

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 577:612.017.1

АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА КАК ПРОТОТИПЫ НОВЫХ СРЕДСТВ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ БАКТЕРИЯМИ

Шамова О. В.^{1, 2}, Жаркова М. С.^{1, 2}, Чернов А. Н.^{1, 2},
Владимирова Е. В.¹, Сухарева М. С.¹, Комлев А. С.¹,
Коченда О. Л.^{1, 2}, Орлов Д. С.²

¹Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шамова Ольга Валерьевна,
ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12,
Санкт-Петербург, Россия, 197376.
E-mail: shamova@iems.spb.ru

Статья поступила в редакцию
20.09.2021 и принята к печати
25.10.2021.

РЕЗЮМЕ

В обзоре проводится анализ литературных данных об антимикробных пептидах (АМП) системы врожденного иммунитета как о перспективных прототипах новых антибиотических средств для преодоления антибиотикорезистентности микроорганизмов. Описаны структурно-функциональные свойства данных пептидов, приведены сведения о механизмах антимикробного действия и, кратко, об эффектах на клетки высших эукариот. Обсуждаются преимущества АМП по сравнению с конвенциональными антибиотиками и проблемы практического применения АМП. Приводятся примеры разработанных на основе АМП препаратов, находящихся на стадии клинических испытаний, обосновывается необходимость создания новых пептидных препаратов для применения в медицине в терапии инфекционных заболеваний, вызываемых устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами.

Ключевые слова: антибактериальное действие, антимикробные пептиды, инфекционные заболевания, клинические испытания, микробная резистентность.

Для цитирования: Шамова О.В., Жаркова М.С., Чернов А.Н. и др. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями. Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):146-172.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы резистентность патогенных микроорганизмов к применяемым в медицине антибиотикам стремительно растет. По прогнозам, к 2050 году смертность от инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными бактериями, достигнет 10 млн человек в год [1]. Особенно остро стоит проблема борьбы с госпитальными инфекциями. К числу наиболее опасных представителей таких бактерий, отнесенных ВОЗ к I категории приоритетности, принадлежат мультирезистентные грамотрицательные бактерии рода *Acinetobacter*, *Pseudomonas* и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* и *Proteus*), устойчивые к карбопенемам и другим антибиотикам [2]. Данный список предоставляет ориентиры первоочередных разработок для научно-исследовательских организаций. Согласно указаниям ВОЗ, необходим срочный поиск принципиально новых противоинфекционных лекарственных средств, а также развитие фундаментальных и прикладных научных исследований, связанных с расшифровкой естественных противоинфекционных защитных механизмов организма.

Особую проблему составляют бактерии, формирующие биопленки, что многократно повышает их устойчивость к химиопрепаратам [3–5]. Поиск средств борьбы с такими бактериями является актуальной задачей экспериментальной и практической медицины.

В качестве принципиально новых антибиотиков в настоящее время рассматриваются аналоги природных антимикробных пептидов (АМП) системы врожденного иммунитета вследствие затрудненного формирования резистентности микроорганизмов к этим соединениям и отсутствия негативного влияния на иммунную систему, свойственного некоторым конвенциональным антибиотикам.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕПТИДОВ

АМП известны как молекулы, выступающие в качестве важнейшего эффекторного звена системы врожденного иммунитета животных [6–8]. Кроме того, пептиды, обладающие антимикробной активностью, обнаружены не только у животных, но и у растений, грибов, бактерий [7, 9, 10]. Эти соединения представляют собой положительно заряженные пептидные молекулы, в состав которых входит 15–45 аминокислотных остатков. Антимикробными рассматриваемые пептиды были названы вследствие

обнаружения у этих веществ широкого спектра антибиотической активности — эти пептиды подавляют рост и развитие грамотрицательных, грамположительных бактерий, грибов (включая дрожжи), паразитов (включая планарий и нематод) и даже вирусов, таких как ВИЧ и вирус герпеса [8, 11–17].

Антимикробные пептиды имеют разнообразные первичные структуры и различные конформации молекул. Одна из классификаций АМП основана на различиях в их вторичной структуре и разделяет известные пептиды на несколько основных групп [18–20]:

- пептиды, имеющие конформацию α -спирали;
- линейные пептиды, имеющие в составе молекулы повышенное содержание той или иной аминокислоты: обогащенные пролином, триптофаном, гистидином или глицином пептиды;
- цистинсодержащие пептиды — пептиды, имеющие одну, две и более дисульфидных связей. К этой группе обычно относят и пептиды со смешанной структурой, в состав которых кроме β -слоев входят и спиральные участки; а также макроциклические пептиды, замкнутые в кольцо пептидной связью (θ -дефенсины RTD-1, -2, -3).

Подавляющее большинство антимикробных пептидов — катионные молекулы. Однако описано несколько анионных пептидов [21, 22], например, дермасептин — пептид, обнаруженный в секретах потовых желез человека и проявляющий антибактериальную и фунгицидную активности, — максимин H5 из кожи жабы *Bombina maxima* [23] и другие.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

У млекопитающих имеется две основные группы антимикробных пептидов: семейство структурно-родственных цистинсодержащих АМП дефенсинов и группа пептидов с разнообразными структурами, составляющая семейство кателицидинов [18, 24].

Существование низкомолекулярных катионных белков, обладающих антимикробным действием, впервые было показано американскими исследователями Зея и Спитцнагелем в шестидесятых годах [25], обнаружившими их в нейтрофилах кролика и морской свинки и давшими им название «лизосомальные катионные белки». В нашей стране исследования этих полипептидов были инициированы в НИИ экспериментальной медицины и на кафедре биохимии Ленинградского университета; была продемонстрирована их бактерицидная и антивирусная активности [26–30].

Термин «дефенсины» (в другой транслитерации — дефензины) для обозначения этой группы веществ был введен в 1985 году [31], когда начался новый период в изучении этих пептидов. Была расшифрована первичная структура дефенсинов кролика [32], дефенсинов человека [31, 33], морской свинки [34] и крысы [35]. Показано, что они обладают универсальной антимикробной активностью, инактивируя *in vitro* грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибки, некоторые оболочечные вирусы. Впоследствии эти пептиды были названы α -дефенсинами, чтобы подчеркнуть их отличие от других АМП, сходных по структуре, но отличающихся по характеру замыкания дисульфидных связей, получивших в свою очередь название β -дефенсинов.

Из нейтрофилов человека было выделено четыре изоформы α -дефенсинов, три из которых HNP-1, HNP-2 и HNP-3 отличаются друг от друга только по одной N-концевой аминокислоте. HNP-4 присутствует в нейтрофилах в количествах, в сто раз меньших, чем HNP 1-3 [14]. Пептиды этой группы были обнаружены не только в нейтрофилах, но и в лимфоцитах человека, естественных киллерных клетках [36], в эпителиальных клетках мочевого тракта [37], хотя и в значительно меньших количествах, чем в нейтрофилах. Кроме того, в криптах кишечника в клетках Панета обнаружены α -дефенсины, получившие название HD-5 и HD-6 [38].

Шесть α -дефенсинов человека кодируются пятью генами DEFA, локализованными в хромосоме 8p23.1. Дефенсин HNP-2 отличается от HNP-1 и HNP-3 отсутствием N-концевого остатка (аланина у HNP-1 или аспарагиновой кислоты у HNP-3); таким образом, данный дефенсин является продуктом гена DEFA1, кодирующего HNP-1, или DEFA3, кодирующего HNP-3, и образуется в результате протеолитического отщепления N-концевых остатков этих пептидов. В 1×10^6 нейтрофилов человека содержится примерно 4–5 мкг дефенсинов HNP-1-3, причем каждый день в костном мозге в ходе гемопоэза в нейтрофилах продуцируется около 250 мг этих АМП [14].

В то время как α -дефенсины содержатся преимущественно в фагоцитах, — причем у многих видов животных (кошек, собак, лошадей, овец и других) эти пептиды вообще отсутствуют, — пептиды группы β -дефенсинов встречаются более широко. Они присутствуют в эпителиальных клетках всех изученных видов млекопитающих, выявлены у рептилий и птиц; кроме того, сходные по структуре пептиды обнаружены также у грибов, растений, бактерий.

У человека описано 28 генов, кодирующих различные β -дефенсины. Выделяют четыре основные изоформы этих пептидов: hBD-1 содержится в эпи-

телиальных клетках респираторного и мочеполового трактов, кератиноцитах, астроцитах, микроглии [39, 40] и лейкоцитах; hBD-2 — в эпителиальных клетках кожи, респираторного, мочеполового, пищеварительного трактов [41]; hBD-3 — в различных типах эпителиальных клеток: наиболее высокая его концентрация выявлена в слюне и мочеполовом тракте, также он имеется в печени, сердце, плаценте [42, 43]; hBD-4 обнаружен в клетках мочеполового и пищеварительного трактов [44, 45]. Биосинтез hBD-1 конститутивен, hBD-2 и hBD-3 — индуцибелен: уровень экспрессии генов hBD2 и hBD3 повышается при контакте эпителиальных клеток с микроорганизмами [46].

Другая необычная группа дефенсинов — циклические θ -дефенсины. Пептиды этой группы были обнаружены в лейкоцитах макаки резус [47, 48] и павиана гамадрила [49]. Было показано, что пептид RTD-1 (rhesus θ -defensin 1) является продуктом сшивки двух укороченных α -дефенсинов, кодируемых двумя разными генами. Циклическая структура θ -дефенсинов делает их относительно нечувствительными к присутствию в среде хлорида натрия и позволяет осуществлять антимикробную функцию при физиологических концентрациях солей. Хотя сами гены, кодирующие θ -дефенсины, есть и у человека, их экспрессия не осуществляется вследствие наличия стоп-кодона в области ДНК, ответственной за синтез пре-части этих молекул.

Представители семейства кателицидинов были найдены в гранулах фагоцитов, а также в клетках различных барьерных эпителиев. Кателицидины, в отличие от дефенсинов, демонстрируют широкое структурное разнообразие. Эти различающиеся по структуре пептиды объединены в одно семейство в силу того обстоятельства, что все они образуются из молекул-предшественниц [50], в состав которых входит участок, гомологичный белку кателину (то есть ингибитору катепсина L, являющемуся белком с массой 11 кДа, который был впервые выделен из лейкоцитов свиньи [51]). Молекулы-предшественницы не проявляют антимикробных эффектов; зрелый активный пептид образуется только после отщепления препрочасти ферментами активированных нейтрофилов [52].

Кателицидины были обнаружены в защитных клетках человека млекопитающих, птиц, рептилий, рыб [52–54].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ

Спектр антимикробной активности АМП зависит от структуры пептида. Некоторые АМП имеют широкий спектр антибиотического действия и ак-

тивны в отношении грамотрицательных грамположительных бактерий, грибов. Другие АМП имеют более ограниченный спектр антимикробной активности: так, например, обогащенные пролином пептиды инактивируют преимущественно грамотрицательные бактерии [55]. Ряд АМП обладает фунгицидной активностью; она продемонстрирована для α -дефенсинов кролика и человека, β -дефенсинов человека, гистатинов, протегринов и других пептидов [8, 12, 14, 56]. Многие пептиды проявляют выраженную активность в отношении штаммов микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотических препаратов, применяемых в медицине [57–60]. Эти свойства пептидов обусловлены механизмом их антимикробного действия, который будет рассмотрен ниже.

Несмотря на огромное структурное разнообразие описанных к настоящему времени природных антимикробных пептидов, все они, как правило, представляют собой катионные и амфипатические молекулы, в которых пространственно разобщены гидрофильные и гидрофобные группы аминокислотных остатков. Наличие положительного заряда позволяет им электростатически связываться с анионными компонентами мембран микробных клеток (анионными фосфолипидами, липополисахаридами, тейхоевыми кислотами), а благодаря гидрофобным свойствам — встраиваться в липидные бислои мембран, что может вызывать необратимые повреждения структуры бактериальной мембраны и нарушения ее функций и приводить к гибели клеток-мишеней [8, 18, 20, 61].

Таким образом, мишенью действия большинства природных АМП являются бактериальные мембраны. В настоящее время в литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению действия антимикробных пептидов на искусственные липидные мембраны (монослой, бислои, липосомы), состав которых приближен к липидному составу мембран бактерий либо эукариотических клеток. Хотя механизм встраивания антимикробных пептидов в мембраны живых клеток до сих пор полностью не выяснен, но в экспериментах на модельных мембранах получены данные, в результате анализа которых было предложено несколько моделей взаимодействия антибиотических пептидов с липидными мембранами [62].

Амфипатическая природа антимикробных пептидов — их ключевое физико-химическое свойство, важное для реализации процесса встраивания пептидов в липидные мембраны: гидрофобные области необходимы, чтобы взаимодействовать непосредственно с липофильной фазой мембран, в то время как гидрофильные области или взаимо-

действуют с отрицательно заряженными группами фосфолипидов, или направлены в полость поры.

На первом этапе контакта АМП с мембраной пептиды преимущественно принимают ориентацию параллельно мембране, электростатически связываясь с отрицательно заряженными фосфатными группами фосфолипидов на мембранной поверхности [8, 62, 63]. При этом многие пептиды меняют конформацию при переходе из водной среды в липидное окружение, в частности, многие пептиды из группы α -спиральных приобретают упорядоченную α -спиральную структуру именно при адсорбции на мембране [64, 65].

В зависимости от структуры пептидов, механизм повреждения мембран различается. Также предполагается, что пептиды могут оказывать влияние на мембраны, сочетая несколько разных способов воздействия. Согласно классическим представлениям о механизме нарушения структурной целостности мембран, пептиды, сорбируясь на ее поверхности, достигают определенной пороговой концентрации, после чего начинается их встраивание в мембрану с формированием образованной молекулами пептидов поры (модель «сборки бочки»), либо поры, составленной из молекул пептида и липидов (тороидальная пора), или с образованием мицеллярных структур в мембране (модель «ковра») [19, 63, 64, 66].

Модель тороидальной поры предполагает, что скопления пептидов приобретают ориентацию перпендикулярно мембране, изгибая её внутрь для формирования поры и образования «хода», выстланного гидрофильными группами (в том числе головками мембранных фосфолипидов), направленными внутрь полости.

В модели «сборки бочки» или «бочарной клепки» молекулы пептида переориентируются, выполняя роль «досок» («клепок»), образующих стенки «бочки»-поры, т. е. формируют кластер, расположенный перпендикулярно поверхности мембраны, так, что гидрофобные области каждого пептида в кластере связаны с липидным кором мембраны, в то время как гидрофильные области смотрят в полость образовавшейся трансмембранной поры.

В отличие от моделей образования пор, модель «ковра» предполагает, что молекулы пептидов, располагающиеся параллельно липидному бислою, покрывают целые локальные области подобно ковру [67] и, при достижении достаточно высокой концентрации, проявляют подобную детергентам активность, вызывая местные нарушения целостности мембран. Участки мембраны могут разбиваться на мицеллы, что может привести к формированию пор. Могут образовываться и интермедиатные сое-

динения, составленные из липидных молекул, связанных с пептидом.

Уменьшение толщины липидного бислоя в присутствии АМП тоже было описано [19, 61] и рассматривается как один из способов воздействия, приводящего к нарушению барьерной функции мембран.

Адсорбция пептидов на мембране повышается при контакте их с окисленными фосфолипидами. В некоторых случаях не выявляется значительных повреждений мембраны при воздействии пептидов, однако мембранный потенциал клеток-мишеней резко падает. Предложена также модель «электропорации» [19, 68], согласно которой аккумуляция пептидов в наружном листке липидного бислоя мембраны приводит к возрастанию мембранного потенциала свыше порогового значения, что влечет за собой увеличение проницаемости мембраны для различных молекул, включая и сами пептиды.

Некоторые АМП при минимальной эффективной концентрации не вызывают дезинтеграции мембраны, и все же бактерии погибают. Эти пептиды перемещаются через мембрану и накапливаются внутри клеток, где нарушают множество важных клеточных процессов, опосредуя клеточную гибель: ингибируют синтез нуклеиновых кислот, белковый синтез, ферментативную активность и синтез клеточной стенки [18, 66, 69].

Например, антимикробный пептид лягушки буфорин проникает через бактериальную мембрану, не вызывая ее разрушения, и связывается с ДНК и РНК в цитоплазме *E. coli* [70]. Подобным же образом некоторые α -спиральные пептиды, такие как дермасептин, выделенный из кожи лягушки, или производные плеуроцидина, полученного из рыб АМП, вызывают ингибирование синтеза ДНК и РНК, не дестабилизируя мембрану клетки *E. coli* [71]. Ингибирование синтеза нуклеиновых кислот было также продемонстрировано для антимикробных пептидов из различных структурных классов, таких как включающий β -структуру α -дефенсин человека HNP-1 [72] или линейный, обогащенный триптофаном пептид нейтрофилов быка индолицидин [73].

Кроме того, было показано, что некоторые из таких АМП могут влиять на белковый синтез. Снижение уровня белкового синтеза наблюдается в том числе при действии плеуроцидина и дермасептина, PR-39 и индолицидина. На примере пролин-богатого АМП насекомых пирхокорицина для сходных с ним пептидов был выявлен механизм, согласно которому пептид поступает в клетку-мишень (*E. coli*) и связывается с DnaK, белком теплового шока, который вовлечен в шаперон-зависимый белковый

фолдинг. Пептид ингибирует АТФ-азную активность DnaK, нарушая пространственную свертку белковых молекул, что заканчивается накоплением белков с нарушенной конформацией и гибелью клетки [74]. Подобная активность подтверждена также для бактенецина 7 быка и бактенецина 7.5 овцы [75–77]. Для ряда богатых пролином АМП, включая апидаецины и онкоцины насекомых, а также бактенецины быка 5 и 7, была также выявлена возможность блокировки ими трансляции на рибосомах за счет связывания с 70S субъединицей (в области выходного туннеля) [55, 78–82].

Мишенью антимикробных пептидов может также быть формирование структурных компонентов, таких как клеточная стенка. Лантибиотик низин, в дополнение к его способности к формированию пор, может связывать липид 2, ингибируя, таким образом, синтез клеточной стенки [83]. Интересно, что те же стадии процесса ее биосинтеза являются мишенью действия антибиотика ванкомицина. Однако предполагается, что низин и ванкомицин проявляют свое действие, взаимодействуя с различными молекулярными частями в пределах липида 2, вследствие чего пептид низин активен и против ванкомицин-устойчивых бактерий [84].

Многие исследователи склоняются к мысли, что механизм действия каждого пептида может несколько изменяться в зависимости от особенностей клетки-мишени. Кроме того, АМП возможно инактивируют бактерии с помощью двух или более механизмов действия, сочетая дестабилизацию мембраны клетки и нарушение внутриклеточных процессов. Считают, что АМП могут действовать по «мультицелевому» механизму [85, 86], а именно что пептиды, имеющие высокий положительный заряд молекулы, помимо нарушения мембран бактерий, проникают в микробные клетки и связываются с анионными соединениями в цитоплазме, такими как нуклеиновые кислоты или ферменты, таким образом вмешиваясь в процессы, в которые вовлечены эти молекулы. Так, показано, что катионные пептиды различных структурных классов могут связать и специфично ингибировать активность аминогликозид-модифицирующих ферментов, которые содержат анион-связывающий карман [87]. Высокая степень сложности подобного механизма и множественность мишеней антимикробного действия являются причинами маловероятности появления и отбора мутантов, устойчивых к катионным пептидам [86, 88].

Кроме активности, связанной с непосредственной инактивацией бактерий, грибов и вирусов, АМП проявляют целый ряд эффектов в отношении собственных клеток организма. Многие пептиды

обладают цитотоксичностью в отношении различных опухолевых и нормальных эукариотических клеток [63, 89–91], выступают хемоаттрактантами для макрофагов, нейтрофилов, незрелых дендритных клеток [92–94], увеличивают проницаемость сосудов и стимулируют их рост [95–98], вызывают дегрануляцию тучных клеток [96, 99–102], влияют на цитодифференцировку [103–105], ингибируют продукцию кортикостерона клетками коркового слоя надпочечников *in vitro* [106–108].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

В свете стремительно развивающейся резистентности патогенных микроорганизмов к используемым в клинике антибиотикам и все более остро встающей проблемы поиска новых эффективных антимикробных препаратов, одним из привлекательных свойств АМП животного происхождения как кандидатов на роль последних является высокая активность многих из них, в том числе в отношении антибиотикоустойчивых клинических изолятов бактерий и грибов [109–114]. Показана их действенность и против биопленок, с формированием которых связана значительная часть трудно-излечимых хронических бактериальных инфекций [115–117]. При этом то, что некоторые АМП обладают не только антимикробной, но и упомянутой в предыдущем разделе иммуномодулирующей активностью, делает эти соединения особенно перспективными для разработки на их основе антибиотических препаратов для коррекции различных осложненных патологических процессов, в том числе сопровождающихся иммунодефицитными состояниями. В целом, предполагаемые направления практического использования АМП достаточно разнообразны и связаны с их применением как непосредственных антибиотических агентов, вызывающих гибель патогенных микроорганизмов или трансформированных клеток; как иммуномодулирующих веществ или же как переносчиков других лекарственных соединений через мембраны клеток [12, 118–120]. При этом большинство текущих разработок связано именно с первой возможностью.

Прямое антимикробное действие большинства активных АМП осуществляется за короткий промежуток времени — несколько минут, так как связано с повреждением целостности мембран бактерий. Затрудненное развитие резистентности микроорганизмов к АМП в природе во многом связывают с этим обстоятельством [60, 88, 121]. Однако именно АМП с выраженным мембранолитическим дей-

ствием чаще токсичны и для собственных клеток организма, что осложняет разработку лекарственных препаратов непосредственно на основе этих соединений. Поэтому усилия ученых направлены на создание модификаций АМП с оптимальным сочетанием свойств: высокой антимикробной активностью и низкой токсичностью для собственных клеток организма.

К сожалению, несмотря на прогресс в анализе взаимосвязи структуры и активности АМП последних десятилетий, попытки разработки структурных аналогов АМП *de novo* с использованием только средств компьютерного моделирования имеют весьма ограниченный успех. Остается актуальным поиск новых природных пептидов, например их выделение из лейкоцитов животных. Учитывая длительный эволюционный отбор, обращение к природным источникам часто приводит к выявлению структур пептидных молекул, обладающих перспективными с точки зрения практического применения свойствами, и дальнейшая модификация ведется уже на этой основе.

К настоящему времени разработан ряд лекарственных препаратов на основе АМП, большая часть из которых находится на различных стадиях клинических и доклинических испытаний. Многие из них созданы на основе природных пептидов. Например, на базе короткого триптофан-богатого кателицидина быка индолицидина фирмой Migenix предложены препараты MX-594AN (для лечения угревой сыпи) и MBI-226 (омиганан; изначально для применения при катетер-ассоциированных инфекциях) [122]. К настоящему времени омиганан завершил фазу III клинических испытаний как средство лечения розацеа и проходит фазу II как препарат против акне, атопического дерматита и вагинальной интраэпителиальной неоплазии [123, 124]. Другой препарат, P-113 (PAC-113), разработанный фирмой Demegen на основе гистатина 5 (одного из группы богатых гистидином катионных пептидов слюны), завершил фазу II клинических испытаний как препарат для обработки ротовой полости при кандидозе у ВИЧ-пациентов [56, 123]. OctoPlus, дочернее предприятие Dr. Reddy's Research, успешно завершило фазу II клинических испытаний 24-аминокислотного производного кателицидина LL-37 OP-145 для лечения хронических инфекций среднего уха [123, 125], а фирма ProMore Pharma проводит фазу IIb испытаний самого LL-37 в качестве препарата против хронических язв нижних конечностей [123, 126].

Интересно отметить также разрабатываемые фирмой PLANTON GmbH препараты на основе β -дефенсина 2 человека (hBD2), которые предполагается использовать при лечении атопического дерматита;

повреждений кожи, связанных с ожогами и осложненных инфекционной патологией; легочных инфекций. Примечательно то, что препараты рекомбинантных пептидов производятся с использованием биотехнологических подходов, позволяющих нарабатывать пептид в клубнях трансгенного картофеля, что значительно удешевляет производство препарата по сравнению с более часто используемым получением пептидов с помощью культивируемых бактериальных или эукариотических клеток [127].

На основе цитокиноподобных пептидов насекомых (личинок мух семейства *Calliphoridae*) был разработан отечественный препарат Аллоферон, который в настоящее время используется в медицинской практике как лекарственное средство, стимулирующее антивирусную, антимикробную и противоопухолевую активность иммунной системы человека [128, 129].

Несмотря на скромные на данный момент успехи внедрения, интерес к возможностям использования АМП не ослабевает и список пополняется новыми препаратами, проходящими доклинические испытания. Примерами могут служить препарат NZ2114 на основе β -дефенсин-подобного пептида гриба *Pseudoplectania nigrella* плектазина, разработанный компанией Novozymes для лечения инфекций, связанных с антибиотикоустойчивыми бактериями [130–132], или препарат АЗ-АРО, созданный на основе обогащенного пролином пептида из гемолимфы насекомых [133–135]. Последний пептид интересен тем, что, несмотря на низкую антибактериальную активность *in vitro*, при использовании *in vivo* (на модели кожной инфекции, инфекции дыхательных путей у мышей) демонстрирует высокую эффективность, превышающую показатели традиционно используемых антибиотиков при внутримышечном введении или применении в виде аэрозоля [133].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже из анализа проходящих в настоящий момент испытаний препаратов очевидно, что наиболее близкие перспективы применения АМП в медицине исследователи связывают с их использованием в качестве средств местного применения: для обработки инфицированных, в том числе ожоговых, ран, инфекций кожи и слизистых, хронических трофических язв, в частности при синдроме диабетической стопы, и т. п. Кроме того, рассматриваются возможности включения АМП в состав антибактериальных покрытий, которые могут использоваться при создании различных изделий медицинского назначения: катетеров, стентов, стоматологических имплантов и пр. [136–138]. Оба эти направления

позволяют в определенной мере отодвинуть на второй план ряд существующих проблем, таких как побочная токсичность, вопросы таргетной доставки или ограниченного времени жизни свободных пептидов в биологических средах [139, 140]. Препятствием также остается и вероятное отсутствие экономического преимущества в случае равной эффективности новых пептидных антибиотиков с уже применяемыми препаратами [16, 140].

Тем не менее несомненно привлекательной остается перспектива использования основанных на АМП препаратов для решения более сложных и глобальных задач. Совокупность имеющихся данных подтверждает представление о том, что эти компоненты системы врожденного иммунитета человека и животных проявляют широкий спектр биологических свойств, реализующихся в ходе различных адаптивных и защитных процессов, — при инфекции, воспалении, дистрессе. Более углубленное понимание лежащих в основе этого взаимосвязей и молекулярных механизмов может позволить комплексно реализовать потенциал АМП не только как антимикробных, но и как иммуномодулирующих агентов.

Помимо собственно эффективности в отношении резистентных бактерий, для ряда АМП показаны эффекты синергического антимикробного действия с антибиотиками различной природы, в частности в случаях, когда бактерии обладают устойчивостью непосредственно к антибиотикам, входящим в комбинацию [141–146]. В свете этого перспективна разработка комбинированных антибиотических препаратов для персонализированной терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными бактериями.

Выбор в пользу потенциальных препаратов на основе АМП может быть целесообразен в случае развития тяжелых госпитальных инфекций, когда стандартные подходы к химиотерапии оказываются неэффективными и имеется информация о спектре антибиотикоустойчивых патогенов у конкретного пациента. Препараты на основе АМП могут также иметь преимущество в случаях комплексного воздействия: пептиды, обладающие помимо антимикробного ангиогенным и репаративным эффектами, могут дополнительно способствовать заживлению трофических язв, а пептиды, обладающие дополнительно противоопухолевыми свойствами, могут оказаться оптимальным выбором при профилактике и коррекции инфекционных осложнений у онкологических больных (на фоне снижения иммунного статуса, например при химиотерапии).

Таким образом, благодаря выдающемуся потенциалу АМП, разработка терапевтических препаратов на базе этих соединений не теряет актуальность,

несмотря на ряд непростых проблем, стоящих перед исследователями.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organization. No time to wait: Securing the future from drug-resistant infections — Report to the Secretary-General of the United Nations. 2019. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf (4 October 2021).
- World Health Organization. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EMP-IAU-2017.12> (4 October 2021).
- Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc.* 2018; 81(1):7–11. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
- Vestby LK, Grønseth T, Simm R, et al. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(2):59. DOI: 10.3390/antibiotics9020059.
- Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS Suppl.* 2013; (136):1–51. DOI: 10.1111/apm.12099.
- Lai Y, Gallo RL. AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol.* 2009; 30(3):131–141. DOI: 10.1016/j.it.2008.12.003.
- Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology.* 2016; 148(2):125–139. DOI: 10.1111/imm.12597.
- Kokryakov VN. Essays on innate immunity. Saint Petersburg: Nauka, 2006. 261 p. In Russian [Кокряков В.Н. Очерки о врождённом иммунитете. СПб: Наука, 2006. 261 с.].
- Li Y, Xiang Q, Zhang Q, et al. Overview on the recent study of antimicrobial peptides: origins, functions, relative mechanisms and application. *Peptides.* 2012; 37(2):207–215. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.07.001.
- Pasupuleti M, Schmidtchen A, Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit Rev Biotechnol.* 2012; 32(2):143–171. DOI: 10.3109/07388551.2011.594423.
- Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(11):2810–2816. DOI: 10.1681/ASN.2007050611.
- Nijnik A, Hancock R. Host defence peptides: antimicrobial and immunomodulatory activity and potential applications for tackling antibiotic-resistant infections. *Emerg Health Threats J.* 2009; 2:e1. DOI: 10.3134/ehth.09.001.
- Wiesner J, Vilcinskis A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010; 1(5):440–464. DOI: 10.4161/viru.1.5.12983.
- Lehrer RI, Lu W. α -Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev.* 2012; 245(1):84–112. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x.
- Wang G. Antimicrobial peptides: Discovery, design, and novel therapeutic strategies. Wallingford: CABI Publishing, 2010. 230 p.
- Mookherjee N, Anderson MA, Haagsman HP, et al. Antimicrobial host defence peptides: functions and clinical potential. *Nat Rev Drug Discov.* 2020; 19(5):311–332. DOI: 10.1038/s41573-019-0058-8.
- Pachón-Ibáñez ME, Smani Y, Pachón J, et al. Perspectives for clinical use of engineered human host defense antimicrobial peptides. *FEMS Microbiol Rev.* 2017; 41(3):323–342. DOI: 10.1093/femsre/fux012.
- Huan Y, Kong Q, Mou H, et al. Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Front Microbiol.* 2020; 11:582779. DOI: 10.3389/fmicb.2020.582779.
- Nguyen LT, Haney EF, Vogel HJ. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. *Trends Biotechnol.* 2011; 29(9):464–472. DOI: 10.1016/j.tibtech.2011.05.001.
- Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial Peptides: Diversity, Mechanism of Action and Strategies to Improve the Activity and Biocompatibility In Vivo. *Biomolecules.* 2018; 8(1):4. DOI: 10.3390/biom8010004.
- Harris F, Dennison SR, Phoenix DA. Anionic antimicrobial peptides from eukaryotic organisms. *Curr Protein Pept Sci.* 2009; 10(6):585–606. DOI: 10.2174/138920309789630589.
- Phoenix DA, Dennison SR, Harris F. Antimicrobial Peptides. Singapore: Wiley-VCH, 2013. 231 p.
- Lai R, Liu H, Hui Lee W, et al. An anionic antimicrobial peptide from toad *Bombina maxima*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 295(4):796–799. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00762-3.
- Dorin JR, McHugh BJ, Cox SL, et al. Chapter 30—Mammalian Antimicrobial Peptides; Defensins and Cathelicidins. In: Tang Y-W, Sussman M, Liu D, et al. eds. *Molecular Medical Microbiology.* 2nd ed. Cambridge, MA, USA: Academic Press, 2015:539–565. DOI: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00030-5.
- Zeya HI, Spitznagel JK. Antibacterial and enzymatic basic protein from leukocyte lysosomes: separation and identification. *Science.* 1963; 142(3595):1085–1087. DOI: 10.1126/science.142.3595.1085.

26. Ashmarin IP, Kokryakov VN, Lyzlova SN, et al. Interaction of cationic proteins of granules and myeloperoxidase of leukocytes. *Problems of medicinal chemistry (Biomedical chemistry since 2003)*. 1977; 3:534–537. In Russian [Ашмарин И.П., Кокряков В.Н., Лызлова С.Н., и др. Взаимодействие катионных белков гранул и миелопероксидазы лейкоцитов. *Вопросы медицинской химии (Биомедицинская химия с 2003)*. 1977; 3:534–537].
27. Kokryakov VN, Ashmarin IP, Pigarevsky VE. On the nature of some fractions of lysosomal cationic proteins of leukocytes. *Biochemistry*. 1973; 38(6):1276–1280. In Russian [Кокряков В.Н., Ашмарин И.П., Пигаревский В.Е. О природе некоторых фракций лизосомальных катионных белков лейкоцитов. *Биохимия*. 1973; 38(6):1276–1280].
28. Masing YuA. Neutrophilic granulocytes and the body's defense system. *Archive of pathology*. 1991; 9:70–73. In Russian [Мазинг Ю.А. Нейтрофильные гранулоциты и система защиты организма. *Архив патологии*. 1991; 9:70–73].
29. Pigarevsky VE, Ashmarin IP, Tolybekov AS, et al. On the in vitro effect of leukocyte and thymic giton and their fractions on the activity of the causative agent of meningopneumonia. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1975; 10:76–78. In Russian [Пигаревский В.Е., Ашмарин И.П., Толыбеков А.С., и др. О влиянии in vitro лейкоцитарного и тимусного гитона и их фракций на активность возбудителя менингопневмонии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1975; 10:76–78].
30. Pigarevsky VE, Kokryakov VN, Taros LY, et al. Antiviral properties of defensins in experimental herpes infection. In: *Pathomorphology of tumors and background diseases*. Leningrad, 1989:122–124. In Russian [Пигаревский В.Е., Кокряков В.Н., Тарос Л.Ю., и др. Антивирусные свойства дефенсинов при экспериментальной герпетической инфекции. В кн.: *Патоморфология опухолей и фоновых заболеваний*. Л., 1989: 122–124].
31. Ganz T, Selsted ME, Szklarek D, et al. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest*. 1985; 76(4):1427–1435. DOI: 10.1172/JCI112120.
32. Selsted ME, Brown DM, DeLange RJ, et al. Primary structures of six antimicrobial peptides of rabbit peritoneal neutrophils. *J Biol Chem*. 1985; 260(8):4579–4584.
33. Selsted ME, Harwig SS, Ganz T, et al. Primary structures of three human neutrophil defensins. *J Clin Invest*. 1985; 76(4):1436–1439. DOI: 10.1172/JCI112121.
34. Selsted ME, Harwig SS. Purification, primary structure, and antimicrobial activities of a guinea pig neutrophil defensin. *Infect Immun*. 1987; 55(9):2281–2286. DOI: 10.1128/iai.55.9.2281-2286.1987.
35. Eisenhauer PB, Harwig SS, Szklarek D, et al. Purification and antimicrobial properties of three defensins from rat neutrophils. *Infect Immun*. 1989; 57(7):2021–2027. DOI: 10.1128/iai.57.7.2021-2027.1989.
36. Agerberth B, Charo J, Werr J, et al. The human antimicrobial and chemotactic peptides LL-37 and alpha-defensins are expressed by specific lymphocyte and monocyte populations. *Blood*. 2000; 96(9):3086–3093.
37. Selsted ME, Ouellette AJ. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol*. 2005; 6(6):551–557. DOI: 10.1038/ni1206.
38. Jones DE, Bevins CL. Paneth cells of the human small intestine express an antimicrobial peptide gene. *J Biol Chem*. 1992; 267(32):23216–23225.
39. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, et al. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest*. 1998; 101(8):1633–1642. DOI: 10.1172/JCI1861.
40. Nakayama K, Okamura N, Arai H, et al. Expression of human beta-defensin-1 in the choroid plexus. *Ann Neurol*. 1999; 45(5):685. DOI: 10.1002/1531-8249(199905)45:5<685::aid-ana25>3.0.co;2-6.
41. McCray PB Jr, Bentley L. Human airway epithelia express a beta-defensin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997; 16(3):343–349. DOI: 10.1165/ajrcmb.16.3.9070620.
42. Harder J, Bartels J, Christophers E, et al. Isolation and characterization of human beta-defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. 2001; 276(8):5707–5713. DOI: 10.1074/jbc.M008557200.
43. Ghosh SK, Gerken TA, Schneider KM, et al. Quantification of human beta-defensin-2 and -3 in body fluids: application for studies of innate immunity. *Clin Chem*. 2007; 53(4):757–765. DOI: 10.1373/clinchem.2006.081430.
44. Shestakova T, Zhuravel E, Bolgova L, et al. Expression of human beta-defensins-1, 2 and 4 mRNA in human lung tumor tissue: a pilot study. *Exp Oncol*. 2008; 30(2):153–156.
45. Otte JM, Neumann HM, Brand S, et al. Expression of beta-defensin 4 is increased in human gastritis. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(2):126–138. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.02071.x.
46. Pazgier M, Hoover DM, Yang D, et al. Human beta-defensins. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63(11):1294–1313. DOI: 10.1007/s00018-005-5540-2.
47. Tang YQ, Yuan J, Osapay G, et al. A cyclic antimicrobial peptide produced in primate leukocytes by the ligation of two truncated alpha-defensins. *Science*. 1999; 286(5439):498–502. DOI: 10.1126/science.286.5439.498.
48. Leonova L, Kokryakov VN, Aleshina G, et al. Circular minidefensins and posttranslational generation of molecular diversity. *J Leukoc Biol*. 2001; 70(3):461–464.

49. Stegemann C, Tsvetkova EV, Aleshina GM, et al. De novo sequencing of two new cyclic theta-defensins from baboon (*Papio hamadryas*) leukocytes by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2010; 24(5):599–604. DOI: 10.1002/rcm.4424.
50. Zanetti M, Gennaro R, Romeo D. Cathelicidins: a novel protein family with a common proregion and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett*. 1995; 374(1):1–5. DOI: 10.1016/0014-5793(95)01050-o.
51. Kopitar M, Ritonja A, Popovic T, et al. A new type of low-molecular mass cysteine proteinase inhibitor from pig leukocytes. *Biol Chem Hoppe Seyler*. 1989; 370(10):1145–1151. DOI:10.1515/bchm3.1989.370.2.1145.
52. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Curr Issues Mol Biol*. 2005; 7(2):179–196.
53. Kościuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(12):10957–10970. DOI: 10.1007/s11033-012-1997-x.
54. Wang Y, Wang M, Shan A, et al. Avian host defense cathelicidins: structure, expression, biological functions, and potential therapeutic applications. *Poult Sci*. 2020; 99(12):6434–6445. DOI: 10.1016/j.psj.2020.09.030.
55. Graf M, Wilson DN. Intracellular Antimicrobial Peptides Targeting the Protein Synthesis Machinery. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1117:73–89. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4_6.
56. Mercer DK, O'Neil DA. Innate Inspiration: Antifungal Peptides and Other Immunotherapeutics From the Host Immune Response. *Front Immunol*. 2020; 11:2177. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02177.
57. Mechkarska M, Ahmed E, Coquet L, et al. Antimicrobial peptides with therapeutic potential from skin secretions of the Marsabit clawed frog *Xenopus borealis* (Pipidae). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2010; 152(4):467–472. DOI: 10.1016/j.cbpc.2010.07.007.
58. Wang J, Wong ES, Whitley JC, et al. Ancient antimicrobial peptides kill antibiotic-resistant pathogens: Australian mammals provide new options. *PLoS One*. 2011; 6(8):e24030. DOI: 10.1371/journal.pone.0024030.
59. Roque-Borda CA, da Silva PB, Rodrigues MC, et al. Challenge in the Discovery of New Drugs: Antimicrobial Peptides against WHO-List of Critical and High-Priority Bacteria. *Pharmaceutics*. 2021; 13(6):773. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060773.
60. León-Buitimea A, Garza-Cárdenas CR, Garza-Cervantes JA, et al. The Demand for New Antibiotics: Antimicrobial Peptides, Nanoparticles, and Combinatorial Therapies as Future Strategies in Antibacterial Agent Design. *Front Microbiol*. 2020; 11:1669. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01669.
61. Lohner K. New strategies for novel antibiotics: peptides targeting bacterial cell membranes. *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28(2):105–116. DOI: 10.4149/gpb_2009_02_105.
62. Hollmann A, Martinez M, Maturana P, et al. Antimicrobial Peptides: Interaction With Model and Biological Membranes and Synergism With Chemical Antibiotics. *Front Chem*. 2018; 6:204. DOI: 10.3389/fchem.2018.00204.
63. Tornesello AL, Borrelli A, Buonaguro L, et al. Antimicrobial Peptides as Anticancer Agents: Functional Properties and Biological Activities. *Molecules*. 2020; 25(12):2850. DOI: 10.3390/molecules25122850.
64. Li J, Koh JJ, Liu S, et al. Membrane Active Antimicrobial Peptides: Translating Mechanistic Insights to Design. *Front Neurosci*. 2017; 11:73. doi: 10.3389/fnins.2017.00073.
65. Tuerkova A, Kabelka I, Králová T, et al. Effect of helical kink in antimicrobial peptides on membrane pore formation. *Elife*. 2020; 9:e47946. DOI: 10.7554/eLife.47946.
66. Brogden KA. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? *Nat Rev Microbiol*. 2005; 3(3):238–250. DOI: 10.1038/nrmicro1098.
67. Pouny Y, Rapaport D, Mor A, et al. Interaction of antimicrobial dermaseptin and its fluorescently labeled analogues with phospholipid membranes. *Biochemistry*. 1992; 31(49):12416–12423. DOI: 10.1021/bi00164a017.
68. Miteva M, Andersson M, Karshikoff A, et al. Molecular electroporation: a unifying concept for the description of membrane pore formation by antibacterial peptides, exemplified with NK-lysin. *FEBS Lett*. 1999; 462(1–2):155–158. DOI: 10.1016/s0014-5793(99)01520-3.
69. Le CF, Fang CM, Sekaran SD. Intracellular Targeting Mechanisms by Antimicrobial Peptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(4):e02340-16. DOI: 10.1128/AAC.02340-16.
70. Park CB, Kim HS, Kim SC. Mechanism of action of the antimicrobial peptide buforin II: buforin II kills microorganisms by penetrating the cell membrane and inhibiting cellular functions. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 244(1):253–257. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8159.
71. Patrzykat A, Friedrich CL, Zhang L, et al. Sublethal concentrations of pleurocidin-derived antimicrobial peptides inhibit macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002; 46(3):605–614. DOI: 10.1128/AAC.46.3.605-614.2002.
72. Lehrer RI, Barton A, Daher KA, et al. Interaction of human defensins with *Escherichia coli*. Mechanism of bactericidal activity. *J Clin Invest*. 1989; 84(2):553–561. DOI: 10.1172/JCI114198.
73. Subbalakshmi C, Sitaram N. Mechanism of antimicrobial action of indolicidin. *FEMS Microbiol Lett*.

- 1998; 160(1):91–96. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb12896.x.
74. Kragol G, Lovas S, Varadi G, et al. The anti-bacterial peptide pyrrolicorin inhibits the ATPase actions of DnaK and prevents chaperone-assisted protein folding. *Biochemistry*. 2001; 40(10):3016–3026. DOI: 10.1021/bi002656a.
75. Scocchi M, Lüthy C, Decarli P, et al. The Proline-rich Antibacterial Peptide Bac7 Binds to and Inhibits in vitro the Molecular Chaperone DnaK. *Int J Pept Res Therapeut*. 2009; 15(2):147–155. DOI: 10.1007/s10989-009-9182-3.
76. Zahn M, Berthold N, Kieslich B, et al. Structural studies on the forward and reverse binding modes of peptides to the chaperone DnaK. *J Mol Biol*. 2013; 425(14):2463–2479. DOI: 10.1016/j.jmb.2013.03.041.
77. Zahn M, Kieslich B, Berthold N, et al. Structural identification of DnaK binding sites within bovine and sheep bactericin Bac7. *Protein Pept Lett*. 2014; 21:407–412. DOI: 10.2174/09298665113206660111.
78. Krizsan A, Prah C, Goldbach T, et al. Short proline-rich antimicrobial peptides inhibit either the bacterial 70S ribosome or the assembly of its large 50S subunit. *Chembiochem*. 2015; 16(16):2304–2308. DOI: 10.1002/cbic.201500375.
79. Krizsan A, Volke D, Weinert S, et al. Insect-derived proline-rich antimicrobial peptides kill bacteria by inhibiting bacterial protein translation at the 70S ribosome. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014; 53:12236–12239. DOI: 10.1002/anie.201407145.
80. Roy RN, Lomakin IB, Gagnon MG, et al. The mechanism of inhibition of protein synthesis by the proline-rich peptide oncocin. *Nat Struct Mol Biol*. 2015; 22:466–469. DOI: 10.1038/nsmb.3031.
81. Mardirossian M, Grzela R, Giglione C, et al. The host antimicrobial peptide Bac71-35 binds to bacterial ribosomal proteins and inhibits protein synthesis. *Chem Biol*. 2014; 21:1639–1647. DOI: 10.1016/j.chembiol.2014.10.009.
82. Mardirossian M, Barrière Q, Timchenko T, et al. Fragments of the Nonlytic Proline-Rich Antimicrobial Peptide Bac5 Kill *Escherichia coli* Cells by Inhibiting Protein Synthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62(8):e00534-18. DOI: 10.1128/AAC.00534-18.
83. Brötz H, Bierbaum G, Reynolds PE, et al. The lantibiotic mersacidin inhibits peptidoglycan biosynthesis at the level of transglycosylation. *Eur J Biochem*. 1997; 246(1):193–199. DOI: 10.1111/j.1432-1033.1997.t01-1-00193.x.
84. Breukink E, de Kruijff B. Lipid II as a target for antibiotics. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5(4):321–332. DOI: 10.1038/nrd2004.
85. Liu SP, Zhou L, Lakshminarayanan R, et al. Multivalent Antimicrobial Peptides as Therapeutics: Design Principles and Structural Diversities. *Int J Pept Res Ther*. 2010; 16(3):199–213. DOI: 10.1007/s10989-010-9230-z.
86. Guilhemelli F, Vilela N, Albuquerque P, et al. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol*. 2013; 4:353. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00353.
87. Boehr DD, Draker KA, Koteva K, et al. Broad-spectrum peptide inhibitors of aminoglycoside antibiotic resistance enzymes. *Chem Biol*. 2003; 10(2):189–196. DOI: 10.1016/s1074-5521(03)00026-7.
88. Wimley WC, Hristova K. Antimicrobial peptides: successes, challenges and unanswered questions. *J Membr Biol*. 2011; 239(1–2):27–34. DOI: 10.1007/s00232-011-9343-0.
89. Lichtenstein AK, Ganz T, Nguyen TM, et al. Mechanism of target cytolysis by peptide defensins. Target cell metabolic activities, possibly involving endocytosis, are crucial for expression of cytotoxicity. *J Immunol*. 1988; 140(8):2686–2694.
90. Lichtenstein A. Mechanism of mammalian cell lysis mediated by peptide defensins. Evidence for an initial alteration of the plasma membrane. *J Clin Invest*. 1991; 88(1):93–100. DOI: 10.1172/JCI115310.
91. McKeown ST, Lundy FT, Nelson J, et al. The cytotoxic effects of human neutrophil peptide-1 (HNP1) and lactoferrin on oral squamous cell carcinoma (OSCC) in vitro. *Oral Oncol*. 2006; 42(7):685–690. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2005.11.005.
92. Huang HJ, Ross CR, Blecha F. Chemoattractant properties of PR-39, a neutrophil antibacterial peptide. *J Leukoc Biol*. 1997; 61(5):624–629. DOI: 10.1002/jlb.61.5.624.
93. Biragyn A, Surenhu M, Yang D, et al. Mediators of innate immunity that target immature, but not mature, dendritic cells induce antitumor immunity when genetically fused with nonimmunogenic tumor antigens. *J Immunol*. 2001; 167(11):6644–6653. DOI: 10.4049/jimmunol.167.11.6644.
94. Dürr M, Peschel A. Chemokines meet defensins: the merging concepts of chemoattractants and antimicrobial peptides in host defense. *Infect Immun*. 2002; 70(12):6515–6517. DOI: 10.1128/IAI.70.12.6515-6517.2002.
95. Li J, Post M, Volk R, et al. PR39, a peptide regulator of angiogenesis. *Nat Med*. 2000; 6(1):49–55. DOI: 10.1038/71527.
96. Kanazawa K, Okumura K, Ogawa H, et al. An antimicrobial peptide with angiogenic properties, AG-30/5C, activates human mast cells through the MAPK and NF- β B pathways. *Immunol Res*. 2016; 64(2):594–603. DOI: 10.1007/s12026-015-8759-5.
97. Koczulla R, Bals R. Cathelicidin antimicrobial peptides modulate angiogenesis. In: E. Deindl and C.

Kupatt eds. *Therapeutic Neovascularization-Quo Vadis?* Netherlands: Springer, 2007:191–196. DOI: 10.1007/1-4020-5955-8_10.

98. Takahashi M, Umehara Y, Yue H, et al. The Antimicrobial Peptide Human β -Defensin-3 Accelerates Wound Healing by Promoting Angiogenesis, Cell Migration, and Proliferation Through the FGFR/JAK2/STAT3 Signaling Pathway. *Front Immunol.* 2021; 12:712781. DOI: 10.3389/fimmu.2021.712781.

99. Territo MC, Ganz T, Selsted ME, et al. Monocyte-chemotactic activity of defensins from human neutrophils. *J Clin Invest.* 1989; 84(6):2017–2020. DOI: 10.1172/JCI114394.

100. Niyonsaba F, Someya A, Hirata M, et al. Evaluation of the effects of peptide antibiotics human beta-defensins-1/-2 and LL-37 on histamine release and prostaglandin D(2) production from mast cells. *Eur J Immunol.* 2001; 31(4):1066–1075. DOI: 10.1002/1521-4141(200104)31:4<1066::aid-immu1066>3.0.co;2-#.

101. Yoshioka M, Fukuishi N, Kubo Y, et al. Human cathelicidin CAP18/LL-37 changes mast cell function toward innate immunity. *Biol Pharm Bull.* 2008; 31(2):212–216. DOI: 10.1248/bpb.31.212.

102. Gupta K, Kotian A, Subramanian H, et al. Activation of human mast cells by retrocyclin and protegrin highlight their immunomodulatory and antimicrobial properties. *Oncotarget.* 2015; 6(30):28573–28587. DOI: 10.18632/oncotarget.5611.

103. Davidson DJ, Currie AJ, Reid GS, et al. The cationic antimicrobial peptide LL-37 modulates dendritic cell differentiation and dendritic cell-induced T cell polarization. *J Immunol.* 2004; 172(2):1146–1156. DOI: 10.4049/jimmunol.172.2.1146.

104. Fu L, Jin P, Hu Y, et al. KR12a6 promotes the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells via BMP/SMAD signaling. *Mol Med Rep.* 2020; 21(1):61–68. DOI: 10.3892/mmr.2019.10843.

105. van der Does AM, Joosten SA, Vroomans E, et al. The antimicrobial peptide hLF1-11 drives monocyte-dendritic cell differentiation toward dendritic cells that promote antifungal responses and enhance Th17 polarization. *J Innate Immun.* 2012; 4(3):284–292. DOI: 10.1159/000332941.

106. Zhu QZ, Hu J, Mulay S, et al. Isolation and structure of corticostatin peptides from rabbit fetal and adult lung. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85(2):592–596. DOI: 10.1073/pnas.85.2.592.

107. Zhu Q, Solomon S. Isolation and mode of action of rabbit corticostatic (antiadrenocorticotropin) peptides. *Endocrinology.* 1992; 130(3):1413–1423. DOI: 10.1210/endo.130.3.1311240.

108. Zhu QZ, Singh AV, Bateman A, et al. The corticostatic (anti-ACTH) and cytotoxic activity of pep-

tides isolated from fetal, adult and tumor-bearing lung. *J Steroid Biochem.* 1987; 27(4–6):1017–1022. DOI: 10.1016/0022-4731(87)90184-1.

109. Cho JH, Kim SC. Non-membrane targets of antimicrobial peptides: novel therapeutic opportunities? In: Wang G, ed. *Antimicrobial peptides: discovery, design and novel therapeutic strategies.* Wallingford: CABI Publishing, 2010: 128–140.

110. Mangoni ML. Host-defense peptides: from biology to therapeutic strategies. *Cell Mol Life Sci.* 2011; 68(13):2157–2159. DOI: 10.1007/s00018-011-0709-3.

111. Alba A, López-Abarrategui C, Otero-González AJ. Host defense peptides: an alternative as anti-infective and immunomodulatory therapeutics. *Biopolymers.* 2012; 98(4):251–267. DOI: 10.1002/bip.22076.

112. Deslouches B, Steckbeck JD, Craigo JK, et al. Rational design of engineered cationic antimicrobial peptides consisting exclusively of arginine and tryptophan, and their activity against multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(6):2511–2521. DOI: 10.1128/AAC.02218-12.

113. Kang SJ, Park SJ, Mishig-Ochir T, et al. Antimicrobial peptides: therapeutic potentials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12(12):1477–1486. DOI: 10.1586/14787210.2014.976613.

114. Mwangi J, Hao X, Lai R, et al. Antimicrobial peptides: new hope in the war against multidrug resistance. *Zool Res.* 2019; 40(6):488–505. DOI: 10.24272/j.issn.2095-8137.2019.062.

115. Pletzer D, Hancock RE. Antibiofilm Peptides: Potential as Broad-Spectrum Agents. *J Bacteriol.* 2016; 198(19):2572–2578. DOI: 10.1128/JB.00017-16.

116. Yasir M, Willcox MDP, Dutta D. Action of Antimicrobial Peptides against Bacterial Biofilms. *Materials (Basel).* 2018; 11(12):2468. DOI: 10.3390/ma11122468.

117. Shahrour H, Ferrer-Espada R, Dandache I, et al. AMPs as Anti-biofilm Agents for Human Therapy and Prophylaxis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117:257–279. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4_14.

118. Piotrowska U, Sobczak M, Oledzka E. Current state of a dual behaviour of antimicrobial peptides-Therapeutic agents and promising delivery vectors. *Chem Biol Drug Des.* 2017; 90(6):1079–1093. DOI: 10.1111/cbdd.13031.

119. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, et al. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 6:194. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.

120. Borrelli A, Tornesello AL, Tornesello ML, et al. Cell Penetrating Peptides as Molecular Carriers for Anti-Cancer Agents. *Molecules.* 2018; 23(2):295. DOI: 10.3390/molecules23020295.

121. Yu G, Baeder DY, Regoes RR, et al. Predicting drug resistance evolution: insights from antimi-

- crobial peptides and antibiotics. *Proc Biol Sci.* 2018; 285(1874):20172687. DOI: 10.1098/rspb.2017.2687.
122. Midura-Nowaczek K, Markowska A. Antimicrobial peptides and their analogs: searching for new potential therapeutics. *Perspect. Medicin. Chem.* 2014; 6:73–80. DOI: 10.4137/PMC.S13215.
 123. Koo HB, Seo J. Antimicrobial peptides under clinical investigation. *Pept. Sci.* 2019; 111:e24122. DOI: 10.1002/pep2.24122.
 124. Rubinchik E, Dugourd D, Algara T, et al. Antimicrobial and antifungal activities of a novel cationic antimicrobial peptide, omiganan, in experimental skin colonisation models. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 34(5):457–461. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.003.
 125. Ming L, Huang JA. The Antibacterial Effects of Antimicrobial Peptides OP-145 against Clinically Isolated Multi-Resistant Strains. *Jpn J Infect Dis.* 2017; 70(6):601–603. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2017.090.
 126. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot (Tokyo).* 2013; 66(10):571–591. DOI: 10.1038/ja.2013.86.
 127. Ma JK, Drake PM, Christou P. The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nat Rev Genet.* 2003; 4(10):794–805. DOI: 10.1038/nrg1177.
 128. Chernysh S, Kim SI, Bekker G, et al. Antiviral and antitumor peptides from insects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99(20):12628–12632. DOI: 10.1073/pnas.192301899.
 129. Chernysh SI. Insects defend themselves: molecules and cells of the immune response. *St. Petersburg University: Journal.* 2000; 20(3543):11–12. In Russian [Черныш С.И. Насекомые защищаются: молекулы и клетки иммунного ответа. Санкт-Петербургский университет : Журнал. 2000; 20(3543):11–12].
 130. Xiong YQ, Hady WA, Deslandes A, et al. Efficacy of NZ2114, a novel plectasin-derived cationic antimicrobial peptide antibiotic, in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(11):5325–5330. DOI: 10.1128/AAC.00453-11.
 131. Breidenstein EB, Courvalin P, Meziane-Cherif D. Antimicrobial Activity of Plectasin NZ2114 in Combination with Cell Wall Targeting Antibiotics Against VanA-Type *Enterococcus faecalis*. *Microb Drug Resist.* 2015; 21(4):373–379. DOI: 10.1089/mdr.2014.0221.
 132. Zheng X, Wang X, Teng D, et al. Mode of action of plectasin-derived peptides against gas gangrene-associated *Clostridium perfringens* type A. *PLoS One.* 2017; 12(9):e0185215. DOI: 10.1371/journal.pone.0185215.
 133. Ostorhazi E, Holub MC, Rozgonyi F, et al. Broad-spectrum antimicrobial efficacy of peptide A3-APO in mouse models of multidrug-resistant wound and lung infections cannot be explained by in vitro activity against the pathogens involved. *Int J Antimicrob Agents.* 2011; 37(5):480–484. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.003.
 134. Ostorhazi E, Horvath A, Szabo D, et al. Transdermally administered proline-arginine-rich host defense peptides show systemic efficacy in a lethal mouse bacteremia model. *Amino Acids.* 2017; 49(9):1647–1651. DOI: 10.1007/s00726-017-2457-7.
 135. Ostorhazi E, Voros E, Nemes-Nikodem E, et al. Rapid systemic and local treatments with the antibacterial peptide dimer A3-APO and its monomeric metabolite eliminate bacteria and reduce inflammation in intradermal lesions infected with *Propionibacterium acnes* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 42(6):537–543. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.08.001.
 136. Riool M, de Breij A, Drijfhout JW, et al. Antimicrobial Peptides in Biomedical Device Manufacturing. *Front Chem.* 2017; 5:63. DOI: 10.3389/fchem.2017.00063.
 137. Yu K, Alzahrani A, Khoddami S, et al. Rapid Assembly of Infection-Resistant Coatings: Screening and Identification of Antimicrobial Peptides Works in Cooperation with an Antifouling Background. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021; 13(31):36784–36799. DOI: 10.1021/acsami.1c07515.
 138. Shahid A, Aslam B, Muzammil S, et al. The prospects of antimicrobial coated medical implants. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2021; 19:22808000211040304. DOI: 10.1177/22808000211040304.
 139. Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res.* 2005; 30(7):505–515. DOI: 10.1080/02713680590968637.
 140. Dijksteel GS, Ulrich MMW, Middelkoop E, et al. Review: Lessons Learned From Clinical Trials Using Antimicrobial Peptides (AMPs). *Front Microbiol.* 2021; 12:616979. DOI: 10.3389/fmicb.2021.616979.
 141. Cassone M, Otvos L Jr. Synergy among antibacterial peptides and between peptides and small-molecule antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(6):703–716. DOI: 10.1586/eri.10.38.
 142. Ruden S, Rieder A, Chis Ster I, et al. Synergy Pattern of Short Cationic Antimicrobial Peptides Against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Microbiol.* 2019; 10:2740. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02740.
 143. Duong L., Gross S.P., Siryaporn A. Developing Antimicrobial Synergy With AMPs. *Front. Med. Technol.* 2021; 3:9. DOI: 10.3389/fmedt.2021.640981.
 144. Pollini S, Brunetti J, Sennati S, et al. Synergistic activity profile of an antimicrobial peptide against multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains of Gram-negative bacterial pathogens. *J Pept Sci.* 2017; 23(4):329–333. DOI: 10.1002/psc.2978.
 145. Zharkova MS, Orlov DS, Golubeva OY, et al. Application of Antimicrobial Peptides of the Innate Im-

mune System in Combination With Conventional Antibiotics-A Novel Way to Combat Antibiotic Resistance? Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9:128. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00128.

146. Kopeikin PM, Zharkova MS, Kolobov AA, et al. Caprine Bactenecins as Promising Tools for Developing New Antimicrobial and Antitumor Drugs. Front Cell Infect Microbiol. 2020; 10:552905. DOI: 10.3389/fcimb.2020.552905.

Информация об авторах:

Шамова Ольга Валерьевна, д.б.н., чл.-корр. РАН, заместитель директора по научной работе, заведующий отделом общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», заведующий НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Жаркова Мария Сергеевна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», старший научный сотрудник НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Чернов Александр Николаевич, научный сотрудник отдела микробной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», научный сотрудник отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Владимирова Елизавета Васильевна, младший научный сотрудник НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Сухарева Мария Сергеевна, младший научный сотрудник НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Комлев Алексей Сергеевич, младший научный сотрудник НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Коченда Ольга Леонидовна, лаборант-исследователь отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ», лаборант-исследователь НИЛ альтернативных антимикробных биопрепаратов НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Орлов Дмитрий Сергеевич, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии отдела общей патологии и патофизиологии ФГБНУ «ИЭМ».