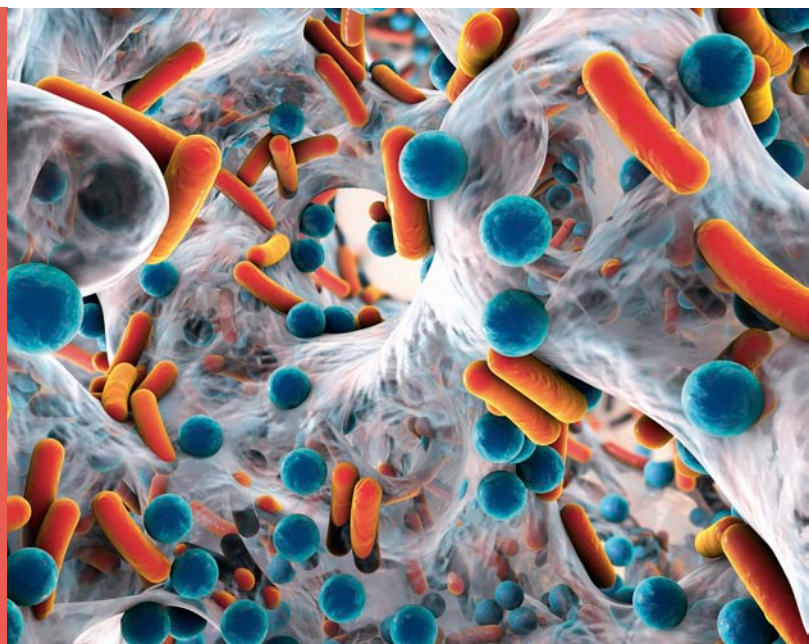


# Смогут ли антимикробные пептиды заменить антибиотики?

Пока множественная устойчивость к антибиотикам уверенно распространяется среди патогенных бактерий, а прогрессивная медицинская и фармацевтическая общественность прилагает все усилия к тому, чтобы этому воспрепятствовать, мы продолжаем знакомить вас с возможными альтернативами традиционному антибактериальным средствам. В ближайшее время они вряд ли полностью заменят антибиотики, однако могут уменьшить использование последних, а также внести лепту в борьбу с супербактериями. Мы уже рассказывали о возвращении бактериофагов, а также о попытках применения наночастиц в лечении бактериальных инфекций. Теперь речь пойдет об антимикробных пептидах (АМП) — молекулах давно известных, но до недавнего времени не слишком активно изучаемых



## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ ОТ БАКТЕРИЙ

АМП выделяют самые разнообразные организмы — растения, грибы, позвоночные и беспозвоночные животные, микроорганизмы. Они способны уничтожать бактерии, являясь первой линией защиты организма от патогенов и принимают участие в системе врожденного иммунитета. У млекопитающих АМП выделяют преимущественно в гранулах нейтрофильных гранулоцитов (подвид лейкоцитов), а также в секретах эпителия кожи и слизистых оболочек. В многоклеточных организмах часть АМП продуцируется постоянно, хранится в виде неактивных предшественников в гранулах и высвобождается при наличии инфекции, а часть синтезируется только в ответ на появление патогена.

АМП — относительно короткие молекулы, состоящие в среднем из 30–40 аминокислот. На сегодня охарактеризовано около 2000 АМП, имеющих разнообразную структуру и функции. Помимо прямого антибактериального, они могут оказывать иммуномодулирующее действие, что позволяет считать их потенциальными терапевтическими агентами.

Образуются АМП или путем синтеза с помощью специальных ферментных комплексов, или в результате трансляции мРНК на рибосомах. Несмотря на большое разнообразие структур, молекулы АМП имеют общие черты: высокий положительный заряд и амфифильность — пространственное разделение гидрофобных и гидрофильных участков молекулы. Амфифильность позволяет АМП одновременно взаимодействовать с гидрофобным ядром липидной мембраны бактерии и ее полярным окружением.

## КАК АМП УНИЧОЖАЮТ БАКТЕРИИ?

Свое антимикробное действие АМП реализуют двумя способами: нарушают целостность плазматической мембраны бактерии (так поступают дефенсины, протегрины, цекропины, магейнины, пептид LL-37 и др.) либо проникают в цитоплазму и вмешиваются в метаболические процессы микробной клетки (например, лантибиотики — низин, эпидермин, субтилин и др.).

Оба механизма подразумевают взаимодействие АМП с мембраной бактерии. Критическую роль в этом взаимодействии играют электростатические силы, обеспечивающие притяжение между положительно заряженным АМП и мембраной, богатой фосфолипидами с отрицательно заряженной головкой (фосфатидилглицерином, фосфатидилсерином, кардиолипином). Дополнительное притяжение обеспечивают отрицательные заряды тейхоевых кислот клеточной стенки бактерий, а также липополисахариды внешней мембраны грамотрицательных бактерий. Синтетические пептиды, построенные из D-аминокислот, так же эффективно связываются с бактериальными мембранами и проявляют свое микробоцидное действие, как и их природные стереоизомеры, состоящие из L-аминокислот. Поэтому, вероятно, никакие специфические рецепторы в процесс связывания АМП с мембранами бактерий не вовлечены. Множественное неспецифическое взаимодействие АМП с мембранами расширяет спектр действия АМП и снижает риск развития у бактерий устойчивости к ним.

Цитоплазматические мембраны бактерий (прокариот) и млекопитающих (и вообще эукариот) значительно различаются составом

# ЛИМФОМИОЗОТ

Лимфодренажный препарат<sup>1,4</sup>



## Показания:

- последствия различных токсичных факторов
- аллергические заболевания
- лимфоотек, в т.ч. при лимфоэдеме<sup>1</sup>
- хронический тонзиллит, аденоидит<sup>2,3</sup>

## Комплексное действие:

- улучшение оттока лимфы из всех органов и тканей
- дезинтоксикационное
- иммунокорректирующее
- противовоспалительное

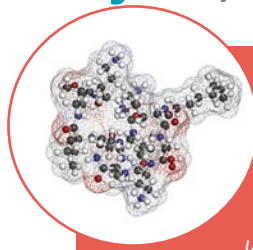
### Список использованной литературы:

1. Фразе Вернер: Антигомотоксическая терапия лимфоэдем // Биологическая терапия. — №2. — 1999. — С.18—19.
2. Кондактова Е.Н.; Мурованная Ю.В.; Пак И.Р.: Клинический опыт применения препарата Лимфомиозот // Биологическая Медицина. — №1. — 1996. — С.63.
3. Лещенко В.И.: Консервативное лечение гипертрофии глоточной миндалины (гомеопатия + лазеротерапия) // Биологическая Медицина. — №2. — 2006. — С.50—51.
4. Лимфомиозот — лимфодренажный препарат // Газета «Новости медицины и фармации». — №15 (509). — 2014. — С.4.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников. Полная информация о препарате указана в инструкции по медицинскому применению.

Лимфомиозот, капли оральные. PC № UA/6673/01/01 от 15.06.12. Состав: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Juglans regia ssp. regia D3, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побочные действия: в очень редких случаях возможны реакции гиперчувствительности, включая кожные высыпания, зуд, крапивницу.

Производитель: «Биологише Хайльмिटтель Хеель ГмбХ», Германия.



Лучше других охарактеризованы такие АМП, как полимиксины — группа полипептидных антибиотиков, синтезируемых аэробной спорообразующей палочкой *Bacillus polymyxa*. Полимиксины являются единственными АМП, которые применяют в клинической и ветеринарной практике (полимиксин В и полимиксин Е (колистин)). Они активны в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе устойчивых к большинству противомикробных препаратов. Поскольку полимиксины более токсичны для человека, чем многие современные антибиотики, их используют как средства резерва

и, соответственно, поверхностным зарядом. Это объясняет избирательное действие большинства антимикробных пептидов в отношении бактериальных клеток.

После связывания с клеткой-мишенью АМП встраиваются в мембрану, приводя к образованию пор. Через поры из клетки выходят ионы и другие компоненты, что приводит к исчезновению трансмембранного потенциала, нарушению осмоса и дыхания и, в конце концов, разрушению мембраны и лизису микробной клетки. Кроме того, через образовавшиеся поры АМП проникают внутрь бактерии, где нарушают основные клеточные процессы.

Помимо непосредственного разрушения бактериальных клеток АМП проявляют иммуномодулирующую активность — усиливают иммунный ответ хозяина на патогенную инфекцию, а также стимулируют продукцию цитокинов, заживление ран и модулируют активность дендритных клеток.

### ЧТО МЕШАЕТ ВНЕДРЕНИЮ АМП В ПРАКТИЧЕСКУЮ МЕДИЦИНУ?

Почему так много АМП заявлены в патентах как потенциальные ЛС, но так мало АМП доходит до II фазы клинических исследований? Это можно объяснить некоторыми техническими, регуляторными и коммерческими причинами. Вот некоторые из них.

Одна из технических проблем, возникающая при использовании АМП, — чувствительность к условиям, в которых им приходится действовать. С одной стороны, они часто высокоэффективны в экспериментах *in vivo*, но беспомощны в стандартных тестах *in vitro*, что, по-видимому, связано с особеннос-

тями состава микросреды в организме млекопитающего, а также с иммуномодулирующими свойствами АМП, проявляющими себя только в родном организме. С другой стороны, АМП, активные в лабораторных тестах, могут быть неэффективны в опытах *in vivo* вследствие того, что легко разрушаются протеолитическими ферментами в тканях животного.

Низкая биодоступность — еще одна проблема АМП. При пероральном приеме протеазы пищеварительного тракта быстро разрушают введенный пептид, но если он уцелеет, то плохо всасывается в кишечнике. При внутривенном введении протеазы тоже резко укорачивает период полувыведения АМП из организма. В связи с этим АМП включают в средства для местного применения — кремы, растворы для обработки кожи и слизистых оболочек, назальные спреи и т.п. Разрушение протеазами грозит пептидам и в этом случае, поэтому АМП пытаются защитить путем различных химических модификаций — их циклизуют, используют для синтеза D-изомеры аминокислот, «прикрывают» концы пептидной цепи.

Важным препятствием для широкого применения АМП в медицине является высокая цена химического синтеза. Удешевить производство АМП могут генно-инженерные продуценты (дрожжи, бактерии и т.д.), в ДНК которых введены гены, необходимые для синтеза конкретного АМП. Но стадия разработки самих продуцентов, как правило, требует больших научных и финансовых ресурсов и, кроме того, в таких системах сложно создать химические модификации пептида.

Следует отметить, что безопасность АМП недостаточно изучена. Единственным АМП, хорошо описанным с точки зрения безопасности использования у человека, является полимиксин, который обладает высокой нефро- и нейротоксичностью. При этом преимуществом АМП является то, что они быстро разрушаются в организме до обычных кислот и не накапливаются в тканях. Терапевтические пептиды менее иммуногенные, чем рекомбинантные белки и антитела, то есть риск развития иммунного ответа на них невысок.

### КАК УСОВЕРШЕНСТВОВАТЬ АМП?

Защитить АМП от разрушения протеазами и агрегации могут наноносители. В качестве материала для последних испытывают амфифильные липиды (фосфолипиды, триглицериды и др.) и полимеры (целлюлозу, хитозан, гиалуроновую кислоту, полилакто-ко-гликолевую кислоту и др.). Носители должны обеспечить не только стабильность АМП, но и его доставку в нужные ткани и медленное высвобождение в них.

Недавно были испытаны АМП LLKKK18 (аналог LL-37) в капсулах из геля на основе гиалуроновой кислоты: в опытах как *in vitro*, так и *in vivo* защищенный пептид уничтожал микобактерии туберкулеза эффективнее, чем незащищенный. В опытах *in vitro* наночастицы полилакто-ко-гликолевой кислоты проявили свой потенциал в доставке АМП при лечении инфекции, обусловленной *Pseudomonas aeruginosa*, формирующей биопленки при муковисцидозе.

Несмотря на то, что для АМП характерны высокие действующие концентрации и низкая селективность, они обладают рядом преимуществ: способны быстро уничтожать бактерии, имеют широкий спектр действия, обладают иммуномодулирующей активностью, активны в отношении штаммов, резистентных к другим антибиотикам. Особую ценность представляет то, что к АМП у бактерий редко развивается устойчивость.

Подготовила Татьяна Ткаченко, канд. биол. наук  
Список литературы находится в редакции

### Некоторые АМП в III фазе клинических испытаний:

- пексиганан — синтетический аналог АМП, выделенного из кожи африканской лягушки *Xenopus laevis*; проявляет высокую активность в отношении 3109 штаммов бактерий. Топический крем с пексигананом проходит клинические испытания как средство для лечения больных с диабетической стопой;
- изеганан проходит испытания как антимикробное средство в форме раствора для полоскания рта у пациентов, которым проводят стоматотоксичную химиотерапию;
- рамопланин — циклический пептидный антибиотик, продукт нерибосомального синтеза в грибах рода *Actinomyces*, который испытывают в качестве средства для лечения пациентов с инфекциями дыхательных путей. Ингаляции из смеси, содержащей рамопланин, могут быть эффективны в терапии больных туберкулезом

