M., Wewers M.D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J. Immunol.* 2004; 172: 4987-4994. DOI: 10.4049/jimmunol.172.8.4987
19. Perregaux D.G., Bhavsar K., Contillo L., Shi J., Gabel C.A. Antimicrobial peptides initiate IL-1 beta posttranslational processing: a novel role beyond innate immunity. *J. Immunol.* 2002; 168(6): 3024-3032. DOI: 10.4049/jimmunol.168.6.3024
20. Lishko V., Moreno B., Podolnikova N., Ugarova T. Identification of human cathelicidin peptide LL-37 as a ligand for macrophage integrin α 5 β 2 (MAC-1, CD11b/CD18) that promotes phagocytosis by opsonizing bacteria. *Res. Rep. Biochem.* 2016; 6: 39-55. DOI: 10.2147/rbcb.s107070
21. Wan M., van der Does A.M., Tang X., Lindbom L., Agerberth B., Haeggström J.Z. Antimicrobial peptide LL-37 promotes bacterial phagocytosis by human macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 2014; 95: 971-981. DOI: 10.1189/jlb.0513304
22. Xie G.H., Chen Q.X., Cheng B.L., Fang X.M. Defensins and sepsis. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 180109. DOI: 10.1155/2014/180109
23. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019; 88: 163-172. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
24. Umnyakova E.S., Gorbunov N.P., Zhakhov A.V., Krenev I.A., Ovchinnikova T.V., Kokryakov V.N., Berlov M.N. Modulation of human complement system by antimicrobial peptide arenicin-1 from *Arenicola marina*. *Mar. Drugs*. 2018; 16(12): E480. DOI: 10.3390/md16120480
25. Hug H., Mohajeri M.H., La Fata G. Toll-Like Receptors: Regulators of the Immune Response in the Human Gut. *Nutrients*. 2018; 10(2): 203. DOI: 10.3390/nu10020203
26. Coorens M., Schneider V.A.F., de Groot A.M., van Dijk A., Meijerink M., Wells J.M., Scheenstra M.R., Veldhuizen E.J.A., Haagsman H.P. Cathelicidins inhibit *Escherichia coli*-induced TLR2 and TLR4 activation in a viability-dependent manner. *J. Immunol.* 2017; 199: 1418-1428. DOI: 10.4049/jimmunol.1602164
27. Giacometti A., Cirioni O., Ghiselli R., Bergnach C., Orlando F., D'Amato G., Mocchegiani F., Silvestri C., Del Prete M.S., Skerlavaj B., Saba V., Zanetti M., Scalise G. The antimicrobial peptide BMAP-28 reduces lethality in mouse models of staphylococcal sepsis. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 2485-2490. DOI: 10.1097/01.ccm.0000148221.09704.22
28. Bowdish D.M.E., Davidson D.J., Scott M.G., Hancock R.E.W. Immunomodulatory activities of small host defense peptides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49: 1727-1732. DOI: 10.1097/01.ccm.0000148221.09704.22
29. Scott M.G., Davidson D.J., Gold M.R., Bowdish D., Hancock R.E.W. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *J. Immunol.* 2002; 169: 3883-3891. DOI: 10.4049/jimmunol.169.7.3883
30. Mookherjee N., Brown K.L., Bowdish D.M.E., Doria S., Falsafi R., Hokamp K., Roche F.M., Mu R., Doho G.H., Pistolic J., Powers J.-P., Bryan J., Brinkman F.S.L., Hancock R.E.W. Modulation of the TLR-mediated inflammatory response by the endogenous human host defense peptide LL-37. *J. Immunol.* 2006; 176: 2455-2464. DOI: 10.4049/jimmunol.176.4.2455
31. Mookherjee N., Wilson H.L., Doria S., Popowych Y., Falsafi R., Yu J.J., Li Yu., Veatch S., Roche F.M., Brown K.L., Brinkman F.S.L., Hokamp K., Potter A., Babiuk L.A., Griebel P.J., Hancock

- R.E.W. Bovine and human cathelicidin cationic host defense peptides similarly suppress transcriptional responses to bacterial lipopolysaccharide. *J. Leukoc. Biol.* 2006; 80: 1563-1574. DOI: 10.1189/jlb.0106048
32. D'Este F., Tomasinsig L., Skerlavaj B., Zanetti M. Modulation of cytokine gene expression by cathelicidin BMAP-28 in LPS-stimulated and unstimulated macrophages. *Immunobiology.* 2012; 217: 962-971. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.01.010
 33. Miles K., Clarke D.J., Lu W., Sibinska Z., Beaumont P.E., Davidson D.J., Barr T.A., Campopiano D.J., Gray M. Dying and necrotic neutrophils are anti-inflammatory secondary to the release of alpha-defensins. *J. Immunol.* 2009; 183(3): 2122-2132. DOI: 10.4049/jimmunol.0804187.
 34. Lee S.H., Jun H.K., Lee H.R., Chung C.P., Choi B.K. Antibacterial and lipopolysaccharide (LPS)-neutralising activity of human cationic antimicrobial peptides against periodontopathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 35(2): 138-145. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.09.024
 35. Schaal J.B., Tran D., Tran P., Ösapay G., Trinh K., Roberts K.D., Brasky K.M., Tongaonkar P., Ouellette F.J., Selsted M.E. Rhesus macaque theta defensins suppress inflammatory cytokines and enhance survival in mouse models of bacteremic sepsis. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51337. DOI: 10.1371/journal.pone.0051337
 36. Holani R., Babbar A., Blyth G.A.D., Lopes F., Jijon H., McKay D.M., Hollenberg M.D., Cobo E.R. Cathelicidin-mediated lipopolysaccharide signaling via intracellular TLR4 in colonic epithelial cells evokes CXCL8 production. *Gut Microbes.* 2020; 12(1): 1785802. DOI: 10.1080/19490976.2020.1785802
 37. Prantner D., Shirey K.A., Lai W., Lu W., Cole A.M., Vogel S.N., Garzino-Demo A. The θ -defensin retrocyclin 101 inhibits TLR4- and TLR2-dependent signaling and protects mice against influenza infection. *J. Leukoc. Biol.* 2017; 102(4): 1103-1113. DOI: 10.1189/jlb.2A1215-567RR
 38. Wilson C.L., Ouellette A.J., Satchell D.P., Ayabe T., López-Boado Y.S., Stratman J.L., Hultgren S.J., Matrisian L.M., Parks W.C. Regulation of intestinal α -defensin activation by the metalloproteinase matrilysin in innate host defense. *Science.* 1999; 286: 113-117. DOI: 10.1126/science.286.5437.113
 39. Salzman N.H., Ghosh D., Huttner K.M., Paterson Y., Bevins C.I. Protection against enteric salmonellosis in transgenic mice expressing a human intestinal defensin. *Nature.* 2003; 422: 522-526. DOI: 10.1038/nature01520
 40. Coretti L., Natale A., Cuomo M., Florio E., Keller S., Lembo F., Chiariotti L., Pero R. The interplay between defensins and microbiota in crohn's disease. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 8392523. DOI: 10.1155/2017/8392523
 41. Rana T., Korolkova O.Y., Rachakonda G., Williams A.D., Hawkins A.T., James S.D., Sakwe A.M., Hui N., Wang L., Yu C., Goodwin J.S., Izban M.G., Offodile R.S., Washington M.K., Ballard B.R., Smoot D.T., Shi X.Z., Forbes D.S., Shanker A., M'Koma A.E. Linking bacterial enterotoxins and alpha defensin 5 expansion in the Crohn's colitis: A new insight into the etiopathogenetic and differentiation triggers driving colonic inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2021; 16(3): e0246393. DOI: 10.1371/journal.pone.0246393
 42. Nizet V., Ohtake T., Lauth X., Trowbridge J., Rudisill J., Dorschner R.A., Pestonjamas V., Piraino J., Huttner K., Gallo R.L. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature.* 2001; 414: 454-457. DOI: 10.1038/35106587
 43. Yamaguchi Y., Nagase T., Tomita T., Nakamura K., Fukuhara S., Amano T., Yamamoto H., Ide Y., Suzuki M., Teramoto S., Asano T., Kangawa K., Nakagata N., Ouchi Y., Kurihara H. β -Defensin overexpression induces progressive muscle degeneration in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007; 292: C2141-C2149. DOI: 10.1152/ajpcell.00295.2006
 44. Chen Q., Hakimi M., Wu S., Jin Y., Cheng B., Wang H., Xie G., Ganz T., Linzmeier R.M., Fang X. Increased genomic copy number of DEFA1/DEFA3 is associated with susceptibility to severe sepsis in Chinese Han population. *Anesthesiology.* 2010; 112: 1428-1434. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d968eb
 45. Janssens W., Nuytten H., Dupont L.J., Van Eldere J., Vermeire S., Lambrechts D., Nackaerts K., Decramer M., Cassiman J.J., Cuppens H. Genomic copy number determines functional expression of β -defensin 2 in airway epithelial cells and associates with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 163-169. DOI: 10.1164/rccm.200905-0767OC
 46. Borchers N.S., Santos-Valente E., Toncheva A.A., Wehkamp J., Franke A., Gaertner V.D., Nordkild P., Genuneit J., Jensen B.A.H., Kabesch M. Human beta-defensin 2 mutations are associated with asthma and atopy in children and its application prevents atopic asthma in a mouse model. *Front. Immunol.* 2021; 12: 636061. DOI: 10.3389/fimmu.2021.636061
 47. Björkgren I., Alvarez L., Blank N., Balbach M., Turunen H., Laajala T.D., Toivanen J., Krutskikh A., Wahlberg N., Huhtaniemi I., Poutanen M., Wachten D., Sipilä P. Targeted inactivation of the mouse epididymal beta-defensin 41 alters sperm flagellar beat pattern and zona pellucida binding. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 427: 143-154. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.013
 48. Shabanov P., Shamova O., Orlov D., Gryaznov A., Yanchuk N. [Epididymal antimicrobial peptides: the role in sperm function (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 4-12. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.4-12 (in Russian)
 49. Zhu Q.Z., Hu J., Mulay S., Esch F., Shimasaki S., Solomon S. Isolation and structure of corticostatin peptides from rabbit fetal and adult lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988; 85(2): 592-596. DOI: 10.1073/pnas.85.2.592
 50. Shamova O.V., Lesnikova M.P., Kokryakov V.N., Shkhinek E.K., Korneva E.A. [Effect of defensins on the blood level of corticosterone and the immune response during stress]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 1993; 115(6): 646-649. (in Russian)
 51. Cervini L.A., Gray W.R., Kaiser R., Dykert J., Chan R., Solomon S., Rivier C.L., Rivier J.E. Rat corticostatin R4: synthesis, disulfide bridge assignment, and in vivo activity. *Peptides.* 1995; 16(5): 837-842. DOI: 10.1016/0196-9781(95)00040-q
 52. Aleshina G.M., Yankelevich I.A., Kokryakov V.N. [Immunomodulatory effect of defensin RatNP-1 - an antibiotic peptide from rat neutrophils under experimental stress]. *Rossiyskii Immunologicheskii Zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2017; 11(4): 673-675. (in Russian)
 53. Solomon S. Corticostatins. *Trends Endocrinol. Metab.* 1993; 4(8): 260-264. DOI: 10.1016/1043-2760(93)90096-w
 54. Kaelin C.B., Candille S.I., Yu B., Jackson P., Thompson D.A., Nix M.A., Binkley J., Millhauser G.L., Barsh G.S. New ligands for melanocortin receptors. *Int. J. Obes.* 2008; 32: S19-S27. DOI: 10.1038/ijo.2008.234
 55. Aono S., Dennis J.C., He S., Wang W., Tao Y.X., Morrison E.E. Exploring pleiotropic functions of canine β -defensin 103: nasal cavity expression, antimicrobial activity, and melanocortin receptor activity. *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2021; 304(1): 210-221. DOI: 10.1002/ar.24300

Сведения об авторе:

Алешина Галина Матвеевна — доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины»; <https://orcid.org/0000-0003-2886-7389>