

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Lycaena thersamon* (Esper, 1784)  
Червонец блестящий  
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© Коллектив авторов, 2019

УДК 619:579

*М.В. Сычева<sup>1,2</sup>, И.В. Жерар<sup>3</sup>, О.Л. Карташова<sup>1,2</sup>*

**АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ ТРОМБОЦИТОВ РАЗНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК ЭФФЕКТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА: ХАРАКТЕРИСТИКА И АКТИВНОСТЬ**

<sup>1</sup> Оренбургский государственный аграрный университет, Оренбург, Россия

<sup>2</sup> Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

<sup>3</sup> Axonal-Biostatem, Париж, Франция

В статье представлены данные об антимикробных пептидах (АМП) из тромбоцитов птиц и кровяных пластинок млекопитающих. Обсуждаются вопросы спектра антимикробной активности гомогенных пептидных фракций тромбоцитарного происхождения, механизм их бактерицидного действия; описывается способность микроорганизмов инактивировать бактерицидное действие тромбодифенсинов. Анализируется функциональная активность указанных соединений, включающая противоопухолевое, иммуномодулирующее действие, способность модифицировать биологические свойства микроорганизмов.

Представленные результаты исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют надеяться на успешное внедрение тромбоцитарных АМП в медицинскую практику.

*Ключевые слова:* антимикробные пептиды, тромбоциты, кровяные пластинки.

---

---

*M.V. Sycheva<sup>1,2</sup>, I.V. Gerard<sup>3</sup>, O.L. Kartashova<sup>1,2</sup>*

**ANTIMICROBIAL PEPTIDES OF PLATELETS OF DIFFERENT ORIGIN AS EFFECTORS OF INNATE IMMUNITY: CHARACTERISTICS AND ACTIVITY**

<sup>1</sup> Orenburg State Agrarian University, Orenburg, Russia

<sup>2</sup> Orenburg Federal Research Center, UB RAS (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UB RAS), Orenburg, Russia

<sup>3</sup> Axonal-Biostatem, Paris, France

The article presents data on antimicrobial peptides (AMP) from platelets of birds and mammalian blood plates. The spectrum of anti-microbial activity of homogenous peptide fractions of platelet origin, the mechanism of their bactericidal action are discussed; the ability of microorganisms to inactivate the bactericidal action of thrombodefensins is described; the functional activity of these compounds, including antitumor, immunomodulatory actions, the ability to modify the biological properties of microorganisms is considered.

The presented results of *in vitro* and *in vivo* studies allow us to hope for the successful introduction of platelet AMP in medical practice.

*Key words:* antimicrobial peptides, platelets, blood plates.

Длительное время тромбоциты и кровяные пластинки рассматривались исключительно как клетки, играющие важную роль в гемостазе, остановке кровотечения при повреждении, а также в заживлении и регенерации тканей.

Однако обнаруженная антимикробная активность пептидов, продуцируемых тромбоцитами, наряду со способностью последних активировать антиген-представляющие клетки, генерировать активные формы кислорода и взаимодействовать с различными иммунокомпетентными клетками, способствовали признанию существенной роли тромбоцитов в противоинфекционной защите макроорганизма [1].

Одна из ключевых ролей тромбоцитов и кровяных пластинок в защите организма от инфекции связана с инициацией процессов синтеза антимикробных пептидов и белков, происходящей в результате взаимодействия инфекционных агентов со специфическими толл-подобными рецепторами, которые экспрессируются на тромбоцитах человека [2, 3], кровяных пластинках птиц [4] и обеспечивают распознавание патогенассоциированных молекулярных паттернов.

M.R. Yeaman et al. (1997) удалось выделить из кровяных пластинок кролика группу катионных антимикробных пептидов с молекулярными массами в диапазоне от 6 до 9 кДа, обладающих выраженной антимикробной активностью в отношении культур *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans* [5].

Исследования, проведённые Y.-Q. Tang et al. (2002), показывают, что кровяные пластинки человека являются источником семи АМП: тромбоцитарного фактора 4 (PF-4); RANTES; пептида, активирующего соединительную ткань 3 (CTAP-3); основного белка тромбоцитов; тимозина бета-4 (Tbeta-4); фибринопептида В (FP-B) и фибринопептида А (FP-A). Все выделенные в гомогенном виде АМП были протестированы на наличие антимикробной активности в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans* и *Cryptococcus neoformans*. Установлено, что каждый пептид проявлял активность, по меньшей мере, в отношении двух микроорганизмов [6].

О наличии антимикробных пептидов в кровяных пластинках лошади свидетельствует тот факт, что под влиянием липополисахаридов и липотейхоевых кислот клеточной стенки бактерий происходит их активация и, как следствие, подавление *in vitro* роста *E. coli*. Стимуляция кровяных пластинок тромбином значимо усиливает ингибирующий эффект в отношении указанной тест-культуры [7]. Данные, полученные Ю.И. Пешковой с соавт. (2017), свидетельствуют о том, что кровяные пластинки лошади домашней (*Equus ferus caballus*) являются источником десяти фракций, четыре из которых ха-

рактируются антимикробной активностью в отношении *S. aureus* [8].

С помощью оригинальной методики [9] М.В. Сычевой с соавт. (2018) удалось выделить из тромбоцитов курицы домашней (*G. gallus*) восемь пептидных фракций с массами в диапазоне от 3,0 до 5,2 кДа, у которых зафиксирована выраженная антимикробная активность в отношении культур *S. aureus* и *E. coli*; их минимальные бактерицидные концентрации составляли от 20 до 200 мкг/мл [10].

Полученные сведения позволили обозначить группу низкомолекулярных белков (пептидов) с выраженными катионными свойствами, локализованных в альфа-гранулах тромбоцитов и высвобождающихся из них при повреждении тканей, как тромбодифензины (ТД) или тромбоцитарные катионные белки (ТКБ).

ТКБ обладают широким спектром антимикробной активности. Антимикробные белки кровяных пластинок человека бактерицидны в отношении *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *S. aureus* и *L. lactis* [11], *Klebsiella oxytoca* [12], *Proteus mirabilis* [13].

S. Nail et al. (2001) установили, что антимикробные белки кровяных пластинок кроликов проявляли фунгицидный эффект в отношении бескапсульных штаммов *Cryptococcus neoformans* [14].

В настоящее время появились работы, в которых описана антипротозойная активность АМП из кровяных пластинок человека. Доказано, что тромбоцитарный пептид (PF-4) избирательно лизирует мерозоиты *P. falciparum* внутри эритроцитов [15]. Синтетические производные АМП из тромбоцитов млекопитающих (RP-1, AA-RP-1) в микромолярных концентрациях вызывают дозозависимое ингибирование роста *Leishmania spp.* Кроме того, продемонстрирована антипротозойная активность пептидов RP-1 и AA-RP-1 на модели экспериментального висцерального лейшманиоза мышей [16].

Обсуждая вопрос о биологических эффектах тромбоцитарных белков и пептидов, нельзя не упомянуть о механизмах бактерицидного действия указанных соединений.

Анализ эффектов тромбодифензинов человека в отношении морфофункциональных характеристик *E. coli* K12, визуализированных с помощью атомно-силовой микроскопии, позволил зарегистрировать необратимое формирование поровых комплексов, существенно нарушающих целостность наружной мембраны модельного микроорганизма [17]. В работе H.N. Nikiyan

et al. (2010) получены изображения грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов после воздействия на них АМП из кровяных пластинок человека, на которых отчетливо визуализируются поры в мембранах клеток [18]. Детальное исследование клеток, обработанных антимикробными фракциями из тромбоцитов *G. gallus*, позволило констатировать снижение объема клеток, пороподобные повреждения наружной мембраны у грамотрицательных микроорганизмов и деформацию клеточной стенки у грамположительных бактерий. Силовое зондирование упругих свойств клеток показало снижение клеточного тургора у грамотрицательных бактерий, в то время как, грамположительные микроорганизмы характеризовались большей жесткостью [19]. В работе A.S. Vasilchenko et al. (2013) также показана большая чувствительность грамотрицательных бактерий по сравнению с грамположительными микроорганизмами к тромбоцитарным белкам человека, что выражается в деформации концевых участков клеток, потере жесткости наружной мембраны, увеличении её шероховатости и формировании пор [20]. В качестве вероятной причины выявленного многообразия морфофункциональных реакций микроорганизмов на воздействие АМП, можно назвать различия в строении их клеточных стенок.

Применение электроаналитических методов позволило детализировать механизм антимикробного действия АМП из тромбоцитов *G. gallus* в отношении бактерий. В частности, авторами был констатирован преимущественно мембранолитический механизм действия пептидов на бактерии с различным типом строения клеточной стенки, что было установлено по выходу значительного количества ионов  $K^+$ , локализованного преимущественно внутриклеточно, а сопутствующее изменение дзета-потенциала свидетельствует о нейтрализации отрицательного заряда клеточной оболочки при обработке бактерий тромбоцитарными АМП и указывает на их катионную природу и электростатический характер первоначального взаимодействия [21].

В литературе имеются данные о способности микроорганизмов независимо от их видового происхождения проявлять устойчивость к ТКБ и инактивировать бактерицидное действие тромбодифенсинов [22, 23].

L.I. Kupferwasser et al. (1999) установили, что резистентность стафилококков к бактерицидному белку кровяных пластинок кролика детерминирована геном множественной лекарственной устойчивости *qacA*, локализованном в плазмиде. Перекрестной резистентности к другим эндогенным анти-

микробным пептидам (дефенсин 1 из нейтрофилов человека, протамин, низин) у изолятов *S. aureus*, способных инактивировать бактерицидное действие антимикробного белка кровяных пластинок, выявлено не было [24]. Вероятно, механизм этого явления связан с изменениями в структуре цитоплазматической мембраны, например, с преобладанием в её составе у резистентных штаммов *S. aureus* ненасыщенных липидов с длинной алифатической цепью [25].

О.В. Бухариным с соавт. (1998) изучена инактивация микробоцидного действия тромбоцитарного катионного белка внеклеточными продуктами микроорганизмов и разработан метод определения антитромбоцитарной катионно-белковой активности микроорганизмов [26].

Ю.Б. Иванов и Н.Н. Елагина (2005) показали, что способность к угнетению бактерицидного действия антимикробного белка тромбоцитов человека широко представлена среди фекальных штаммов анаэробных микроорганизмов различных таксонов. Анализируя полученные материалы, авторы рассматривают антитромбоцитарную катионно-белковую активность микроорганизмов в качестве одного из механизмов адаптации неспорообразующих анаэробных микроорганизмов к защитным системам организма хозяина [27].

Результаты, полученные M.R. Yeaman et al. (1996) при изучении антимикотической активности тромбоцитарных антимикробных белков на модели экспериментальной кандидозной инфекции кроликов, показывают, что тяжесть течения инфекционного эндокардита была выше у животных, заражённых штаммом *C. albicans*, резистентным к бактерицидному белку кровяных пластинок [28]. Аналогичные данные были получены V.G. Fowler et al. (2000) и L.I. Kupferwasser et al. (2002) при изучении инфекционного эндокардита стафилококковой этиологии [29, 30].

Исследования, проведённые Y.B. Ivanov (2005), показали, что в популяции клинических изолятов *S. aureus* и *E. faecalis*, выделенных от больных с хроническим простатитом, широко распространена резистентность к бактерицидному белку тромбоцитов. Полученные данные важны для понимания патогенеза хронического простатита, а также для дальнейшего совершенствования профилактики и терапии указанной патологии [31].

По данным Y.B. Ivanov и V.A. Gritsenko (2008), среди культур, выделенных из фекалий детей с диареей, у 80% штаммов *B. longum*, 85,7% изолятов *A. israelii*, 50% культур *E. lentum* и 92,86% штаммов *B. fragilis* обнаруже-

на способность секретировать ингибитор тромбоцитарных бактерицидных белков. По мнению авторов, полученные результаты представляют определённый интерес для понимания патогенеза микробиологических нарушений в кишечнике [32].

К настоящему времени накопилось значительное количество материалов, свидетельствующих о важной санирующей роли АМП кровяных пластинок и тромбоцитов в условиях инфекции. Описанный в работе Ю.Б. Иванова с соавт. (2014) антистафилококковый эффект тромбодифензинов *in vivo* открывает перспективы их клинического использования в лечении стафилококковых поражений кожи, в том числе хронических дерматитов [33]. На примере золотистого стафилококка, как наиболее распространённого возбудителя острого инфекционного эндокардита, была доказана способность тромбоцитарных АМП потенцировать *in vitro* [34, 35] и *in vivo* антибактериальные свойства традиционных антибиотиков, в том числе оксациллина и ванкомицина [36, 37]. В экспериментах показано, что АМП из тромбоцитов курицы домашней в субингибиторных концентрациях значительно увеличивают чувствительность *S. aureus* и *E. coli* к антибактериальным препаратам [38].

Однако биологическая активность АМП тромбоцитарного происхождения не ограничивается бактерицидной функцией. Показано, что тромбодифензины человека обладают определённым противоопухолевым действием на трансплантируемые злокачественные эпителиальные опухоли, в частности на рак молочной железы мышей [39]. На способность АМП из тромбоцитов модулировать течение иммунных реакций указывают О.Д. Аюшев с соавт. (1989). Авторами установлено, что полипептиды из тромбоцитов, будучи инкубированы с лимфоцитами здоровых людей, повышают экспрессию рецепторов среди Т-лимфоцитов, активированных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов. При относительно низком содержании вышеперечисленных клеток их число значительно повышается, а при высоком – снижается [40]. Не исключено, что в процессе образования тромбоцитарной пробки происходит выделение полипептидов и осуществляется коррекция клеточного и гуморального иммунитета. Тромбоцитарные лизаты, содержащие смесь АМП, ростовых факторов и цитокинов, ускоряют регенерацию трудно заживающих ран [41].

В серии работ показана способность АМП из тромбоцитов птиц [42] и кровяных пластинок млекопитающих [43, 44] значительно снижать персистентные свойства микроорганизмов вплоть до исчезновения отдельных перси-

стентных характеристик.

Установлено, что антимикробные пептиды, выделенные из тромбоцитов курицы домашней, усиливают колонизационную резистентность биотопа, повышая чувствительность условно-патогенных микроорганизмов к антагонистическому действию представителей нормальной микрофлоры кишечника животных [45].

Интерес к бактерицидным катионным белкам кровяных пластинок обусловлен еще и тем, что количество ТКБ в биологических объектах отражает состояние общего и иммунного гомеостаза, где повышение содержания этих белков свидетельствует о напряженности гомеостазирующих реакций, а понижение по сравнению с нормой характеризует истощение защитного потенциала. Выявленная закономерность позволяет оценить тяжесть патологии, диагностировать и прогнозировать характер течения ряда заболеваний, что нашло реальное воплощение в разработке новых диагностических технологий как в гуманной [46], так и ветеринарной медицине [47].

Таким образом, клетки крови, в частности тромбоциты, являются источником различных катионных пептидов, обладающих выраженной биологической активностью. Выделение и исследование структурно-функциональных свойств антимикробных пептидов из тромбоцитов и кровяных пластинок сельскохозяйственных животных является актуальным как с точки зрения фундаментальных знаний о межвидовых особенностях биосинтеза тромбоцитарных АМП, так и в плане использования тромбоцитов и кровяных пластинок продуктивных животных в качестве источника антимикробных веществ для создания новых противоинфекционных препаратов с широким спектром биологической активности.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Yeaman M.R. Platelets: At the nexus of antimicrobial defence. *Nature Reviews Microbiology*. 2014. 12(6): 426-437.
2. Anabel A.S., Eduardo P.C., Pedro Antonio H.C. et al. Human platelets express Toll-like receptor 3 and respond to poly I:C. *Hum. Immunol.* 2014. 75(12): 1244-1251.
3. Micota B., Sadowska B., Różalska B. The role of blood platelets in infections. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*. 2015. 69: 624-632.
4. Ferdous F., Scott T. Bacterial and viral induction of chicken thrombocyte inflammatory responses. *Dev. Comp. Immunol.* 2015. 49(2): 225-230.
5. Yeaman M.R., Tang Y.Q., Shen A.J. et al. Purification and in vitro activities of rabbit platelet microbicidal proteins. *Infect. Immun.* 1997. 65(3): 1023-1031.
6. Tang Y.-Q., Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infection and Immunity*. 2002. 70: 6524-6533.
7. Aktan I., Dunkel B., Cunningham F.M. Equine platelets inhibit *E. coli* growth and can be

- activated by bacterial lipopolysaccharide and lipoteichoic acid although superoxide anion production does not occur and platelet activation is not associated with enhanced production by neutrophils. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013. 152.(3-4): 209-217.
8. Пешкова Ю.И., Сычева М.В., Рогожин Е.А. и др. Характеристика антимикробных пептидов из кровяных пластинок лошади домашней (*Equus ferus caballus*). *Российский иммунологический журнал.* 2017. 11(20): 468-469.
  9. Сычева М.В., Карташова О.Л., Рогожин Е.А. и др. Способ получения антимикробных пептидов из тромбоцитов курицы домашней. Патент РФ 2645070. *Бюл.*, 2018. № 5.
  10. Сычева М.В., Васильченко А.С., Рогожин Е.А. и др. Биологическая активность антимикробных пептидов из тромбоцитов кур. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016. 2: 24-30.
  11. Krijgsveld J., Zaat S.A., Meeldijk J. et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. *J. Biol. Chem.* 2000. 275(27): 20374-20381.
  12. Zabidi M.A., Yusoff N.M., Kader Preliminary Z.S. Comparative analysis of antibacterial effects of activated and non-activated of expired platelet concentrate by disc diffusion method. *Indian J. Pathol. Microbiol.* 2012. 55(1): 47-51.
  13. Tohidnezhad M., Varoga D., Wruck C.J. et al. Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin. *Platelets.* 2012. 23(3): 217-223.
  14. Nail S., Robert R., Dromer F. et al. Susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* strains to platelet binding *in vivo* and to the fungicidal activity of thrombin-induced platelet microbicidal proteins *in vitro*. *Infect. Immun.* 2001. 69(2): 1221-1225.
  15. Love M.S., Millholland M.G., Mishra S. et al. Platelet factor 4 activity against *P. falciparum* and its translation to nonpeptidic mimics as antimalarials. *Cell Host Microbe.* 2012. 12(6): 815-823.
  16. Erfe M.C.B., David C.V., Huang C. et al. Efficacy of Synthetic Peptides RP-1 and AA-RP-1 against *Leishmania* Species *In Vitro* and *In Vivo*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. 56(2): 658-665.
  17. Иванов Ю.Б., Васильченко А.С. Разработка технологии создания тест-систем нового поколения на основе тромбодензинов для экспресс-диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2015. 1. 17 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/YBI-2015-1.pdf>)
  18. Nikiyan H.N., Vasilchenko A.S., Deryabin D.G. Humidity-dependent bacterial cells functional morphometry investigations using atomic force microscope. *International Journal of Microbiology.* 2010. doi:10.1155/2010/704170.
  19. Сычева М.В., Пешкова Ю.И., Васильченко А.С. и др. Изучение биологических эффектов антимикробных пептидов из тромбоцитов кур методом атомно-силовой микроскопии. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета.* 2015. № 5(55): 198-200.
  20. Vasilchenko A.S., Nikiyan H.N., Deryabin D.G. Atomic force microscopy study of magainin 2 versus human platelet extract action on *Escherichia coli* and *Bacillus cereus*. *Journal of Biological Research.* 2013. 19: 3-9.
  21. Сычева М.В., Васильченко А.С., Кульсарин А.А. и др. Применение электроаналитических и сепарационных методов исследования для оценки механизма биологической активности антимикробных пептидов из тромбоцитов курицы домашней. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2016. 1. 8с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/MVS-2016-1.pdf>)
  22. Peschel A., Collins L.V. Staphylococcal resistance to antimicrobial peptides of mammalian and bacterial origin. *Peptides.* 2001. 22(10): 1651-1659.
  23. Sakoulas G., Eliopoulos G.M., Fowler V.G. et al. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis

- and loss of accessory gene regulator (*agr*) function. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. 49(7): 2687-2692.
24. Kupferwasser L.I., Skurray R.A., Brown M.H. et al. Plasmid-mediated resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in staphylococci: role of the *qacA* locus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. 43(10): 2395-2399.
  25. Bayer A.S., Prasad R., Chandra J. et al. *In vitro* resistance of *Staphylococcus aureus* to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with alterations in cytoplasmic membrane fluidity. *Infect. Immun.* 2000. 68(6): 3548-3553.
  26. Бухарин О.В., Сулейманов К.Г., Иванов Ю.Б. и др. Способ определения антитромбоцитарной катионно-белковой активности микроорганизмов. Патент РФ 2120999. Бюл., 1998. №. 30.
  27. Иванов Ю.Б., Елагина Н.Н. Способность анаэробной фекальной микрофлоры к инактивации антимикробного белка тромбоцитов. Вестник Оренбургского государственного университета. 2005. 6: 135-136.
  28. Yeaman M.R., Soldan S.S., Ghannoum M.A. et al. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect. Immun.* 1996. 64: 1379-1384.
  29. Fowler V.G. Jr., McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J. Infect. Dis.* 2000. 182(4): 1251-1254.
  30. Kupferwasser L.I., Yeaman M.R., Shapiro S.M. et al. *In vitro* susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with reduced disease progression and complication rates in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: microbiological, histopathologic, and echocardiographic analyses. *Circulation.* 2002. 105(6): 746-752.
  31. Ivanov Y.B. *In vitro* resistance to human platelet microbicidal protein among urethral staphylococcal and enterococcal isolates with its correlation with prostatitis. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2005. 23(4): 253-255.
  32. Ivanov Y.B., Gritsenko V.A. Distribution of secretory inhibitor of platelet microbicidal protein among anaerobic bacteria isolated from stool of children with diarrhea. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14(35): 5428-5431.
  33. Иванов Ю.Б., Гриценко В.А., Мирошников С.А. Влияние тромбодифензинов на течение хронического стафилококкового дерматита *in vivo*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. 6: 104-108.
  34. Xiong Y.Q., Bayer A.S., Yeaman M.R. Inhibition of *Staphylococcus aureus* intracellular macromolecular synthesis by thrombin-induced platelet microbicidal proteins. *J. Infect. Dis.* 2002. 185: 348-356.
  35. Mercier R.C., Dietz R.M., Mazzola J.L. et al. Beneficial influence of platelets on antibiotic efficacy in an *in vitro* model of *Staphylococcus aureus*-induced endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. 48(7): 2551-2557.
  36. Dhawan V.K., Yeaman M.R., Bayer A.S. Influence of *in vitro* susceptibility phenotype against thrombin-induced platelet microbicidal protein on treatment and prophylaxis outcomes of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J. Infect. Dis.* 1999. 180: 1561-1568.
  37. Dhawan V.K., Yeaman M.R., Bayer A.S. Thrombin-induced platelet microbicidal protein susceptibility phenotype influences the outcome of oxacillin prophylaxis and therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. 44: 3206-3209.
  38. Сычева М.В. Влияние антимикробных пептидов из тромбоцитов *Gallus gallus* на антибиотикочувствительность микроорганизмов. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 1. 7с. [Электрон. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/SMV-2016-1.pdf>)
  39. Сипайлова О.Ю., Корнеев Г.И. Исследование противоопухолевой активности тромбо-

- дефенсинов *in vivo*. Вестник Оренбургского государственного университета. 2009. 6: 344-347.
40. Аюшев О.Д., Кузник Б.И., Хавинсон В.Х. Влияние полипептидов из тромбоцитов на состояние систем гемостаза и иммуногенеза в опытах *in vitro*. Гематология и трансфузиология. 1989. 34(6): 41-45.
  41. Backly E.R., Ulivi V., Tonachini L. et al. Platelet lysate induces *in vitro* wound healing of human keratinocytes associated with a strong proinflammatory response. Tissue Eng. Part. A. 2011. 17(13-14): 1787-1800.
  42. Пешкова Ю.И., Сычева М.В., Пашкова Т.М. Влияние антимикробных пептидов из тромбоцитов *Gallus gallus* на персистентные свойства микроорганизмов. Вестник Башкирского государственного аграрного университета. 2016. 3(39): 57-59.
  43. Сычева М.В., Шейда Е.В., Карташова О.Л. Влияние тромбодифенсинов некоторых видов животных на антилактоферриновую активность микроорганизмов. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. 2010. 203: 256-260.
  44. Сычева М.В., Шейда Е.В., Карташова и др. Влияние антимикробных пептидов из тромбоцитов сельскохозяйственных животных на способность микроорганизмов к образованию биопленок. Вестник КрасГАУ. 2011. 1: 130-132.
  45. Сычева М.В., Пешкова Ю.И., Карташова О.Л. и др. Регуляция антимикробными пептидами чувствительности микроорганизмов к антагонистически активным представителям мутуалистической микрофлоры. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. 6: 21-25.
  46. Бухарин О.В., Волков А.Н., Скачков М.В. и др. Способ контроля за выздоровлением больных острой дизентерией. Авторское свидетельство № 923523. 1982.
  47. Сулейманов К.Г., Чернова О.Л., Бритвина Е.И. и др. Способ диагностики мастита коров без заметных симптомов болезни. Авторское свидетельство № 1389045. 1987.

Поступила 12 сентября 2019 г.

(Контактная информация: **Сычева Мария Викторовна** – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и заразных болезней ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный аграрный университет»; адрес: 460014, г. Оренбург, ул. Челюскинцев, 18; тел.: 8 (3532) 689713; e-mail: sycheva\_maria@mail.ru)

---

---

## LITERATURA

1. Yeaman M.R. Platelets: At the nexus of antimicrobial defence. Nature Reviews Microbiology. 2014. 12(6): 426-437.
2. Anabel A.S., Eduardo P.C., Pedro Antonio H.C. et al. Human platelets express Toll-like receptor 3 and respond to poly I:C. Hum. Immunol. 2014. 75(12): 1244-1251.
3. Micota B., Sadowska B., Róžalska B. The role of blood platelets in infections. Postepy Hig. Med. Dosw. (Online). 2015. 69: 624-632.
4. Ferdous F., Scott T. Bacterial and viral induction of chicken thrombocyte inflammatory responses. Dev. Comp. Immunol. 2015. 49(2): 225-230.
5. Yeaman M.R., Tang Y.Q., Shen A.J. et al. Purification and *in vitro* activities of rabbit platelet microbicidal proteins. Infect. Immun. 1997. 65(3): 1023-1031.
6. Tang Y.-Q. Yeaman M.R., Selsted M.E. Antimicrobial peptides from human platelets. Infection and Immunity. 2002. 70: 6524-6533.
7. Aktan I., Dunkel B., Cunningham F.M. Equine platelets inhibit *E. coli* growth and can be activated by bacterial lipopolysaccharide and lipoteichoic acid although superoxide anion production does not occur and platelet activation is not associated with enhanced production by neutrophils. Vet. Immunol. Immunopathol. 2013. 152.(3-4): 209-217.
8. Peshkova Y.I., Sycheva M.V., Rogozhin E.A. et al. Characteristics of antimicrobial peptides from the blood plates of domestic horse (*Equus ferus caballus*). Russian immunological

- journal. 2017. 11(20): 468-469.
9. Sycheva M.V., Kartashova O.L., Rogozhin E.A. et al. A method for producing antimicrobial peptides from platelets of domestic chicken. The patent of the Russian Federation 2645070. Bull., 2018. № 5.
  10. Sycheva M.V., Vasilchenko A.S., Rogozhin E.A. et al. Biological activity of antimicrobial peptides from chicken platelets. Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology. 2016. 2: 24-30.
  11. Krijgsveld J., Zaat S.A., Meeldijk J. et al. Thrombocidins, microbicidal proteins from human blood platelets, are C-terminal deletion products of CXC chemokines. J. Biol. Chem. 2000. 275(27): 20374-20381.
  12. Zabidi M.A., Yusoff N.M., Kader Preliminary Z.S. Comparative analysis of antibacterial effects of activated and non-activated of expired platelet concentrate by disc diffusion method. Indian J. Pathol. Microbiol. 2012. 55(1): 47-51.
  13. Tohidnezhad M., Varoga D., Wruck C.J. et al. Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin. Platelets. 2012. 23(3): 217-223.
  14. Nail S., Robert R., Dromer F. et al. Susceptibilities of *Cryptococcus neoformans* strains to platelet binding *in vivo* and to the fungicidal activity of thrombin-induced platelet microbicidal proteins *in vitro*. Infect. Immun. 2001. 69(2): 1221-1225.
  15. Love M.S., Millholland M.G., Mishra S. et al. Platelet factor 4 activity against *P. falciparum* and its translation to nonpeptidic mimics as antimalarials. Cell Host Microbe. 2012. 12(6): 815-823.
  16. Erfe M.C.B., David C.V., Huang C. et al. Efficacy of Synthetic Peptides RP-1 and AA-RP-1 against *Leishmania* Species *In Vitro* and *In Vivo*. Antimicrob. Agents Chemother. 2012. 56(2): 658-665.
  17. Ivanov Y.B., Vasilchenko A.S. The development of a technology of test-systems of new generation based on tromode of fencerow for rapid diagnosis of infectious and inflammatory diseases. Bulletin of the Orenburg scientific center UrO RAS. 2015. 1. 17 p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2015-1/Articles/YBI-2015-1.pdf>)
  18. Nikiyan H.N., Vasilchenko A.S., Deryabin D.G. Humidity-dependent bacterial cells functional morphometry investigations using atomic force microscope. International Journal of Microbiology. 2010. doi:10.1155/2010/704170.
  19. Sycheva M.V., Peshkova Y.I., Vasilchenko A.S. et al. Study of biological effects of antimicrobial peptides from chicken platelets by atomic force microscopy. News of Orenburg state agrarian University. 2015. № 5(55): 198-200.
  20. Vasilchenko A.S., Nikiyan H.N., Deryabin D.G. Atomic force microscopy study of magainin 2 versus human platelet extract action on *Escherichia coli* and *Bacillus cereus*. Journal of Biological Research. 2013. 19: 3-9.
  21. Sycheva M.V., Vasilchenko A.S., Kulsarin A.A. et al. Application of electroanalytic and separation research methods to assess the mechanism of biological activity of antimicrobial peptides from platelets of poultry. Bulletin of Orenburg scientific center Uro RAS. 2016. 1. 8 p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/MVS-2016-1.pdf>)
  22. Peschel A., Collins L.V. Staphylococcal resistance to antimicrobial peptides of mammalian and bacterial origin. Peptides. 2001. 22(10): 1651-1659.
  23. Sakoulas G., Eliopoulos G.M., Fowler V.G. et al. Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin and platelet microbicidal protein correlates with defective autolysis and loss of accessory gene regulator (agr) function. Antimicrob. Agents Chemother. 2005. 49(7): 2687-2692.
  24. Kupferwasser L.I., Skurray R.A., Brown M.H. et al. Plasmid-mediated resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in staphylococci: role of the *qacA* locus. Antimicrob. Agents Chemother. 1999. 43(10): 2395-2399.
  25. Bayer A.S., Prasad R., Chandra J. et al. *In vitro* resistance of *Staphylococcus aureus* to

- thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with alterations in cytoplasmic membrane fluidity. *Infect. Immun.* 2000. 68(6): 3548-3553.
26. Bukharin O.V., Suleymanov K.G., Ivanov Y.B. et al. Method of determining antithrombin-cationic protein the activity of microorganisms. The patent of the Russian Federation 2120999. Bull., 1998. №. 30.
  27. Ivanov Y.B., Elagina N.N. The ability of the anaerobic fecal microflora to inactivate antimicrobial protein of platelets. *Bulletin of Orenburg state University.* 2005. 6: 135-136.
  28. Yeaman M.R., Soldan S.S., Ghannoum M.A. et al. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect. Immun.* 1996. 64: 1379-1384.
  29. Fowler V.G. Jr., McIntyre L.M., Yeaman M.R. et al. *In vitro* resistance to thrombin-induced platelet microbicidal protein in isolates of *Staphylococcus aureus* from endocarditis patients correlates with an intravascular device source. *J. Infect. Dis.* 2000. 182(4): 1251-1254.
  30. Kupferwasser L.I., Yeaman M.R., Shapiro S.M. et al. *In vitro* susceptibility to thrombin-induced platelet microbicidal protein is associated with reduced disease progression and complication rates in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis: microbiological, histopathologic, and echocardiographic analyses. *Circulation.* 2002. 105(6): 746-752.
  31. Ivanov Y.B. *In vitro* resistance to human platelet microbicidal protein among urethral staphylococcal and enterococcal isolates with its correlation with prostatitis. *Indian Journal of Medical Microbiology.* 2005. 23(4): 253-255.
  32. Ivanov Y.B., Gritsenko V.A. Distribution of secretory inhibitor of platelet microbicidal protein among anaerobic bacteria isolated from stool of children with diarrhea. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14(35): 5428-5431.
  33. Ivanov Y.B., Gritsenko V.A., Miroshnikov S.A. Influence of trombodefensins for chronic staphylococcal dermatitis *in vivo*. *Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology.* 2014. 6: 104-108.
  34. Xiong Y.Q., Bayer A.S., Yeaman M.R. Inhibition of *Staphylococcus aureus* intracellular macromolecular synthesis by thrombin-induced platelet microbicidal proteins. *J. Infect. Dis.* 2002. 185: 348-356.
  35. Mercier R.C., Dietz R.M., Mazzola J.L. et al. Beneficial influence of platelets on antibiotic efficacy in an *in vitro* model of *Staphylococcus aureus*-induced endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. 48(7): 2551-2557.
  36. Dhawan V.K., Yeaman M.R., Bayer A.S. Influence of *in vitro* susceptibility phenotype against thrombin-induced platelet microbicidal protein on treatment and prophylaxis outcomes of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *J. Infect. Dis.* 1999. 180: 1561-1568.
  37. Dhawan V.K., Yeaman M.R., Bayer A.S. Thrombin-induced platelet microbicidal protein susceptibility phenotype influences the outcome of oxacillin prophylaxis and therapy of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000. 44: 3206-3209.
  38. Sycheva M.V. Effect of antimicrobial peptides from *Gallus gallus* platelets on antibiotic sensitivity of microorganisms. *Bulletin of Orenburg scientific center Uro RAS.* 2016. 1. 7 p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-1/Articles/SMV-2016-1.pdf>)
  39. Sipaylova O.Y., Korneev G.I. the Study of antitumor activity of trombodefensins *in vivo*. *Bulletin of Orenburg state University.* 2009. 6: 344-347.
  40. Ayushev O.D., Kuznik B.I., Khavinson V. Kh. The influence of the polypeptides of platelets for hemostasis and immunogenesis *in vitro* experiments. *Hematology and Transfusiology.* 1989. 34(6): 41-45.
  41. Backly E.R., Ulivi V., Tonachini L. et al. Platelet lysate induces *in vitro* wound healing of human keratinocytes associated with a strong proinflammatory response. *Tissue Eng. Part. A.* 2011. 17(13-14): 1787-1800.

42. Peshkova Y.I., Sycheva M.V., Pashkova T.M. Effect of antimicrobial peptides from *Gallus gallus* platelets on persistent properties of microorganisms. Bulletin of the Bashkir state agrarian University. 2016. 3(39): 57-59.
43. Sycheva M.V., Sheida E.V., Kartashova O.L. The influence of trombodefensins some animal species on antilactoferrin activity of microorganisms. Scientific notes of the Kazan state Academy of veterinary medicine N.E. Bauman. 2010. 203: 256-260.
44. Sycheva M.V., Sheida E.V., Kartashova O.L. et al. The influence of antimicrobial peptides from platelets of farm animals on the ability of microorganisms to form biofilms. Vestnik KrasGAU. 2011. 1: 130-132.
45. Sycheva M.V., Peshkova Y.I., Kartashova O.L. et al. Regulation of antimicrobial peptides sensitivity of microorganisms to antagonistically active representatives of mutualistic microflora. Journal of Microbiology, epidemiology and Immunobiology. 2017. 6: 21-25.
46. Bukharin O.V., Volkov A.N., Skachkov M.V. et al. Method of control over the recovery of patients with acute dysentery. Copyright certificate № 923523. 1982.
47. Suleymanov K.G., Chernova O.L., Britvina E.I. et al. Method for diagnosing cow mastitis without noticeable symptoms of the disease. Copyright certificate № 1389045. 1987.

**Образец ссылки на статью:**

Сычева М.В., Жерар И.В., Карташова О.Л. Антимикробные пептиды тромбоцитов разного происхождения как эффекторы врожденного иммунитета: характеристика и активность. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. 3. 10с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/MVS-2019-3.pdf>).

**DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13021**