

Абатуров А.Е.¹, Крючко Т.А.², Леженко Г.А.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

²ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

³Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

Лекарственные средства, основанные на молекулярных структурах антимикробных пептидов, и терапевтические возможности при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта (часть 1)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(8):925-938. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119251

Резюме. Актуальной темой для современных исследований, направленных на поиск и разработку новых антимикробных лекарственных средств, является изучение основанных на молекулярных структурах эндолизинов, бактериоцинов, антимикробных пептидов, а также создание препаратов моноклональных антител, направленных против бактериальных факторов вирулентности, пробиотиков и вакцин. Антимикробные пептиды, взаимодействуя с бактериями, приводят к деструкции бактериальной стенки за счет нарушения ее целостности, а именно — образования цилиндрических, тороидальных пор или путем разрыва внутренней мембраны бактериальной стенки. Большинство антимикробных пептидов человека представлено кателицидином и дефензинами. В настоящее время ведутся активные поиски по созданию дериватов или аналогов человеческих дефензинов, которые можно было бы использовать в качестве лекарственных средств для лечения инфекционных заболеваний респираторного тракта.

Ключевые слова: антимикробные лекарственные средства; антимикробные пептиды; дефензины

Введение

Бактерии с мультилекарственной резистентностью (multidrug-resistant — MDR), экстенсивной лекарственной резистентностью (extensively drug-resistant — XDR) представляют реальную угрозу человечеству практически во всех странах мира [17, 28]. Ускорение прироста уровня распространенности антибиотикорезистентности клинически значимых бактериальных штаммов привело к интенсификации исследований, направленных на поиск и разработку новых антимикробных лекарственных средств, в том числе основанных на молекулярных структурах эндолизинов, бактериоцинов, анти-

микробных пептидов (АМП); созданию препаратов моноклональных антител, направленных против бактериальных факторов вирулентности, пробиотиков и вакцин [10]. Натуральные АМП впервые были открыты в 1939 году René J. Dubos [12], который экстрагировал из бактерии *Bacillus brevis* грамицидин, обладающий высокой бактерицидной активностью против широкого спектра грамположительных бактерий. Однако понимание функционирования АМП как универсального оружия иммунной системы против патогенных микроорганизмов привнесли Hans G. Voman и соавторы в 70-х годах прошлого века [47]. Hans G. Voman задал про-

стой вопрос: при помощи каких механизмов защиты мы остаемся здоровыми, если подготовка к продукции специфических антител занимает недели, в то время как микроорганизмы делятся ежечасно? В 1972 году была идентифицирована индуцибельная продукция антимикробного пептида у дрозофилы, который в 1981 году был охарактеризован и получил название хекропина. Несмотря на то, что вначале продукцию АМП считали ответом, специфическим для насекомых, в последующем была показана глобальная роль АМП в противоинойфекционной защите практически всех существующих организмов [14]. Антимикробные пептиды представляют собой древнейший неспецифический механизм защиты организма от разнообразных инфекционных патогенов, в том числе бактерий, вирусов, грибов [37, 46]. С момента открытия первого антимикробного пептида до настоящего времени присутствие АМП обнаружено у всех организмов: гены АМП иден-

тифицированы в геномах как у прокариот, так и у млекопитающих [41]. Антимикробные пептиды обладают чрезвычайным структурным и функциональным разнообразием: они проявляют не только антибактерицидное, но и иммуномодулирующее действие, а также оказывают влияние на ангиогенез, репарацию тканей, развитие воспалительной реакции и др. [15, 42, 44, 46]. Установлено, что некоторые АМП благодаря быстрой реакции механизмов их синтеза на внедрение патогена и широкому спектру бактерицидности пептидов обладают более высоким уровнем противомикробной активности, чем обычные антибиотики [26]. На основании молекул АМП уже созданы и разрабатываются новые антибактериальные средства, которые вызывают гибель бактерии гораздо эффективнее, чем обычные антибиотики (табл. 1) [27, 30, 43, 56, 57]. Первое терапевтическое использование АМП было проведено в 2009 году [27].

Таблица 1. Препараты антимикробных пептидов и пептидомиметиков [7, 15, 25, 35, 39, 40, 52]

Имя	Аминокислотная последовательность	Компания	Описание	Клиническая группа и/или показания	Фаза исследования	Комментарий	Идентификаторы клинических испытаний и дополнительная информация
1	2	3	4	5	6	7	8
CZEN 002	(CKPV)2	Zengen	Димерный октамер, полученный из меланоцит-стимулирующего гормона	Вульвовагинальный кандидоз, противовоспалительное средство	IIb		Заявка на патент США № 09/535066
HB1345	Decanoyl-KFKWPW	Helix BioMedix	Синтетический липогексапептид	Акне, антибиотик широкого спектра действия	Доклиническая	Очень маленький липопептид	Сайт Helix BioMedix (http://www.helixbiomedix.com/)
hLF1-11	GRRRRS-VQWCA	AM-Pharma	Катионный пептидный фрагмент, содержащий аминокислотные остатки 1-11 N-терминального региона лактоферрина человека	Бактериемия и грибковые инфекции у иммунокомпромированных реципиентов	I/ II	Оказывает скорее иммуномодулирующий, чем антибактериальный эффект	NCT00509938
IMX942	KSRIVPA IPVSLI	Inimex	Синтетический катионный пептид, полученный из IDR1 и бактеницина	Нозокомиальная инфекция, лихорадочная нейтропения	Ia	Испытание фазы Ia завершено в 2009 году	Веб-сайт Inimex Pharmaceuticals (http://www.bionity.com/en/companies/19069/inimex-pharmaceuticals-inc.html)
OP 145	IGKEFKRIVERIKRFLRELVRPLR	OctoPlus Лейденский университет, Нидерланды	Синтетический 24-мерный пептид, полученный из LL-37 для связывания с LPS или липотейхоевой кислотой	Хроническая бактериальная инфекция среднего уха	II (завершено)		IS-RCTN84220089

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
РАС-113	AKRHHG YKRKFH	Pacgen Biopharma- ceuticals	Синтетический 12-мерный пептид, полученный из гиста- тина-3 и гистатина-5	Оральный кандидоз	IIb	Эффек- тивность составляет 34 %	NCT00659971
PMX 30063	Структура не раскрыта	PolyMedix	Амиламидный олигомер миметик дефензина	Острые бакте- риальные ин- фекции кожи, вызванные Staphylococ- cus spp.	II		NCT01211470 Веб-сайт PolyMedix (http://bcic.biocentury.com/companies/polymedix_inc)
ХОМА 629	KLFR-(d- naphtho- Ala)-QAK-(d- naphtho-Ala)	Хома (Berkeley, CA, США)	Дериват протеина, повышающего бакте- рицидную проница- емость	Импетиго	IIa		Веб-сайт ХОМА (http://www.xoma.com/)
Арени- цин 3 (Arenicin)	GFCWYV CYRNGV RVCYRRCN	Adenium Biotech Copenhagen		Инфекции, вы- званные MDR грамполо- жительными бактериями	Преклини- ческая		Веб-сайт Ad- enium Biotech Copenhagen (https://adeniumbiotech.com/)
Брила- цидин (Brilaci- din, PMX 30063)	C40H50F- 6N14O6	Cellceutix Corporation	Дефензиномиметик	Острые бак- териальные инфекции кожи	II		http://www.cellceutix.com/brilacidin-1
Грелин 210 (Ghrelin 210)	GSSFLSPE HQRVQQ RKESKKPP AKLQPR	Универси- тет Миядза- ки, Япония. Госпиталь Папуорт, Кембридж, Великобри- тания	Эндогенный пептид	Воспаление дыхатель- ных путей, хроническая респиратор- ная инфекция и муковисци- доз	II	Пептидный гормон, по- давляющий нейтро- фил-до- минантное воспаление в дыхатель- ных путях у пациентов с хрониче- ской респи- раторной инфекцией	JPRN-UMIN 000002599, JPRN-UMIN 000001598 и NCT 00763477
Делми- тид (Del- mitide, RDP58) 211	RXXX RXXXGY (X = нор- лейцин)	Genzyme	Полусинтетический декапептид d ами- нонокислоты, получен- ный из HLA класса I B2702	Воспали- тельное заболевание кишечника	II (завер- шено)	Пептид, устойчивый к протеазе, d-амино- кислотой с аналогичной эффектив- ностью по отношению к асаколу. Попытки улучшить де- ятельность посредством формулиро- вания	IS- RCTN84220089 Веб-сайт Gen- zyme (https://www.sanofigenzyme.com/)
Исеган- ан (Is- egapan, IB 367)	RGGLCY- CRGRF- CVCVGR	Ardea Biosciences	Синтетический 17-мерный пептид, полученный из про- тегрин-1	Оральный мукозит у пациентов, проходящих лучевую тера- пию	III	Нет ника- ких пре- имуществ перед суще- ствующими методами лечения	NCT00022373

1	2	3	4	5	6	7	8
Литиксар (Lytxar, LTX 109)		Lytx Biopharma, Oslo	Пептидомиметик	Местное лечение инфекций (в том числе и хронических ринитов), вызванных мультирезистентными бактериальными штаммами	II		NCT01223222, NCT01803035, NCT01158235 Веб-сайт Lytx Biopharma (http://www.lytxbiopharma.com)
Неупрекс (Neuprex, rBPI21)		XOMA (Berkeley, CA, США)		Менингококцемия и болезнь Крона	II/III		Веб-сайт XOMA (http://www.xoma.com/)
Омиганан (Omiganan, MX 226/ MBI 226)	ILRWPWW-PWRRK	Migenix/ BioWest therapeutics	Синтетический катионный пептид, полученный из индолицидина	Антисептик для профилактики катетерных инфекций	III		NCT00027248 и NCT00231153
Омиганан (Omiganan, CLS001)	ILRWPWW-PWRRK	Cutanea Life Sciences/ Migenix	Синтетический катионный пептид, полученный из индолицидина	Угри и розацеа, противовоспалительное средство	II/III	Показана эффективность в исследованиях II фазы	NCT00608959
Пексиганан ацетат (Pexiganan, MSI 78)	GIGKFLK-KAK-KFGKAF VKILKK	MacroChem	Синтетический аналог магаинина-2, полученного из кожи африканской когтистой лягушки	Антибиотик для местного применения, инфекции диабетической стопы, ожоги и колонизация MRSA носовой полости	III	Нет никаких преимуществ перед существующими методами лечения	NCT00563433 и NCT00563394
Плектазин 212 (Plectasin 212)	GFGC1NG PWDEDD MQC2HNN C3K-SIKGYK GGYC1AKG GFVC2K-C3Y	Novozymes	Дефензин гриба <i>Pseudoplectanania nigrella</i>	Системные инфекции, вызванные грамположительными бактериями	Доклиническая	Отличная эффективность, продемонстрированная на животных моделях	Веб-сайт Novozymes (https://www.novozymes.com/en)

Антимикробные пептиды

Большинство молекул АМП представляют собой относительно короткие, состоящие из 10–50 аминокислотных остатков, амфифильные пептиды с общим положительным зарядом от +2 до +11. В зависимости от особенностей вторичной структуры молекул АМП классифицируются: на α -спирали, β -листы, пептиды со случайной структурой спирали, цистеинстабилизированные α - β мотивы (рис. 1) [29, 32].

Большинство АМП представляют α -спирали, β -листы. Антимикробные пептиды с α -спиральной структурой у человека представлены: LL-37, не-

активным предшественником которого является кателицидин (hCAP18), продуцируемый нейтрофилами и эпителиальными клетками [62], и лактоферрицином, предшественником которого является гликопротеин лактоферрин, присутствующий в экскретах экзокринных желез [63]. Антимикробные пептиды с β -листной структурой стабилизированы дисульфидными связями и при взаимодействии с мембраной не испытывают резкое конформационное изменение, как α -спиральные пептиды. Наиболее изученными пептидами данного класса АМП являются дефензины, продуцируемые как неактивные предшественники

нейтрофилами, макрофагами и эпителиальными клетками [58].

Общая база данных АМП представляет собой коллекцию 19 062 аминокислотных последовательностей, обладающих бактерицидной активностью против различных микроорганизмов. Электронные адреса баз данных АМП представлены в табл. 2 [33].

Антимикробные пептиды продуцируются при помощи рибосомной трансляции мРНК или нерибосомного пептидного синтеза. Рибосомно-синтезируемые АМП продуцируются всеми видами организмов, включая бактерии, а нерибосомный синтез АМП преимущественно характерен для бактерий. По сравнению с пептидами нерибосом-

ного происхождения, многие из которых уже продолжительное время используются в клинической практике в качестве антибиотиков (например, полимиксины и грамицидин S), терапевтический потенциал рибосомно-синтезируемых АМП признан только в последнее время. У млекопитающих АМП в основном продуцируются нейтрофилами и эпителиальными клетками слизистых оболочек и кожи. В разных компартментах человеческого организма продуцируется своеобразный спектр АМП (рис. 2) [36].

Характеристика антимикробных пептидов ткани легкого человека представлена в табл. 3.

Гены некоторых АМП в геноме человека располагаются кластерами и коэкспрессируются, что

Таблица 2. Базы данных антимикробных пептидов [33]

База	Количество аминокислотных последовательностей	Характер АМП	Сайт
<i>Общие базы АМП</i>			
APD (Antimicrobial Peptide Database)	2619	Зрелые, натуральные (и несколько синтетических) АМП	aps.unmc.edu/AP/
CAMP (Collection of Antimicrobial Peptides)	10247	Зрелые, натуральные АМП	www.bicnirrh.res.in/antimicrobial
LAMP (Database Linking Antimicrobial Peptides)	5547	Зрелые, натуральные и синтетические АМП	biotechlab.fudan.edu.cn/database/lamp
DAMPD (Dragon Antimicrobial Peptide Database)	1232	Предшественники, зрелые, натуральные АМП	apps.sanbi.ac.za/dampd
DRAMP (Data Repository of Antimicrobial Peptides)	17349	Зрелые, натуральные и синтетические АМП	dramp.cpu-bioinfor.org
<i>Специализированные базы АМП</i>			
BACTIBASE	177	Бактериоцины	bactibase.pfba-lab.org
DADP	2571	АМП бесхвостых	split4.pmfst.hr/dadp/
MilkAMP	371	АМП молочных продуктов	milkampdb.org/
Penbase	110	АМП креветки пенаидины	penbase.immunaqua.com
PhytAMP	271	АМП растений	phytamp.pfba-lab-tun.org/main.php
<i>Базы, организованные на основании таргетных микроорганизмов АМП</i>			
AVPdb	2683	Противовирусные пептиды	crdd.osdd.net/servers/avpdb
HIPdb	981	Пептиды, ингибирующие вирус иммунодефицита человека	crdd.osdd.net/servers/hipdb
YADAMP	2525	Антибактериальные пептиды	www.yadamp.unisa.it
<i>Базы, организованные на основании принадлежности к молекулярным семействам АМП</i>			
Cybase	427	Циклотиды	www.cybase.org.au/
Defensins knowledgebase	363	Дефензины	defensins.bii.a-star.edu.sg/
Peptaibols	317	Пептаиболы	www.cryst.bbk.ac.uk/peptaibol
Thiobase	~ 100	Тиопептиды	db-mml.sjtu.edu.cn/THIOBASE/
<i>Базы, организованные на основании особенностей продукции или свойств АМП</i>			
DBAASP	~ 8000	АПМ	www.biomedicine.org.ge/dbaasp/
Hemolytik	~ 5000	Гемолитические АПМ	crdd.osdd.net/raghava/hemolytik/
RAPD	~ 180	Рекомбинантные АПМ	faculty.ist.unomaha.edu/chen/rapd/index.php

приводит к накоплению разнообразных АМП на территории одного сайта. Большинство АМП продуцируются как неактивные молекулярные предшественники пептида, которые для своей активации требуют протеолитического расщепления. У многоклеточных организмов некоторые АМП конститутивно экспрессируются в виде неактивных предшественников и сохраняются в гранулах, высвобождаясь исключительно в местах инфицирования; другие же АМП

продуцируются в ответ на стимуляцию цитокинами или сигналами, ассоциированными с образспознающими рецепторами [36].

Механизм действия антимикробных пептидов

Положительный заряд АМП обеспечивает более высокую вероятность их взаимодействия с отрицательно заряженными клеточными стенками бакте-

Таблица 3. Краткая характеристика антимикробных пептидов ткани легкого человека [31]

АМП	Молекулярная масса (кДа)	Продуценты	Физиологическая концентрация легких	Экспрессия	Целевые микроорганизмы
Лизоцим	14,3	Нейтрофилы, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки	20–70 мкмоль	Конститутивная	Грамположительные, грамотрицательные бактерии и грибы
Лактоферрин	78,2	Нейтрофилы, эпителиальные клетки	1–10 мкмоль	Конститутивная	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
Элафин	6	Альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, клетки Кларка, пневмоциты II типа, клетки бронхиального эпителия	1,5–4,5 мкмоль	Индукцибельная (IL-1 β , TNF- α , LPS)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
α -дефензины (HNP 1–3)	~ 3,4	Нейтрофилы	~ 1 мкмоль	Конститутивная	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
Ингибитор секреторной лейкоцитарной пептидазы (secretory leukocyte peptidase inhibitor — SLPI)	11,7	Альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, клетки Кларка, бокаловидные клетки	~ 0,5 мкмоль	Конститутивная, индуцибельная (HNP, IL-1 β , TNF- α , LPS)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
LL-37	4,5	Нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, эпителиальные клетки бронхов и подслизистых желез	0,5–10 нмоль	Конститутивная, индуцибельная (витамином D, IL-17A, TNF- α , IFN- γ)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы
Сурфактантный протеин A (surfactant protein A — SP-A, мономер)	34	Пневмоциты II типа, клетки Кларка	1–5 нмоль	Конститутивная, индуцибельная (глюкокортикоидами, IL-1, IL-4, IFN- γ , TNF- α)	Грамотрицательные бактерии, грибы
Сурфактантный протеин D (surfactant protein D — SP-D мономер)	43	Эпителиальные клетки бронхов и подслизистых желез			Грамотрицательные бактерии, грибы
β -дефензины (HBD 1–3)	3,9–5,2	Эпителиальные клетки бронхов и подслизистых желез	0,2–2 нмоль	HBD-1: конститутивная, активируемый IFN- γ . HBD-2: индуцибельная (IL-1 β , IL-17, TNF- α). HBD-3: индуцибельная (IL-1 β , IL-6, IFN- γ)	Грамположительные, грамотрицательные бактерии, грибы и вирусы

рий, чем с нейтральными клеточными мембранами клеток макроорганизма. Важно отметить, что АМП остаются бактерицидно активными по отношению к антибиотикорезистентным микробам [38, 64]. Антимикробные пептиды, взаимодействуя с бактериями, приводят к деструкции бактериальной стенки за счет трех основных способов нарушения целостности: образуя цилиндрические или тороидальные поры или разрывая внутреннюю мембрану бактериальной стенки («ковровая» модель) (рис. 3, табл. 4).

Необходимо отметить, что АМП взаимодействуют с бактериальными мембранами при относительно низких своих концентрациях, в то время как при высокой концентрации они могут взаимодействовать с эритроцитами, гликопротеины мембран которых содержат сиаловую кислоту, и вызывать гемолиз [59].

Антимикробные пептиды человека и их аналоги

Большинство антимикробных пептидов человека представлены двумя классами: кателицидином и дефензинами.

Протеин hCAP18 является единственным кателицидином человека, С-терминальный регион молекулы которого, состоящий из 37-аминокислотных остатков (LL-37), обладает противомикробной и иммуностимулирующей активностью, модулируя экспрессию сотен генов в моноцитах, эпителиаль-

ных и других клетках. Пептид может индуцировать (табл. 5) и подавлять провоспалительные эффекты, ингибируя активацию MAPK- и Akt-ассоциированных сигнальных путей. Отщепленный регион LL-37 представляет собой линейный, катионный, амфипатический, α -спиральный пептид. Он связывается с отрицательно заряженными клеточными мембранами бактерий. После проникновения в мембрану LL-37 вызывает порообразование, которое приводит к гибели бактерии [13, 24, 48, 60].

Кателицидин и его дериваты

Пептид LL-37 нейтрализует патогенассоциированные молекулярные паттерны (например, липотейхоевые кислоты, пептидогликан), тем самым подавляя провоспалительный ответ [9]. Пептид LL-37 и его производные обладают достаточно выраженным терапевтическим потенциалом, как бактерицидным, так и репарационным. Пептид LL-37 индуцирует пролиферацию эпителиальных и стромальных клеток, способствуя заживлению ран [16]. Показано, что некоторые дериваты LL-37 обладают более выраженной антибактериальной активностью, чем непосредственно пептид LL-37 [19]. Так, Elisabeth M. Naïma и соавт. [18], модифицировав пептид LL-37, получили пептид α -спиральный амфипатический P10 (LAREYKKIVEKLRWLRQVLRTRLR), который обладает более выраженным антимикробным эффектом против грамотрицательных и

Таблица 4. Антимикробные пептиды и их механизмы действия [32]

АМП	Аминокислотная последовательность	Механизм действия
B2088	(RGRKVVRR)2KKK	Разрушение стенки бактерии согласно «ковровой» модели
LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	Образование тороидальной поры
MSI пептид (MSI peptide)	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	Разрушение стенки бактерии согласно «ковровой» модели
PL-5	Ac-KWKSFLKTFKS-A-AKTVLHTALKAISS-amide	
Аламетицин (Alamethicin)	PAAAAQAVAGLAPVAEEQ	Образование цилиндрической поры
Ауреин 1,2 (Aurein 1,2)	GLFDIHKIAESF	Разрушение стенки бактерии согласно «ковровой» модели
Грамицидин А (Gramicidin A)	VGALAVVWLWLWLW	Порообразование
Индолицидин (Indolicidin)	ILPWKWPWWPWR	Порообразование
Каерин-1,1 (Caerin 1.1)	GLLSVLGSVAKHVLPHVVPVIAEHL	Порообразование
Катеслитин (Cateslytin)	RSMRLSFRARGYGFR	Порообразование
Магаинин H ₂ (Magainin H ₂)	IKKFLHSIWKFGKAFVGEIMNI	Порообразование
Макулатин 1,1 (Maculatin 1.1)	GLFVGVLAQVAHVPAIAEHF	Порообразование
Мелиттин (Melittin)	GIGAVLKVLTGLPALISWIKRKRQQ	Образование тороидальной поры
Пардаксин (Pardaxin 1)	GFFALIPKIISSPLFKTLLSAVGSALSSSGEQE	Образование цилиндрической поры
Протегрин 1 (Protegrin 1)	RGGRLCYRRRRCVCGR	Порообразование
Цитропин 1,1 (Citropin 1.1)	GLFDVIKKVASVIGGL	Разрушение стенки бактерии согласно «ковровой» модели

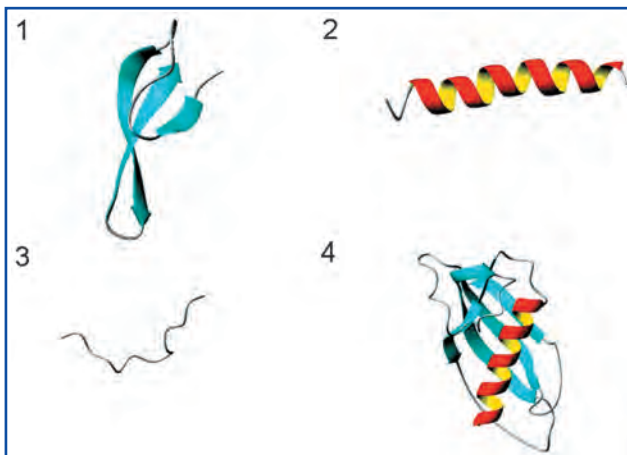


Рисунок 1. Варианты вторичной структуры молекул антимикробных пептидов [29]: 1 – β -складчатая структура (HNP-3; PDB 1DFN); 2 – α -спиральный класс (магаинин, PDB 2MAG); 3 – расширенный класс (индолицидин, 1G89); 4 – цистеинстабилизированный α - β -мотив (протегрин-3, 1PFP)



Рисунок 2. Спектр АМП в разных компартментах человеческого организма [21]

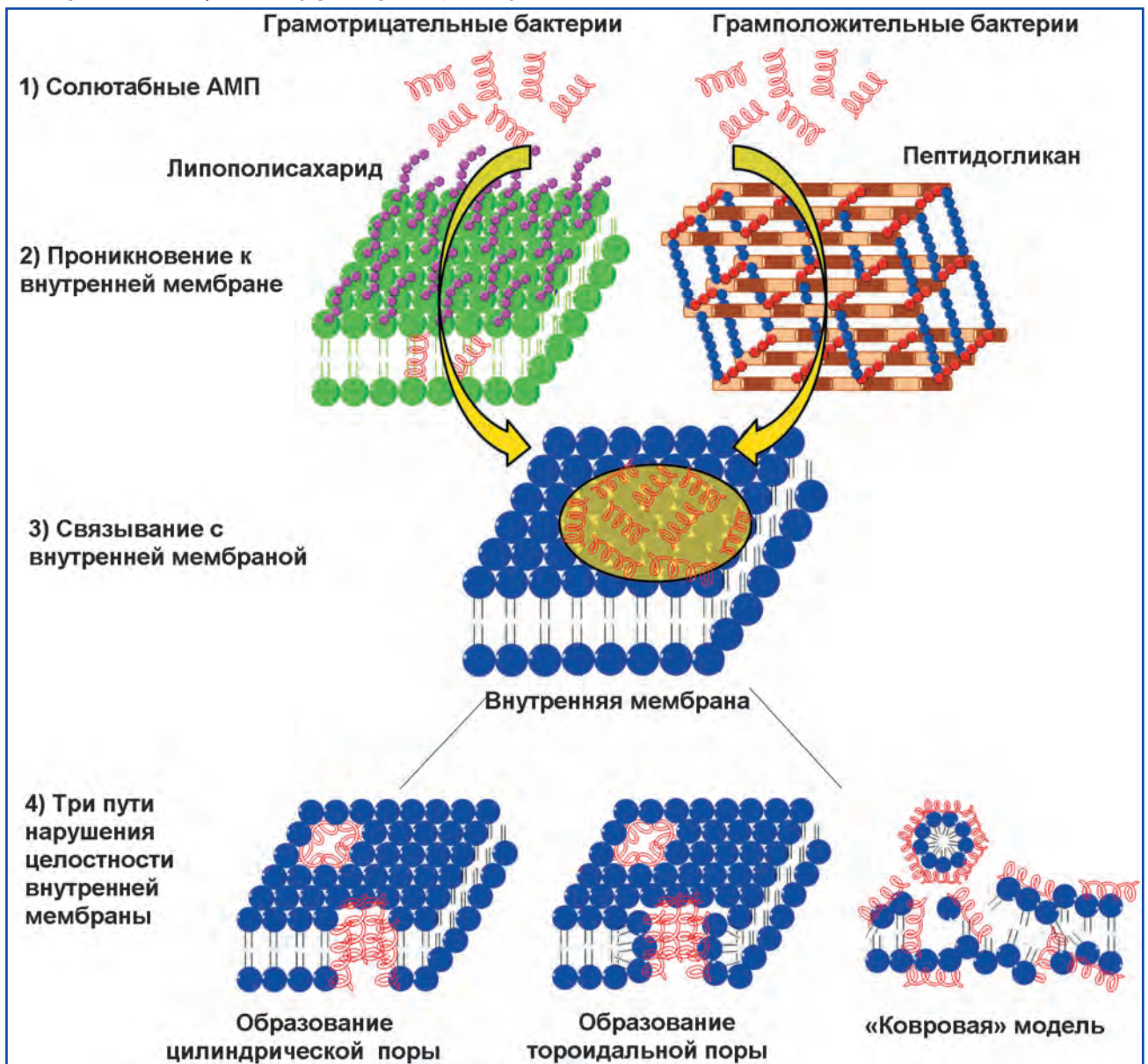


Рисунок 3. Механизм действия антимикробных пептидов [32]

α-дефенины	
DEFA1	ACYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRWAFCC
DEFA2	CYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRWAFCC
DEFA3	DCYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGRWAFCC
DEFA4	VCSCRLVPCRRTELRVGNCLIGVVSFTYCSTRVD
DEFA5	ATCYCRTGRCATRESLSGVCEISGRLYRLCCR
DEFA6	TCHCR-RSCYSTEYSYGTCTVMGINHRFCCL
β-дефенины	
DEFB1	GNFLTGLGHRSDHYNVSSGGQCLYSACPIPTKIQGTCYRGKAKCCK
DEFB2	GIGDPVTLKSGAICHVPVFCPRRYKQIGTCLPGTKCCCKP
DEFB3	GIINTLQKYCRVRRCAVLSCLPKBEQIGKCTRGRKCCRRKK
DEFB4	EFELDRICGYGTARCRK-KCRSQEYRIGRCPN-TYACCLRKWDSELLNRTKP

Рисунок 4. Аминокислотная последовательность молекул некоторых α- и β-дефенинов [61]

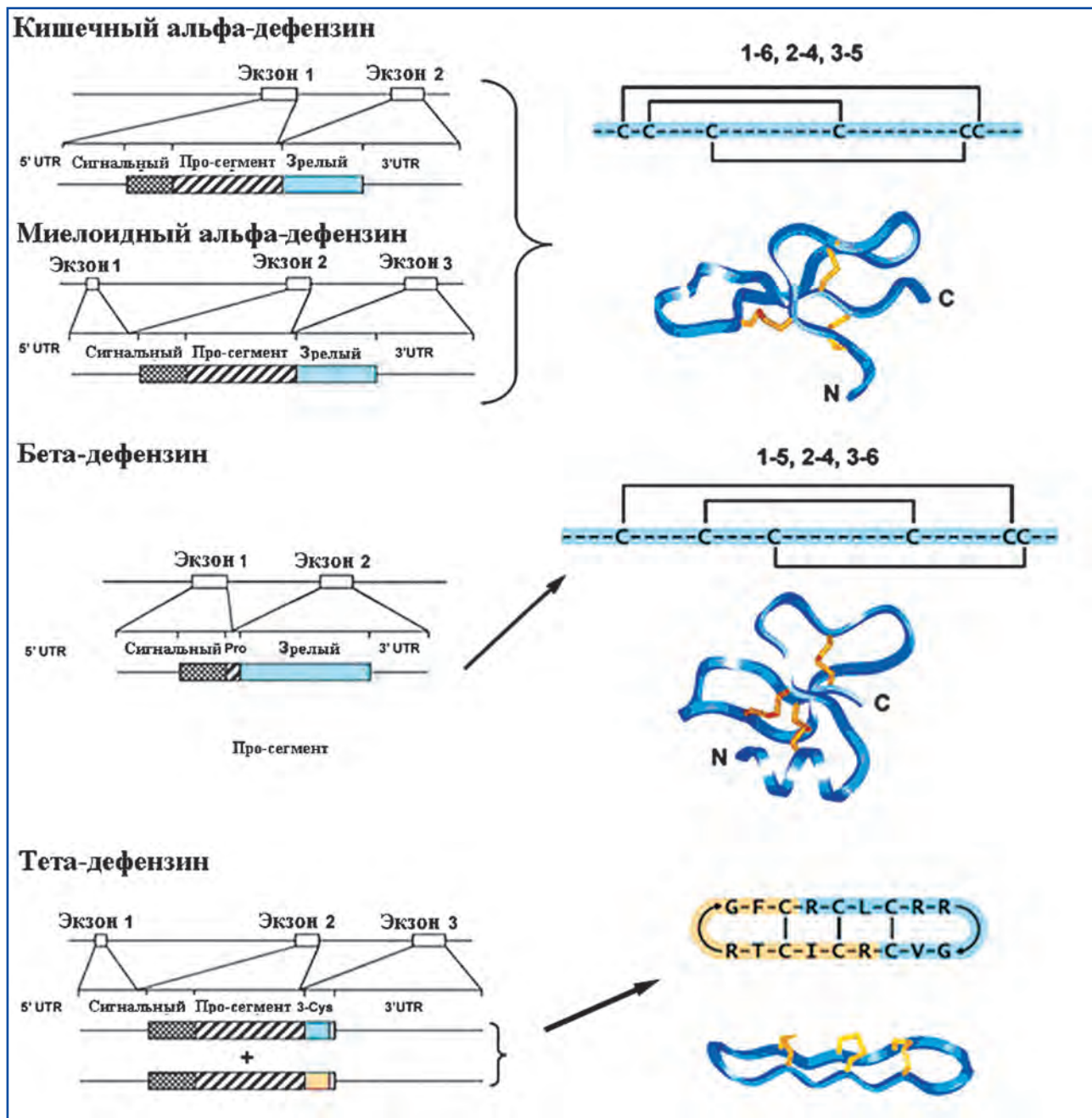


Рисунок 5. Дефениновые гены и пептиды [20]

Примечания: 5'UTR – сайт инициации транскрипции; 3'UTR – сайт терминации транскрипции; справа: трехмерные пространственные структуры α-дефенина RK-1 кролика (вверху), человеческого β-дефенина-1 (внизу)

грамположительных бактерий и грибов (*Candida albicans* и *Aspergillus niger*), чем LL-37. Авторами было продемонстрировано, что P10 может эффективно контролировать инфекции, ассоциированные с атопическим дерматитом.

Man Hou и соавт. [23] на экспериментальных животных продемонстрировали, что пептид LL-37 способствует саногенезу пневмонии, вызванной метициллинрезистентными бактериями *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA). В экспериментальной работе Brandon J.H. Banaschewski и соавт. [3] показали возможность использования кателицидиновых пептидов LL-37, CATH-1, CATH-2, CRAMP, обладающих антибактериальной активностью против MRSA и *Pseudomonas aeruginosa*, при лечении бактериальной пневмонии. Авторы решили вопрос доставки АПМ

в респираторный тракт: они разработали интратрахеальный метод введения АМП в сочетании с сурфактантом.

В настоящее время исследуется бактерицидная активность различных дериватов кателицидина и возможность их терапевтического использования (табл. 6) [24, 34, 49, 50].

Согласно результатам исследований Stephanie M. Barksdale [5], самым эффективным бактерицидным действием против MDR *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* и минимальным токсическим влиянием обладает AM-CATH36 дериват кателицидина американского аллигатора.

Дефензины и их дериваты

Дефензиновые пептиды образуют три семейства α -, β - и θ -дефензинов.

Таблица 5. Спектр LL-37-зависимой продукции интерлейкинов [4]

Клетки-продуценты	Секретируемые факторы
Эпителиальные клетки	IL-6
Гингивальные фибробласты человека	IL-6
Кератиноциты	IL-1 β , IL-6
Макрофагальноподобные клетки	TNF- α
Тучные клетки	Гистамин, IL-2, IL-4, IL-6
Мезенхимальные стромальные стволовые клетки	CCL5, IL-6, IL-10, IL-12, MMP-2, TNF- α , VEGF
Моноциты/макрофаги	CCL3, IL-1 β , IL-10, IL-18
NIH 3T3 фибробластные клетки	IL-1 β
Микроглии и астроциты	CCL-2, IL-1 β , IL-6, IL-8

Таблица 6. Аминокислотная последовательность кателицидиновых пептидов [27]

Пептид	Аминокислотная последовательность
LL-38	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTTESS
LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES
LL-36	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPVPRTE
LL-35	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPVPR
LL-34	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPVPR
LL-33	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPV
LL-32	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLV
LL-31	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNL
LL-30	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRN
LL-29	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLR
LL-28	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFL
LL-27	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDF
LL-26	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKD
LL-25	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIK
LL-24	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRI
LL-23	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQR
LL-22	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQ
LL-21	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIV
LL-20	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRI

Таблица 7. Ретроциклины человека [27, 30]

Ретроциклины	Аминокислотная последовательность
RC1	GICRCICGRGICRCICGR
RC2	GICRCICGRRICRCI CGR
RC3	RICRCICGRRICRCI CGR

Впервые дефензины млекопитающих были описаны в 1956 году Robert C. Skarnes и Dennis W. Watson [53] как лейкины и James G. Hirsch [22] — как фагоцитины полиморфноядерных лейкоцитов кролика. В серии работ Н.И. Зея и John K. Spitznagel [65] показали, что данные протеины относятся к одному молекулярному семейству, которое они определили как семейство катионных антимикробных протеинов, и только в 1985 году Michael E. Selsted и соавт. [51] дали им современное название — дефензины.

Человеческие дефензины представляют собой семейство амфифильных, катионных, богатых цистеиновыми остатками пептидов с молекулярной массой 3–4 kDa, молекула которых состоит из 29–47 аминокислотных остатков [2].

Молекулы дефензинов отличаются высоким содержанием положительно заряженных аргининовых, лизиновых остатков, аминокислот с гидрофобными боковыми группами и обязательным наличием шести цистеиновых остатков, образующих три внутримолекулярных дисульфидных мостика, которые функционально стабилизируют молекулу от деградации протеазами. В настоящее время идентифицировано три типа дефензинов: α -дефензины, β -дефензины и θ -дефензины. У человека обнаружены α -дефензины и β -дефензины. Циклические θ -дефензины обнаружены только у макаки-резус (*Macaca mulatta*). Из-за короткой аминокислотной последовательности (18 аминокислотных остатков) θ -дефензины получили альтернативное название — мини-дефензины. Показано, что у человека экспрессируются мРНК θ -дефензинов, но так как человеческие гены (*DEFT*) θ -дефензинов содержат в сигнальном регионе гена стоп-кодон, который прерывает трансляцию, соответствующие пептиды в человеческом организме не синтезируются [1].

Молекулы различных классов дефензинов отличаются длиной аминокислотных последовательностей и аранжировкой дисульфидных связей. Аминокислотная последовательность молекул дефензинов характеризуется двумя формулами, характерными для α - и β -дефензинов. Молекулы α -дефензинов характеризуются последовательностью $xxCxSxxxxxCxxxxxxGxCxx$ $xxxxxxCCxx$, где x представляет разные аминокислотные остатки, а S — цистеиновые остатки, которые в данной аминокислотной последовательности связаны в позициях Cys^1-Cys^6 , Cys^2-Cys^4 , Cys^3-Cys^5 ; молекулы β -дефензинов — $SxxxxxCxxxxCPRxxxxxxxCxxxx(x)CCxx$, у ко-

торой цистеиновые остатки связаны в позициях Cys^1-Cys^5 , Cys^2-Cys^4 , Cys^3-Cys^6 (рис. 4) [1].

Согласно данным рентгеновской кристаллографии, несмотря на разницу в аминокислотной последовательности, вторичная структура различных дефензинов удивительно похожа. Она представляет антипараллельный β -складчатый лист, который стабилизирован тремя внутримолекулярными дисульфидными связями (рис. 5) [2].

В 1980 году α -дефензины впервые были выделены в отдельную структурно-функциональную группу, которая в настоящее время представлена нейтрофильными или миелоидными (human neutrophils peptides — HNP) α -дефензинами (HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4) и кишечными α -дефензинами клеток Панета (HD5, HD6). Нейтрофильные α -дефензины участвуют в антибактериальной защите, а α -дефензины, секретируемые клетками Панета, преимущественно управляют жизнедеятельностью микрофлоры кишечника [1].

В 1991 году Gill Diamond и соавт. [11] в ткани языка коровы идентифицировали первый представитель β -дефензинов млекопитающих, который получил название трахеального антимикробного пептида TAP (tracheal antimicrobial peptide). В 1995 году Klaus W. Vensch и соавт. [6] из диализата гемофильтра выделили первый человеческий β -дефензин (HBD-1), молекула которого состояла из 36 аминокислотных остатков. В настоящее время субкласс β -дефензинов объединяет более 40 пептидов, которые являются ключевыми компонентами системы неспецифической противинфекционной защиты слизистых оболочек респираторного, пищеварительного, урогенитального трактов и кожных покровов. Наиболее изучены 4 представителя β -дефензинов — HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4. Пептидные представители субкласса β -дефензинов отличаются по молекулярному строению и уровню положительного заряда. Так, пептид HBD-1 состоит из 36 аминокислотных остатков и характеризуется уровнем заряда +5, HBD-2 состоит из 41 аминокислотного остатка и поддерживает уровень заряда +7, HBD-3 содержит 45 аминокислотных остатков, поддерживает уровень заряда +11. Представляет интерес, что высокие уровни экспрессии мРНК HBD-3 регистрируются, как правило, в здоровых тканях макроорганизма [1].

Дефензины, как и LL-37, обладают выраженным иммуномодулирующим действием [66].

β -дефензины

Новые АМП, полученные из С-терминального региона молекулы человеческого бета-1-дефензина (HBD-1), октапептид (RGKAKCCK) и АТСС НТВ-37 обладают более выраженной бактерицидной активностью и не токсичны по отношению к Сасо-клеточной линии человека 2 даже при высоких концентрациях (до 60 мкг/мл) [54].

θ-дефензины

Синтетические θ-дефензины представлены ретроциклинами 1, 2 и 3 (табл. 7) [8, 55].

Ретроциклины 1 и 2 обладают выраженной активностью против ВИЧ-1 [45].

В настоящее время еще не созданы дериваты или аналоги человеческих дефензинов, которые можно было бы использовать в качестве лекарственных средств при лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта.

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

References

1. Abaturon AE, Gerasimenko ON, Vysochina IL, Zavgorodnia NJu. *Defensins and defensin-dependent diseases*. Odessa: VMV, 2011. 265 p. (in Russian).
2. Budikhina AS, Pinegin BV. β-Defensins: properties and functions. *Russian Allergology Journal*. 2008;3(15-21). (in Russian).
3. Banaschewski BJ, Veldhuizen EJ, Keating E, et al. Antimicrobial and biophysical properties of surfactant supplemented with an antimicrobial peptide for treatment of bacterial pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3075-83. doi: 10.1128/AAC.04937-14.
4. Bandurska K, Berdowska A, Barczyńska-Felusiak R, Krupa P. Unique features of human cathelicidin LL-37. *Biofactors*. 2015 Sep-Oct;41(5):289-300. doi: 10.1002/biof.1225.
5. Barksdale SM, Hrifko EJ, van Hoek ML. Cathelicidin antimicrobial peptide from Alligator mississippiensis has antibacterial activity against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae*. *Dev Comp Immunol*. 2017 May;70:135-44. doi: 10.1016/j.dci.2017.01.011.
6. Bensch KW, Raida M, Mägert HJ, Schulz-Knappe P, Forssmann WG. hBD-1: a novel beta-defensin from human plasma. *FEBS Lett*. 1995 Jul 17;368(2):331-5. PMID: 7628632.
7. Brinch KS, Sandberg A, Baudoux P, et al. Plectasin shows intracellular activity against *Staphylococcus aureus* in human THP-1 monocytes and in a mouse peritonitis model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov; 53(11): 4801-8. doi: 10.1128/AAC.00685-09.
8. Conibear AC, Craik DJ. The chemistry and biology of theta defensins. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2014 Sep 26;53(40):10612-23. doi: 10.1002/anie.201402167.
9. Coorens M, Scheenstra MR, Veldhuizen EJA, et al. Interspecies cathelicidin comparison reveals divergence in antimicrobial activity, TLR modulation, chemokine induction and regulation of phagocytosis. *Sci Rep*. 2017; 7: 40874. doi: 10.1038/srep40874.
10. Czaplewski L, Bax R, Clokie M, et al. Alternatives to antibiotics—a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):239-51. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
11. Diamond G, Zasloff M, Eck H, Brasseur M, Maloy WL, Bevins CL. Tracheal antimicrobial peptide, a cysteine-rich peptide from mammalian tracheal mucosa: peptide isolation and cloning of a cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 May 1;88(9):3952-6. PMID: PMC51571.
12. Dubos RJ. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: I. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med*. 1939 Jun 30;70(1):1-10. PMID: PMC2133784.
13. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep*. 2016 Aug;68(4):802-8. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.
14. Faye I, Lindberg BG. Towards a paradigm shift in innate immunity—seminal work by Hans G. Boman and co-workers. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016 May 26;371(1695). pii: 20150303. doi: 10.1098/rstb.2015.0303.
15. Fjell CD, Hiss JA, Hancock RE, Schneider G. Designing antimicrobial peptides: form follows function.// C.D. Fjell, J.A Hiss., R.E. Hancock, G. Schneider// *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Dec 16;11(1):37-51. doi: 10.1038/nrd3591.
16. Grönberg A, Mahlapuu M, Stähle M, Whately-Smith C, Rollman O. Treatment with LL-37 is safe and effective in enhancing healing of hard-to-heal venous leg ulcers: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Wound Repair Regen*. 2014 Sep-Oct;22(5):613-21. doi: 10.1111/wrr.12211.
17. Gupta R, Malik A, Rizvi M, Ahmed M, Singh A. Epidemiology of multidrug-resistant Gram-negative pathogens isolated from ventilator-associated pneumonia in ICU patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017 Jun;9:47-50. doi: 10.1016/j.jgar.2016.12.016.
18. Haisma EM, Göblyös A, Ravensbergen B, et al. Antimicrobial Peptide P60.4Ac-Containing Creams and Gel for Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* from Cultured Skin and Airway Epithelial Surfaces. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jun 20;60(7):4063-72. doi: 10.1128/AAC.03001-15.
19. Haisma EM, de Breij A, Chan H, et al. LL-37-derived peptides eradicate multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* from thermally wounded human skin equivalents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Aug;58(8):4411-9. doi: 10.1128/AAC.02554-14.
20. Hazlett L, Wu M. Defensins in innate immunity. *Cell Tissue Res*. 2011 Jan;343(1):175-88. doi: 10.1007/s00441-010-1022-4.
21. Heimlich DR, Harrison A, Mason KM. Host Antimicrobial Peptides in Bacterial Homeostasis and Pathogenesis of Disease. *Antibiotics (Basel)*. 2014 Dec 1;3(4):645-76. doi: 10.3390/antibiotics3040645.
22. Hirsch JG. Phagocytin: a bactericidal substance from polymorphonuclear leucocytes. *J Exp Med*. 1956 May 1;103(5):589-611. PMID: 13319580.
23. Hou M, Zhang N, Yang J, et al. Antimicrobial peptide LL-37 and IDR-1 ameliorate MRSA pneumonia in vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(3):614-23. doi: 10.1159/000354465.
24. Jacob SA, Jacob DG. Antibacterial function of the human cathelicidin-18 peptide (LL-37) between theory and practice. *Protein Pept Lett*. 2014;21(12):1247-56. PMID: 25101632.
25. Isaksson J, Brandsdal BO, Engqvist M, et al. A synthetic antimicrobial peptidomimetic (LTX 109): stereochemical impact on membrane disruption. *J Med Chem*. 2011 Aug 25;54(16):5786-95. doi: 10.1021/jm200450h.
26. Jorge P, Lourenço A, Pereira MO. New trends in peptide-based anti-biofilm strategies: a review of recent achievements and bioinformatic approaches. *Biofouling*. 2012;28(10):1033-61. doi: 10.1080/08927014.2012.728210.
27. 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.
28. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother*. 2014 Jul 3;15(10):1351-70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
29. Kindrachuk J, Napper S. Structure-activity relationships of multifunctional host defence peptides. *Mini Rev Med Chem*. 2010 Jun;10(7):596-614. doi: 10.2174/138955710791383983.
30. Kosikowska P, Lesner A. Antimicrobial peptides (AMPs) as drug candidates: a patent review (2003-2015). *Expert Opin Ther Pat*. 2016 Jun;26(6):689-702. doi: 10.1080/13543776.2016.1176149.
31. Lecaille F, Lalmanach G, Andrault PM. Antimicrobial proteins and peptides in human lung diseases: A friend and foe partnership with host proteases. *Biochimie*. 2016 Mar;122:151-68. doi: 10.1016/j.biochi.2015.08.014.
32. Li J, Koh JJ, Liu S, Lakshminarayanan R, Verma CS, Beuerman RW. Membrane Active Antimicrobial Peptides: Translating Mechanistic Insights to Design. *Front Neurosci*. 2017 Feb 14;11:73. doi: 10.3389/fnins.2017.00073.
33. Liu S, Fan L, Sun J, Lao X, Zheng H. Computational resources and tools for antimicrobial peptides. *J Pept Sci*. 2017 Jan;23(1):4-12. doi: 10.1002/psc.2947.
34. Luo Y, McLean DT, Linden GJ, McAuley DF, McMullan R, Lundy FT. The Naturally Occurring Host Defense Peptide, LL-37, and Its Truncated Mimetics KE-18 and KR-12 Have Selected Bio-

- cidal and Antibiofilm Activities Against Candida albicans, Staphylococcus aureus, and Escherichia coli In vitro. Front Microbiol. 2017 Mar 31;8:544. doi: 10.3389/fmicb.2017.00544.*
35. Mackin W.M. Neuprex XOMA Corp. IDrugs. 1998 Oct;1(6):715-23. PMID: 18465627.
36. Mahlapuu M, Håkansson J, Ringstad L, Björn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016; 6: 194. doi: 10.3389/fcimb.2016.00194.
37. Malanovic N, Lohner K. Antimicrobial Peptides Targeting Gram-Positive Bacteria. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016 Sep 20;9(3):59. doi: 10.3390/ph9030059.
38. Mangoni ML, McDermott AM, Zasloff M. Antimicrobial peptides and wound healing: biological and therapeutic considerations. *Exp Dermatol.* 2016 Mar;25(3):167-73. doi: 10.1111/exd.12929.
39. Morici P, Fais R, Rizzato C, Tavanti A, Lupetti A. Inhibition of *Candida albicans* Biofilm Formation by the Synthetic Lactoferricin Derived Peptide hLF1-11. *PLoS One.* 2016 Nov 30;11(11):e0167470. doi: 10.1371/journal.pone.0167470.
40. Morrisey I, Dallow J, Siegwart E, Smith A, Scott R, Korczak B. The activity of PMX-30063 against staphylococci and streptococci. In: 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). 2012; London. P1458.
41. 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.
42. Niyonsaba F, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2393-413. doi: 10.2174/138161209788682271.
43. Ong ZY, Wiradharma N, Yang YY. Strategies employed in the design and optimization of synthetic antimicrobial peptide amphiphiles with enhanced therapeutic potentials. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov 30;78:28-45. doi: 10.1016/j.addr.2014.10.013.
44. Pasupuleti M, Schmidtchen A, Malmsten M. Antimicrobial peptides: key components of the innate immune system. *Crit Rev Biotechnol.* 2012 Jun;32(2):143-71. doi: 10.3109/07388551.2011.594423.
45. Penberthy WT, Chari S, Cole AL, Cole AM. Retrocyclins and their activity against HIV-1. *Cell Mol Life Sci.* 2011 Jul;68(13):2231-42. doi: 10.1007/s00018-011-0715-5.
46. Phoenix DA, Dennison SR, Harris F. *Antibacterial Peptides. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2013. 231 p. doi: 10.1002/9783527652853.*
47. Pütsep K, Faye I, Hans G Boman (1924-2008): pioneer in peptide-mediated innate immune defence. *Scand J Immunol.* 2009 Sep;70(3):317-9. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02293.x.
48. Ruan Y, Shen T, Wang Y, Hou M, Li J, Sun T. Antimicrobial peptide LL-37 attenuates LTA induced inflammatory effect in macrophages. *Int Immunopharmacol.* 2013 Mar;15(3):575-80. doi: 10.1016/j.intimp.2013.01.012.
49. Sahoo BR, Maruyama K, Edula JR, et al. Mechanistic and structural basis of bioengineered bovine Cathelicidin-5 with optimized therapeutic activity. *Sci Rep.* 2017;7:44781. doi: 10.1038/srep44781.
50. Sahoo B.R., Fujiwara T. Membrane Mediated Antimicrobial and Antitumor Activity of Cathelicidin 6: Structural Insights from Molecular Dynamics Simulation on Multi-Microsecond Scale. *PLoS One.* 2016 Jul 8;11(7):e0158702. doi: 10.1371/journal.pone.0158702.
51. Selsted ME, Harwig SS, Ganz T, Schilling JW, Lehrer RI. Primary structures of three human neutrophil defensins. *J Clin Invest.* 1985 Oct;76(4):1436-9. doi: 10.1172/JCI112121.
52. Simonetti O, Silvestri C, Arzeni D, et al. In vitro activity of the protegrin IB-367 alone and in combination compared with conventional antifungal agents against dermatophytes. *Mycoses.* 2014 Apr;57(4):233-9. doi: 10.1111/myc.12148.
53. Skarnes RC, Watson DW. Characterization of leukin: an antibacterial factor from leucocytes active against gram-positive pathogens. *J Exp Med.* 1956 Dec 1;104(6):829-45. PMID: 13376807.
54. Stange E, Schroeder B, Wehkamp J. Antimicrobial peptides. US Patent, Application number 14/383,549, Publication number WO2013132005 A1. 2015.
55. Strzelecka P, Czaplinska D, Sadej R, Wardowska A, Pikula M, Lesner A. Simplified, serine-rich theta-defensin analogues as antitumor peptides. *Chem Biol Drug Des.* 2017 Jul;90(1):52-63. doi: 10.1111/cbdd.12927.
56. Teng P, Huo D, Nimmagadda A, et al. Small Antimicrobial Agents Based on Acylated Reduced Amide Scaffold. *J Med Chem.* 2016 Sep 8;59(17):7877-87. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00640.
57. Tonk M, Vilcinskas A. The Medical Potential of Antimicrobial Peptides from Insects. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(5):554-75. doi: 10.2174/1568026616666160713123654.
58. Torres AM, Kuchel PW. The beta-defensin-fold family of polypeptides. *Toxicon.* 2004 Nov;44(6):581-8. doi: 10.1016/j.toxicon.2004.07.011.
59. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol.* 2012 Nov;280(1):22-35. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.009.
60. Verjans ET, Zels S, Luyten W, Landuyt B, Schoofs L. Molecular mechanisms of LL-37-induced receptor activation: An overview. *Peptides.* 2016 Nov;85:16-26. doi: 10.1016/j.peptides.2016.09.002.
61. Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010 Sep-Oct;1(5):440-64. doi: 10.4161/viru.1.5.12983.
62. Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37--A pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Mar;1858(3):546-66. doi: 10.1016/j.bbame.2015.11.003.
63. Yin C, Wong JH, Ng TB. Recent studies on the antimicrobial peptides lactoferricin and lactoferrampin. *Curr Mol Med.* 2014;14(9):1139-54. PMID: 25324002.
64. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002 Jan 24;415(6870):389-95. doi: 10.1038/415389a.
65. Zeya HI, Spitznagel JK. Characterization of cationic protein-bearing granules of polymorphonuclear leukocytes. *Lab Invest.* 1971 Mar;24(3):229-36. PMID: 4251552.
66. Zhao L, Lu W. Defensins in innate immunity. *Curr Opin Hematol.* 2014 Jan;21(1):37-42. doi: 10.1097/MOH.0000000000000005.

Получено 01.11.2017 ■

Абатуров О.Є.¹, Крючко Т.О.², Леженко Г.О.³¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна³Запорізький 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 1)

Резюме. Актуальною темою сучасних досліджень, спрямованих на пошук і розробку нових антимікробних лікарських засобів, є вивчення ендолізинів, бактеріоцинів, антимі-

кробних пептидів, які базуються на молекулярних структурах, а також створення препаратів моноклональних антитіл, спрямованих проти бактеріальних факторів вірулентності,

пробіотиків та вакцин. Антимікробні пептиди, взаємодіючи з бактеріями, призводять до деструкції бактеріальної стінки за рахунок порушення її цілісності, а саме — утворення циліндричних, тороїдальних пор або шляхом розриву внутрішньої мембрани бактеріальної стінки. Більшість антимікробних пептидів людини представлені кателіцидином і

дефензинами. На даний час ведуться активні пошуки щодо створення дериватів або аналогів людських дефензинів, які можна було б використовувати як лікарські засоби при лікуванні інфекційних захворювань респіраторного тракту.

Ключові слова: антимікробні лікарські засоби; антимікробні пептиди; дефензини

A.E. Abaturov¹, T.A. Kryuchko², Lezhenko G.O.³

¹SI "Dnipropetrovsk Medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

²HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

³Zaporizhzhia 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 1)

Abstract. The actual trend of recent researches focused on finding and developing new antimicrobial drugs is a study of molecular structures of endolysins, bacteriocins, antimicrobial peptides, and also the creation of preparations with monoclonal antibodies targeted to bacterial virulence factors, probiotics and vaccines. The antimicrobial peptides interacting with bacteria lead to the destruction of the bacterial wall due to a violation of its integrity, namely the formation of cylindrical, toroidal

pores or by rupturing the internal membrane of the bacterial wall. The majority of human antimicrobial peptides are represented by cathelicidin and defensins. Currently, active scientific researches are under way to create derivatives or analogues of human defensins, which could be used as medicines in the treatment of infectious diseases of the respiratory tract.

Keywords: antimicrobial drugs; antimicrobial peptides; defensins