



Абатуров А.Е.<sup>1</sup>, Крючко Т.А.<sup>2</sup>, Леженко Г.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

<sup>2</sup>ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

<sup>3</sup>Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

## Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (часть 2)

For cite: Zdorov'e Rebenka. 2018;13(1):85-96. doi: 10.22141/2224-0551.13.1.2018.127070

**Резюме.** В настоящее время во врачебной практике продемонстрирована эффективность применения антимикробных пептидов при лечении местного инфекционного процесса, например дериватов кателицидина (омиганана), дефензиномиметика (брилацидина),  $\alpha$ -спирального магаинина (пексиганана), синтетического противомикробного пептидомиметика (литиксара). Однако препараты данной группы, которые, возможно, будут рекомендованы для лечения пневмоний, находятся на ранних стадиях исследования. Создание новых антимикробных пептидов с высоким терапевтическим индексом (соотношения бактерицидности и токсичности) и решение вопроса доставки их в очаг поражения легкого позволит достичь эрадикации бактерий с мультилекарственной резистентностью у больных с инфекционными заболеваниями, в том числе и респираторного тракта. Данное направление позволит открыть постантибиотическую эру в широкой практической деятельности педиатров, intensivists, терапевтов и хирургов.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания; антимикробные пептиды; дефензины

### Лактоферрин и его аналоги

Лактоферрин (lactoferrin — LTF) — железосвязывающий гликопротеин, который является эволюционно самым молодым представителем семейства трансферринов — катионоактивных железосвязывающих гликопротеинов LTF, как компонент первой линии противoinфекционной защиты проявляет бактериостатическое и бактерицидное действие, которое направлено преимущественно против грамположительной флоры. Бактериостатическое действие LTF обусловлено высоким аффинитетом его молекулы к ионам  $Fe^{3+}$ . Секвестрация железа LTF приводит к снижению концентрации ионов  $Fe^{3+}$  в

окружающей микросреде. Ограничение обеспечения железом обуславливает ингибирование роста бактериальных колоний. Бактерицидное действие LTF связано с непосредственным взаимодействием положительно заряженного N-терминального домена его молекулы с отрицательно заряженными липидами мембраны бактерий, что приводит к деполаризации мембраны и выходу из бактериальной клетки ионов  $K^+$ . Протеин LTF также оказывает протеолитическое действие на ДНК, гепарин и гликозаминогликаны инфекционных агентов. Протеин LTF способен гидролизировать белки мембраны *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* за счет наличия

в N-терминальном домене его молекулы последовательности с сериновой протеиназной активностью. Амфифильные области N-терминального домена молекулы LTF обладают способностью связываться с мембранными поверхностными молекулярными структурами бактерий, такими как порины, липополисахариды [1].

Коровий LTF содержит два антимикробных участка (лактоферрицин/LTFcin17-30 и лактоферрампин/LFampin265-284), которые расположены в непосредственной близости друг к другу в области N1 молекулы LTF. Для имитации данных участков антимикробных доменов Tjitske Sijbrandij и соавт. [34] был сконструирован химерный пептид (LFchimera), содержащий части обоих участков (LFcin17-30 и LFampin265-284). Химерный пептид LFchimera проявляет мощное бактерицидное действие против широкого спектра патогенных бактерий, активность которого превосходит эффект антибиотиков. Так, продемонстрировано, что антимикробная активность LFchimera против изолятов *Burkholderia pseudomallei*, включая *Burkholderia pseudomallei* 979b, превосходит уровень бактерицидности цефтазида. Инкубация бактерий с LFchimera 5–10 мкмоль в течение 2 часов приводит к гибели бактерий всех изолятов *Burkholderia pseudomallei*, резистентных к действию цефтазида [30]. Таким образом, химерный пептид LFchimera может представлять собой модель будущего лекарственного средства, обладающего высоким терапевтическим потенциалом для его применения у больных с пневмонией и муковисцидозом.

## Протегрины и их аналоги

Протегрины представляют собой природные антимикробные пептиды (АМП), которые являются частью защиты макроорганизмов от патогенов [6]. Протегрины представляют собой семейство пептидов, первоначально выделенных из свинных лейкоцитов. В настоящее время существует пять известных встречающихся в природе представителей этого семейства, и были синтезированы десятки аналогов. Протегрины, характеризующиеся антипараллельной  $\beta$ -шпильчатой структурой, которая стабилизирована двумя цистеин-цистеиновыми дисульфидными связями, обладают широким спектром бактерицидной активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибов *Candida albicans* и ВИЧ-1. Так, минимальная подавляющая концентрация (МПК) у протегина-1 (RGGRLCYCRRRFCVCGR-NH<sub>2</sub>) составляет 1 мкг/мл против нескольких различных бактериальных штаммов. Однако необходимо отметить, что природные пептиды характеризуются высоким уровнем токсичности по отношению к эпителиальным клеткам и эритроцитам человека [5, 13].

Изеганан (Iseganan HCl, IB-367; RGGRLCYCRGRFCVCGR) — синтетический аналог протегина, обладает широким спектром бактерицидной активности *in vitro* против аэробных и ана-

эробных грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе против MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* и дрожжей [6, 10]. Согласно результатам рандомизированного двойного слепого исследования, применение изеганана снижает риск развития пневмонии и летального исхода у лиц, которые находятся на искусственной вентиляции легких [22]. Однако, согласно результатам метаанализа, применение изеганана не сопровождается достоверным снижением уровня риска летального исхода [24].

Еще один синтетический циклический пептид мурепавадин (murepavadin, POL7080), полученный из протегина, проявляет бактерицидную активность по отношению к грамотрицательным бактериям за счет взаимодействия с белком наружной мембраны LptD. Мурепавадин обладает высокой противомикробной активностью против множества клинически значимых бактериальных патогенов, включая *Pseudomonas*, обладающих мультилекарственной резистентностью (multidrug-resistant — MDR). Мурепавадин прошел I и II фазу клинических испытаний при инвазивных инфекциях. Также завершена II фаза исследования эффективности POL7080 у пациентов с обострением бронхоэктатической болезни легких [28].

## Антимикробные пептиды амфибий, морских обитателей, насекомых и растений

Амфибии, различные морские обитатели, насекомые, растения продуцируют разные АМП, которые характеризуются выраженной бактерицидной активностью.

### Антимикробные пептиды амфибий

Несмотря на продемонстрированный терапевтический потенциал АМП амфибий (табл. 1), до настоящего времени только четыре их представителя (ауреины, темпорины, цитропины и уперины) исследованы на возможность применения при лечении стафилококковых инфекций респираторного тракта у человека.

Ауреины, выделенные из лягушки *Litoria aurea*, характеризуются  $\alpha$ -спиральной структурой пептида и проявляют активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, вызывая формирование мелких пор в их стенке [19, 23, 39].

Спинные железы австралийской ложной жабы продуцируют более 20 АПМ. Идентифицированы и охарактеризованы уперины-2 (3 пептида, последовательность которых состоит из 19 аминокислотных остатков) и уперины-3 (4 пептида, состоящие из 17 аминокислотных остатков) [8]. Уперин 3,6 (GVIDA5AKKV10NVLKN15LF-NH<sub>2</sub>) обладает выраженной бактерицидной активностью против грамположительной флоры [2, 18].

Темпорины впервые были выделены из кожи азиатской лягушки *Rana erythraea* и первоначально описаны как Vespa-подобные пептиды из-за сходства последовательности их молекул с хемо-

таксическими пептидами, выделенными из яда ос, относящихся к роду *Vespa*. Темпорины относятся к амфипатическим  $\alpha$ -спиральным пептидам с высокой вариабельностью последовательности аминокислотных остатков. В настоящее время идентифицировано не менее 76 пептидов семейства темпоринов. Темпорины представляют собой уникальные АМП, которые отличаются низким положительным зарядом, причем большинство представителей темпоринов содержат аминокислотные остатки (обычно Lys, альтернативно His и Arg), дающие суммарный заряд от 0 до +4 при физиологическом уровне pH [12, 27].

Цитропины являются АМП австралийских древесных лягушек [4].

Натуральные АМП, на основании которых разрабатываются препараты для лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта, представлены аурином 1,2 (aurein 1.2), темпорином А, В (temporin A и B) и аналогом темпорина В (В\_KKG6A), цитропином 1,2 (citropin 1.1) и уперинном 3,6 (uperin 3.6), которые обладают выраженной антибактериальной активностью, в том числе и по отношению к MRSA (табл. 2).

Valentino Bezzeri и соавт. [3] продемонстрировали, что аналоги негемолитического темпорина В могут быть использованы при лечении хронической бактериальной инфекции респираторного тракта у детей с муковисцидозом. Согласно данным авторов, аналог темпорина В ТВ\_KKG6A обладает антими-

кробной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе и против *Pseudomonas aeruginosa*. Установлено, что пептид проявляет антимикробную активность при низких концентрациях и способен ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, CXCL8/IL-8 и TNF- $\alpha$ ).

#### Антимикробные пептиды морских обитателей

Морская вода является средой обитания для представителей разнообразных таксономических групп. Морские обитатели, такие как водоросли, моллюски, губки, кораллы и оболочки, эволюционировали в среде с высокой концентрацией патогенных бактерий, в связи с чем для выживания приобрели способность продуцировать многочисленные АМП (табл. 3), позволяющие им выживать в морских и океанских водах. Так, макроводоросли (морские водоросли) и микроводоросли (диатомовые водоросли) содержат фармакологически активные соединения, такие как флороктаны, жирные кислоты, полисахариды, пептиды и терпены, которые обладают выраженной противомикробной активностью. Дериваты обитателей морских и океанических вод показали перспективность в качестве кандидатов, которые можно будет использовать для разработки новых антибиотиков, дезинфицирующих средств и ингибиторов пищевых патогенных бактерий [14, 25, 31, 32].

Таблица 1. Антимикробные пептиды амфибий [20, с дополнением]

Продуцент	Пептид	Целевые микроорганизмы
Австралийские лягушки		
Древовидная лягушка вида <i>Phyllomedusa</i>	Дермасептин S4 (Dermaseptin S4)	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Кожа африканской когтистой лягушки	Пексиганан (Pexiganan)	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas</i> spp.
Кожа лягушки <i>Pelophylax saharica</i>	Темпорин SH (Temporin-SH)	MDR бактерии, грибы и вирусы
Костистые рыбы	Писцидин-1 (Piscidin 1)	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Лягушка <i>Litoria aurea</i>	Ауреины (Aureins)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Экстракт из спинных желез австралийской ложной жабы <i>Uperoleia mjobergii</i>	Уперины (Uperins)	Грамположительные бактерии

Таблица 2. Бактерицидная активность натуральных АМП против MRSA, выделенных из респираторного тракта больных муковисцидозом [16]

Пептид	Ранг	МПК (мкг/мл)	
		50 %	90 %
Темпорин А	16–64	16	32
Цитропин 1,1	16–64	16	32
Уперин 3,6	64–128	64	128
Ауреин 1,2	128–256	128	256

**Таблица 3. Антимикробные пептиды морских обитателей [14]**

Продуцент	Пептид	Целевые бактерии
1	2	3
<i>α-спиральные пептиды</i>		
Асцидиан (Ascidian): <i>Halocynthia papillosa</i>	Халоцинтин (Halocytin)	<i>Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Klebsiella pneumoniae</i>
		<i>Micrococcus luteus, Bacillus megaterium, Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis</i>
	Папиллозин (Papillosin)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus</i>
Зимняя камбала (Winter flounder): <i>Pleuronectes americanus</i>	Плеуроцидин (Pleurocidin)	<i>Escherichia coli, Carex aquatilis, Salmonella typhimurium</i>
		<i>Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus</i>
Кольчатый червь (Annelid): <i>Nereis diversicolor</i>	Хедистин (Hedistin)	<i>Vibrio alginolyticus</i>
		<i>Micrococcus luteus, Micrococcus nishinomiyaensis, Staphylococcus aureus</i>
Миксины (Hagfish): <i>Myxine glutinosa</i>	Миксинидин (Myxinidin)	<i>Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Klebsiella pneumoniae</i>
		<i>Staphylococcus aureus</i>
Одиночные оболочники (Solitary tunicate): <i>Styela clava</i>	Клаванин А, В, С, D, E (Clavanin A, B, C, D, E)	<i>Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Staphylococcus aureus, Micrococcus flavus</i>
	Стиелины А, В, С, D, E (Styelins A, B, C, D, E)	<i>Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Listeria monocytogenes, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus</i>
Одиночные оболочники (Solitary tunicate): <i>Halocynthia aurantium</i>	Дицинтаурин (Dicynthurin)	<i>Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Micrococcus luteus, Listeria monocytogenes, Staphylococcus aureus</i>
Рыбы: <i>Nila tilapia</i>	Писцидины 1, 2, 3, 4, 5 (Piscidins 1, 2, 3, 4, 5)	<i>Escherichia coli, Proteus mirabilis, Vibrio vulnificus, Pseudomonas aeruginosa</i>
Сом (Catfish): <i>Parasilurus asotus</i>	Паразин 1 (Parasin 1)	<i>Escherichia coli, Pseudomonas putida, Salmonella enteritidis</i>
		<i>Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus mutants</i>
		<i>Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Enterococcus faecalis</i>
<i>Пептиды с расширенной структурой</i>		
Голубой краб (Blue crab): <i>Callinectes sapidus</i>	Каллинектин (Callinectin)	<i>Escherichia coli</i>
Лещ красного моря: <i>Chrysophrys major</i>	Хризофсины 1, 2, 3 (Chrysopsin 1, 2, 3)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Bacillus subtilis, Streptococcus mutans</i>
Паук-краб (Spider crab): <i>Hyas araneus</i>	Аразин (Arasin 1)	<i>Listonella anguillarum, Escherichia coli</i>
		<i>Corynebacterium glutamicum</i>
	Гиастатин (Hyastatin)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Corynebacterium glutamicum</i>
Рак (Crayfish): <i>P. leniusculus</i>	Астацидины 1, 2 (Astacidin 1, 2)	<i>Shigella flexneri, Proteus mirabilis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Staphylococcus aureus, Bacillus megaterium, Bacillus subtilis, Micrococcus luteus</i>
<i>Пептиды со структурой β-листа или с цистеин-стабилизированным α-β-мотивом</i>		
Американский мечехвост (American horseshoe crab): <i>Limulus polyphemus</i>	Полифемусин (Poliphemusin)	<i>Escherichia coli</i>

Окончание табл. 3

1	2	3
Зеленый морской еж (Green sea urchin): <i>Strongylocentrotus droebachiensis</i>	Стронгилоцины 1, 2 (Strongylocins 1, 2)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Listonella anguillarum</i>
		<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium glutamicum</i>
Корал (Coral): <i>Pocillopora damicornis</i>	Дамикорнин (Damicornin)	<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Brevibacterium stationis</i> , <i>Microbacterium maritipicum</i>
Краб (Crab): <i>Carcinus maenas</i> ; <i>Portunus trituberculatus</i>	Крустины I, II, III типа (Crustins types I, II и III)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Vibrio alginolyticus</i>
		<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Креветка (Shrimp): <i>Penaeus vannamei</i>	Пенеидины 1, 2, 3 (Penaeidins 1, 2, 3)	<i>Bacillus megaterium</i> , <i>Streptococcus viridans</i>
Манильские моллюски (Manila clams): <i>Ruditapes philippinarum</i>	MCdef	<i>Vibrio logei</i> , <i>V.salmonicida</i>
		<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus iniae</i>
Медуза (Jelly fish): <i>Aurelia aurita</i>	Аурелин (Aurelin)	<i>Escherichia coli</i>
		<i>Listeria monocytogenes</i>
Мечехвост (Horseshoe Crab): <i>Tachypleus tridentatus</i>	Тахиплезины I, II, III (Tachypleusins I, II, III)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> ,
		<i>Staphylococcus aureus</i>
Мидии (Mussel): <i>Mytilus galloprovincialis</i>	Митицины A, B, C (Myticins A, B, C)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Micrococcus luteus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Streptococcus viridans</i>
Мидии (Mussel): <i>Mytilus galloprovincialis</i>	Милитин (Mylitin)	<i>Vibrio splendidus</i> , <i>V.anguillarum</i> , <i>Escherichia coli</i>
		<i>Micrococcus lysodeikticus</i>
Морская губка (Marine sponge): <i>Discodermia kiiensis</i>	Дискодермин А (Discodermin A)	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>P.morganii</i>
		<i>Bacillus subtilis</i>
Морской лещ (Seabream): <i>Sparus aurata</i>	Гепцидин (Hepcidin)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Vibrio prahaemolyticus</i>
		<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Micrococcus luteus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Полихета (Polychaete): <i>Arenicola marina</i>	Ареницины 1, 2, 3 (Arenicins 1, 2, 3)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
		<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S.epidermidis</i>

В настоящее время активно изучаются ареницины, которые по своей активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий превосходят многие антибиотики [38]. В частности, был проведен сравнительный анализ бактерицидной активности ареницина-1 и некоторых антибиотиков (табл. 4), который показал преимущества АМП над антибиотиками [7].

#### Антимикробные пептиды насекомых

Насекомые продуцируют многочисленные АМП (табл. 5–7), разнообразие которых превышает спектр любой другой таксономической группы. Количество продуцируемых АМП отдельными представителями насекомых существенно отличается друг от друга [36]. Так, божья коровка *Harmonia axyridis*, как известно, синтезирует более 50 различных АМП [21], в то же время гороховая тля *Acyrtosiphon pisum* не производит никаких АМП, которые действуют против бактерий [17, 29].

Также у насекомых идентифицированы такие АМП, как аттацины, гловерины, диапаузины, мерицины, танатин и другие [15, 26, 36].

#### Антимикробные пептиды растений

Некоторые представители АМП растений представлены в табл. 8.

В основном АМП насекомых и растений используют для повышения резистентности растений к бактериальным агентам и грибам. Так, гены дефензинов растений были встроены в геном риса, пшеницы, банана, томатов, арахиса. Гены секропинов привнесены в геном риса и томатов, что повысило их устойчивость к бактериальным и грибковым патогенам, ген *metchnikovin* был встроен в геном ячменя [41]. В последнее время появились единичные исследования возможностей использования АМП насекомых при лечении инфекций респираторного тракта. Так, Guoqi Wu и соавт. [40] продемонстрировали, что S-танатин (*thanatin*) клопа *Podisus maculiventris* обладает выраженной антимикробной

**Таблица 4. Сравнение МПК (мкмоль) для патогенных штаммов у аэрицина-1 и некоторых антибиотиков [7]**

Противомикробный агент	<i>Escherichia coli</i> C600	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1
Аэрицин-1	2,5	10	10
Ампициллин	35	300	150
Ванкомицин	62,5	> 250	> 250
Гентамицин	2,5	5	2,5
Полимиксин В	0,5	2	1
Рифампицин	30	60	30
Спектиномицин	50	100	100
Стрептомицин	17,5	17,5	17,5
Тетрациклин	15	15	30
Хлорамфеникол	9,37	75	150
Эритромицин	62,5	> 250	125

**Таблица 5. Дефензин и дефензиноподобные АМП насекомых [41]**

Насекомое	Пептид	Целевые микроорганизмы
1	2	3
<i>Двукрылые</i>		
<i>Aedes aegypti</i>	Дефензин А, В, С (Defensin A, B, C)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Anopheles gambiae</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Chironomus plumosus</i>	Дефензин А, В (Defensin A, B)	Грамположительные бактерии
<i>Drosophila melanogaster</i>	Дрозомоцин (Drosomycin)	Грибы
	Дефензин (Defensin)	Грамположительные бактерии
<i>Eristalis tenax</i>	Дефензин (Defensin)	Неизвестно
<i>Lucilia sericata</i>	Лицифензин (Lucifensin)	Грамположительные бактерии
<i>Phormia terranovaе</i>	Дефензин А, В (Defensin A, B)	Грамположительные бактерии
<i>Sarcophaga peregrina</i>	Сапекцин А, С (Sapecin A, C)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Сапекцин В (Sapecin B)	
<i>Stomoxys calcitrans</i>	Smd 1	Неизвестно
	Smd 2	
<i>Перепончатокрылые</i>		
<i>Apis mellifera</i>	Ройязин (Royalisin)	Грамположительные бактерии
<i>Bombus pascuorum</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Formica rufa</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные бактерии
<i>Nasonia vitripennis</i>	Навидефензин 2-2 (Navidefensin 2-2)	Грамположительные бактерии
<i>Жесткокрылые</i>		
<i>Acalolepta luxuriosa</i>	Дефензин 1 (Defensin 1)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Allomyrina dichotoma</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные бактерии
<i>Anomala cuprea</i>	Дефензин А, В (Defensin A, B)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Copris tripartitus</i>	Копризин (Coprison)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Holotrichia diomphalia</i>	Голотрицин-1 (Holotricin-1)	Грамотрицательные бактерии
<i>Oryctes rhinoceros</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные бактерии

Окончание табл. 5

1	2	3
<i>Tenebrio molitor</i>	Тенецин-1 (Tenecin-1)	Грамположительные бактерии
<i>Zophob atratus</i>	Дефензин В, С (Defensin В, С)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Чешуекрылые</i>		
<i>Archeoprepona demophoon</i>	ARD1	Грибы
<i>Bombyx mori</i>	Дефензин (Defensin А)	Неизвестно
	Дефензин (Defensin В)	
<i>Galleria mellonella</i>	Дефензин (Defensin)	Грибы
	Галлеримицин (Gallerimycin)	Грибы
<i>Heliothis virescens</i>	Гелиомицин (Heliomicin)	Грибы
<i>Mamestra brassicae</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Samia cynthia ricini</i>	Scr-галлеримицин (Scr-gallerimycin)	Неизвестно
<i>Spodoptera frugiperda</i>	Сподоптерицин (Spodoptericin)	Неизвестно
	SI-галлеримицин (SI-gallerimycin)	
<i>Spodoptera littoralis</i>	SpliDef	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Spodoptera litura</i>	SI-галлеримицин (SI-gallerimycin)	Неизвестно
<i>Полужесткокрылые</i>		
<i>Pyrrhocoris apterus</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Rhodnius prolixus</i>	Дефензин А, В, С (Defensin А, В, С)	Грамположительные бактерии
<i>Термиты</i>		
<i>Pseudacanthotermes spiniger</i>	Термицин (Termicin)	Грибы
<i>Стрекозы</i>		
<i>Aeschna cyanea</i>	Дефензин (Defensin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии

Таблица 6. Цекропин и цекропиноподобные АМП насекомых [41]

Насекомое	Пептид	Целевые микроорганизмы
1	2	3
<i>Двукрылые</i>		
<i>Aedes aegypti</i>	Цекропин А (Cecropin А)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Aedes albopictus</i>	Цекропин А, В, С (Cecropin А, В, С)	<i>E.coli</i> D31
<i>Anopheles gambiae</i>	Цекропин А (Cecropin А)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Drosophila melanogaster</i>	Цекропин А, В, С (Cecropin А, В, С)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Sarcophaga peregrina</i>	Саркотоксин IA, IB, IC (Sarcotoxin IA, IB, IC)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Stomoxys calcitrans</i>	Стомоксин (Stomoxyn)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы, трипаносомы
<i>Жесткокрылые</i>		
<i>Acalolepta luxuriosa</i>	Цекропин (Cecropin)	<i>E.coli</i> , <i>M.luteus</i>
<i>Paederus dermatitis</i>	Саркотоксин Pd (Sarcotoxin Pd)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Чешуекрылые</i>		
<i>Agrius convolvuli</i>	Цекропин D (Cecropin D)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии

Окончание табл. 6

1	2	3
<i>Artogeia rapae</i>	Гиннавин I (Hinnavin I)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Гиннавин II (Hinnavin II)	
<i>Bombyx mori</i>	Цекропин А (Cecropin A)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Цекропин В (Cecropin B)	
<i>Helicoverpa armigera</i>	Цекропин D (Cecropin D)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Heliothis virescens</i>	Цекропин В (Cecropin B)	Грамотрицательные бактерии
<i>Hyalophora cecropia</i>	Цекропин А (Cecropin A)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
	Цекропин В (Cecropin B)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Цекропин С (Cecropin C)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Цекропин D (Cecropin D)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Цекропин E (Cecropin E)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Цекропин F (Cecropin F)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Hyphantria cunea</i>	Цекропин А (Cecropin A)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Manduca sexta</i>	Цекропин (Cecropin D)	Неизвестно
<i>Papilio xuthus</i>	Папилиоцин (Papiliocin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
<i>Spodoptera littoralis</i>	SpliCec	Неизвестно
<i>Spodoptera litura</i>	Сподопсин Ia, Ib (Spodopsin Ia, Ib)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Термиты</i>		
<i>Pseudacanthotermes spiniger</i>	Стомоксин (Stomoxyn)	Неизвестно

Таблица 7. Пролин-богатые АМП насекомые [41]

Насекомое	Пептид	Целевые микроорганизмы
1	2	3
<i>Полужесткокрылые</i>		
<i>Oncopeltus fasciatus</i>	Пиррокорицин (Pyrrhocoricin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Palomena prasina</i>	Металниковин I, IIA (Metalnikowin I, IIA)	Грамотрицательные бактерии
	Металниковин IIB (Metalnikowin IIB)	
	Металниковин III (Metalnikowin III)	
<i>Pyrrhocoris apterus</i>	Пиррокорицин (Pyrrhocoricin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Перепончатокрылые</i>		
<i>Apis mellifera</i>	Апидаецин Ia, Ib, II (Apidaecin Ia, Ib, II)	Грамотрицательные бактерии
	Абаецин (Abaecin)	Грамотрицательные бактерии
<i>Bombus pascuorum</i>	Апидаецин (Apidaecin)	Грамотрицательные бактерии
	Абаецин (Abaecin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
<i>Myrmecia gulosa</i>	Формаецин (Formaecin)	<i>E.coli</i>
<i>Pteromalus puparum</i>	Абаецин-подобный АМП (Abaecin-like)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии



Окончание табл. 7

1	2	3
<i>Чешуекрылые</i>		
<i>Bombyx mori</i>	Лебоцин (Lebocin 1, 2)	Грамотрицательные бактерии
	Лебоцин (Lebocin 3, 4)	
<i>Manduca sexta</i>	Лебоцин-А (Lebocin-А)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Лебоцин-В (Lebocin-В)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
	Лебоцин-С (Lebocin-С)	
<i>Samia cynthia</i>	Лебоцин (Lebocin)	Неизвестно
<i>Pseudoplusia includens</i>	Лебоцин (Lebocin)	Неизвестно
<i>Trichoplusia ni</i>	Лебоцин (Lebocin)	Неизвестно
<i>Двукрылые</i>		
<i>Drosophila melanogaster</i>	Дрозоцин (Drosocin)	<i>E. coli</i>
	Метchnikowin (Metchnikowin)	Грамположительные бактерии и грибы

Таблица 8. Некоторые антимикробные пептиды растений [33]

Растение	Пептид	Целевые микроорганизмы
1	2	3
<i>Oldenlandia affinis</i>	Циклотиды kalata B1, B2 (Cyclotides: kalata B1, B2)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы
Амарант темный	Ау-АМП	Грибы
Бальзамин садовый	Импатиены Ib-AMP1, Ib-AMP2, Ib-AMP3, Ib-AMP4 (Impatiens Ib-AMP1, Ib-AMP2, Ib-AMP3, Ib-AMP4)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Виноград культурный	PR1, PR2 хитиназы (PR1, PR2 Chitinases)	Грибы
Восковая тыква, или бенин-каза	Гиспидулин (Hispidulin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Гевея бразильская	Гевейны (Heveins)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Горная папайя	Протеиназы	Грибы
Картофель, или паслен клубненосный	Снакины (Snakins)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Кукуруза обыкновенная	Белки, осуществляющие перенос липидов (Lipid transfer proteins)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Культурный нут	Цицерин (Cicerin)	Грибы и вирусы
	Ариетин (Arietin)	Грибы и вирусы
Лаконос американский	Ноттин-подобный пептид PAFP-S (Knottin-peptide: PAFP-S)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Макадамия, или австралийский орех	Вицилин-подобные АМП (Vicilin-like)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Мальва мелкоцветковая, редька посевная	2S альбумин-подобный АМП (2S albumin-like)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
Пастушья сумка обыкновенная	Шефенины (Shepherins)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Пшеница мягкая или обыкновенная	Пуротионин $\alpha$ -1 (alpha-1-purothionin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Пурииндолины: PINA, PINB (Puroindolines: PINA, PINB)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Дефензины	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы

1	2	3
Рапс	Пептиды	Вирусы
Фасоль луновидная	Лунатузин (Lunatusin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и вирусы
Фасоль обыкновенная	Пептиды PvD1 (Peptide PvD1)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
	Дефензиноподобные АМП	Грамположительные, грамотрицательные бактерии
	Вульгаринин (Vulgarinin)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
Чечевица пищевая	Lc-def	Грибы
Шпинат	Пептиды So-D1 (Peptide So-D1)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Ячмень обыкновенный	Дефензины	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы

**Таблица 9. Синергизм антибактериальной активности антимикробных пептидов и антибиотиков [9, 11, 35]**

Пептид	Аминокислотная последовательность	Антибиотик	Целевые бактерии
Ауреин 1,2	GLFDIIKKIAESF	Кларитромицин, миноциклин	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>
Гепцидин	ICIFCCGCCHRSKCGMCCCT	Амфотерицин В, флуконазол, каспофунгин	Клинические изоляты <i>Candida glabrata</i>
Индолицидин	ILPWKWPWWPWRR	Тейкоплакин	MRSA
Магаинин II	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	Рифампицин	MDR <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Протегрин (IB-367)	RGGLCYCRGRFCVCVGR	Имипенем	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i>
		Тейкоплакин	MRSA
SAMA	KWKLFKKIGAVLKVL	Ципрофлоксацин	MRSA ATCC 43300

активностью против MDR-штаммов *Klebsiella pneumoniae* (МПК в пределах 4–8 мкг/мл). Авторы показали, что внутрибрюшное введение S-танатина мышам с пневмонией, вызванной MDR-штаммами *Klebsiella pneumoniae*, способствует снижению уровня бактериальной нагрузки, содержания эндотоксина в сыворотке крови и достоверно повышает выживаемость экспериментальных животных. Считают, что использование лекарственных средств, основой которых послужит S-танатин, может стать альтернативным антибиотикотерапии лечением инфекций, вызванных MDR-штаммами *Klebsiella pneumoniae*.

### Синергизм антибактериального действия антимикробных пептидов и антибиотиков

В настоящее время активно исследуется возможность комбинированного применения антимикробных пептидов и антибиотиков, учитывая синергизм их действия (табл. 9) [37].

### Заключение

В настоящее время во врачебной практике продемонстрирована эффективность применения АМП при лечении местного инфекционного процесса, например, дериватов кателицидина (омиганана), дефензиномиметика (брилацидина), α-спирального магаинина (пексиганана), синтетического противомикробного пептидомиметика (литиксара). Однако препараты АМП, которые, возможно, будут рекомендованы для лечения пневмоний, находятся на ранних стадиях исследования. Создание новых АМП с высоким терапевтическим индексом (соотношения бактерицидности и токсичности) и решение вопроса доставки АМП в очаг поражения легкого позволит достичь эрадикации MDR бактерий у больных с инфекционными заболеваниями, в том числе и респираторного тракта, и открыть пост-антибиотическую эру в широкой практической деятельности педиатров, intensivистов, терапевтов и хирургов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Abaturon AY. Importance of metal-binding proteins in non-specific protection of the respiratory tract: Lactoferrin. *Zdorov'ye Rebenka*. 2009;4(19):125-8.
2. Baranska-Rybak W, Cirioni O, Dawgul M, et al. Activity of Antimicrobial Peptides and Conventional Antibiotics against Superantigen Positive *Staphylococcus aureus* Isolated from the Patients with Neoplastic and Inflammatory Erythrodermia. *Chemother Res Pract*. 2011;2011:270932. doi: 10.1155/2011/270932.
3. Bezzerri V, Avitabile C, Dehecchi MC, et al. Antibacterial and anti-inflammatory activity of a temporin B peptide analogue on an in vitro model of cystic fibrosis. *J Pept Sci*. 2014 Oct;20(10):822-30. doi: 10.1002/psc.2674.
4. Boland MP, Separovic F. Membrane interactions of antimicrobial peptides from Australian tree frogs. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Sep;1758(9):1178-83. doi: 10.1016/j.bbame.2006.02.010.
5. Bolinteanu D.S., Kaznessis Y.N. Computational studies of protegrin antimicrobial peptides: a review. *Peptides*. 2011 Jan;32(1):188-201. doi: 10.1016/j.peptides.2010.10.006.
6. Bolinteanu DS, Vivcharuk V, Kaznessis YN. Multiscale models of the antimicrobial peptide protegrin-1 on gram-negative bacteria membranes. *Int J Mol Sci*. 2012;13(9):11000-11. doi: 10.3390/ijms130911000.
7. Bolosov IA, Kalashnikov AA, Panteleev PV, Ovchinnikova TV. Analysis of Synergistic Effects of Antimicrobial Peptide Arenicin-1 and Conventional Antibiotics. *Bull Exp Biol Med*. 2017 Apr;162(6):765-768. doi: 10.1007/s10517-017-3708-z.
8. Calabrese AN, Liu Y, Wang T, et al. The Amyloid Fibril-Forming Properties of the Amphibian Antimicrobial Peptide Uperin 3.5. *Chembiochem*. 2016 Feb 2;17(3):239-46. doi: 10.1002/cbic.201500518.
9. Carneiro VA, Duarte HS, Prado MG, et al. Antimicrobial peptides: from synthesis to clinical perspectives. In: Mendez-Vilas, editor. *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. Spain: Formatex Research Center; 2015. 81-90 p.
10. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016 Apr 1;8(2):e201-9. doi: 10.4317/jced.52917.
11. Cirioni O, Silvestri C, Pierpaoli E, et al. IB-367 pre-treatment improves the in vivo efficacy of teicoplanin and daptomycin in an animal model of wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Med Microbiol*. 2013 Oct;62(Pt 10):1552-8. doi: 10.1099/jmm.0.057414-0.
12. Dawgul M, Baranska-Rybak W, Piechowicz L, et al. The Antistaphylococcal Activity of Citropin 1.1 and Temporin A against Planktonic Cells and Biofilms Formed by Isolates from Patients with Atopic Dermatitis: An Assessment of Their Potential to Induce Microbial Resistance Compared to Conventional Antimicrobials. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016 May 25;9(2). pii: E30. doi: 10.3390/ph9020030.
13. Edwards IA, Elliott AG, Kavanagh AM, Zuegg J, Blaskovich MA, Cooper MA. Contribution of Amphipathicity and Hydrophobicity to the Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of  $\beta$ -Hairpin Peptides. *ACS Infect Dis*. 2016 Jun 10;2(6):442-450. doi: 10.1021/acinfed.5b00045.
14. Falanga A, Lombardi L, Franci G, et al. Marine Antimicrobial Peptides: Nature Provides Templates for the Design of Novel Compounds against Pathogenic Bacteria. *Int J Mol Sci*. 2016 May 21;17(5). pii: E785. doi: 10.3390/ijms17050785.
15. Fratini F, Cilia G, Turchi B, Felicioli A. Insects, arachnids and centipedes venom: A powerful weapon against bacteria. A literature review. *Toxicon*. 2017 May;130:91-103. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.02.020.
16. Garbacz K, Kamysz W, Piechowicz L. Activity of antimicrobial peptides, alone or combined with conventional antibiotics, against *Staphylococcus aureus* isolated from the airways of cystic fibrosis patients. *Virulence*. 2017 Jan 2;8(1):94-100. doi: 10.1080/21505594.2016.1213475.
17. Gerardo NM, Altincicek B, Anselme C, et al. Immunity and other defenses in pea aphids, *Acyrtosiphon pisum*. *Genome Biol*. 2010;11(2):R21. doi: 10.1186/gb-2010-11-2-r21.
18. Giacometti A, Cirioni O, Kamysz W, et al. In vitro activity and killing effect of uperin 3.6 against gram-positive cocci isolated from immunocompromised patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3933-6. doi: 10.1128/AAC.49.9.3933-3936.2005.
19. Haney EF, Hunter HN, Matsuzaki K, Vogel HJ. Solution NMR studies of amphibian antimicrobial peptides: linking structure to function? *Biochim Biophys Acta*. 2009 Aug;1788(8):1639-55. doi: 10.1016/j.bbame.2009.01.002.
20. Kang HK, Kim C, Seo CH, Park Y. The therapeutic applications of antimicrobial peptides (AMPs): a patent review. *J Microbiol*. 2017 Jan;55(1):1-12. doi: 10.1007/s12275-017-6452-1.
21. Kim IW, Lee JH, Park HY, et al. Characterization and cDNA cloning of a defensin-like peptide, harmoniasin, from *Harmonia axyridis*. *J Microbiol Biotechnol*. 2012 Nov;22(11):1588-90. PMID: 23124352.
22. Kollef M, Pittet D, Sánchez García M, et al. A randomized double-blind trial of iseganan in prevention of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 1;173(1):91-7. doi: 10.1164/rccm.200504-656OC.
23. Laadhari M, Arnold AA, Gravel AE, Separovic F, Marcotte I. Interaction of the antimicrobial peptides caerin 1.1 and aurein 1.2 with intact bacteria by 2H solid-state NMR. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1858(12):2959-2964. doi: 10.1016/j.bbame.2016.09.009.
24. Li J, Xie D, Li A, Yue J. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2013 Aug;84(4):283-93. doi: 10.1016/j.jhin.2013.04.012.
25. Liu J, Jung JH, Liu Y. Antimicrobial Compounds from Marine Invertebrates-Derived Microorganisms. *Curr Med Chem*. 2016;23(25):2892-905. doi: 10.2174/0929867323666160525113837.
26. Ma B, Niu C, Zhou, et al. The Disulfide Bond of the Peptide Thanatin Is Dispensable for Its Antimicrobial Activity In Vivo and In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jun 20;60(7):4283-9. doi: 10.1128/AAC.00041-16.
27. Mahalka AK, Kinnunen PK. Binding of amphipathic alpha-helical antimicrobial peptides to lipid membranes: lessons from temporins B and L. *Biochim Biophys Acta*. 2009 Aug;1788(8):1600-9. doi: 10.1016/j.bbame.2009.04.012.
28. Wallnöfer A. Murepavadin (POL7080): a pathogen-specific, novel antibiotic for the treatment of infections due to *p. aeruginosa* in patients with nosocomial pneumonia. Washington: FDA Public Workshop; 2017. 13 p.
29. Mylonakis E, Podsiadlowski L, Muhammed M, Vilcinskas A. Diversity, evolution and medical applications of insect antimicrobial peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016 May 26;371(1695). pii: 20150290. doi: 10.1098/rstb.2015.0290.
30. Puknun A, Kanthawong S, Anutrakunchai C, et al. Ultrastructural effects and antibiofilm activity of LFchimera against *Burkholderia pseudomallei*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2016 Feb;32(2):33. doi: 10.1007/s11274-015-1988-x.
31. Rangel M, de Santana CJ, Pinheiro A. Marine Depsipeptides as Promising Pharmacotherapeutic Agents. *Curr Protein Pept Sci*. 2017;18(1):72-91. doi: 10.2174/1389203717666160526122130.
32. Sable R, Parajuli P, Jois S. Peptides, Peptidomimetics, and Polypeptides from Marine Sources: A Wealth of Natural Sources for Pharmaceutical Applications. *Mar Drugs*. 2017 Apr 22;15(4). pii: E124. doi: 10.3390/md15040124.
33. Salas C.E, Badillo-Corona JA, Ramirez-Sotelo G, Oliver-Salvador C. Biologically active and antimicrobial peptides from plants. *Biomed Res Int*. 2015;2015:102129. doi: 10.1155/2015/102129.
34. Sijbrandij T, Ligtenberg AJ, Nazmi K, Veerman EC, Bolscher JG, Bikker FJ. Effects of lactoferrin derived peptides on simulants of biological warfare agents. *World J Microbiol Biotechnol*. 2017 Jan;33(1):3. doi: 10.1007/s11274-016-2171-8.
35. Simonetti O, Cirioni O, Ghiselli R, et al. In vitro activity and in vivo animal model efficacy of IB-367 alone and in combination with imipenem and colistin against Gram-negative bacteria. *Peptides*. 2014 May;55:17-22. doi: 10.1016/j.peptides.2014.01.029.

36. Tonk M, Vilcinskas A, Rahnamaeian M. Insect antimicrobial peptides: potential tools for the prevention of skin cancer. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016 Sep;100(17):7397-405. doi: 10.1007/s00253-016-7718-y.

37. Walkenhorst WF. Using adjuvants and environmental factors to modulate the activity of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2016 May;1858(5):926-35. doi: 10.1016/j.bbame.2015.12.034.

38. Wang X, Teng D, Mao R, Yang N, Hao Y, Wang J. Combined Systems Approaches Reveal a Multistage Mode of Action of a Marine Antimicrobial Peptide against Pathogenic *Escherichia coli* and Its Protective Effect against Bacterial Peritonitis and Endotoxemia Antimicrob Agents Chemother. 2016 Dec 27;61(1). pii: e01056-16. doi: 10.1128/AAC.01056-16.

39. Wenzel M, Senges CH, Zhang J, et al. Antimicrobial Peptides from the Aurein Family Form Ion-Selective Pores in *Bacillus subtilis*. *Chembiochem*. 2015 May 4;16(7):1101-8. doi: 10.1002/cbic.201500020.

40. Wu G, Wu P, Xue X, et al. Application of S-thanatol, an antimicrobial peptide derived from thanatol, in mouse model of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Peptides*. 2013 Jul;45:73-7. doi: 10.1016/j.peptides.2013.04.012.

41. Yi HY, Chowdhury M, Huang YD, Yu XQ, et al. Insect antimicrobial peptides and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014 Jul;98(13):5807-22. doi: 10.1007/s00253-014-5792-6.

Получено 06.01.2018 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Крючко Т.О.<sup>2</sup>, Леженко Г.О.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

<sup>3</sup>Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

### Лікарські засоби, основою яких є молекулярні структури антимікробних пептидів, та терапевтичні можливості в лікуванні інфекційних захворювань респіраторного тракту (частина 2)

**Резюме.** На даний час у лікарській практиці вже продемонстрована ефективність застосування антимікробних пептидів у лікуванні місцевого інфекційного процесу, наприклад дериватів кателіцидину (оміганану), дефензиноміметика (брилацидину),  $\alpha$ -спіралного магаїніну (пексиганану), синтетичного протимікробного пептидоміметика (літисару). Однак препарати цієї групи, які, можливо, будуть рекомендовані для лікування пневмоній, знаходяться на ранніх стадіях дослідження. Створення нових антимікробних пептидів із високим терапевтичним

індексом (співвідношення бактерицидності і токсичності) та вирішення питання доставки їх в осередок ураження легені у хворих з інфекційними захворюваннями, у тому числі і респіраторного тракту, дозволить досягти ерадикації бактерій з мультимедикаментозною резистентністю. Даний напрямок дасть змогу відкрити постантибіотичну еру в широкій практичній діяльності терапевтів, педіатрів, хірургів та лікарів інтенсивної терапії.

**Ключові слова:** інфекційні захворювання; антимікробні пептиди; дефензини

A.E. Abaturov<sup>1</sup>, T.A. Kryuchko<sup>2</sup>, G.O. Lezhenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

<sup>3</sup>Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

### The drugs based on molecular structures of antimicrobial peptides and their therapeutic potential in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract (part 2)

**Abstract.** Currently in medical practice, the effectiveness of the use of antimicrobial peptides, such as derivatives of cathelicidin (omiganan), defensin mimetic (brilacidin),  $\alpha$ -helical magainin (pexiganan), synthetic antimicrobial peptide mimetic (lithixar), has been demonstrated in the treatment of the local infectious process. However, the drugs of this group, which may be recommended for the treatment of pneumonia, are in the early stages of studies. Creation of new antimicrobial peptides with a high therapeutic index (bactericidal activity and

toxicity ratio) and solution of the problem of their delivery to the lesion focus in the lung will allow the eradication of bacteria with multi-drug resistance in patients with infectious diseases, including the infections of the respiratory tract. This approach will open the post-antibiotic era in the wide practical activities of pediatricians, intensive care specialists, therapists and surgeons.

**Keywords:** infectious diseases; antimicrobial peptides; defensins