

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Научная статья

УДК 616.518:616.94-008.6:577.112.85

<https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17>

3.2.7. Аллергология и иммунология
(медицинские науки)

РОЛЬ КАТЕЛИЦИДИНА LL-37 В ПАТОГЕНЕЗЕ МИКРОБНОЙ ЭКЗЕМЫ: МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

Марина Алексеевна Андреева, Татьяна Николаевна Шелепова,
Антонина Рамазановна Набиева, Людмила Петровна Воронина

Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Микробная (нуммулярная) экзема представляет собой распространенное хроническое воспалительное заболевание кожи, патогенез которого тесно связан с нарушением работы врожденного иммунитета и колонизацией *Staphylococcus aureus*. Несмотря на значительные успехи в понимании дерматозов, роль конкретных эффекторных молекул, в частности кателицидина LL-37, в переходе острого процесса в хронический остается недостаточно изученной, а существующие терапевтические подходы не всегда позволяют достичь стойкой ремиссии. **Цель обзора:** провести комплексный анализ молекулярных и клеточных механизмов участия антимикробного пептида кателицидина LL-37 в развитии и хронизации микробной экземы, а также оценить потенциальные терапевтические стратегии, направленные на модуляцию его активности. **Материалы и методы:** в обзоре проведен систематический анализ данных научной литературы за период 2010–2025 гг., отобранных из баз данных PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary. Использовались комбинации ключевых слов: «cathelicidin LL-37», «hCAP-18», «антимикробные пептиды», «микробная экзема», «нуммулярный дерматит», «*Staphylococcus aureus*», «патогенез экземы», «врожденный иммунитет кожи». **Результаты.** Установлено, что кателицин LL-37 функционирует как ключевой молекулярный узел, интегрирующий нарушения эпидермального барьера, бактериальную колонизацию и хроническое иммунное воспаление при микробной экземе. Его роль характеризуется глубокой дуалистичностью. С одной стороны, интактный пептид обладает прямой бактерицидной активностью против *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), способствует заживлению ран и поддерживает гомеостаз кожи. С другой стороны, в условиях микробной экземы происходит его патологическая трансформация: протеолитическое расщепление бактериальными и собственными протеазами кожи приводит к генерации провоспалительных фрагментов (KS-30, RK-31), которые через активацию Toll-подобных рецепторов (TLR2/4) и пуринергического рецептора P2X7 индуцируют продукцию интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерферона-гамма и мощный хемотаксис нейтрофилов. Это создает самоподдерживающийся порочный круг воспаления. Дополнительным патогенетическим фактором выступает дисбаланс в системе антимикробных пептидов, в частности, относительный дефицит дермидина и β -дефензинов. **Заключение.** Патогенез микробной экземы существенно зависит от дисрегуляции кателицидина LL-37, который трансформируется из защитного фактора в триггер хронического воспаления. Это смещает парадигму лечения от эмпирической антибиотикотерапии и кортикостероидов к таргетным подходам. Наиболее перспективными представляются стратегии, направленные на ингибирование специфических стафилококковых протеаз, блокаду провоспалительных рецепторов (TLR, P2X7), использование стабильных аналогов LL-37 и коррекцию общего баланса антимикробных пептидов. Разработка и внедрение таких методов может повысить эффективность контроля над резистентными и рецидивирующими формами заболевания.

Ключевые слова: кателицин LL-37, антимикробные пептиды, микробная экзема, нуммулярная экзема, патогенез, иммунная дисрегуляция, *Staphylococcus aureus*, Toll-подобные рецепторы

Для цитирования: Андреева М. А., Шелепова Т. Н., Набиева А. Р., Воронина Л. П. Роль кателицидина LL-37 в патогенезе микробной экземы: механизмы иммунной дисрегуляции и перспективы терапии // Астраханский медицинский журнал. 2026. Т. 21, № 2. С. 8–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17>.

THE ROLE OF CATHELICIDIN LL-37 IN THE PATHOGENESIS OF MICROBIAL ECZEMA: MECHANISMS OF IMMUNE DYSREGULATION AND THERAPY PERSPECTIVES

**Marina A. Andreeva, Tatyana N. Shelepova,
Antonina R. Nabieva, Ludmila P. Voronina**
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Microbial (nummular) eczema is a common chronic inflammatory skin disease, the pathogenesis of which is closely linked to impaired innate immunity and colonization by *Staphylococcus aureus*. Despite significant advances in the understanding of dermatoses, the role of specific effector molecules, particularly cathelicidin LL-37, in the transition from an acute to a chronic process remains insufficiently studied, and existing therapeutic approaches do not always achieve sustained remission. **Aim of the review:** to conduct a comprehensive analysis of the molecular and cellular mechanisms of involvement of the antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 in the development and chronicity of microbial eczema, and to evaluate potential therapeutic strategies aimed at modulating its activity. **Materials and methods:** the review presents a systematic analysis of data from the scientific literature for the period 2010–2025, selected from the databases PubMed, Scopus, Web of Science, CyberLeninka, and eLibrary. Combinations of key words were used: “cathelicidin LL-37”, “hCAP-18”, “antimicrobial peptides”, “microbial eczema”, “nummular dermatitis”, “*Staphylococcus aureus*”, “eczema pathogenesis”, “skin innate immunity”. **Results.** It has been established that cathelicidin LL-37 functions as a key molecular hub integrating epidermal barrier dysfunction, bacterial colonization, and chronic immune inflammation in microbial eczema. Its role is characterized by profound duality. On the one hand, the intact peptide has direct bactericidal activity against *S. aureus*, promotes wound healing, and supports skin homeostasis. On the other hand, under the conditions of microbial eczema, its pathological transformation occurs: proteolytic cleavage by bacterial and intrinsic skin proteases leads to the generation of pro-inflammatory fragments (KS-30, RK-31), which, through the activation of Toll-like receptors (TLR2/4) and the purinergic receptor P2X7, induce the production of interleukin-1 β , interleukin-6, interferon-gamma, and potent neutrophil chemotaxis. This creates a self-sustaining vicious cycle of inflammation. An additional pathogenetic factor is an imbalance in the antimicrobial peptide system, in particular, a relative deficiency of dermcidin and β -defensins. **Conclusion.** The pathogenesis of microbial eczema significantly depends on the dysregulation of cathelicidin LL-37, which transforms from a protective factor into a trigger of chronic inflammation. This shifts the treatment paradigm from empirical antibiotic therapy and corticosteroids to targeted approaches. The most promising strategies appear to be those aimed at inhibiting specific staphylococcal proteases, blocking pro-inflammatory receptors (TLR, P2X7), using stable LL-37 analogs, and correcting the overall balance of antimicrobial peptides. The development and implementation of such methods could improve the efficacy of managing resistant and recurrent forms of the disease.

Keywords: cathelicidin LL-37, antimicrobial peptides, microbial eczema, nummular eczema, pathogenesis, immune dysregulation, *Staphylococcus aureus*, Toll-like receptors

For citation: Andreeva M. A., Shelepova T. N., Nabieva A. R., Voronina L. P. The Role of Cathelicidin LL-37 in the Pathogenesis of Microbial Eczema: Mechanisms of Immune Dysregulation and Therapy Perspectives. Astrakhan Medical Journal. 2026; 21 (2): 8–17. <https://doi.org/10.17021/1992-6499-2026-2-8-17> (In Russ.).

Введение. Микробная, или нуммулярная, экзема представляет собой хронический рецидивирующий дерматоз, патогенез которого остается предметом активных научных дискуссий [1]. Характерные монетовидные очаги с выраженной экссудацией, корками и частым присоединением вторичной инфекции обуславливают серьезное снижение качества жизни пациентов и терапевтические сложности [2]. Долгое время доминировала точка зрения о вторичности бактериальной колонизации по отношению к первичному экзематозному процессу. Однако современные исследования демонстрируют, что взаимоотношения между кожным барьером, резидентной микробиотой, патогенными микроорганизмами и иммунной системой носят гораздо более сложный и взаимозависимый характер [3]. В этом взаимодействии ключевая роль отводится эффекторным молекулам врожденного иммунитета, среди которых антимикробные пептиды (АМП) выступают первой линией защиты и важными иммуномодуляторами. Человеческий кателицидин LL-37 (продукт гена CAMP, также известный как hCAP-18) является единственным представителем семейства кателицидинов у человека и одним из наиболее изученных АМП кожи [4]. В последнее десятилетие накоплены убедительные данные, свидетельствующие о его центральной, но парадоксальной роли в развитии и хронизации микробной экземы, где он функционирует как молекула «двойного назначения» – защитная и патогенная [5].

Цель данного обзора – детально проанализировать молекулярные механизмы участия LL-37 в формировании порочного круга воспаления при микробной экземе, рассмотреть сопутствующие нарушения в системе АМП и на этой основе оценить новые, научно обоснованные векторы для разработки таргетной терапии.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен систематический поиск и анализ научной литературы. Поиск публикаций осуществлялся в электронных базах данных: PubMed, Scopus, Web of Science, КиберЛенинка и eLibrary за период с 2010 по 2025 г. Использовались комбинации ключевых слов на русском и английском языках: «кателицидин LL-37», «cathelicidin LL-37», «hCAP-18», «антимикробные пептиды», «antimicrobial peptides», «микробная экзема», «microbial eczema», «нуммулярная экзема», «nummular dermatitis», «Staphylococcus aureus», «патогенез», «pathogenesis». Критериями включения были: оригинальные исследования и обзоры, посвященные роли кателицидина LL-37 в иммунитете кожи и воспалительных дерматозах, в частности при экземе и стафилококковой колонизации. Исключались статьи, не рецензированные, а также тезисы конференций и публикации на языках, отличных от русского и английского. Отобранные источники анализировались с позиций доказательной медицины, особое внимание уделялось исследованиям, раскрывающим молекулярные механизмы действия LL-37 и его фрагментов. Обработка и синтез данных проводились описательным методом.

Результаты. Кожа человека представляет собой динамичный и сложный орган, первым встречающий вызовы внешней среды. Одним из ключевых защитников в этой непрерывной борьбе является кателицидин LL-37 – универсальный пептид врождённого иммунитета, чьи функции далеко выходят за рамки простой антимикробной защиты [1]. Его биосинтез, активация и действие в коже – это тонко регулируемый процесс, от которого зависит не только целостность барьера, но и способность тканей к восстановлению.

Производство LL-37 в организме начинается не с активной формы, а с синтеза более крупного предшественника – белка hCAP-18 [2]. Этот предшественник накапливается в секреторных гранулах различных клеток кожи: не только в кератиноцитах [3], но и в нейтрофилах, которые доставляют его к месту вторжения патогенов [4], а также в макрофагах и других иммунных клетках [5]. Сам по себе hCAP-18 не обладает значительной активностью, и его превращение в мощный защитный пептид – критически важный этап. Активация происходит уже вне клеток под действием специфических ферментов, в первую очередь сериновых протеаз, таких как кожный калликреин-5 (KLK5) [6] и протеиназа-3 из нейтрофилов [7]. Данный протеолитический фермент отщепляет от предшественника активный фрагмент, состоящий из 37 аминокислот, с двумя лейцинами в начале цепи, что и дало пептиду его название – LL-37 [8]. Такая двухэтапная система позволяет безопасно накапливать значительные запасы антимикробного пептида и приводить его в действие точно в нужном месте и в нужное время.

Физиологические функции LL-37 в коже поразительно многогранны и взаимосвязаны. Прежде всего, он известен своей прямой способностью уничтожать микробы. Будучи катионным пептидом, LL-37 электростатически притягивается к отрицательно заряженным мембранам бактерий, грибов и оболочек вирусов [9]. Встраиваясь в их липидный бислой, он нарушает его целостность, что приводит к образованию пор, потере жизненно важных компонентов и, в конечном итоге, гибели патогена [10]. Эта активность распространяется на широкий спектр патогенов, включая такие распространённые, как золотистый стафилококк [11].

Однако роль LL-37 не ограничивается непосредственным уничтожением патогена. Он выполняет и важнейшую сигнальную, иммуномодулирующую функцию [12]. Выступая в качестве химического аттрактанта, пептид привлекает к месту инфицирования или повреждения дополнительные силы иммунной системы – нейтрофилы, моноциты, макрофаги и Т-лимфоциты, связываясь с рецептором FPRL1 на их поверхности [13]. Таким образом, он не только сам атакует, но и организует скоординированную защиту, мобилизуя клетки, которые завершат очистку очага и запустят процессы восстановления. Кроме того, LL-37 способен тормозить избыточное воспаление, связывая бактериальные эндотоксины, такие как липополисахариды (LPS) [14]. Нейтрализуя, эти мощные провокаторы иммунного ответа и блокируя их связывание с рецептором CD14, пептид предотвращает выработку TNF-α и потенциально опасную гиперактивацию защитных систем, которая могла бы повредить собственные ткани организма [15].

Пожалуй, одной из самых удивительных способностей LL-37 является его прямое участие в заживлении ран [1]. Этот пептид действует как мощный стимулятор регенерации. Он побуждает кератиноциты по краям раны активно размножаться и мигрировать, закрывая дефект [2]. Одновременно LL-37 стимулирует пролиферацию и движение эндотелиальных клеток, выстилающих сосуды,

способствуя росту новых капилляров (ангиогенезу), что жизненно необходимо для питания восстанавливающейся ткани. Он также влияет на фибробласты и ремоделирование внеклеточного матрикса, создавая основу для новой, здоровой кожи. По сути, LL-37 управляет всем каскадом восстановления – от начальной фазы очищения до финальной реэпителизации, и его дефицит наблюдается в ткани длительно не заживающих ран [3].

В норме все эти разнонаправленные функции находятся в строгом равновесии, обеспечивая эффективную защиту без вреда для собственного организма. Экспрессия пептида тонко регулируется, ключевую роль в этом играет витамин D. Однако сбой в этой системе могут приводить к патологиям. Снижение уровня или активности LL-37 ассоциируется с хроническими инфекциями кожи, незаживающими язвами (например, при диабете) и повышенной уязвимостью, как при атопическом дерматите [4–6]. При экземе дефицит собственных антимикробных пептидов человека, включая LL-37, а также защитных веществ от комменсальных бактерий кожи создает условия для дисбиоза и доминирующей колонизации *Staphylococcus aureus*, что усугубляет воспаление [7, 8]. С другой стороны, его избыток или аномальная активность могут стать фактором, поддерживающим хроническое воспаление, как это происходит при псориазе, где LL-37, взаимодействуя с собственной ДНК, запускает аутоиммунный каскад.

Таким образом, кателицидин LL-37 является не просто антибиотиком, а ключевым регулятором в коже [9–11]. Он обеспечивает процессы непосредственной защиты, тонкой иммунной настройки и активного восстановления. Изучение его многосторонней деятельности открывает путь к пониманию процессов регуляции гомеостаза кожного покрова.

При микробной экземе происходит фундаментальное нарушение тонкого баланса врожденного иммунитета кожи. Парадоксальным образом ключевой защитный пептид – кателицидин LL-37 – из главного стража гомеостаза превращается в активного участника патологического процесса. Исследования демонстрируют, что в очагах поражения наблюдается значительное повышение уровня как мРНК, так и самого белка LL-37 по сравнению со здоровой кожей [16]. Однако эта повышенная экспрессия не приводит к эффективному контролю над инфекцией. Напротив, она прямо ассоциируется с усилением тяжести клинического воспаления, создавая видимый парадокс: больше защитного пептида – тяжелее симптомы [17]. Разрешение этого противоречия лежит не в плоскости количества LL-37, а в кардинальном изменении его качества, функциональной состоятельности и конечной локализации. Ключевую роль в этом преобразовании играет микробный фактор. *Staphylococcus aureus*, доминирующий патоген в очагах микробной экземы, экспрессирует обширный арсенал протеаз [18]. Особый интерес представляют две из них: сериновая протеаза V8 (GluV8) и металлопротеаза Aup (Aureolysin). Эти бактериальные ферменты обладают высокой специфичностью к пептидным связям в структуре LL-37 и эффективно расщепляют полноразмерный пептид на более короткие фрагменты, такие как KS-30, KR-20 и RK-31 [19, 20]. Данное протеолитическое расщепление приводит к кардинальной трансформации биологических свойств пептида. Полученные фрагменты теряют прямую, эволюционно закрепленную антимикробную активность в отношении самого *S. aureus*, что лишает кожу одного из основных механизмов защиты. Взамен они приобретают новые, мощные провоспалительные способности, которые могут в десятки раз превышать провоспалительный потенциал интактного LL-37 [21]. Таким образом, бактерия не просто уклоняется от защиты, но и целенаправленно субвертирует молекулу-защитника в оружие против макроорганизма. Образовавшиеся фрагменты начинают функционировать как эндогенные сигналы опасности – дамп-ассоциированные молекулярные паттерны (DAMP). Они активно взаимодействуют с рецепторами врожденного иммунитета на поверхности кератиноцитов и иммунных клеток, запуская и усугубляя каскад провоспалительных реакций. Вместо локализации инфекции и инициации репарации эти пептиды способствуют хронизации воспаления, усилению хемотаксиса нейтрофилов и выработке цитокинов, что клинически проявляется усилением эритемы, экссудации и зуда. Данный механизм представляет собой яркий пример того, как патоген может менять защитную систему хозяина, превращая её в инструмент собственного выживания и усугубления патологии.

Сформированные под действием бактериальных протеаз фрагменты LL-37 приобретают патогенный потенциал, реализуемый через взаимодействие с ключевыми рецепторами врожденного иммунитета. Они действуют как мощные эндогенные агонисты, активируя несколько параллельных провоспалительных сигнальных путей. Провоспалительные фрагменты LL-37 способны напрямую связываться и активировать Toll-подобные рецепторы, в первую очередь TLR2 и TLR4, на поверхности кератиноцитов, дендритных клеток и макрофагов [22]. Это взаимодействие запускает классический внутриклеточный сигнальный каскад, ведущий к ядерной транслокации ключевого фактора транскрипции

NF-κB. Активация NF-κB, в свою очередь, индуцирует массовую транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины (такие как IL-1β, IL-6, TNF-α) и хемокины (например, IL-8/CXCL8), создавая в тканях мощный хемокин-цитокиновый «шторм» [23, 24]. Особую значимость в контексте хронического воспаления имеет способность фрагментов LL-37 взаимодействовать с пуринергическим рецептором P2X7 на макрофагах и кератиноцитах [25]. Эта активация является критическим вторым сигналом для сборки и запуска инфламмасомы NLRP3 – мультибелкового комплекса, функционирующего как молекулярная платформа. Активация NLRP3-инфламмасомы приводит к каспазо-1-зависимому протеолитическому созреванию и секреции интерлейкина-1β (IL-1β) [26]. IL-1β считается одним из наиболее мощных пирогенных и провоспалительных медиаторов, играющих центральную роль в патогенезе микробной экземы и поддержании хронического воспаления [27].

Другим важным последствием образования фрагментов является их способность выступать в роли исключительно сильных хемоаттрактантов для нейтрофилов, превосходя по эффективности полноразмерный пептид [28]. Привлеченные в очаг поражения нейтрофилы формируют массивный клеточный инфильтрат, а их активация сопровождается оксидативным взрывом и дегрануляцией. Клетки высвобождают активные формы кислорода, гранулярные протеазы (эластазу, миелопероксидазу) и формируют нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs) [29]. Хотя эти механизмы направлены на элиминацию патогенов, в условиях хронического воспаления они вызывают повреждение тканей хозяина, разрушая структурные белки внеклеточного матрикса и эпидермальный барьер, что усугубляет воспаление и потерю барьерной функции [30].

Описанные механизмы интегрируются в единый самоподдерживающийся порочный круг хронического воспаления. Первоначальное повреждение кожного барьера (вследствие атопии, травмы или хронического ксероза) создает входные ворота для адгезии и колонизации *Staphylococcus aureus*. Колонизирующий патоген, а также гиперактивированные эндогенные протеазы кожи (например, калликреин-5, KLK5) расщепляют локально продуцируемый LL-37 с образованием провоспалительных фрагментов. Эти фрагменты, в свою очередь, через активацию TLR и P2X7-рецепторов индуцируют массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, TNF-α) и хемокинов. Развивающееся воспаление повышает сосудистую проницаемость и усиливает рекрутирование новых нейтрофилов в очаг. Активированные нейтрофилы выделяют дополнительные порции протеаз и активных форм кислорода, которые еще больше повреждают эпидермальный барьер и продолжают протеолитическое расщепление оставшегося LL-37. Прогрессирующее разрушение барьера облегчает персистенцию и повторную колонизацию *S. aureus*, что замыкает порочный круг и способствует хронизации и тяжелому течению микробной экземы (рис.).

Важно рассматривать LL-37 не изолированно, а в контексте всей системы АМП кожи. При микробной экземе наблюдается дисбаланс. Дефицит дермцидина (DCD) означает недостаток этого важного АМП, который в норме продуцируется потовыми железами. Поскольку дермцидин обладает не только антимикробной, но и противовоспалительной активностью, его дефицит вызывает два ключевых эффекта: снижение способности уничтожать микробы и потерю способности подавлять TLR-опосредованные сигналы, что приводит к гиперовоспалительному ответу. Снижение его уровня, часто отмечаемое при хронических дерматозах, может лишать кожу важного механизма контроля над провоспалительными эффектами фрагментов LL-37. Изменение профиля β-дефензинов (hBD). Экспрессия человеческих β-дефензинов (hBD-2, hBD-3) также может быть дисрегулирована. В то время как hBD-3 обладает синергической антистафилококковой активностью с LL-37, дисрегуляция их совместной экспрессии может снижать эффективность противомикробной защиты. Этот общий дисбаланс ослабляет синергизм АМП и способствует преобладанию провоспалительного иммунного ответа.

Понимание ключевой роли дисрегуляции LL-37 открывает новые возможности для терапии, выходящие за рамки традиционных топических кортикостероидов и эмпирических антибиотиков. Перспективными являются стратегии, направленные на ингибирование патологического протеолиза путем создания ингибиторов стафилококковых протеаз (V8, Ауp) и блокаторов избыточной активности калликреина-5 (KLK5). Это позволит предотвратить образование провоспалительных фрагментов LL-37, сохранив его антимикробную активность. Другим направлением является блокада провоспалительных сигналов с помощью антагонистов Toll-подобных рецепторов (TLR2/4), ингибиторов рецептора P2X7 и блокаторов инфламмасомы NLRP3, что позволит заблокировать ключевые пути передачи сигнала, инициируемые фрагментами LL-37. Коррекция баланса АМП через индукцию синтеза дермцидина, стабилизацию экспрессии β-дефензинов или применение комбинированных препаратов, содержащих сбалансированные смеси АМП, может восстановить физиологический синергизм. Наконец, применение модифицированных аналогов LL-37, устойчивых к протеолиту

или лишенных провоспалительной активности, способно обеспечить длительную антимикробную защиту без риска усиления воспаления. Особого внимания заслуживает осторожность в отношении применения мощных индукторов экспрессии LL-37, таких как витамин D и его аналоги (кальципотриол). При микробной экземе, характеризующейся активной стафилококковой колонизацией, назначение этих препаратов без предварительной деконанизации теоретически может привести к обострению воспаления. Предполагаемый механизм связан с тем, что иммуносупрессия увеличивает пул белков-субстратов для бактериальных протеаз, что усугубляет повреждение тканей и поддерживает воспалительный процесс. Это подчеркивает необходимость этапного и комбинированного подхода: сначала подавление инфекции и протеолитической активности, затем – коррекция иммунного ответа.

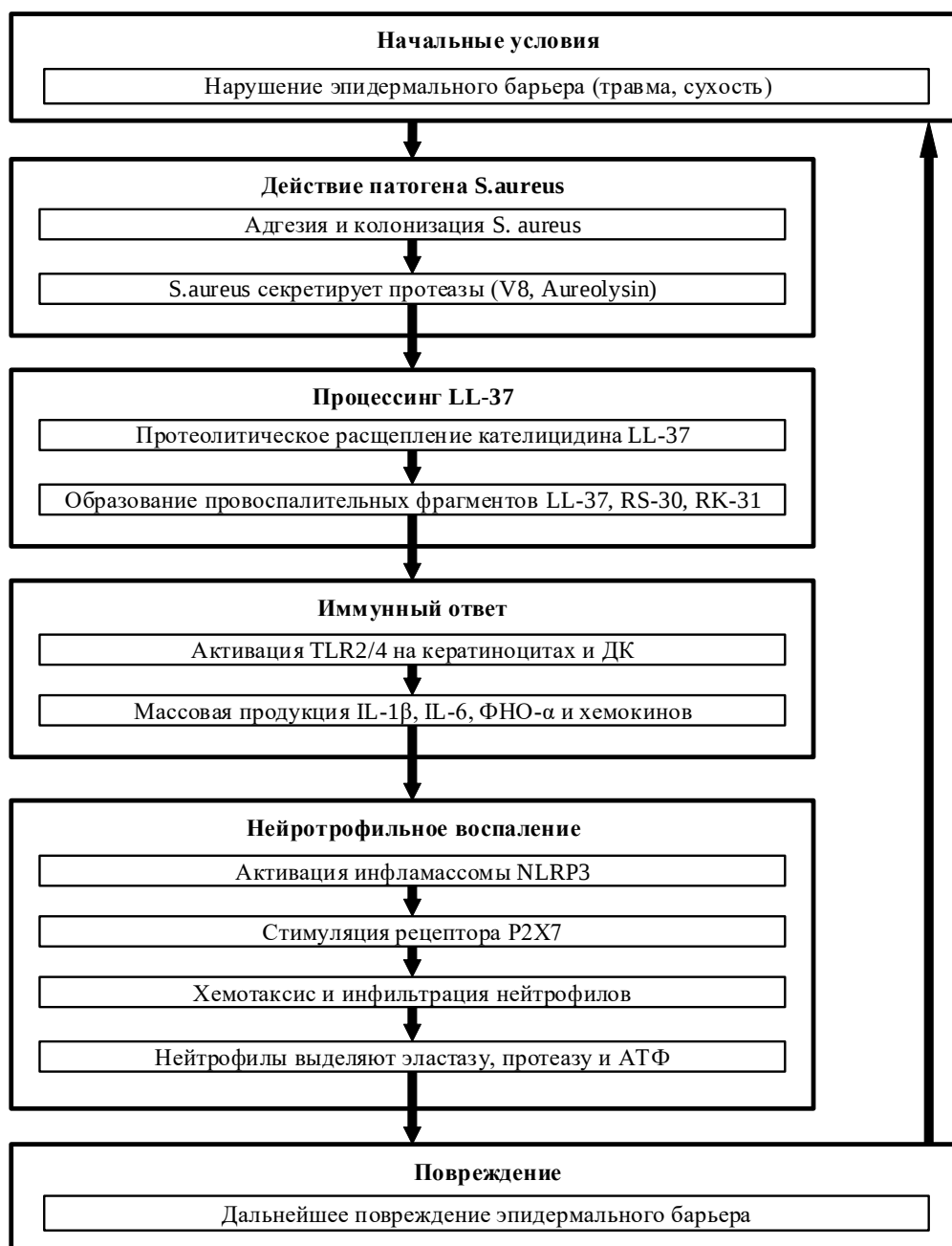


Рисунок. Схема участия кателицидина LL-37 в патогенезе микробной экземы
Figure. Scheme of cathelicidin LL-37 involvement in the pathogenesis of microbial eczema

Заключение. Кателицидин LL-37 является центральной молекулой в патогенезе микробной экземы, чья функция трансформируется от защитника кожи до медиатора хронического воспаления. Эта трансформация опосредована протеолитическим расщеплением пептида в условиях колонизации *Staphylococcus aureus*, что приводит к генерации мощных провоспалительных фрагментов. Последние,

активируя TLR и P2X7-опосредованные пути, инициируют и поддерживают порочный круг, характеризующийся массивной нейтрофильной инфильтрацией, цитокиновым штормом и прогрессирующим повреждением эпидермального барьера. Сопутствующий дисбаланс в системе других антимикробных пептидов усугубляет иммунную дисрегуляцию. Представленные данные смещают фокус в лечении микробной экземы с паллиативного подавления симптомов на таргетную коррекцию глубинных механизмов заболевания. Перспективы связаны с разработкой ингибиторов специфических протеаз, блокаторов провоспалительных рецепторов, стабильных аналогов LL-37 и средств, нормализующих общий баланс антимикробных пептидов. Дальнейшие исследования в этом направлении и проведение клинических испытаний новых препаратов могут существенно улучшить прогноз и качество жизни пациентов с резистентными и рецидивирующими формами микробной экземы.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387 (10023). P. 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
2. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D. H., Kong H. H., Amagai M., Nagao K. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis // *Immunity*. 2015. Vol. 42 (4). P. 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
3. Nakatsuji T., Chen T. H., Narala S., Chun K. A., Two A. M., Yun T., Shafiq F., Kotol P. F., Bouslimani A., Melnik A. V., Latif H., Kim J. N., Lockhart A., Artis K., David G., Taylor P., Streib J., Dorrestein P. C., Grier A., Gill S. R., Zengler K., Hata T. R., Leung D. Y., Gallo R. L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Science Translational Medicine*. 2017. Vol. 9 (378). eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
4. Dürr U. H., Sudheendra U. S., Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides // *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2006. Vol. 1758 (9). P. 1408–1425. doi: 10.1016/j.bbamem.2006.03.030.
5. Braff M. H., Di Nardo A., Gallo R. L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies // *Journal of Investigative Dermatology*. 2005. Vol. 124 (2). P. 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23569.x.
6. Sørensen O. E., Follin P., Johnsen A. H., Calafat J., Tjabringa G. S., Hiemstra P. S., Borregaard N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3 // *Blood*. 2001. Vol. 97 (12). P. 3951–3959. doi: 10.1182/blood.v97.12.3951.
7. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R. A., Schechter N. M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R. L. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin // *FASEB Journal*. 2006. Vol. 20 (12). P. 2068–2080. doi: 10.1096/fj.06-6075com.
8. Turner J., Cho Y., Dinh N. N., Waring A. J., Lehrer R. I. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998. Vol. 42 (9). P. 2206–2214. doi: 10.1128/AAC.42.9.2206.
9. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity // *Journal of Leukocyte Biology*. 2004. Vol. 75 (1). P. 39–48. doi: 10.1189/jlb.0403147.
10. Yang D., Chen Q., Schmidt A. P., Anderson G. M., Wang J. M., Wooters J., Oppenheim J. J., Chertov O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells // *Journal of Experimental Medicine*. 2000. Vol. 192 (7). P. 1069–1074. doi: 10.1084/jem.192.7.1069.
11. De Yang, Chen Q., Chertov O., Oppenheim J. J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells // *Journal of Leukocyte Biology*. 2000. Vol. 68 (1). P. 9–14.
12. Shaykhi R., Beisswenger C., Kändler K., Senske J., Püchner A., Damm T., Behr J., Bals R. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure // *American Journal of*

Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2005. Vol. 289 (5). P. L842–L848. doi: 10.1152/ajplung.00286.2004.

13. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., Weber G., Sørensen O., Borregaard N., Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium // *Journal of Investigative Dermatology*. 2003. Vol. 120 (3). P. 379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x.

14. Nagaoka I., Hirota S., Niyonsaba F., Hirata M., Adachi Y., Tamura H., Heumann D. Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF-alpha by blocking the binding of LPS to CD14+ cells // *Journal of Immunology*. 2001. Vol. 167 (6). P. 3329–3338. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3329.

15. Scott M. G., Davidson D. J., Gold M. R., Bowdish D., Hancock R. E. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses // *Journal of Immunology*. 2002. Vol. 169 (7). P. 3883–3891. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3883.

16. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R. L., Leung D. Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis // *New England Journal of Medicine*. 2002. Vol. 347 (15). P. 1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481.

17. Gläser R., Meyer-Hoffert U., Harder J., Cordes J., Wittersheim M., Kobliakova J., Fölster-Holst R., Proksch E., Schröder J. M., Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption // *Journal of Investigative Dermatology*. 2009. Vol. 129 (3). P. 641–649. doi: 10.1038/jid.2008.268.

18. Shaw L., Golonka E., Potempa J., Foster S. J. The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus* // *Microbiology (Reading)*. 2004. Vol. 150 (Pt 1). P. 217–228. doi: 10.1099/mic.0.26634-0.

19. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K., Wójcik K., Puklo M., Lupa B., Suder P., Silberring J., Reed M., Pohl J., Shafer W., McAleese F., Foster T., Travis J., Potempa J. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004. Vol. 48 (12). P. 4673–4679. doi: 10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004.

20. Malmsten M., Davoudi M., Schmidtchen A. Bacterial proteases attenuate antimicrobial peptide activity in infected wounds // *Journal of Investigative Dermatology*. 2007. Vol. 127 (7). P. 1745–1752. doi: 10.1038/sj.jid.5700783.

21. Braff M. H., Hawkins M. A., Di Nardo A., Lopez-Garcia B., Howell M. D., Wong C., Lin K., Streib J. E., Dorschner R., Leung D. Y., Gallo R. L. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities // *Journal of Immunology*. 2005. Vol. 174 (7). P. 4271–4278. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4271.

22. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichtle A., Yang Y., Cogen A. L., Wu Z. R., Hooper L. V., Schmidt R. R., von Aulock S., Radek K. A., Huang C. M., Ryan A. F., Gallo R. L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury // *Nature Medicine*. 2009. Vol. 15 (12). P. 1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.

23. Kandler K., Shaykhiev R., Kleemann P., Kleszcz F., Lohoff M., Vogelmeier C., Bals R. The anti-microbial peptide LL-37 inhibits the activation of dendritic cells by TLR ligands // *International Immunology*. 2006. Vol. 18 (12). P. 1729–1736. doi: 10.1093/intimm/dx1107.

24. Chamilos G., Gregorio J., Meller S., Lande R., Contis D. A., Gilleron M., Puzo G., Facchetti F., Gilliet M. Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37 // *Blood*. 2012. Vol. 120 (18). P. 3699–3707. doi: 10.1182/blood-2012-01-401364.

25. Elssner A., Duncan M., Gavrillin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release // *Journal of Immunology*. 2004. Vol. 172 (8). P. 4987–4994. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4987.

26. Kahlenberg J. M., Kaplan M. J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease // *Journal of Immunology*. 2013. Vol. 191 (10). P. 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.

27. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010. Vol. 140 (6). P. 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.

28. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R., Sørensen O. E., Kenne E., Scharffetter-Kochanek K., Eriksson E. E., Herwald H., Agerberth B., Lindbom L. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2008. Vol. 118 (10). P. 3491–3502. doi: 10.1172/JCI35740.

29. Papayannopoulos V., Metzler K. D., Hakim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2010. Vol. 191 (3). P. 677–691. doi: 10.1083/jcb.201006052.

30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004. Vol. 303 (5663). P. 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.

References

1. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387 (10023): 1109–1122. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
2. Kobayashi T., Glatz M., Horiuchi K., Kawasaki H., Akiyama H., Kaplan D. H., Kong H. H., Amagai M., Nagao K. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity*. 2015; 42 (4): 756–766. doi: 10.1016/j.immuni.2015.03.014.
3. Nakatsuji T., Chen T. H., Narala S., Chun K. A., Two A. M., Yun T., Shafiq F., Kotol P. F., Bouslimani A., Melnik A. V., Latif H., Kim J. N., Lockhart A., Artis K., David G., Taylor P., Streib J., Dorrestein P. C., Grier A., Gill S. R., Zengler K., Hata T. R., Leung D. Y., Gallo R. L. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine*. 2017; 9 (378): eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
4. Dürr U. H., Sudheendra U. S., Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2006; 1758 (9): 1408–1425. doi: 10.1016/j.bbmem.2006.03.030.
5. Bräff M. H., Di Nardo A., Gallo R. L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124 (2): 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23569.x.
6. Sørensen O. E., Follin P., Johnsen A. H., Calafat J., Tjabringa G. S., Hiemstra P. S., Borregaard N. Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3. *Blood*. 2001; 97 (12): 3951–3959. doi: 10.1182/blood.v97.12.3951.
7. Yamasaki K., Schaubert J., Coda A., Lin H., Dorschner R. A., Schechter N. M., Bonnart C., Descargues P., Hovnanian A., Gallo R. L. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB Journal*. 2006; 20 (12): 2068–2080. doi: 10.1096/fj.06-6075com.
8. Turner J., Cho Y., Dinh N. N., Waring A. J., Lehrer R. I. Activities of LL-37, a cathelin-associated antimicrobial peptide of human neutrophils. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998; 42 (9): 2206–2214. doi: 10.1128/AAC.42.9.2206.
9. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004; 75 (1): 39–48. doi: 10.1189/jlb.0403147.
10. Yang D., Chen Q., Schmidt A. P., Anderson G. M., Wang J. M., Wooters J., Oppenheim J. J., Chertov O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2000; 192 (7): 1069–1074. doi: 10.1084/jem.192.7.1069.
11. De Yang, Chen Q., Chertov O., Oppenheim J. J. Human neutrophil defensins selectively chemoattract naive T and immature dendritic cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2000; 68 (1): 9–14.
12. Shaykhiyev R., Beisswenger C., Kändler K., Senske J., Püchner A., Damm T., Behr J., Bals R. Human endogenous antibiotic LL-37 stimulates airway epithelial cell proliferation and wound closure. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2005; 289 (5): L842–L848. doi: 10.1152/ajplung.00286.2004.
13. Heilborn J. D., Nilsson M. F., Kratz G., Weber G., Sørensen O., Borregaard N., Ståhle-Bäckdahl M. The cathelicidin anti-microbial peptide LL-37 is involved in re-epithelialization of human skin wounds and is lacking in chronic ulcer epithelium. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003; 120 (3): 379–389. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12069.x.
14. Nagaoka I., Hirota S., Niyonsaba F., Hirata M., Adachi Y., Tamura H., Heumann D. Cathelicidin family of antibacterial peptides CAP18 and CAP11 inhibit the expression of TNF- α by blocking the binding of LPS to CD14+ cells. *Journal of Immunology*. 2001; 167 (6): 3329–3338. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3329.
15. Scott M. G., Davidson D. J., Gold M. R., Bowdish D., Hancock R. E. The human antimicrobial peptide LL-37 is a multifunctional modulator of innate immune responses. *Journal of Immunology*. 2002; 169 (7): 3883–3891. doi: 10.4049/jimmunol.169.7.3883.
16. Ong P. Y., Ohtake T., Brandt C., Strickland I., Boguniewicz M., Ganz T., Gallo R. L., Leung D. Y. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347 (15): 1151–1160. doi: 10.1056/NEJMoa021481.
17. Gläser R., Meyer-Hoffert U., Harder J., Cordes J., Wittersheim M., Kobliakova J., Fölster-Holst R., Proksch E., Schröder J. M., Schwarz T. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129 (3): 641–649. doi: 10.1038/jid.2008.268.
18. Shaw L., Golonka E., Potempa J., Foster S. J. The role and regulation of the extracellular proteases of *Staphylococcus aureus*. *Microbiology (Reading)*. 2004; 150 (Pt 1): 217–228. doi: 10.1099/mic.0.26634-0.
19. Sieprawska-Lupa M., Mydel P., Krawczyk K., Wójcik K., Puklo M., Lupa B., Suder P., Silberring J., Reed M., Pohl J., Shafer W., McAleese F., Foster T., Travis J., Potempa J. Degradation of human antimicrobial peptide LL-37 by *Staphylococcus aureus*-derived proteinases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48 (12): 4673–4679. doi: 10.1128/AAC.48.12.4673-4679.2004.
20. Malmsten M., Davoudi M., Schmidtchen A. Bacterial proteases attenuate antimicrobial peptide activity in infected wounds. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 127 (7): 1745–1752. doi: 10.1038/sj.jid.5700783.

21. Braff M. H., Hawkins M. A., Di Nardo A., Lopez-Garcia B., Howell M. D., Wong C., Lin K., Streib J. E., Dorschner R., Leung D. Y., Gallo R. L. Structure-function relationships among human cathelicidin peptides: dissociation of antimicrobial properties from host immunostimulatory activities. *Journal of Immunology*. 2005; 174 (7): 4271–4278. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4271.
22. Lai Y., Di Nardo A., Nakatsuji T., Leichtle A., Yang Y., Cogen A. L., Wu Z. R., Hooper L. V., Schmidt R. R., von Aulock S., Radek K. A., Huang C. M., Ryan A. F., Gallo R. L. Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nature Medicine*. 2009; 15 (12): 1377–1382. doi: 10.1038/nm.2062.
23. Kandler K., Shaykhiev R., Kleemann P., Kleszcz F., Lohoff M., Vogelmeier C., Bals R. The anti-microbial peptide LL-37 inhibits the activation of dendritic cells by TLR ligands. *International Immunology*. 2006; 18 (12): 1729–1736. doi: 10.1093/intimm/dx1107.
24. Chamilos G., Gregorio J., Meller S., Lande R., Contis D. A., Gilleron M., Puzo G., Facchetti F., Gilliet M. Cytosolic sensing of extracellular self-DNA transported into monocytes by the antimicrobial peptide LL37. *Blood*. 2012; 120 (18): 3699–3707. doi: 10.1182/blood-2012-01-401364.
25. Elssner A., Duncan M., Gavrillin M., Wewers M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 beta processing and release. *Journal of Immunology*. 2004; 172 (8): 4987–4994. doi: 10.4049/jimmunol.172.8.4987.
26. Kahlenberg J. M., Kaplan M. J. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *Journal of Immunology*. 2013; 191 (10): 4895–4901. doi: 10.4049/jimmunol.1302005.
27. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140 (6): 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
28. Soehnlein O., Kai-Larsen Y., Frithiof R., Sørensen O. E., Kenne E., Scharffetter-Kochanek K., Eriksson E. E., Herwald H., Agerberth B., Lindbom L. Neutrophil primary granule proteins HBP and HNP1-3 boost bacterial phagocytosis by human and murine macrophages. *Journal of Clinical Investigation*. 2008; 118 (10): 3491–3502. doi: 10.1172/JCI35740.
29. Papayannopoulos V., Metzler K. D., Hakkim A., Zychlinsky A. Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2010; 191 (3): 677–691. doi: 10.1083/jcb.201006052.
30. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D. S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; 303 (5663): 1532–1535. doi: 10.1126/science.1092385.

Информация об авторах

М. А. Андреева, аспирант, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0003-4908-3492, e-mail: a.marinaalekseevna@yandex.ru;

Т. Н. Шелепова, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovtn@yandex.ru;

А. Р. Набиева, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

Л. П. Воронина, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Information about the authors

M. A. Andreeva, postgraduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0003-4908-3492, e-mail: a.marinaalekseevna@yandex.ru;

T. N. Shelepova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0002-8172-2421, e-mail: shelepovtn@yandex.ru;

A. R. Nabieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0009-0004-9787-3736, e-mail: nabiyeva-1981@list.ru;

L. P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, ORCID: 0000-0001-6766-079X, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 22.12.2025; одобрена после рецензирования 25.02.2026; принята к публикации 01.06.2026.

The article was submitted 22.12.2025; approved after reviewing 25.02.2026; accepted for publication 01.06.2026.