

УДК 616.5-002

ПЕПТИДЫ В СОСТАВЕ ПРЕПАРАТА ЛАЕННЕК, ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ ЕГО АНТИВИРУСНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Диброва Е.А.², Громов А.Н.¹, Назаренко О.А.³

¹ ФИЦ «Информатика и управление РАН», лаборатория фармакоинформатики. Россия, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

² Медицинская корпорация RHAN. Россия, 123242, г. Москва, ул. Зоологическая, д. 22

³ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. Россия, 153012, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 8

Ключевые слова: гидролизаты плаценты, Лаеннек, пептидный состав, противовирусное действие, атопический дерматит, герпес

Атопический дерматит может сочетаться с герпес-инфекцией, что обуславливает необходимость проведения противовирусной терапии. Анализ пептидного состава препарата Лаеннек, основанного на гидролизате плаценты, позволил выделить 14 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды Лаеннека могут тормозить активацию вирусов (ингибирование белка NSFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка СТВР1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4). Применение препарата Лаеннек в комплексной терапии больных атопическим дерматитом и герпес-вирусной инфекцией обосновано широким спектром активностей препарата, в том числе и противовирусным эффектом.

Введение

Гидролизаты плаценты человека (ГПЧ) эффективно применяются для иммунокоррекции, ранозаживления, нейротрофической терапии, гепатопротекции и нормализации пигментации кожи [1–3]. Описаны эффекты ГПЧ для повышения иммунитета [4], терапии псориаза [5, 6], рассеянного склероза [7, 8], ревматоидного артрита, периферических сосудистых расстройств [9]. Все эти эффекты ГПЧ так или иначе ассоциированы со значительным противовоспалительным эффектом гидролизатов плаценты. Известно, что противовоспалительное действие ГПЧ осуществляется посредством активации внутриклеточных сигнальных путей JNK/SAPK через факторы транскрипции лейкоцитов NF-κB и AP-1 и снижение уровней провоспалительных интерлейкинов [10].

Иммунорегуляторные эффекты плацентарных препаратов обусловлены прежде всего иммуномодулирующими свойствами пептидов, входящими в состав ГПЧ [10, 11]. Пептидный состав плацентар-

ных препаратов в существенной мере зависит от технологии приготовления гидролизатов. Препарат Лаеннек (уникальная технология получения соответствующего ГПЧ разработана компанией Japan Bioproducts Ltd) разрешен к применению с 2003 г. в качестве гепатопротекторного и иммуномодулирующего средства. Пептидный состав Лаеннека исследуется начиная с 2012 г. [12].

Накоплен значительный клинический опыт применения Лаеннека при атопическом дерматите (АтД). Атопический дерматит – аллергическое заболевание кожи, имеющее хроническое рецидивирующее течение, сопровождающееся нарушением целостности кожи, кожным зудом, гиперчувствительностью к аллергенам и к неспецифическим раздражителям.

В исследовании, проведенном в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, установлены клиническая эффективность и безопасность препарата Лаеннек в комплексной терапии пациентов с подтвержденным АтД (n=60; 18–52 года). Все пациенты получали стандартную терапию (топические глюкокортикостероиды, смягчающие и увлажняющие средства, антигистаминные препараты); 30 случайно выбранных пациентов получали препарат Лаеннек (10 мл в 250 мл 0,9% р-ра NaCl

Адрес для корреспонденции

Громова Ольга Алексеевна

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

внутривенно капельно, 90–120 капель/мин, 3 раза в неделю с интервалом в 2 дня, курс — 10 инъекций). Применение Лаеннека в комплексной терапии АтД приводило к более выраженному уменьшению клинических симптомов АтД по индексам SCORAD и IGA. Препарат Лаеннек хорошо переносился пациентами и не оказывал негативного влияния на клинические и лабораторные показатели [13].

Важно отметить, что характерной особенностью течения АтД у многих пациентов является персистирующая гнойная кожная инфекция, проявляющаяся в виде пиодермии. Типичным поражением кожи у этих пациентов также является герпес-инфекция [14]. За 15 лет использования Лаеннека было установлено, что препарат не только способствует снижению воспаления при АтД, но и проявляет противовирусное действие при герпетической инфекции [15]. В настоящей работе представлены результаты анализа пептидного состава препарата Лаеннек, указывающие на потенциальные молекулярные механизмы противовирусного действия этого препарата в составе комплексной терапии.

Анализ пептидного состава препарата Лаеннек посредством *de novo* масс-спектрометрического секвенирования

Настоящее исследование проводилось в три этапа: (I) *de novo* секвенирование пептидов Лаеннека; (II) анализ функциональных взаимосвязей для установления пептидов, которые могут потенциально влиять на противовирусный иммунитет; (III) экспертный анализ пептидов, которые имеют обоснованные молекулярные механизмы противовирусного действия. В результате проведения *de novo* секвенирования с использованием разработанного нами комплекса программ DNVSEQP стали возможными определение аминокислотных последовательностей около 5200 пептидных фрагментов в составе Лаеннека (то есть более 50% всех пептидов Лаеннека) и их идентификация с использованием базы данных UNIPROT. Данные программы основаны на применении новейших математических методов метрического анализа данных [16–18] (в том числе теории классификации значений признаков [16]) к задачам масс-спектрометрической идентификации аминокислотных последовательностей.

Идентификация методами биоинформатики соответствия этих пептидов определенным фрагментам белков протеома человека позволяет установить механизмы противовирусного действия Лаеннека. С использованием комплекса методов для *анализа функциональных взаимосвязей* из списка 5200 пептидных фрагментов, найденных в составе Лаеннека, был выделено более 120 пептидов, которые могут быть потенциально ассоциированы с противовирусным действием препарата. Проведение *экспертного анализа* позволило выделить 14 пептидов (табл. 1),

для которых могут быть обоснованы молекулярные механизмы их противовирусного действия.

Анализ данных, приведенных в табл. 1, показывает, что пептиды, найденные в составе Лаеннека, могут *ингибировать ряд таргетных белков* (CRM1, VPS4B, CD4, TPR, NEDD4, HCFC1, PPIA, STBP1), участвующих в механизмах синтеза и секреции вирусов в клетках организма-хозяина. В табл. 2 представлены краткие описания биологических функций этих таргетных белков.

Пептиды LELLPK и ELFPNL, найденные в составе Лаеннека, соответствуют пептидным фрагментам LELFPK 300–305 и ELFPKL 301–306, входящим в состав аминокислотной последовательности белка «фактор экспорта ядерной РНК 3» (белок NXF3). Данные фрагменты белка NXF3 инактивируют таргетный белок CRM1 [19]. Белок CRM1, известный также как экспортин-1, поддерживает экспорт белков и РНК из клеточного ядра. Некоторые вирусы (в том числе HTLV-1, вирус гриппа А) используют экспортин-1 для экспорта вирусных РНК и белков из ядра клетки-хозяина [20]. Поэтому ингибирование белка CRM1 (рис. 1) будет иметь противовирусный эффект на этапе размножения вирусных частиц.

Пептид Лаеннека DELLGSL соответствует фрагменту DELGSL 169–175 везикулярного белка 2а (CHMP2A), а пептид Лаеннека «LGLSLVD» — фрагменту LGLSLTD 171–177 того же белка CHMP2A. Оба пептида участвуют во взаимодействии с таргетным белком VPS4B [21]. Белок VPS4B участвует в сортировке вакуолярных белков, распознает мембранные белки типа ESCRT-III и способствует формированию везикула для последующего экспорта вирусных белков. Эти процессы поддерживают *созревание вириона и экспорта вируса из клетки-хозяина*. Потенциальное ингибирование пептидами Лаеннека активности белка VPS4B (рис. 2) будет тормозить созревание вириона.

Пептид Лаеннека GALLGGF соответствует фрагменту GASLGGF 107–113 белка маспардина (SPG21), участвующего в регулировке активации CD4+ Т-клеток и являющегося лигандом гликопротеина Т-клеток [22]. CD4 — вспомогательный белок, обеспечивающий взаимодействие Т-клеточных рецепторов с антиген-презентирующими белками МНС II класса. Белок CD4 необходим для взаимодействия *вирусной оболочки с клеточной мембраной на стадии инфицирования вирусом клеток организма-хозяина*. Белок CD4 является своего рода критическим компонентом рецептора для вируса герпеса человека [23]. Поэтому ингибирование белка CD4 пептидом Лаеннека GALLGGF (рис. 3) будет тормозить взаимодействие CD4 с вирусной частицей и соответственно затруднять инфицирование клеток вирусом герпеса.

Пептид Лаеннека HDHLGF соответствует фрагменту HDHTGF 178–183 митоген-активированной

Таблица 1. Пептиды препарата Лаеннек, для которых существуют обоснованные молекулярные механизмы их противовирусного действия

ММ	Пептид Лаеннека	Фрагмент белка	Ген	Белок	Функция белка	Аннотация пептида, таргетный белок
417,23	YDVLPK	FDVLPK 147-152	OAS1	2'-5'-олиго-аденилат синтаза 1	Интерферон-индуцированный противовирусный фермент	Фрагмент каталитического центра
598,32	LELLPK	LELFPK 300-305	NXF3	Фактор экспорта ядерной РНК 3	Экспорт ядерной мРНК	Инактивирует связывание CRM1
577,85	ELFPNL	ELFPKL 301-306	NXF3	Фактор экспорта ядерной РНК 3	Экспорт ядерной мРНК	Инактивирует связывание CRM1
478,26	DELLGLSL	DELGLSL 169-175	CHMP2A	Везикулярный белок 2a	Везикулярный транспорт	Ингибирует VPS4B
763,46	LGLSLVD	LGLSLTD 171-177	CHMP2A	Везикулярный белок 2a	Везикулярный транспорт	Ингибирует VPS4B
500,82	GALLGGF	GASLGGF 107-113	SPG21	Маспардин	Регулировка CD4 ⁺ Т-клеток	Взаимодействие с CD4
588,28	HDHLGF	HDHTGF 178-183	MAPK1	Митоген-активированная протеинкиназа 1	Внутриклеточная передача сигнала по каскадам MAP/ERK	Ингибирует взаимодействие с TPR
545,29	PAPPPY	PVPPPY 172-177	NDFIP2	NEDD4-взаимодействующий белок 2	Активирует протеасомный протеолиз	Уменьшает связывание белка NEDD4
521,76	PPSLGLP	PPSLPLP 172-178	TRIM52	TRIM-мотив-белок 52	Компонент комплекса транскрипции TNAP-NCFC1-OGT	Ингибирует взаимодействие с NCFC1
449,26	YALPMVG	YALPVG 306-311	CREBZF	Фактор транскрипции CREB/ATF bZIP	Подавляет экспрессию вирусных белков	Ингибирует взаимодействие с NCFC1
628,33	VVSDNN	VVSENN 282-287	ITK	Тирозин-протеинкиназа ITK	Регуляция адаптивного иммунитета	Ингибирование PPIA
511,27	ADGLPG	AEGLPG 420-425	IGDCC3	Имуноглобулин 3 DCC	Регулятор транскрипции	СТВР-связывающий мотив
577,85	DEPFDL	EEDFDL 588-593	ZNF366	Цинковый палец 366	Регуляция транскрипции	Взаимодействие с СТВР1
577,85	EDPFDL	EEDFDL 588-593	ZNF366	Цинковый палец 366	Регуляция транскрипции	Взаимодействие с СТВР1

Примечание: ММ – молекулярная масса пептида (г/моль). Информация о таргетных белках, соответствующих пептидам препарата Лаеннек, суммирована в табл. 2.

Таблица 2. Таргетные белки, ингибируемые противовирусными пептидами препарата Лаеннек

Ген	Белок	Физиологическое значение белка
CD4	Т-клеточный гликопротеин CD4	Вспомогательный белок для взаимодействия Т-клеточных рецепторов с антиген-презентирующими белками
CRM1	Экспортин-1 (белок CRM1)	Поддерживает экспорт вирусных белков и РНК из ядер клеток организма-хозяина
СТВР1	С-концевой связывающий белок 1	Регулирует транскрипцию вирусных генов
NCFC1	Фактор-1 клетки-хозяина	Регулирует активацию эндогенных вирусов
NEDD4	Е3-убиквитин протеинлигаза NEDD4	Переносит белок убиквитин на белки, подлежащие деградации на протеасоме
PPIA	Пептидилпролил-цис-транс-изомераза А	Ускоряет свертывание вирусных белков, катализируя переход от цис-формы пролина к транс-форме пролина
TPR	Нуклеопротеин TPR	Вовлечен во внутриклеточный перенос вирусных частиц
VPS4B	Белок сортировки вакуолярных белков	Способствует формированию везикула для экспорта вирусных частиц

Примечание: строки таблицы упорядочены в соответствии с аббревиатурами генов.



Рис. 1. Пространственная структура белка CRM1 (экспортин-1, модель на основе PDB файла 5DIS). Синим цветом выделены участки структуры белка, с которыми потенциально связываются пептиды препарата Лаеннек LELLPK и ELFPN

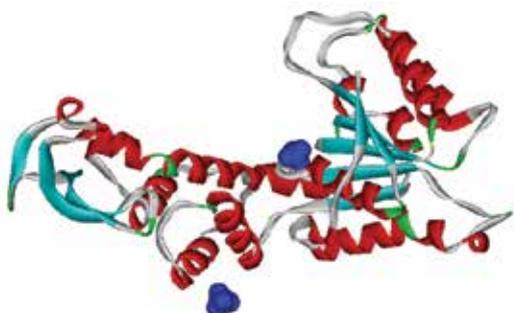


Рис. 2. Пространственная структура белка сортировки вакуолярных белков VPS4B (модель на основе PDB файла 1XWI). Синим цветом выделены участки структуры белка, с которым связываются пептиды препарата Лаеннек

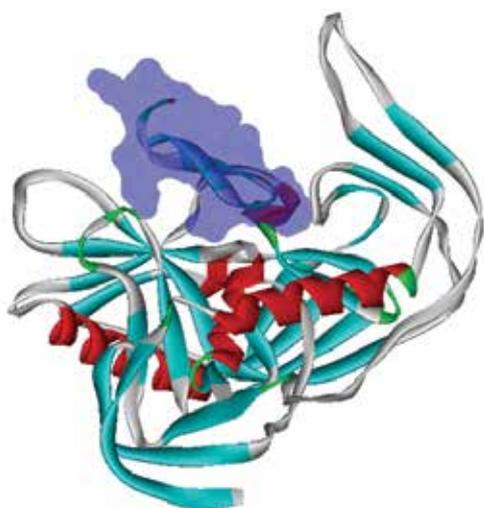


Рис. 3. Пространственная структура белка CD4 (модель на основе PDB файла 1g9m). Синим цветом выделен участок структуры белка, с которым связывается пептид препарата Лаеннек GALLGGF

протеинкиназы 1 (MAPK1) и опосредует взаимодействие MAPK1 с целевым белком TPR [24]. Белок TPR необходим для транспорта белков через оболочку клеточного ядра и вовлечен во внутриклеточный перенос вирусных частиц. Поэтому ингибирование TPR пептидом HDHLGF будет способствовать *торможению внутриклеточного транспорта вирусов*.

Пептид PAPPPY Лаеннека соответствует фрагменту RVPPPY 172–177 белка NDFIP2 (NEDD4-взаимодействующий белок 2). Оба фрагмента содержат мотив PPPY (пролин-пролин-пролин-тирозин), содержащий остаток тирозина, который фосфорилируется протеинкиназой SRC и необходим для взаимодействия с целевым белком NEDD4. E3-убиквитин протеинлигаза NEDD4 представляет собой фермент, который переносит белок убиквитин на белки, подлежащие деградации на протеасоме. Кроме того, белок NEDD4 участвует в отпочковывании от клеточной мембраны вирусных частиц, синтезируемых внутри клетки-хозяина. Аминокислотный мотив PPPY в составе вирусных частиц опосредует взаимодействие вируса с одним из доменов типа WW в составе белка NEDD4, что инициирует процесс отпочкования вируса [25, 26]. Поэтому взаимодействие пептида PAPPPY Лаеннека с белком NEDD4 (рис. 4) будет *тормозить процесс отпочковывания вирусных частиц от клеточной мембраны*.

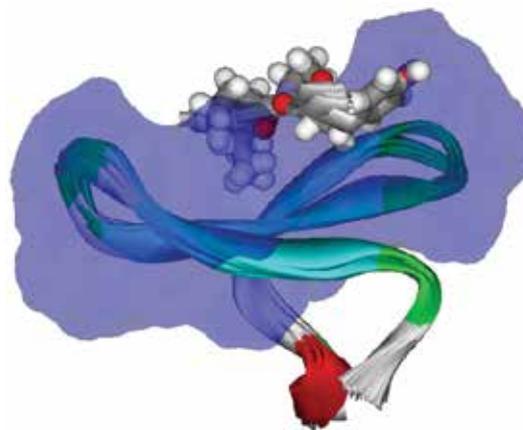


Рис. 4. Пространственная структура белка NEDD4 (модель на основе PDB файла 2kprz). Синим цветом показана молекулярная поверхность белка NEDD4, участвующая в связывании мотива PPPY пептида препарата Лаеннек PAPPPY

Рассмотренные выше пептиды Лаеннека ингибируют целевые белки, участвующие преимущественно в какой-то одной стадии жизненного цикла вируса. Пептид Лаеннека VVSDNN (соответствует фрагменту VVSENN 282–287 тирозин-протеинкиназы ITK) может проявлять противовирусный эффект на протяжении практически всего жизненного цикла вирусов.

Пептид Лаеннека VVSDNN взаимодействует с ферментом пролин-изомеразой [27, 28]. Пролин-

изомераза (пептидилпролил-цис-транс-изомераза А, ген PPIA) ускоряет фолдинг (формирование пространственной структуры) вирусных белков, катализируя переход от цис-формы пролина к транс-форме пролина. Фолдинг вирусных белков является неотъемлемой стадией репликации вируса. Кроме того, пролин-изомераза участвует в *слиянии вирусной мембраны с клеточной мембраной, сборке вириона и экспорте вируса из клетки-хозяина*. Поэтому ингибирование пролин-изомеразы (рис. 5) пептидом Лаеннека VVSDNN будет соответственно тормозить и процесс инфицирования, и процессы фолдинга вирусных белков и репликации вирусных частиц.

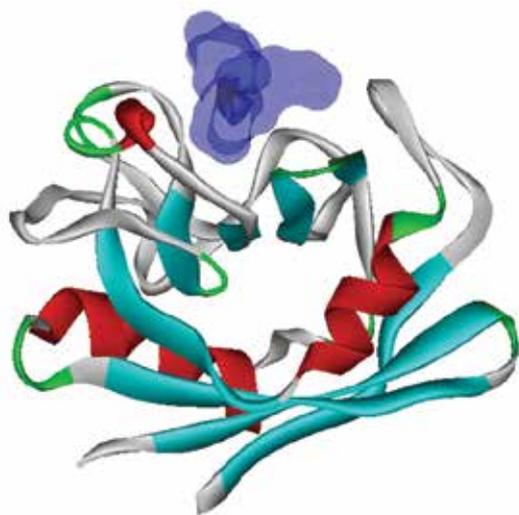


Рис. 5. Пространственная структура пролин-изомеразы (модель на основе PDB файла 1AWQ). Синим цветом выделен участок структуры белка, с которым связывается пептид препарата Лаеннек VVSDNN

Процесс репликации вирусных белков также ингибируется пептидом Лаеннека ADGLPG (соответствует фрагменту AEG LPG 420–420 иммуноглобулина-3 DCC), который взаимодействует с целевым белком СТВР1. Пептиды Лаеннека DEPFDL и EDPFDL (соответствуют фрагменту EEPFDL 588–593 белка «цинковый палец 366») также участвуют в ингибировании белка СТВР1 [29].

Белок СТВР1 (С-концевой связывающий белок 1) регулирует транскрипцию совместно с белками GLIS2 или BCL6. Взаимодействуя с аминокислотной последовательностью PLDLS (находящейся, например, в составе аденовирусных белков), белок СТВР1 активирует транскрипцию вирусных генов и синтез вирусных белков, что принципиально важно для репликации вируса [30]. Нарушение взаимодействия последовательности PLDLS с белком СТВР1, наоборот, снижает интенсивность синтеза вирусных белков [30]. Поэтому все три пептида Лаеннека – ADGLPG, DEPFDL и EDPFDL – будут ингибировать взаимодействие белка СТВР1 (рис. 6) с аденовирусными частицами, тем самым *тормозя репликацию вируса*.

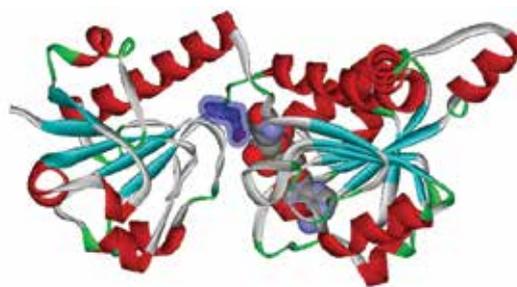


Рис. 6. Пространственная структура белка СТВР1 (модель на основе PDB файла 4ub6). Синим цветом выделен участок структуры белка, с которым связывается пептид препарата Лаеннек

Пептид Лаеннека PPSLGLP соответствует фрагменту PPSLPLP 172–178 белка TRIM52 (TRIM-мотив-содержащий белок 52), регулирующего транскрипционную активность и связывающего с целевым белком HCFC1 [31]. Пептид Лаеннека YALPMVG соответствует фрагменту YALPVG 306–311 белка CREBZF, который также связывается с белком HCFC1 [32].

Белок HCFC1 (фактор-1 клетки-хозяина) *регулирует активацию эндогенных вирусов, выводя их из состояния вирусной латентности*. При инфицировании клетки вирусом герпеса белок HCFC1 образует комплекс с вирусными белками VP16 и POU2F1, что активирует транскрипцию вирусной ДНК [33, 34]. На ранних стадиях вирусной инфекции белок HCFC1 способствует активации ферментов метилтрансфераз Set1 и MLL1. Эти ферменты метилируют гистон типа H3K4, что способствует включению вирусной ДНК в геномную ДНК клеток организма-хозяина [35]. Пептиды Лаеннека PPSLGLP и YALPMVG будут ингибировать взаимодействия белка HCFC1 с другими белками, тем самым тормозя и вывод вирусов из состояния вирусной латентности, и включение вирусной ДНК в ДНК клетки-хозяина.

В заключение следует обратить внимание на то, что кожные заболевания часто осложняются бактериальными и вирусными инфекциями, особенно у пациентов с иммунокомпрометированными состояниями. В терапии вирусных заболеваний известны по крайней мере два подхода. Первый подразумевает применение определенных химиотерапевтических средств, действующих непосредственно на молекулярный комплекс вирусной частицы. Как правило, такие средства высокотоксичны, применяются только в стационарах и в последующем требуют проведения реабилитации пациента. Второй подход ориентирован на усиление противовирусной защиты организма хозяина. Преимуществом второго подхода является более высокая безопасность за счет формирования неблагоприятных условий для репликации вирусов без нанесения ущерба другим системам организма. Вторым подходом наиболее приемлем для терапии вирусных заболеваний, отлича-

ЛАЕННЕК ПРЕПАРАТ МУЛЬТИТАРГЕТНОГО ДЕЙСТВИЯ

Антивирусный эффект Лаеннека обусловлен действием пептидов, которые обеспечивают:

- Торможение перехода вирусов из состояния вирусной латентности.
- Торможение репликацией вирусных частиц.
- Торможение вызревания вирионов и отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны.



Эксклюзивный дистрибутор Лаеннек в России и странах СНГ —
Медицинская Корпорация RHANA
125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр. 1



ИМУНОМОДУЛЯТОР • ГЕПАТОПРОТЕКТОР

Зарегистрирован в РФ и разрешен к применению в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора
(Регистрационное удостоверение лекарственного средства №013851/01-08)

ющихся выраженной латентностью (например, герпесвирусные инфекции), которая дает возможность вирусам избегать воздействия иммунного ответа организма человека.

Представленные в настоящей работе результаты анализа пептидного состава препарата Лаеннек показывают, что антивирусный эффект Лаеннека обусловлен торможением перехода вирусов из состояния вирусной латентности, торможением репликаций вирусных частиц, торможением вызревания вирионов. В целом анализ пептидного состава Лаеннека посредством *de novo* масс-спектрометрического секвенирования позволил выделить более 10 пептидов, характеризующихся потенциальным противовирусным действием на всех стадиях жизненного цикла вирусов. Пептиды Лаеннека могут тормозить активацию вирусов, выводя их из состояния вирусной латентности (ингибирование белка HCFC1), ингибировать процесс слияния вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование белка CD4), тормозить репликацию вируса (ингибирование белка CTBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин-изомеразы) и отпочковывание вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4; рис. 7). Таким образом, анализ пептидного

состава указывает на Лаеннек как антивирусный препарат мультитаргетного действия, который перспективно применять в качестве адьювантной терапии при лечении герпетической инфекции.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова О, Торшин И, Гилельс А, Диброва Е, Гришина Т, Волков А и соавт. Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. Врч. 2014;(4):67-72 [Gromova O, Torshin I, Gilels A, Dibrova E, Grishina T, Volkov A et al. Human placental preparations: basic and clinical studies. Vrach. 2014;(4):67-72 (In Russ.)].
2. Briguglio A. On 100 cases of surgical diseases treated with a cold-sterilized placental extract. Minerva Med. 1962;53:3118-3123.
3. Shukla VK. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. J Wound Care. 2004;13:177-179.
4. Caruselli M, Tigano F. Effect of Filatov's placental extracts on some immunization phenomena. G Batteriol Immunol. 1953;46:15-23.
5. Kludas M, Knoblauch R. Therapy of psoriasis with placental extract. Med Klin (Munich). 1952;47:1459-1461.

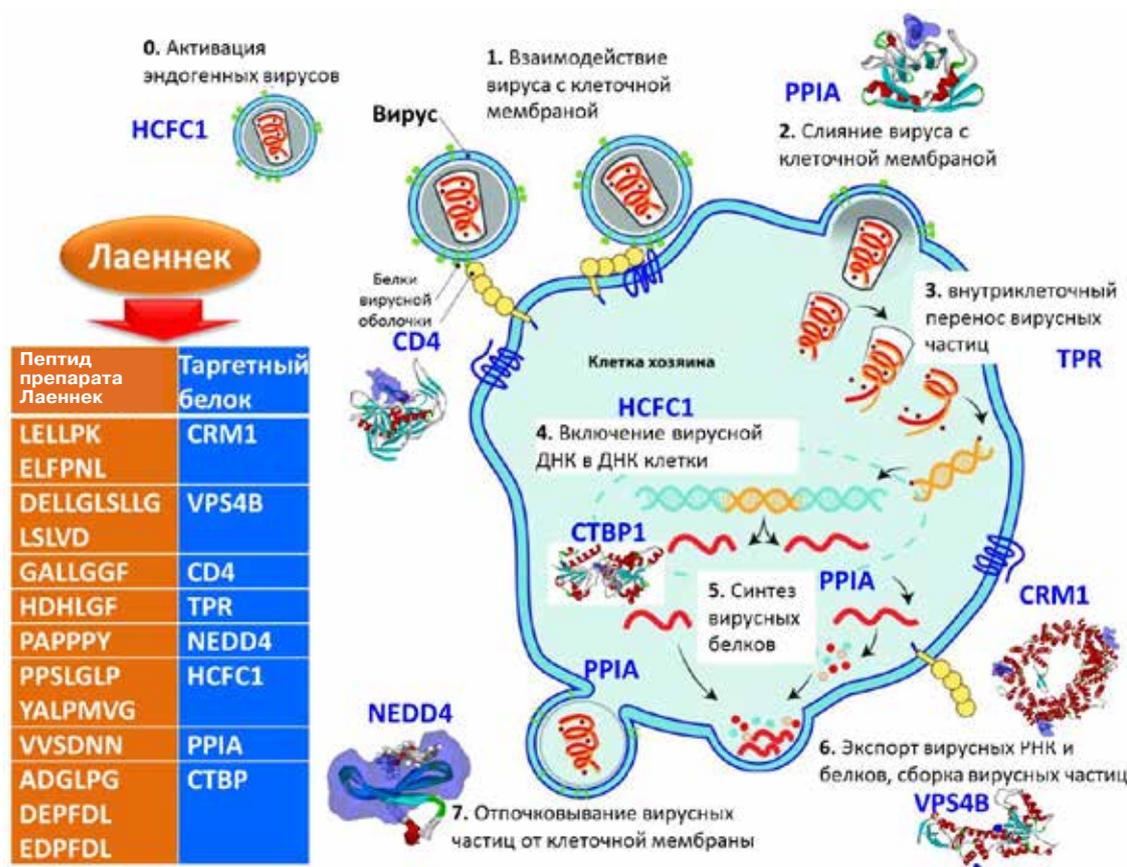


Рис. 7. Пептиды препарата Лаеннек, ингибирующие различные стадии жизненного цикла вирусов

6. Novikova ZI. Effect of placenta suspension on the immunologic indicators and dynamics of skin changes in patients with palmar and plantar pustulous psoriasis, *Vestn Dermatol Venerol.* 1985;10:46-48.
7. Trebula J. Therapy of multiple sclerosis with placental extracts. *Bratisl Lek Listy.* 1952;32: 313-323.
8. Dillon RN, Majnarich JJ. Placental extract in treatment of rheumatoid arthritis. *Northwest Med.* 1951;50:677-679.
9. Burger G, Wenzel G. Therapy of peripheral vascular disorders with placental extract. *Med Klin (Munich).* 1953;48:603-605.
10. Kang SS, Woo SS, Im J, Yang JS, Yun CH, Ju HR et al. Human placenta promotes IL-8 expression through activation of JNK/SAPK and transcription factors NF-kappaB and AP-1 in PMA-differentiated THP-1 cells. *Int Immunopharmacol.* 2007;7:1488-1495.
11. Robinson ES, McKhann CF. Immunological Application of Placental Extracts. *Am J Public Health Nations Health.* 1935;25:1353-1358.
12. Торшин И, Волков А, Гилельс А, Керимкулова Н, Лиманова О, Федотова Л и соавт. Пептидный состав препарата плаценты человека «Лаеннек» и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. *Эстетическая медицина.* 2013;(1):33-45 [Torshin I, Volkov A, Gilel's A, Kerimkulova N, Limanova O, Fedotova L et al. Peptidnyi sostav preparata platsenty cheloveka «Laennek» i molekulyarnye mekhanizmy ego vozdeystviya na organizm cheloveka. *Esteticheskaya meditsina.* 2013;(1):33-45 (In Russ.)].
13. Елисютина ОГ, Феденко ЕС, Шабанова ИФ, Каримова ИМ. Первый опыт применения препарата Лаеннек («Japan bioproducts industry», Япония) при atopическом дерматите в России. *Российский Аллергологический Журнал.* 2010;(1):97-104 [Elisyutina OG, Fedenko ES, Shabanova IF, Karimova IM. The experience of atopic dermatitis treatment wit Laennek («Japan bioproducts industry co., ltd», Japan) in Russia. *Russian Journal of Allergy.* 2010;(1):97-104 (In Russ.)].
14. Шербенко НБ. Атопический дерматит или нейродермит. *Лечащий врач.* 1998;(4):29-32 [Shcherbenko NB. Atopicheskii dermatit, ili neurodermit. *Lechashchii vrach.* 1998;(4):29-32 (In Russ.)].
15. Зуйкова ИН, Шульженко АЕ, Щубелко РВ, Зуйков ИА, Каримова ИМ. Рецидивирующий генитальный герпес: стандартные подходы и новые перспективы терапии. *Российский Аллергологический Журнал.* 2014;(6):47-57 [Zuikova IN, Shulzhenko AE, Shchubelko RV, Zuikov IA, Karimova IM. Treatment of recurrent herpes virus infection: standard approaches and new perspectives. *Russian Journal of Allergy.* 2014;(6):47-57 (In Russ.)].
16. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: Metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2017;27:184-199.
17. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: Density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2016;26:483-496.
18. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: Factorization approach. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2017;27:16-28.
19. Yang J, Bogerd HP, Wang PJ, Page DC, Cullen BR. Two closely related human nuclear export factors utilize entirely distinct export pathways. *Mol Cell.* 2001;8:397-406.
20. Hakata Y, Yamada M, Shida H. A multifunctional domain in human CRM1 (exportin 1) mediates RanBP3 binding and multimerization of human T-cell leukemia virus type 1 Rex protein. *Mol Cell Biol.* 2003;23:8751-8761.
21. Shim S, Merrill SA, Hanson PI. Novel interactions of ESCRT-III with LIP5 and VPS4 and their implications for ESCRT-III disassembly. *Mol Biol Cell.* 2008;19:2661-2672.
22. Zeitlmann L, Sirim P, Kremmer E, Kolanus W. Cloning of ACP33 as a novel intracellular ligand of CD4. *J Biol Chem.* 2001;276:9123-9132.
23. Lusso P, Secchiero P, Crowley RW, Garzino-Demo A, Berneman ZN, Gallo RC. CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:3872-3876.
24. Vomastek T, Iwanicki MP, Burack WR, Tiwari D, Kumar D, Parsons JT et al. Extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) phosphorylation sites and docking domain on the nuclear pore complex protein Tpr cooperatively regulate ERK2-Tpr interaction. *Mol Cell Biol.* 2008;28:6954-6966.
25. Bouamr F, Melillo JA, Wang MQ, Nagashima K, de Los Santos M, Rein A et al. PPPYVEPTAP motif is the late domain of human T-cell leukemia virus type 1 Gag and mediates its functional interaction with cellular proteins Nedd4 and Tsg101 [corrected]. *J Virol.* 2003;77:11882-11895.
26. Fouladkou F, Landry T, Kawabe H, Neeb A, Lu C, Brose N et al. The ubiquitin ligase Nedd4-1 is dispensable for the regulation of PTEN stability and localization. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:8585-8590.
27. Brazin KN, Mallis RJ, Fulton DB, Andreotti AH. Regulation of the tyrosine kinase Itk by the peptidyl-prolyl isomerase cyclophilin A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:1899-1904.
28. Colgan J, Asmal M, Neagu M, Yu B, Schneidkraut J, Lee Y et al. Cyclophilin A regulates TCR signal strength in CD4⁺ T-cells via a proline-directed conformational switch in Itk. *Immunity.* 2004;21:189-201.
29. Lopez-Garcia J, Periyasamy M, Thomas RS, Christian M, Leao M, Jat P et al. ZNF366 is an estrogen receptor corepressor that acts through CtBP and histone deacetylases. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:6126-6136.
30. Subramanian T, Zhao LJ, Chinnadurai G. Interaction of CtBP with adenovirus E1A suppresses immortalization of primary epithelial cells and enhances virus replication during productive infection. *Virology.* 2013;443:313-320.
31. Mazars R, Gonzalez-de-Peredo A, Cayrol C, Lavigne AC, Vogel JL, Ortega N et al. The THAP-zinc finger protein THAP1 associates with coactivator HCF-1 and O-GlcNAc transferase: a link between DYT6 and DYT3 dystonias. *J Biol Chem.* 2010;285:13364-13371.
32. Misra V, Rapin N, Akhova O, Bainbridge M, Korchinski P. Zhangfei is a potent and specific inhibitor of the host cell factor-binding transcription factor Luman. *J Biol Chem.* 2005;280:15257-15266.
33. Mahajan SS, Wilson AC. Mutations in host cell factor 1 separate its role in cell proliferation from recruitment of VP16 and LZIP. *Mol Cell Biol.* 2000;20:919-928.
34. Kristie TM, Vogel JL, Sears AE. Nuclear localization of the C1 factor (host cell factor) in sensory neurons correlates with reactivation of herpes simplex virus from latency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:1229-1233.
35. Narayanan A, Ruyechan WT, Kristie TM. The coactivator host cell factor-1 mediates Set1 and MLL1 H3K4 trimethylation at herpesvirus immediate early promoters for initiation of infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:10835-10840.

Статья поступила 09.01.2018 г., принята к печати 30.02.2018 г.
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

Информационная страница

Торшин Иван Юрьевич, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, кандидат физико-математических наук, с.н.с.

Громова Ольга Алексеевна, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, доктор медицинских наук, проф., в.н.с., зав. лаб. фармакоинформатики.

Диброва Екатерина Александровна, кандидат экономических наук, президент Медицинской корпорации RHANA.

Громов Андрей Николаевич, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН, сотрудник отдела «Интеллектуальные системы».

Назаренко Ольга Анатольевна, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

PEPTIDES IN THE COMPOSITION OF LAENNEC THAT SHOW ANTIVIRAL EFFECTS IN THE THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS AND HERPES INFECTION

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Dibrova E.A.², Gromov A.N.¹, Nazarenko O.A.³

¹Laboratory of Pharmacoinformatics FIC Informatics and Control of the Russian Academy of Sciences. 44/2, Vavilova str., Moscow, 119333, Russian Federation

²Medical Corporation RHANA. 22, Zoologicheskaya str., Moscow, 23242, Russian Federation

³Ivanovo state medical Academy of Minzdrav of Russia. 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia

Key words: placental hydrolyzates, Laennec, peptide composition, antiviral action, atopic dermatitis, herpes

A characteristic feature of atopic dermatitis is herpes infection, which necessitates application of antiviral therapy. The analysis of the peptide composition of Laennec drug by *de novo* mass spectrometric sequencing allowed us to identify over 10 peptides, characterized by potential antiviral effect at all stages of the viral life cycle. Laennec's peptides can inhibit viral activation (inhibition of protein HCFC1), fusion of the viral envelope with the plasma membrane in the step of the host cell virus infection (inhibition of protein CD4), virus replication (inhibition of protein CTBP1), maturing of virion (inhibition of proteins CRM1, VPS4B, TPR, proline isomerase), budding of the viral particles from the cell membrane (inhibition of the NEDD4 protein). Laennec therapy in complex treatment of patients with atopic dermatitis and herpes virus infection can be substantiated by its pharmacologic activities including antiviral effect.