

Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г.

Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями

Кафедра кожных и венерических болезней им В.А.Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

При вульгарных угрях как мультифакториальном заболевании, помимо генотипического детерминирования, среди триггерных факторов едва ли не ведущая патогенетическая роль принадлежит Cutibacterium acnes как одному из основных возбудителей, способных активировать гуморальную и клеточную иммунную реакцию, проявляя сильную провоспалительную активность. В статье представлен современный обзор известных антимикробных пептидов различного происхождения, включая синтетические, которые могут быть использованы в качестве потенциальных терапевтических средств против микроорганизмов, в первую очередь против C. acnes, обсеменяющих кожу и ассоциированных с вульгарными угрями, что одновременно может решать ещё и проблему развития устойчивости к противомикробным препаратам. Представлены положительные результаты очередного этапа изучения клинической эффективности синтетического наружного антимикробного пептида GDP-20 у 33 больных вульгарными угрями.

Ключевые слова: антибактериальные пептиды; вульгарные угри; Cutibacterium acnes; GDP-20.

Для цитирования: Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2019; 22(5–6): 185–191.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 20.01.2020
Принята к печати 28.02.2020

Ma Ziyuan, Kochergin N.G.

Antibacterial peptides in the treatment of acne vulgaris patients

Department of Skin and Venereal Diseases of Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov of First Moscow State, Moscow, 119991, Russian Federation

Acne vulgaris is a multifactorial disease. Besides genomic regulatory mechanism and among numerous triggering factors Cutibacterium acnes is considered as one of the main pathogenic factors, that can activate the human humoral and cellular immune system, exhibiting a robust proinflammatory activity. The article provides an updated review of the data on current antimicrobial peptides that could be used as potential therapeutic agents against microorganisms located in the skin and related to acne disease, which embraces promise to solve the problem of antimicrobial resistance of cutibacterium acnes. The positive results of regular investigation of clinical efficacy of topical antimicrobial peptides GDP-20 in 33 acne vulgaris patients are presented.

Key words: antibacterial peptide; acne vulgaris; cutibacterium acnes; GDP-20.

For citation: Ma Ziyuan, Kochergin N.G. Antibacterial peptides in the treatment of acne vulgaris patients. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh I Venericheskikh Bolezney).* 2019; 22(5-6): 185-191. (in Russian)

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 20 Jan 2020
Accepted 23 Febr 2020

Для корреспонденции:

Ма Цзыюань, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им В.А.Рахманова Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: stephanie92@foxmail.com

For correspondence:

Ma Ziyuan, Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov of First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: stephanie92@foxmail.com

Information about author:

Kochergin Nikolay, <http://orcid.org/0000-0001-7136-4053>; Scopus ID: 6602082412

Вульгарные угри (ВУ) – одна из наиболее распространённых воспалительных кожных болезней, преимущественно поражающая сально-волосные фолликулы. Совершенствование лечения ВУ как хронического мультифакториального дерматоза остаётся важной современной проблемой. По данным ВОЗ, число больных ВУ в мире составляет 9,4% от численности всего населения, насчитывая в среднем около 650 млн человек, достигая распространённости в пубертатном периоде до 85%. Дети и взрослые могут страдать как до, так и после периода полового созревания [1]. Хотя с возрастом ВУ становятся всё менее распространёнными у взрослых, они сохраняются почти у половины заболевших людей в возрасте от 20 до 30 лет, а небольшая доля людей продолжает испытывать трудности и до 40 лет [2]. Этот дерматоз с поражением видимых участков кожного покрова в виде эритематозных, папуло-пустулёзных высыпаний в активной стадии часто оставляет после себя рубцы и пигментацию (постакне). Основными последствиями ВУ являются рубцы и психосоциальные расстройства, которые сохраняются в течение долгого времени после исчезновения активных поражений [3]. ВУ негативно влияют на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию больных, что приводит к значительному снижению качества жизни [4].

Патогенез ВУ весьма сложен и связан с генетическими, эндокринными, инфекционными, климатическими влияниями, психическими, диетическими и многими другими факторами. Основной патогенетический механизм развития ВУ заключается в увеличении продукции кожного сала, избыточном фолликулярном гиперкератозе, возрастании обсеменённости и повышении патогенности бактерий, особенно *Cutibacterium acnes*, являющихся основным организмом и нормальным анаэробным резидентом сально-волосного аппарата, в котором и развивается акне [5]. *C. acnes* высвобождает ряд ферментов, таких, как протеиназы, липазы и гиалуронидазы, которые расщепляют кожное сало до свободных жирных кислот и пептидов. При этом высвобождаются хемотаксические факторы, которые являются неотъемлемой частью воспалительного каскада. Эти факторы обуславливают воспалительную природу угрей, побуждая моноциты продуцировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и IL-8 [6]. Воспалительная реакция на бактерии и их метаболические продукты выражается клинически в образовании папул, пустул и узлов [7]. *C. acnes* также стимулирует врождённый иммунный ответ организма, активируя Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors – TLR), что в свою очередь приводит к активации транскрипционного ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), который способствует экспрессии генов, ответственных

ных за выработку хемокинов, цитокинов и молекул адгезии. Кроме того, *C. acnes* активирует TLR-2, что приводит к гиперпродукции IL-8, IL-12, TNF α и IL-1 β [5, 6].

В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями при лечении ВУ лёгкой и средней степени тяжести, где преобладают комедоны, методом выбора является наружная терапия с включением наружных ретиноидов. Такой подход играет важную роль в индукция фаз ремиссии и поддерживающей терапии. Топические ретиноиды представляют собой синтетические производные ретинола. Они связываются с рецепторами ретиноевой кислоты и обладают антикомедогенным, комедолитическим и противовоспалительными свойствами. Они эффективны при лечении ВУ лёгкой и умеренной степени тяжести при воспалительных и невоспалительных поражениях. Поскольку при наружном применении топические ретиноиды снижают выработку кожного сала, зачастую лечение с их использованием сопровождается сухостью и стянутостью кожи.

В настоящее время в клинической практике при лечении ВУ наиболее часто используют антибиотики. Несмотря на то, что сегодня существует много различных антибиотических препаратов для лечения угревой сыпи, остаются проблемы плохой переносимости и лекарственной устойчивости; и эти проблемы необходимо решать, чтобы найти эффективные средства для наружного применения, обладающие одновременно бактериостатическим и увлажняющим действиями и имеющие незначительные побочные эффекты.

Терапевтические и профилактические меры, направленные на отдельные предрасполагающие факторы, как правило, эффективны в лечении и профилактике ВУ. В последнее время результаты некоторых исследований продемонстрировали доказательства того, что антимикробные пептиды (АМП) играют существенную роль в системе иммунной защиты кожи за счёт непосредственно микробной токсичности, а также путём модулирования компонентов врождённой и адаптивной иммунной системы [9, 10]. АМП, первоначально называемые антибактериальными пептидами, являются ключевыми факторами естественной защиты организма от патогенов. При этом АМП долгое время рассматривали в качестве потенциального альтернативного антибиотикам метода лечения. В природе АМП были выделены из множества биологических сред животных, растений, микроорганизмов, они имеют относительно низкую молекулярную массу и демонстрируют большое разнообразие в структурной последовательности и физико-химических свойствах. АМП часто используют в качестве первой линии защиты от патогенов [11].

На основе трёхмерных структурных исследований, выполненных с помощью ядерного магнитного

резонанса, АМП обычно подразделяются на пять основных групп:

- пептиды, образующие α -спиральные структуры;
- пептиды, богатые остатками цистеина;
- пептиды, образующие β -листы;
- пептиды, богатые обычными аминокислотами (гистатин, аргинин и пролин);
- пептиды, состоящие из редких и модифицированных аминокислот [12].

АМП обладают различными механизмами уничтожения бактерий, в том числе разрушение клеточной мембранной структуры бактерий, нарушение их метаболических процессов или разрушение цитоплазматических компонентов. Первоначальный контакт между пептидом и организмом-мишенью обычно происходит под действием электростатических сил, поскольку большинство бактериальных поверхностей отрицательно заряжены анионами. С одной стороны, аминокислотный состав АМП обладает факультативными ионными свойствами: катионные аминокислоты и боковые цепи могут быть вставлены в липидную бимолекулярную мембрану бактерий и образовать бочкообразную, ковровидную и кольцевую структуру пор на мембране бактериальных клеток. При образовании пор структура клеточной мембраны разрушается, вызывая утечку внутриклеточных материалов и нарушая трансмембранный потенциал, влияя на нормальные физиологические процессы клетки, что приводит к гибели клетки. С другой стороны, АМП проникают в клетку и взаимодействуют с внутриклеточными структурами. Важную роль играет молекулярное связывание; способы связывания включают ингибирование синтеза клеточной стенки, изменение цитоплазматической мембраны, активацию аутолизиса, ингибирование синтеза ДНК, РНК и белка и ингибирование активности определённых ферментов и т. д., что оказывает влияние на рост бактерий. Следует отметить, что во многих случаях точный молекулярный механизм уничтожения бактерий АМП неизвестен.

АМП характеризуются термостабильностью, широким антимикробным спектром, низкой минимальной ингибирующей концентрацией, низким уровнем развития лекарственной устойчивости и хорошей ингибирующей эффективностью в отношении грибов, грамотрицательных и грамположительных бактерий [13]. Пептиды также являются антивирусными и антипротозойными, они могут даже подавлять опухолевые клетки, не убивая нормальные клетки. Таким образом, АМП являются одним из самых известных пептидных антибиотиков в настоящее время [14]. Кроме того, АМП также могут влиять на врождённый и адаптивный иммунитет путём индукции экспрессии генов противовоспалительных цитокинов и хемокинов. За счёт этого они подавляют воспалительный ответ и стимулируют пролиферацию макро-

фагов, нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов. Разнообразие функций АМП привлекает внимание всё большего числа исследователей. Именно по этой причине поиск новых антибактериальных пептидов для лечения остаётся перспективным направлением для научных исследований.

Кожа является основным барьером между организмом и внешним миром: на поверхности кожи имеется определённое количество микроорганизмов (микробиота), не являющихся патогенами. Антибактериальные пептиды, вырабатываемые самой кожей, являются основной защитной системой для постоянного противодействия вторжению микроорганизмов. Организм человека продуцирует эндогенные антибактериальные пептиды – кателицидин и α -дефензин, которые защищают кожу двумя различными путями: как за счёт прямой антибактериальной активности, так и за счёт запуска механизмов ответа хозяина, таких как высвобождение цитокинов, воспалительный ответ, ангиогенез и регенерация эпидермальных клеток. Анализ клинических изолятов *S. acnes*, основного этиологического фактора воспаления при ВУ, демонстрирует повышение резистентности микроорганизмов к стандартной антибиотикотерапии [15]. Таким образом, натуральные антибактериальные пептиды становятся предпочтительными из-за их относительной специфичности, быстрого начала действия и низких показателей развития толерантности. К настоящему времени уже подтверждено, что различные антибактериальные пептиды потенциально могут применяться в лечении акне [10].

Для АМП CEN1HC-Br, который был выделен из зелёных морских ежей, был показан его бактерицидный эффект в отношении *S. acnes* за счёт противовоспалительного действия с участием моноцитов, возможно, через подавление TLR2, и стимуляцией врождённого иммунного ответа [10]. Центроцин 1 представляет собой гетеродимерный пептид, который состоит из бромсодержащей тяжёлой цепи (CEN1HC-Br) и лёгкой цепи (CEN1LC), связанных внутренней дисульфидной связью [17]. Было показано, что CEN1HC-Br способствует антимикробной активности, в то время как CEN1LC, по-видимому, не оказывает на неё непосредственного влияния. Кроме того, было продемонстрировано, что в концентрации 6,3–12,5 мг/л деброминированная версия тяжёлой цепи (CEN1HC) способна подавлять не менее 99% *S. acnes* из американской коллекции типовых культур (ATCC) 6919 [18].

Было показано [19], что CEN1HC-Br обладает действием против связанных с угрями бактериальных патогенов, особенно в отношении штаммов, устойчивых к клиндамицину. Противовоспалительная активность CEN1HC-Br также была изучена на двух типах клеток. Этот АМП может ингибировать экспрессию TLR2 и цитокинов, таких как TNF α ,

IL-1 β , IL-6. Авторы обнаружили, что аттенуированные CEN1HC-B γ *S. acnes* вызывают отёк тканей, экспрессию TLR2 и цитокинов, таких как IL-8, TNF α , металлопротеиназа-2 (MMP-2). Результаты показали, что CEN1HC-B γ обладает лекарственной активностью при лечении ВУ. Исследования продолжают в отношении присутствия брома, который может вызывать побочные эффекты в среднесрочной и долгосрочной перспективе при длительном применении у людей [16].

Дефензин, одна из наиболее хорошо изученных молекул, связанных с кератиноцитами, играет очень важную роль во врождённой иммунной системе, особенно для кожи и печени. Дефензины представляют собой катионные последовательности, богатые цистеинами, которые позволяют им образовывать дисульфидные мостики и стабилизировать себя посредством конформации, обычно по типу бета-листа [20]. Исследования показывают, что эти молекулы взаимодействуют с микроорганизмом посредством электростатических связей с липидами, приводящих к образованию пор и способствующих гибели микроба вследствие осмотического дисбаланса [21]. Человеческий бета-дефензин 2-го типа (hBD-2) был идентифицирован как провоспалительная молекула при псориазе и угревой сыпи, активируемая присутствием бактерий *S. acnes* [22].

Катионные антимикробные пептиды обладают мощными микробицидными свойствами [23–27]. MX-594AN представляет собой антимикробный катионный пептид в качестве наружного лечения ВУ лёгкой и средней степени тяжести, когда активность катионных антимикробных пептидов может быть обусловлена их антимикробной активностью, способностью нейтрализовать провоспалительные бактериальные факторы путём взаимодействия с различными АМП и прямым противовоспалительным действием на клетки хозяина. MX-594AN завершил пять клинических испытаний в США – три исследования I фазы и два исследования II фазы. Результаты II фазы продемонстрировали эффективность средства против всех типов акне. Примечательно, что они ингибировали производство провоспалительных цитокинов в относительно низких концентрациях. Например, концентрации MX-594AN, которые приводили к 50%-му ингибированию (IC50) высвобождения IL-12 и TNF α , составляли 50 и 26 мкг/мл соответственно [29].

АМП MBI-226 был оценён по 1437 недавним клиническим бактериальным изолятам и 214 недавним клиническим изолятам дрожжей [30]. Пентагидрохлорид омиганана представляет собой пентагидрохлоридную соль омиганана, синтетического катионного антимикробного пептида, обладающего широким спектром активности в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий и

грибов [31]. Пентагидрохлорид омиганана, будучи аналогом индолицидина, действует путём разрушения бактериальных цитоплазматических мембран. Его специально используют в качестве местного антибиотика. Он отмечен как успешный для клинических применений с участием АМП.

Гранулизин – это АМП, который локализуется в цитотоксических гранулах НК-клетки и Т-клеток и убивает как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии [31]. Гранулизин и полученные из него синтетические пептиды со структурой спираль-петля-спираль подавляют *S. acnes in vitro*. Модификация пептида спираль-петля-спираль, 31-50, путём замены триптофана на валин в аминокислоте 44 (пептид 31-50v44w) усиливает его взаимодействия с бактериальными поверхностями, увеличивая его антимикробную активность. Более того, при синтезе с аминокислотами D-типа, а не L-типа этот пептид (D-31-50v44w) становится менее восприимчивым к воздействию протеаз и более эффективным в уничтожении *S. acnes*. Гранулизиновые пептиды являются бактерицидными, демонстрируя преимущество по сравнению со стандартными бактериостатическими антибиотиками в борьбе с *S. acnes*. Кроме того, пептид D-31-50v44w убивал *S. acnes* в изолированных препаратах из комедона. Важно отметить, что пептиды 31–50, 31–50v44w и D-31–50v44w также обладают потенциальным противовоспалительным эффектом, о чём свидетельствует подавление высвобождения цитокинов, стимулированного *S. acnes*. Эти данные говорят о том, что пептиды гранулизина могут быть полезны в качестве местного терапевтического средства как агенты, обеспечивающие альтернативу современной терапии ВУ [27].

Российские специалисты уже накопили клинический опыт применения АМП GDP-20 в наружной терапии больных ВУ. GDP-20 с уникальной аминокислотной последовательностью напрямую действует на бактериальные мембраны, повышает резистентность эпидермоцитов против внедрения и появления микроорганизмов, обеспечивая барьер против роста патогенных микроорганизмов, включая *S. acnes*. Первые исследования клинической эффективности и переносимости наружного применения гранулизин-производных синтетических антимикробных пептидов показали их клиническую эффективность и хорошую переносимость. При лечении ни у одного больного не возникли нежелательные явления в виде покраснения, отека, зуда, жжения и т.п. По данным динамического клинического наблюдения, у подавляющего большинства больных при первом пилотном исследовании удалось получить более чем 75%-ное улучшение клинической симптоматики, что стало основанием для оптимистического продолжения начатого исследования [28]. У больных ВУ лёгкой и средней степени тяжести наружное применение

гранулизин-производных пептидов способствовало также нормализации патологического фона обсеменённости кожи на 81,5% [33].

На следующем этапе исследования под нашим наблюдением находились 33 больных (10 мужчин и 23 женщины) ВУ лёгкой и средней степени тяжести в возрасте от 15 до 30 лет. Исходную степень тяжести и результаты терапии оценивали с помощью Дерматологического индекса акне (ДИА) в виде электронного калькулятора, совмещённого с базой данных [37].

ДИА представляет собой сумму баллов количественной выраженности каждого из основных клинических симптомов акне (комедоны, папулы, пустулы, узлы), которая рассчитывается по формуле: $ДИА = A + B + C + D$, где коэффициент А отражает число комедонов, В – папул, С – пустул и D – узлов. Минимальный возможный ДИА составляет 0, что означает отсутствие признаков ВУ, а максимальный – 15, что соответствует наиболее тяжёлой степени акне. В этом интервале по значению ДИА выделяется три степени тяжести угревой сыпи: ДИА от 1 до 5 – лёгкая, от 6 до 10 средняя и от 11 до 15 – тяжёлая степень. Кроме того, по доминированию того или иного элемента можно выделить на комедональную, папулёзную, пустулёзную и/или узловатую формы.

Согласно этим критериям, среди наблюдаемых больных исходно лёгкая степень наблюдалась у 13 (39,4%) больных и средняя – у 20 (60,6%). Средний групповой показатель ДИА до начала терапии составил $12,7 \pm 0,8$.

Целью этого этапа исследования стала оценка клинической эффективности по показателям ДИА наружного применения комплекса из очищающего геля, успокаивающего геля и увлажняющего лосьона, содержащих синтетический АМП GDP-20.

GDP-20 – гранулизин-производный пептид, обладающий противовоспалительными свойствами и наивысшей среди других гранулизин-производных пептидов (в 1000 раз выше, чем у GDP-04) противомикробной активностью в отношении *S. acnes*. Препараты наносили на поражённую кожу лица дважды в день: утром – очищающий гель, вечером – успокаивающий гель и увлажняющий лосьон на протяжении 4 нед.

По окончании терапевтического исследования у всех больных проводили подсчёт числа высыпных элементов и сопоставляли результат с исходными показателями. В результате количество открытых комедонов уменьшилось в 3,5 раза, закрытых комедонов – в 4 раза, а количество папуло-пустулёзных элементов оказалось в 3 раза меньше по сравнению с исходным показателем. Средний групповой показатель ДИА по окончании терапии составил $3,5 \pm 0,4$, что демонстрирует 72%-ную редукцию индекса ДИА по отношению к его показателю до начала терапии.

По общей клинической врачебной оценке динамики клинических проявлений акне у наблюдаемых больных после проведения курса наружной терапии у 15 (45,5%) больных было достигнуто полное очищение кожи лица, у 12 (36,3%) больных значительное улучшение, у 6 (18,2%) больных умеренное улучшение, при этом у всех больных акне лёгкой степени после лечения констатирована клиническая ремиссия.

Таким образом, анализ данных литературы по клиническому применению АМП при ВУ, а также результаты начальных этапов нашего исследования эффективности наружного применения АМП показывают, что эти препараты имеют перспективное будущее и, несомненно, могут стать важным и эффективным компонентом в комбинированном терапевтическом подходе к ВУ разной степени тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

- Admani S., Barrio V.R. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol. Ther.* (Review). 2013; 26(6): 462–6.
- Bhate K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* (Review). 2013; 168(3): 474–85.
- Kanokvalai Kulthanan, Sukhum Jiamton, Renu Kittisarapong. Dermatology life quality index in Thai patients with acne. *Siriraj Med. J.* 2007; 59(1): 3–7. <https://pdfs.semanticscholar.org/a971/f0da658a787c83bfa0b3cf5260a286970a91.pdf>
- Олисова О.Ю., ред. *Кожные и венерические болезни*. М.: Практическая медицина; 2019.
- Bhambri S., Del Rosso J.Q., Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8(7): 615–8.
- Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology.* 2005; 211(3): 193–8.
- Tom W.L., Barrio V.R. New insights into adolescent acne. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20(4): 436–40.
- Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне*. Москва: Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2013. https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Akne_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf
- Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(3, Pt 2): 933–9.
- Nakano T., Yoshino T., Fujimura T., Arai S., Mukuno A., Sato N., Katsuoka K. Reduced expression of dermcidin, a peptide active against propionibacterium acnes, in sweat of patients with acne vulgaris. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95(7): 783–6.
- Ajesh K., Sreejith K. Peptide antibiotics: an alternative and effective antimicrobial strategy to circumvent fungal infections. *Peptides.* 2009; 30(5): 999–1006.
- Reddy K.V., Yedery R.D., Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2004; 24(6): 536–47.
- Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28(3): 271–8.
- Deslouches B., Di Y.P. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget.* 2017; 8(28): 46635–51.
- Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(3): 467–78.

16. Han R., Blencke H.M., Cheng H., Li C. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against *Propionibacterium acnes* and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris. *Peptides*. 2018; 99: 36–43.
17. Li C., Haug T., Moe M.K., Styrvold O.B., Stensvag K. Centrocins: isolation and characterization of novel dimeric antimicrobial peptides from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *Dev. Comp. Immunol.* 2010; 34(9): 959–68.
18. Bjorn C., Hakansson J., Myhrman E., Sjostrand V., Haug T., Lindgren K., et al. Anti-infectious and anti-inflammatory effects of peptide fragments sequentially derived from the antimicrobial peptide centrocin 1 isolated from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *AMB Express*. 2012; 2(1): 67.
19. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J., et al. Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2002; 169(3): 1535–41.
20. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2016; 33(1): 6–12.
21. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr. Biol.* 2016; 26(1): R14–9.
22. Borovaya A., Dombrowski Y., Zwicker S., Olisova O., Ruzicka T., Wolf R., et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 2014; 306(8): 689–700.
23. Epand R.M., Vogel H.J. Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999; 1462(1–2): 11–28.
24. Friedrich C.L., Moyles D., Beveridge T.J., Hancock R.E. Antibacterial action of structurally diverse cationic peptides on gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(8): 2086–92.
25. Scott M.G., Hancock R.E. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit. Rev. Immunol.* 2000; 20(5): 407–431.
26. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002; 415(6870): 389–95.
27. McInturff J.E., Wang S.J., Machleidt T., Lin T.R., Oren A., Hertz C.J., et al. Granulysin-derived peptides demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects against *Propionibacterium acnes*. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(2): 256–63.
28. Ма Цзыюань, Кочергин Н.Г. Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей. Сборник тезисов Рахмановской конференции. Москва; 2020: 88–89. www.medprint.ru
29. McNicol P.J., Rubinchik E., Cameron D., Pawlak S.K., Guarna M.M. Antimicrobial and anti-inflammatory peptides. Patent publication number US20030148945A1 (2003, United States). <https://patents.google.com/patent/US20030148945>
30. Sader H.S., Fedler K.A., Rennie R.P., Stevens S., Jones R.N. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48(8): 3112–8.
31. Hoban D.J., Witwicki E., Zhanel G.C., Palatnick L., Friedland H.D. In: Materials of 42nd Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 2002, Sept 27–30. 2002: abstr. E-1647.
32. Stenger S., Hanson D.A., Teitlebaum R., Dewan P., Niazi K.R., Froelich C.J., et al. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*. 1998; 282(5386): 121–5.
33. Олисова О.Ю., Снарская Е.С. Отчет о применении препаратов серии AC Control на основе антимикробного пептида Acnotide™ в топической терапии пациентов с акне. Москва; 2017. <https://procosm.com>.
34. Wang Y., Zhang Z., Chen L., Guang H., Li Z., Yang H., et al. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22120.
35. Pan C.Y., Chen J.Y., Lin T.L., Lin C.H. In vitro activities of three synthetic peptides derived from epinecidin-1 and an anti-lipopoly-saccharide factor against *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis*. *Peptides*. 2009; 30(6): 1058–68.
36. Yoon J.Y., Kwon H.H., Min S.U., Thiboutot D.M., Suh D.H. Epigallocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(2): 429–40.
37. Кочергин Н.Г., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатъев Д.В. Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина*. 2004; 3(1): 62–6.

REFERENCES

1. Admani S., Barrio V.R. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence. *Dermatol. Ther. (Review)*. 2013; 26(6): 462–6.
2. Bhat K., Williams H.C. Epidemiology of acne vulgaris. *Br. J. Dermatol. (Review)*. 2013; 168(3): 474–85.
3. Kanokvalai Kulthanan, Sukhum Jiamton, Renu Kittisarapong. Dermatology life quality index in Thai patients with acne. *Siriraj Med. J.* 2007; 59(1): 3–7. <https://pdfs.semanticscholar.org/a971/f0da658a787c83bfa0b3cf5260a286970a91.pdf>
4. Olisova O.Yu., ed. *Skin and venereal diseases*. Moscow: Practical medicine; 2019. (in Russian)
5. Bhambri S., Del Rosso J.Q., Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J. Drugs Dermatol.* 2009; 8(7): 615–8.
6. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology*. 2005; 211(3): 193–8.
7. Tom W.L., Barrio V.R. New insights into adolescent acne. *Curr. Opin. Pediatr.* 2008; 20(4): 436–40.
8. Samtsov A.V., Araviyskaya E.R. *Federal clinical guidelines for the management of patients with acne*. Moscow: Russian Society of Dermatoverologists and Cosmetologists; 2013. https://mzdrav.rk.gov.ru/file/Akne_05052014_Klinicheskie_rekomendacii.pdf (in Russian)
9. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: looking back to move forward. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(3, Pt 2): 933–9.
10. Nakano T., Yoshino T., Fujimura T., Arai S., Mukuno A., Sato N., Katsuoka K. Reduced expression of dermcidin, a peptide active against *propionibacterium acnes*, in sweat of patients with acne vulgaris. *Acta Derm. Venereol.* 2015; 95(7): 783–6.
11. Ajesh K., Sreejith K. Peptide antibiotics: an alternative and effective antimicrobial strategy to circumvent fungal infections. *Peptides*. 2009; 30(5): 999–1006.
12. Reddy K.V., Yedery R.D., Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004; 24(6): 536–47.
13. Beylot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28(3): 271–8.
14. Deslouches B., Di Y.P. Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *Oncotarget*. 2017; 8(28): 46635–51.
15. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(3): 467–78.
16. Han R., Blencke H.M., Cheng H., Li C. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against *Propionibacterium acnes* and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris. *Peptides*. 2018; 99: 36–43.
17. Li C., Haug T., Moe M.K., Styrvold O.B., Stensvag K. Centrocins: isolation and characterization of novel dimeric antimicrobial peptides from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *Dev. Comp. Immunol.* 2010; 34(9): 959–68.
18. Bjorn C., Hakansson J., Myhrman E., Sjostrand V., Haug T., Lindgren K., et al. Anti-infectious and anti-inflammatory effects

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

- of peptide fragments sequentially derived from the antimicrobial peptide centrocin 1 isolated from the green sea urchin, *Strongylocentrotus droebachiensis*. *AMB Express*. 2012; 2(1): 67.
19. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Le-gaspi A.J., et al. Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses, *J. Immunol*. 2002; 169(3): 1535–41.
 20. Marcinkiewicz M., Majewski S. The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases. *Postepy Dermatol. Alergol*. 2016; 33(1): 6–12.
 21. Zhang L.J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides. *Curr. Biol*. 2016; 26(1): R14–9.
 22. Borovaya A., Dombrowski Y., Zwicker S., Olisova O., Ruzicka T., Wolf R., et al. Isotretinoin therapy changes the expression of antimicrobial peptides in acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res*. 2014; 306(8): 689–700.
 23. Epand R.M., Vogel H.J. Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action. *Biochim. Biophys. Acta*. 1999; 1462(1–2): 11–28.
 24. Friedrich C.L., Moyles D., Beveridge T.J., Hancock R.E. Antibacterial action of structurally diverse cationic peptides on gram-positive bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2000; 44(8): 2086–92.
 25. Scott M.G., Hancock R.E. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit. Rev. Immunol*. 2000; 20(5): 407–431.
 26. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*. 2002; 415(6870): 389–95.
 27. McInturff J.E., Wang S.J., Machleidt T., Lin T.R., Oren A., Hertz C.J., et al. Granulysin-derived peptides demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects against *Propionibacterium acnes*. *J. Invest. Dermatol*. 2005; 125(2): 256–63.
 28. Ma Ziyuan, Kochergin N.G. Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne vulgaris. Abstracts of the Rakhmanov Conference. Moscow; 2020: 88–89. www.medprint.ru
 29. McNicol P.J., Rubinchik E., Cameron D., Pawlak S.K., Guarna M.M. Antimicrobial and anti-inflammatory peptides. Patent publication number US20030148945A1 (2003, United States). <https://patents.google.com/patent/US20030148945>
 30. Sader H.S., Fedler K.A., Rennie R.P., Stevens S., Jones R.N. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2004; 48(8): 3112–8.
 31. Hoban D.J., Witwicki E., Zhanel G.C., Palatnick L., Friedland H.D. In: Materials of 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, 2002, Sept 27–30. 2002: abstr. E-1647.
 32. Stenger S., Hanson D.A., Teitelbaum R., Dewan P., Niazi K.R., Froelich C.J., et al. An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. *Science*. 1998; 282(5386): 121–5.
 33. Olisova O.Yu., Snarskaya E.S. Report on the use of drugs of the AC series based on the antimicrobial peptide ontrol Acnotidetm in the topical treatment of patients with acne. Moscow; 2017. <https://procosm.com>.
 34. Wang Y., Zhang Z., Chen L., Guang H., Li Z., Yang H., et al. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22120.
 35. Pan C.Y., Chen J.Y., Lin T.L., Lin C.H. In vitro activities of three synthetic peptides derived from epinecidin-1 and an anti-lipopoly-saccharide factor against *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis*. *Peptides*. 2009; 30(6): 1058–68.
 36. Yoon J.Y., Kwon H.H., Min S.U., Thiboutot D.M., Suh D.H. Epi-galocatechin-3-gallate improves acne in humans by modulating intracellular molecular targets and inhibiting *P. acnes*. *J. Invest. Dermatol*. 2013; 133(2): 429–40.
 37. Kochergin N.G., Samgin M.A., Monakhov S.A., Ignatiev D.V. Acne dermatology index. *Esthetic medicine. Russian Journal (Esteticheskaya medicina)*. 2004; 3(1): 62–6.