



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ В ЭПОХУ ГЛОБАЛЬНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ¹

© 2023 г. В. Н. Сафронова*, И. А. Болосов*, П. В. Пантелеев*,
С. В. Баландин*, #, Т. В. Овчинникова*

*ФГБУН “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН,
Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Поступила в редакцию 24.11.2022 г.

После доработки 04.12.2022 г.

Принята к публикации 06.12.2022 г.

В эпоху нарастания глобальной угрозы антибиотикорезистентности антимикробные пептиды (АМП) рассматриваются в качестве перспективных соединений, на основе которых могут быть созданы лекарственные средства нового поколения для борьбы с различными инфекционными заболеваниями. В данном обзоре АМП рассматриваются в качестве альтернативы традиционным антибиотикам, многие из которых уже утратили или постепенно теряют свою эффективность в отношении ряда важнейших патогенных микроорганизмов. Недавние вспышки вторичных инфекций на фоне пандемии COVID-19 обострили интерес к АМП в связи с острой нехваткой эффективных агентов против возбудителей бактериальных и грибковых инфекций. В обзоре обоснована актуальность поиска и исследования новых АМП, обобщены актуальные данные о клинических исследованиях АМП, приведен перечень разработанных на их основе препаратов, находящихся на различных этапах клинических исследований или уже завершивших клинические испытания в качестве средств для лечения различных инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: антимикробные пептиды (АМП), инфекционные заболевания, антибиотикорезистентность, множественная лекарственная устойчивость, пептидные препараты, клинические исследования

DOI: 10.31857/S0132342323030181, EDN: PEADRY

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	243
СТРУКТУРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АМП.....	244
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АМП, ПРОХОДЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ.....	245
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМП В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ.....	253
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	254
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	255

ВВЕДЕНИЕ

Открытие антибиотиков в XX веке произвело революцию во многих областях медицины, одна-

ко бесконтрольное применение этих соединений в последние десятилетия привело к распространению устойчивых штаммов бактерий [1]. Примечательно, что со времени введения в медицинскую практику хинолонов в 1960-х гг. не было открыто ни одного класса антибиотиков с широким спектром действия, а за последние 20 лет был открыт лишь один антибиотик нового класса — теиксобактин. Важно отметить, что в условиях глобальной пандемии критически возрастает нагрузка на систему здравоохранения, что, в конечном счете, может привести к резкому росту смертности от вторичных внутрибольничных инфекций (ВБИ). В ряду различных ВБИ наибольшее распространение имеют возбудители пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей. Ключевыми представителями ВБИ выступают патогены так называемой ESKAPE-группы (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp.) [2]. На сегодняшний день зарегистрированы случаи устойчивости ко всем известным классам антибиоти-

¹ Статья посвящается памяти академика РАН Иванова Вадима Тихоновича.

Сокращения: АМП — антимикробные пептиды; ВБИ — внутрибольничные инфекции; ЛПС — липополисахарид.

Автор для связи: (эл. почта: arenicin@mail.ru).

ков у таких грамотрицательных бактерий, как *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Один из механизмов реализации хронического инфекционного процесса — формирование сообществ бактерий в виде биопленок, обладающих повышенной устойчивостью к антибиотикам.

В сложившейся ситуации необходима разработка принципиально иных подходов для поиска новых соединений и терапии бактериальных инфекций (так называемых “платформ” [3]): 1) поиск специфических молекулярных мишеней с использованием методов биоинформатики; 2) высокопроизводительный скрининг природных и синтетических антибиотиков, нацеленных на эти мишени; 3) рациональный дизайн гибридных антибиотиков; 4) разработка подходов по созданию пролекарств, активируемых клетками-мишенями; 5) разработка препаратов, нейтрализующих факторы вирулентности; 6) разработка препаратов на основе эндолизинов бактериофагов; 7) поиск генных кластеров, кодирующих или регулирующих синтез новых рибосомально синтезируемых бактериоцинов (RiPPs), а также нерибосомальных пептидов (NRPs); 8) разработка технологий для выращивания “некультивируемых” микроорганизмов, например, входящих в состав почвенных или морских сообществ, а также микробиомов животных с последующим прямым поиском в них новых антибиотиков [4–7].

В последние годы значительное внимание ведущих мировых научных групп и фармацевтических компаний уделяется еще одному подходу — поиску и разработке широкой панели антибиотиков на основе катионных антимикробных пептидов (АМП) [8, 9]. Данные соединения синтезируются на рибосоме и выступают ключевыми молекулярными факторами врожденного иммунитета животных, растений и грибов, а также выполняют защитную и коммуникативную функцию у бактерий [10]. Сложный механизм действия, включающий воздействие на различные молекулярные мишени, в том числе на мембрану патогена, и способность быстро уничтожать клетки-мишени препятствуют формированию эффективных механизмов развития резистентности к АМП. Важно отметить, что данные соединения могут в перспективе внести вклад в борьбу с хроническими инфекциями, поскольку АМП, с одной стороны, способны уничтожать персистирующие клетки, а с другой, они обладают небольшим размером, позволяющим проникать в матрикс биопленки [11, 12].

СТРУКТУРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ АМП

Катионные АМП, которые принято классифицировать по типу пространственной структуры, разделяют на три основных семейства. К первому относят пептиды, приобретающие преиму-

щественно α -спиральную структуру при контакте с мембранами или в средах, имитирующих свойства мембран. Во второе семейство объединяют линейные пептиды, не образующие α -спиралей и отличающиеся повышенным содержанием определенных аминокислотных остатков (Gly, Pro, His, Trp). Третье семейство составляют пептиды, в структуре которых встречаются антипараллельные β -слои. У животных АМП могут быть локализованы в барьерных эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек или распределяться системно благодаря биосинтезу в циркулирующих клетках (гемоциты беспозвоночных, гранулоциты позвоночных), а также участвовать в фагоцитозе [13].

Важно отметить, что нарушения в экспрессии генов АМП могут приводить к развитию хронических инфекционных и аутоиммунных заболеваний, которые могут быть связаны как с недостатком АМП (кателицидина LL-37 при нейтропении [14], α -дефенсина при болезни Крона [15]), так и с их избытком (кателицидина LL-37 при псориазе [16]) в организме, что подчеркивает ключевую роль этих соединений в регуляции иммунных процессов [17]. Катионные рибосомально синтезируемые АМП бактериального происхождения объединяют в класс бактериоцинов [18]. Активность этих соединений наиболее выражена в отношении видов бактерий, родственных продуцентам, однако известно небольшое число бактериоцинов с широким спектром активности.

Механизмы антимикробного действия бактериоцинов в настоящее время изучены недостаточно детально, хотя известно, что селективность их действия обусловлена связыванием со специфическими структурами (паттернами) на поверхности клетки-мишени (маннозофосфотрансферный комплекс, липид II и др.) [19, 20]. Молекулярный механизм антибиотического действия АМП из эукариот в большинстве случаев связан с нарушением целостности цитоплазматической мембраны патогенов, а селективность действия катионных АМП в отношении бактериальных клеток объясняется значительными различиями биохимического состава и электрофизиологических свойств мембран микроорганизмов и клеток организма-хозяина (липидный состав внешнего слоя мембраны, спонтанная кривизна поверхности мембраны, поверхностный заряд, трансмембранный потенциал и др.) [21].

Стоит отметить, что за длительную историю непрерывной коэволюции иммунной системы многоклеточных видов и патогенных бактерий последние так и не смогли отобрать и закрепить эффективные механизмы резистентности в отношении катионных АМП, поскольку они должны быть сопряжены со значительными физико-химическими изменениями в структуре клеточной

мембраны и ее электрофизиологических свойствах. Тем не менее некоторые патогенные микроорганизмы способны вырабатывать временные меры защиты для снижения чувствительности к АМП, такие как снижение отрицательного заряда на поверхности клетки путем химической модификации липополисахаридов (ЛПС), липотейхоевых кислот и фосфолипидов, образование биопленок и капсул, биосинтез протеаз, секреция ДНК и АМП-связывающих белков, подавление экспрессии генов, кодирующих АМП, в клетках организма-хозяина, повышение уровня биосинтеза эффлюксных насосов [22]. В отличие от многих традиционных антибиотиков, при снятии давления отбора чувствительность к АМП быстро возвращается [23], что свидетельствует о значительной нагрузке на метаболизм клетки, находящейся в состоянии повышенной устойчивости к катионным пептидам.

Наряду с обширными данными о мембранотропных свойствах АМП появляется все больше сведений о наличии дополнительных специфических мишеней (различных цитоплазматических и мембранных белков, например, шаперонов и белков Mla-пути, а также нуклеиновых кислот) для катионных пептидов [24], что дополнительно снижает риск возникновения резистентности к этим соединениям. Например, β -шпилечный АМП танатин из клопа-щитника *Podisus maculiventris* связывает белки LptA и LptD, тем самым препятствуя переносу молекул ЛПС через периплазматическое пространство и нарушая процесс биосинтеза наружной мембраны грамотрицательных бактерий [25]. Показано, что многие пролин-богатые АМП животных, проникая в рибосомный туннель, способны блокировать процесс трансляции у бактерий [26]. Выступая факторами, повышающими проницаемость бактериальных мембран, АМП могут облегчать доставку внутрь клетки антибиотиков, применяемых в клинической практике [27, 28]. Синергизм и рессенсибилизация резистентных штаммов к клинически значимым антибиотикам в присутствии АМП достигается в том числе благодаря связыванию последних с факторами резистентности, например, с металло- β -лактамазой NDM-1 [29]. Важно отметить, что для многих АМП доказано отсутствие перекрестной резистентности со стороны колистин-устойчивых штаммов бактерий, включая штаммы, которые несут плазмиду с геном *mcr-1* [30].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АМП, ПРОХОДЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

На сегодняшний день охарактеризовано несколько тысяч природных АМП, обладающих как широким спектром активности, так и специфическим

действием на конкретные штаммы бактерий [31, 32]. Существующие подходы к анализу природного биоразнообразия АМП и высокопроизводительному скринингу их аналогов позволяют находить и отбирать потенциальные прототипы препаратов с требуемым профилем антимикробной активности. Тем не менее, несмотря на имеющиеся преимущества этих соединений и, зачастую, наличие эффективности в условиях *in vivo*, их выведение на рынок в качестве потенциальных антибиотиков сопряжено с рядом общих для всех АМП проблем: сравнительно высокой цитотоксичностью и острой токсичностью, низкой стабильностью и сравнительно коротким периодом полувыведения из-за протеолитической деградации и связывания с белками плазмы крови [33–36]. В большинстве случаев вышеприведенные ограничения могут быть преодолены путем рационального дизайна и модификации структуры природных соединений, в том числе создания пептидомиметиков, однако это требует дополнительных затрат на этапе разработки, получения и доклинических испытаний. Значительный прогресс в анализе взаимосвязи структуры и активности АМП, достигнутый за последние годы, хорошо освещен в ряде обзорных статей [37–40]. Не менее важный фактор – сравнительно высокая стоимость получения пептидных препаратов. За исключением цистеин-богатых АМП длиной >40 а.о. (например, дефенсинов), АМП в большинстве случаев не обладают слишком сложной пространственной структурой, поэтому могут быть синтезированы химическим путем для проведения стартовых структурно-функциональных исследований. Стоимость производства АМП оценивается в ~100–1000 долларов США за 1 мг пептида, полученного с помощью твердофазного синтеза, что намного дороже, чем производство классических антибиотиков [41, 42]. Подобные затраты снижают интерес фармацевтических компаний к проведению доклинических и клинических испытаний АМП.

В настоящее время более 60 препаратов на основе АМП проходят доклинические (~40 соединений) и клинические (~20 соединений) испытания. Стоит отметить, что среди них 16 соединений проходят различные стадии клинических испытаний как антибиотические препараты с прямым действием на клетки-мишени. Подробное описание этих АМП, а также актуальная информация о клинических исследованиях на основе баз данных Dramp Database и Clinical Trials Database, годовых отчетов, пресс-релизов, информационных сайтов компаний-разработчиков и ранее опубликованных статей [43–52] представлены в табл. 1 (структуры некоторых АМП приведены на рис. 1).

Большинство препаратов на основе АМП – природные соединения (например, кателицидин человека LL-37 или растительный дефенсин

Таблица 1. Антимикробные агенты на основе антимикробных пептидов

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
NVB-302	Приведена на рис. 1а	Полусинтетический лантибиотик II типа, полученный из дезоксиактагардина В, продуцируемого актинобактериями <i>Actinoplanes lin-guriae</i> NCIMB41362 [53]	Ингибирование синтеза клеточной стенки за счет связывания с липидом II. Показана селективность в отношении <i>Clostridium difficile</i> [54]	Пероральная форма введения. Кишечные инфекции, вызванные <i>Clostridium difficile</i>	I*	Novacta (Welwyn Garden City, UK)	ISRCTN40071144
PAC113 (P113)	AKRHHGYKRRKFH	α-Спиральный пептид на основе фрагмента гиста-тина-5 (4–16 а.о.) из слюны человека	Связывание с поверхностным белком клеточной стенки <i>C. albicans</i> Ssa1/2p, транслокация в цитоплазму и последующее взаимодействие с калиевым транспортером Trk1p, приводящее к оттоку малых молекул и ионов [55–57]	Местное применение. Активность в отношении ряда грибов, таких как <i>Candida albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> и <i>Cryptococcus neoformans</i> [56]. Оральный кандидоз	II*	Pacgen (Vancouver, BC, Canada)	NCT00659971
OP-145	IGKEFKRIVERIKRFLRELVRPLR	α-Спиральный пептид на основе LL-37 (13–36 а.о.) с несколькими аминокислотными заменами (подчеркнуты)	Разрушение мембраны. Связывание с ЛПС и липотейхоэвыми кислотами, приводящее к снижению воспалительных эффектов [58]	Местное применение. Активность в отношении <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , а также грибов <i>Candida albicans</i> и <i>Aspergillus niger</i> [58]. Инфекции среднего уха	II*	OctoPlus (Leiden, The Netherlands)	ISRCTN12149720

Таблица 1. Продолжение

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
PL-5 (Pecleganan)	KWKSFLKTFKSA- AKTVLHTALKAISS	α -Спиральный пептид на основе синтетического пептида V681 [59]	Разрушение мембраны, однако возможно наличие внутриклеточных мишеней [60]	Местное применение. Активность в отношении <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> и <i>Acinetobacter baumannii</i> , включая мультрезистентные штаммы, а также <i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> [61, 62]. Раневые инфекции кожи	II	Changchun Pharmaceutical & Biotechnology Co Ltd. (Changchun/China)	Неизвестно
DPK-060 (GKN17-www)	GKHNKGKKNKG- KHNGWKWWW	Синтетический пептид, содержащий три остатка триптофана на C-концевой 17-аминокислотной эндогенной последовательности белка кининогена человека [63]	Разрушение мембраны	Местное применение. Активность в отношении штаммов <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> [64, 65]. Инфекции при атопическом дерматите и остром наружном отите	II*	Pergamum AB (Solna, Sweden)	NCT01522391 NCT01447017
Novexatin (NP213)	(Цикло)- RRRRRRR-(цикло)	Циклический пептид, состоящий из 7 а.о. L-аргинина	Разрушение мембраны	Местное применение. Активность в отношении штаммов <i>Trichophyton rubrum</i> [66]. Грибковые инфекции ногтей (онихомикоз) [64]	II*	NovaBiotics (Aberdeen, UK)	NCT02933879 NCT02343627

Таблица 1. Продолжение

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
LL-37 (Roroscampide)	LLGDFFRKSKEK-IGKEFKRIVQRIK-DFLRNLVPRTES	α -Спиральный пептид	Разрушение мембраны. Способность связываться с ЛПС и липотейхоевыми кислотами, приводящая к снижению воспалительных эффектов [58]	Местное применение. Широкий спектр анти-микробного действия, включая различные штаммы <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>B. subtilis</i> и <i>S. aureus</i> , в том числе метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) [67]. Ранозаживляющая активность [68]. Хронические язвы нижних конечностей	IIb	Promore Pharma (Stockholm, Sweden)	2018-000536-10
NXP124	Приведена на рис. 1б	Растительный дефенсин с $\alpha\beta$ -структурным типом укладки, стабилизированной дисульфидными связями	Гиперполяризация митохондриальной мембраны	Местное применение. Активность в отношении штаммов <i>Candida</i> spp., <i>Styptosoccus</i> spp., дерматофитов и некоторых других грибов [48]. Грибковые инфекции ногтей (онихомикоз)	II*	Hexima (Sydney, Australia)	ACTRN126180001 31257
C16G2	TFFRLFNRSFTQ-ALGKGGGKNLRI-IRKGINIKKY	α -Спиральный синтетический пептид, представляющий собой конъюгат фрагмента белка CSPC16 для специфического связывания с поверхностью <i>S. mutans</i> и фрагмента новоспирина – АМП с широким спектром активности [69]	Специфическое связывание с поверхностью мембраны патогена с последующим ее разрушением	Местное применение. Узкий спектр действия в отношении штаммов <i>Streptococcus mutans</i> . Профилактика кариеса, вызванного данным патогеном	II*	Armata Pharmaceuticals (California, USA)	NCT03196219 NCT02044081

Таблица 1. Продолжение

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
Lytxar (LTX-109)	Приведена на рис. 1 <i>в</i>	Синтетический катионный трипептид, состоящий из 2 а.о. аргинина, 2,5,7-три(<i>трет</i> -бутил)триптофана и этилфенильной группы [70]	Разрушение мембраны	Местное применение. Активность в отношении штаммов <i>S. aureus</i> , включая резистентные штаммы [71]. Активность в отношении дрожжей <i>S. cerevisiae</i> [72, 73]. Кожные инфекции (атопический дерматит). Импетиго/назальные инфекции, вызванные метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA). Лечение переносчиков <i>S. aureus</i>	II* I/IIa* I/IIa*	Lytx Biopharma AS/Pharma Holdings AS (Oslo, Norway)	NCT01223222 NCT01158235 NCT01803035 NCT01158235
Brilacidin (PMX-30063)	Приведена на рис. 1 <i>г</i>	Синтетический ариламидный фолдамер, имитирующий свойства дефенсинов	Деполаризация мембраны [74]	Местное применение. Широкий спектр действия, в том числе в отношении штаммов <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Serratia marcescens</i> [75]. Острые бактериальные инфекции кожи и кожных структур, оральный мукозит	II*	PolyMedix/Cellscutix (Pennsylvania, USA)	NCT02324335 NCT01211470

Таблица 1. Продолжение

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
Omiganan (MBI-226, MX-594AN)	ILRW ⁺ WWPWRRRK	Производное индолицина из нейтрофилов быка [76]	Деполаризация мембраны, ингибирование синтеза ДНК, РНК и белков [77]	Местное применение. Широкий спектр действия, в том числе в отношении штаммов <i>Corynebacterium</i> spp., <i>E. faecium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus</i> spp. [78]. Антисептик, лечение катетер-ассоциированных инфекций и розацеа	III*	Cadence Pharmaceuticals (California, USA)	NCT00231153 NCT03091426 NCT02849262 NCT02576847
Mupiravadin (POL7080)	Приведена на рис. 1d	Циклический аналог пептида 1	Связывание с белком внешней мембраны грамотрицательных бактерий LptD [79–81]	Внутривенное введение и ингаляции. Активность в отношении грамотрицательных бактерий, в том числе клинических изолятов <i>P. aeruginosa</i> , а также в отношении штаммов со множественной лекарственной устойчивостью [50, 82–84]. Внутрибольничная пневмония, вызываемая <i>P. aeruginosa</i> и <i>K. pneumoniae</i>	III*	Polyphor Ltd. (Allschwil, Switzerland)	NCT03409679
Iseganap (IB-367)	RGGLCYCRGRF-CVCVGR	β -Шпильчатый пептид, стабилизированный двумя дисульфидными связями. Аналог протегрина-1	Разрушение мембраны	Ингаляции, местное применение. Широкий спектр действия, в том числе в отношении штаммов <i>Streptococcus</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>Candida</i> spp. [85]. Пневмония/мукозит	III*	Intrabiotics Pharmaceuticals, Inc. (Mountainview, CA, USA)	NCT00022373 NCT00118781

Таблица 1. Окончание

Наименование	Структура	Описание	Механизм действия	Применение	Фаза	Компания	Номер клинических исследований
Рexiganan (MSI-78)	GIGKFLKKAKKF-GKAFVKILKK	α -Спиральный пептид на основе магейнина-2, обнаруженного в коже африканской лягушки <i>Xenopus laevis</i>	Разрушение мембраны	Местное применение. Широкий спектр действия, в том числе в отношении штаммов <i>Staphylococcus</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Corynebacterium jeikeium</i> и др. [86]. Трофические язвы при диабете	III*	Pharmaceutical Inc., впоследствии переименованная в Genaga (Plymouth Meeting, PA, USA)	NCT01590758 NCT01594762
D2A21 (Demegol)	FAKKFAKKFKK-FAKKFAKFAFAF	α -Спиральный синтетический пептид	Разрушение мембраны	Местное применение. Активность в отношении ряда штаммов грибов <i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i> , <i>Mucor</i> spp. и <i>T. mentagrophytes</i> , а также бактериальных штаммов <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i> [87–89]. Ожоговые раны	III	Demegen (Philadelphia, USA)	Неизвестно

* Указанная фаза клинических исследований завершена.

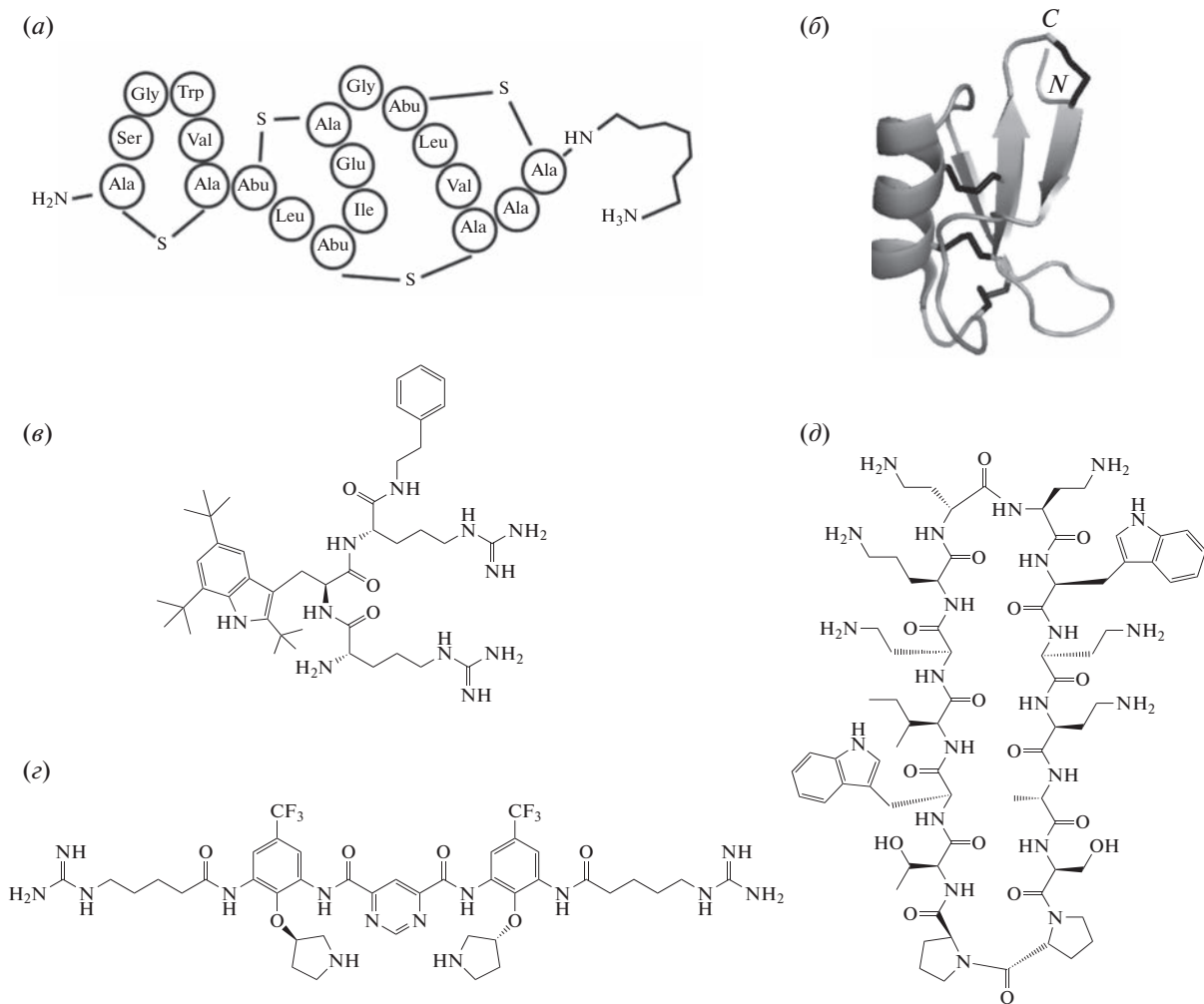


Рис. 1. Структуры антимикробных пептидов, проходящих различные стадии клинических испытаний: (а) — лантибиотик NVB-302 [79]; (б) — дефенсин NaD1 из цветка табака *Nicotiana alata* (PDB: 1MR4), который выступает структурным гомологом препарата HXP124 с аналогичным $\alpha\beta$ -типом пространственной укладки, стабилизированным четырьмя дисульфидными связями (выделены черным цветом); (в) — пептидомиметик Lytxar (LTX-109) [70]; (г) — ариламидный фолдамер Brilacidin (PMX-30063) [50]; (д) — циклический аналог протегрина-1 Murepavadin (POL7080) [80].

HXP124) или их ближайшие структурные аналоги, в частности MSI-78 (аналог магейнина), IB-367 (аналог протегрина-1), MBI-226 (аналог индолицидина). Для препаратов на основе АМП человека — производных LL-37 и гистатина — также характерно наличие иммуномодулирующей активности, что рассматривается как преимущество при лечении хронических инфекций на фоне иммунодефицита. В остальных случаях препараты позиционируются как альтернатива традиционным антибиотикам. Для большинства препаратов предполагается наружное применение в виде гелей, растворов и аэрозолей для обработки инфицированных ран (в том числе ожоговых), хронических трофических язв, а также инфекций кожи и слизистых, а их механизм действия связан с нарушением целостности и деполяризацией мембраны патогена. Исключения составляют ланти-

биотик NVB302 и циклический пептид POL7080. NVB302 представляет собой полусинтетический лантибиотик II типа, ингибирующий синтез клеточной стенки *Clostridium difficile* и ряда грамположительных бактерий, полученный на основе дезоксиактагардина В, продуцируемого актинобактериями *Actinoplanes linguriae* [53]. NVB302 успешно прошел клинические испытания фазы I для лечения диареи, вызванной *C. difficile* [90]. POL7080 (Murepavadin) представляет собой циклический аналог протегрина-1, разработанный компанией Polyphor Ltd., для лечения нозокомиальной и связанной с искусственной вентиляцией легких пневмоний (НАВР/ВАВР), вызванных *P. aeruginosa*. POL7080 специфичен в отношении данного патогена и в доклинических исследованиях превзошел эффективность колистина в отношении изолятов *P. aeruginosa* с широкой лекар-

ственной устойчивостью [50, 82–84]. POL7080 – первый антибиотик, специфически связывающийся с интегральным белком LptD внешней бактериальной мембраны, участвующий в биоге-незе ЛПС синегнойной палочки [79–81].

Несмотря на возрастающую резистентность к классическим антибиотикам, стимулирующую поиск новых антибактериальных средств, существует необходимость в разработке препаратов для лечения инфекционных заболеваний, вызванных грибковыми патогенами. Наряду с антибактериальной активностью, некоторые АМП эффективны в отношении грибковых инфекций. Например, на основе АМП гистатина-5 был разработан препарат PAC113, который успешно прошел II фазу клинических испытаний в качестве средства для борьбы с грибковыми инфекциями у ВИЧ-инфицированных пациентов с кандидозом полости рта. Другими примерами противогрибковых препаратов на основе АМП служат циклический пептид NP213 (Novexatin) и растительный дефенсин HXP124 (HXP124-ONY-002, Pezadef-tide) для лечения онихомикоза (грибкового поражения ногтей).

Как упоминалось ранее, восприимчивость АМП к протеолитической деградации – одна из проблем, ограничивающая разработку терапевтических средств на их основе. Однако существуют различные стратегии повышения стабильности АМП, например, введение неприродных или D-аминокислот, циклизация, химические модификации, в том числе пегилирование [91, 92]. Разнообразие структур природных АМП позволяет создавать соединения, имитирующие их структуру и активность, но с повышенной стабильностью. Примерами пептидомиметиков, проходящих клинические испытания, выступают PMX-30063 (Brilacidin) – ариламидный фолдамер, имитирующий амфифильные свойства дефенсинов, и синтетический катионный трипептид LTX-109 (Lytixar).

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АМП В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Динамичное распространение новых штаммов резистентных бактерий – одна из глобальных проблем общественного здравоохранения. Несмотря на то что рынок пептидных препаратов изначально был ориентирован на лечение онкологических и метаболических заболеваний, в настоящее время вектор смещается в сторону борьбы с инфекционными заболеваниями [36, 93]. Для борьбы с множественной лекарственной устойчивостью АМП рассматриваются в качестве перспективной альтернативы традиционным антибиотикам как соединения с уникальным механизмом действия. Со времени открытия низина в конце 1930-х гг. было обнаружено и исследовано

множество АМП. На сегодняшний день охарактеризовано несколько тысяч природных АМП из животных, растений и грибов, а также бактериоцинов. Более того, каждый вид многоклеточных организмов содержит гены, потенциально кодирующие АМП [94]. Почвенные и морские микробные сообщества, а также микробиота человека населены конкурирующими бактериями, что способствует синтезу и непрерывной эволюции новых АМП и, в конечном счете, приводит к возникновению арсенала антимикробных агентов с большим терапевтическим потенциалом. Несомненно, выявленное биоразнообразие природных пептидов – исключительно богатый исходный материал для разработки множества принципиально новых антибиотиков.

Очевидно, что разработанные ~60 лет назад микробиологические стандарты тестирования антибиотической активности не позволяют должным образом оценить активность АМП [95]. Внедрение модифицированных протоколов оценки антибактериальной активности АМП *in vitro*, а также исследований на небольших выборках животных позволит с большей эффективностью предсказывать терапевтический потенциал (снижение обсемененности тканей/крови или лечебный эффект) на дальнейших этапах клинических испытаний и тем самым сократить затраты на стадии скрининга представительных библиотек соединений. В отличие от традиционных низкомолекулярных антибиотиков, эндогенные АМП человека и схожие с ними по свойствам соединения белково-пептидной природы реализуют свой антимикробный потенциал, взаимодействуя с иммунной системой, например, проявляя синергизм с другими молекулами. Для эффективного скрининга АМП необходимо учитывать присутствие таких молекул, а также соответствующее физиологическое состояние патогенных клеток-мишеней, которое отличается от условий богатой ростовой среды. Кроме того, при рассмотрении нового препарата на основе АМП в качестве альтернативы классическим антибиотикам, действующим исключительно на мишень патогена, нельзя пренебрегать особенностями фармакокинетики катионных пептидов и бактериоцинов, для которых характерны связывание с белками плазмы крови и деградация под действием протеолитических ферментов.

Клинические испытания различных АМП были инициированы более 20 лет назад. Первые из них – пептиды на основе АМП животного происхождения – MSI-78 (магейнин лягушки), IB-367 (протегрин свиньи) и MBI-226 (индолицидин быка) – не показали ожидаемой эффективности в клинических испытаниях III фазы. Испытания не были успешными в основном из-за неправильного дизайна исследований, неоптимальной формы применения, в отдельных случаях из-за повы-

шенной смертности по сравнению с плацебо (например, в случае IB-367), невозможности достичь целевых показателей клинической эффективности и отсутствия улучшенных показателей активности по сравнению с классическими антибиотиками. В связи с этим критически важная задача на уровне принятия решений регулируемыми органами — повсеместное введение новых стандартов проведения клинических испытаний для АМП и других антимикробных агентов, учитывающих, в первую очередь, способность эффективно подавлять рост мультирезистентных патогенов, а также низкую вероятность и динамику развития устойчивости. Так, в 2012 г. Конгрессом США была утверждена программа “GAIN Act” (The Generating Antibiotics Incentives Now), нацеленная на решение проблемы антибиотикорезистентности путем создания антибиотиков нового поколения. В рамках программы и ряда дополнительных инициатив были запланированы следующие этапы: 1) разработка и внедрение протоколов упрощенной регистрации новых антимикробных препаратов с учетом нарастающей проблемы возникновения антибиотикорезистентности; 2) утверждение стратегии создания новых антибактериальных средств “Antibacterial Drug Development Task Force” и преобразования клинических испытаний “Clinical Trials Transformation Initiative”; 3) продление срока исключительного права (5–7 лет) и закрепление преимущества на рынке для препаратов, отнесенных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration или FDA) к группе продуктов, соответствующих требованиям к противомикробным лекарственным средствам (Qualified Infectious Disease Products или QIDP); 4) ускоренная и упрощенная регистрация препаратов для лечения редких инфекционных заболеваний и для лечения ограниченного контингента пациентов (программа “Limited-Population Antibacterial Drug (LPAD) Pathway”). Во многом благодаря вышеописанным регуляторным инициативам все больше новых АМП на этапе доклинических испытаний позиционируются как препараты системного действия для борьбы с мультирезистентными ESKAPE-патогенами, т.е. как альтернатива классическим антибиотикам [96, 97]. Наличие отличного от классических антибиотиков механизма действия АМП также создает перспективу их совместного применения благодаря выраженному синергизму по отношению к бактериям при одновременном введении [98].

Фармацевтические компании зачастую сосредоточены на разработке лекарственных препаратов на основе АМП для местного применения как более безопасных и экономичных вариантов антимикробных агентов. Разработка оптимальных рецептур и способов введения препаратов-кандидатов на основе АМП остается одной из основ-

ных стратегических задач для их успешного практического использования. Кроме того, рядом компаний ведутся разработки по созданию на основе АМП покрытий для обработки изделий медицинского назначения (имплантатов, катетеров, хирургических инструментов). Наконец, повышению темпов внедрения препаратов на основе АМП в медицинскую практику может способствовать разработка современных биотехнологических подходов и универсальных платформ для масштабирования технологических процессов получения АМП с различной структурой [42]. Значительное снижение стоимости производства АМП будет стимулировать переход от фундаментальных исследований к доклиническим испытаниям со стороны научного сообщества, а также интерес фармацевтических компаний к проведению клинических испытаний наиболее перспективных соединений. По оценке ряда ведущих мировых ученых в области разработки антимикробных препаратов, для успешного прохождения III фазы клинических исследований с последующей регистрацией хотя бы одного препарата на основе АМП необходимо создать непрерывный процесс испытаний (“pipeline”) как минимум 34 различных соединений, начиная от этапа доклинических исследований, с суммарными инвестициями не менее 600 млн фунтов стерлингов [99]. Учитывая динамичное развитие данного направления, нет сомнений, что в течение ближайшего десятилетия первые противомикробные агенты на основе АМП будут активно использоваться в мировой медицинской практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В эпоху стремительного распространения резистентных штаммов бактерий наряду с поиском новых антибактериальных агентов возникает необходимость в разработке соединений для борьбы с грибковыми патогенами и микроорганизмами, формирующими биопленки. В настоящее время все чаще появляются сообщения о резистентности патогенов к полимиксидам, что ставит под сомнение перспективы эффективного применения этих антибиотиков в качестве “последней линии” противомикробной защиты. Это особенно актуально на фоне активного плазмидо-опосредованного распространения генов *mcr-1*, обуславливающих устойчивость к данным антибиотикам [100]. Результаты клинических исследований подтверждают терапевтический потенциал препаратов на основе АМП в качестве средств многоцелевого назначения для лечения бактериальных и грибковых инфекционных заболеваний и удаления биопленок. Несмотря на ряд проблем, ограничивающих выведение АМП на рынок в качестве лекарственных препаратов, в настоящее время активно разрабатываются раз-

личные стратегии преодоления этих проблем, включая снижение токсических эффектов, производственных затрат и улучшения фармакокинетических параметров. Кроме того, существует возможность регуляции биосинтеза эндогенных АМП человека, в частности при действии различных модуляторов, например, витамина D3 [101]. Ряд преимуществ АМП (низкая вероятность развития резистентности, быстрота действия, наличие внутриклеточных мишеней, широкий спектр антимикробного действия, различные виды биологической активности, синергизм действия с конвенциональными антибиотиками) открывает реальную возможность преодоления распространения резистентных патогенных штаммов микроорганизмов. Лекарственные препараты на основе АМП следует рассматривать в качестве резервных антибиотических средств при развитии у пациентов тяжелых состояний, вызванных госпитальными инфекциями, опосредованными штаммами грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 22-25-00496).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей и использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Т.В. Овчинникова и П.В. Пантелеев сформулировали концепцию обзора, В.Н. Сафронова, И.А. Болозов, П.В. Пантелеев и С.В. Баландин собрали и проанализировали литературные данные, а также подготовили начальную версию обзора. С.В. Баландин обеспечил финансирование работ. Т.В. Овчинникова проанализировала собранные литературные данные, осуществила редактирование и подготовила рукопись к публикации. Окончательный вариант обзора был утвержден всеми авторами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ventola C.L. // P T. 2015. V. 40. P. 277–283.
2. Ma Y., Wang C., Li Y., Li J., Wan Q., Chen J., Tay F.R., Niu L. // Adv. Sci. 2020. V. 7. P. 1901872. <https://doi.org/10.1002/advs.201901872>
3. Lewis K. // Nat. Rev. Drug Dis. 2013. V. 12. P. 371–387. <https://doi.org/10.1038/nrd3975>
4. Lloyd D.H. // Vet. Dermatol. 2012. V. 23. P. 299–e60. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01042.x>
5. Munguia J., Nizet V. // Trend. Pharmacol. Sci. 2017. V. 38. P. 473–488. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.02.003>
6. Johnson B.K., Abramovitch R.B. // Trend. Pharmacol. Sci. 2017. V. 38. P. 339–362. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.01.004>
7. Ventola C.L. // P T. 2015. V. 40. P. 344–352.
8. Yeung A.T.Y., Gellatly S.L., Hancock R.E.W. // Cell. Mol. Life Sci. 2011. V. 68. P. 2161–2176. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0710-x>
9. Peters B.M., Shirliff M.E., Jabra-Rizk M.A. // PLoS Pathog. 2010. V. 6. P. e1001067. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001067>
10. Zasloff M. // Nature. 2002. V. 415. P. 389–395. <https://doi.org/10.1038/415389a>
11. de la Fuente-Núñez C., Cardoso M.H., de Souza Cândido E., Franco O.L., Hancock R.E.W. // Biochim. Biophys. Acta. 2016. V. 1858. P. 1061–1069. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.12.015>
12. Batoni G., Maisetta G., Brancatisano F.L., Esin S., Campa M. // Curr. Med. Chem. 2011. V. 18. P. 256–279. <https://doi.org/10.2174/092986711794088399>
13. Lai Y., Gallo R.L. // Trend. Immunol. 2009. V. 30. P. 131–141. <https://doi.org/10.1016/j.it.2008.12.003>
14. Pütsep K., Carlsson G., Boman H.G., Andersson M. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1144–1149. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11201-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11201-3)
15. Wehkamp J., Salzman N.H., Porter E., Nuding S., Weichenthal M., Petras R.E., Shen B., Schaeffeler E., Schwab M., Linzmeier R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. P. 18129–18134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505256102>
16. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.-H., Homey B., Cao W., Wang Y.-H., Su B., Nestle F.O. // Nature. 2007. V. 449. P. 564–569. <https://doi.org/10.1038/nature06116>
17. Hancock R.E.W., Haney E.F., Gill E.E. // Nat. Rev. Immunol. 2016. V. 16. P. 321–334. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.29>
18. Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. // Nat. Rev. Microbiol. 2013. V. 11. P. 95–105. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2937>
19. Ríos Colombo N.S., Chalón M.C., Navarro S.A., Bello-mio A. // Curr. Genet. 2018. V. 64. P. 345–351. <https://doi.org/10.1007/s00294-017-0757-9>
20. Chikindas M.L., Weeks R., Drider D., Chistyakov V.A., Dicks L.M. // Curr. Opin. Biotechnol. 2018. V. 49. P. 23–28. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2017.07.011>
21. Teixeira V., Feio M.J., Bastos M. // Prog. Lipid Res. 2012. V. 51. P. 149–177. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.12.005>

22. Joo H.-S., Fu C.-I., Otto M. // *Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2016. V. 371. P. 20150292. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0292>
23. Habets M.G.J.L., Brockhurst M.A. // *Biol. Lett.* 2012. V. 8. P. 416–418. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2011.1203>
24. Le C.-F., Fang C.-M., Sekaran S.D. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. V. 61. P. e02340–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02340-16>
25. Vetterli S.U., Zerbe K., Müller M., Urfer M., Mondal M., Wang S.-Y., Moehle K., Zerbe O., Vitale A., Pessi G. // *Sci. Adv.* 2018. V. 4. P. eaau2634. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau2634>
26. Seefeldt A.C., Graf M., Pérébasquine N., Nguyen F., Arenz S., Mardirossian M., Scocchi M., Wilson D.N., Innis C.A. // *Nucleic Acids Res.* 2016. V. 44. P. 2429–2438. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1545>
27. Cassone M., Otvos L. // *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2010. V. 8. P. 703–716. <https://doi.org/10.1586/eri.10.38>
28. Zharkova M.S., Orlov D.S., Golubeva O.Yu., Chakchir O.B., Eliseev I.E., Grinchuk T.M., Shamova O.V. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019. V. 9. P. 128. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00128>
29. Ma B., Fang C., Lu L., Wang M., Xue X., Zhou Y., Li M., Hu Y., Luo X., Hou Z. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. P. 3517. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11503-3>
30. Dobias J., Poiriel L., Nordmann P. // *Clin. Microbiol. Infect.* 2017. V. 23. P. 676.e1–676.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.03.015>
31. Theuretzbacher U., Outtersen K., Engel A., Karlén A. // *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. V. 18. P. 275–285. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0288-0>
32. Andersson D.I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J.Z. // *Drug Resist. Updat.* 2016. V. 26. P. 43–57. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2016.04.002>
33. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016. V. 6. P. 194. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>
34. Atefyekta S., Blomstrand E., Rajasekharan A.K., Svensson S., Trobos M., Hong J., Webster T.J., Thomsen P., Andersson M. // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2021. V. 7. P. 1693–1702. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c00029>
35. Luong H.X., Thanh T.T., Tran T.H. // *Life Sci.* 2020. V. 260. P. 118407. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118407>
36. Fosgerau K., Hoffmann T. // *Drug Dis. Today.* 2015. V. 20. P. 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.003>
37. Greco I., Molchanova N., Holmedal E., Jenssen H., Hummel B.D., Watts J.L., Håkansson J., Hansen P.R., Svensson J. // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. P. 13206. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69995-9>
38. Ahmed T.A.E., Hammami R. // *J. Food Biochem.* 2019. V. 43. P. e12546. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12546>
39. Edwards I.A., Elliott A.G., Kavanagh A.M., Zuegg J., Blaskovich M.A.T., Cooper M.A. // *ACS Infect. Dis.* 2016. V. 2. P. 442–450. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00045>
40. Schmitt P., Rosa R.D., Destoumieux-Garzón D. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1858. P. 958–970. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.10.011>
41. Marr A., Gooderham W., Hancock R. // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. V. 6. P. 468–472. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.04.006>
42. Cao J., de la Fuente-Nunez C., Ou R.W., Torres M.D.T., Pande S.G., Sinskey A.J., Lu T.K. // *ACS Synth. Biol.* 2018. V. 7. P. 896–902. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00396>
43. Dijksteelt G.S., Ulrich M.M.W., Middelkoop E., Boekema B.K.H.L. // *Front. Microbiol.* 2021. V. 12. P. 616979. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.616979>
44. Divyashree M., Mani M.K., Reddy D., Kumavath R., Ghosh P., Azevedo V., Barh D. // *Protein Pept. Lett.* 2020. V. 27. P. 120–134. <https://doi.org/10.2174/0929866526666190925152957>
45. Browne K., Chakraborty S., Chen R., Willcox M.D., Black D.S., Walsh W.R., Kumar N. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 7047. <https://doi.org/10.3390/ijms21197047>
46. Magana M., Pushpanathan M., Santos A.L., Leanse L., Fernandez M., Ioannidis A., Giulianotti M.A., Apidianakis Y., Bradfute S., Ferguson A.L. // *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20. P. e216–e230. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30327-3)
47. Erdem Büyükkiraz M., Kesmen Z. // *J. Appl. Microbiol.* 2022. V. 132. P. 1573–1596. <https://doi.org/10.1111/jam.15314>
48. Mercer D.K., O'Neil D.A. // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 2177. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02177>
49. Mookherjee N., Anderson M.A., Haagsman H.P., Davidson D.J. // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2020. V. 19. P. 311–332. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0058-8>
50. Jiang Y., Chen Y., Song Z., Tan Z., Cheng J. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2021. V. 170. P. 261–280. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.016>
51. Lesiuk M., Paduszyńska M., Greber K.E. // *Antibiotics.* 2022. V. 11. P. 1062. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081062>
52. Moretta A., Scieuzo C., Petrone A.M., Salvia R., Maniello M.D., Franco A., Lucchetti D., Vassallo A., Vogel H., Sgambato A. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021. V. 11. P. 668632. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.668632>
53. Boakes S., Appleyard A.N., Cortés J., Dawson M.J. // *J. Antibiot. (Tokyo).* 2010. V. 63. P. 351–358. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.48>
54. Crowther G.S., Baines S.D., Todhunter S.L., Freeman J., Chilton C.H., Wilcox M.H. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2013. V. 68. P. 168–176. <https://doi.org/10.1093/jac/dks359>
55. Li X.S., Reddy M.S., Baev D., Edgerton M. // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 28553–28561. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300680200>

56. Jang W.S., Li X.S., Sun J.N., Edgerton M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. V. 52. P. 497–504. <https://doi.org/10.1128/AAC.01199-07>
57. Cheng K.-T., Wu C.-L., Yip B.-S., Chih Y.-H., Peng K.-L., Hsu S.-Y., Yu H.-Y., Cheng J.-W. // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. P. 2654. <https://doi.org/10.3390/ijms21072654>
58. Nell M.J., Tjabringa G.S., Wafelman A.R., Verrijck R., Hiemstra P.S., Drijfhout J.W., Grote J.J. // *Peptides.* 2006. V. 27. P. 649–660. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2005.09.016>
59. Chen Y., Mant C.T., Farmer S.W., Hancock R.E.W., Vasil M.L., Hodges R.S. // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 12316–12329. <https://doi.org/10.1074/jbc.M413406200>
60. Zhang L., Benz R., Hancock R.E. // *Biochemistry.* 1999. V. 38. P. 8102–8111. <https://doi.org/10.1021/bi9904104>
61. AB Naafs M. // *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* 2018. V. 7. P. 6038–6042. <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2018.07.001536>
62. Wei Y., Wu J., Chen Y., Fan K., Yu X., Li X., Zhao Y., Li Y., Lv G., Song G. // *Ann. Surg.* 2022. V. 277(1). P. 43–49. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005508>
63. Schmidtchen A., Pasupuleti M., Mörgelin M., Davoudi M., Alenfall J., Chalupka A., Malmsten M. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. P. 17584–17594. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.011650>
64. Boge L., Umerska A., Matougui N., Bysell H., Ringstad L., Davoudi M., Eriksson J., Edwards K., Andersson M. // *Int. J. Pharm.* 2017. V. 526. P. 400–412. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.082>
65. Nordström R., Nyström L., Andrén O.C.J., Malkoch M., Umerska A., Davoudi M., Schmidtchen A., Malmsten M. // *J. Colloid Interface Sci.* 2018. V. 513. P. 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.11.014>
66. Mercer D.K., Stewart C.S., Miller L., Robertson J., Duncan V.M.S., O'Neil D.A. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019. V. 63. P. e02117–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02117-18>
67. Turner J., Cho Y., Dinh N.-N., Waring A.J., Lehrer R.I. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. V. 42. P. 2206–2214.
68. Kos S., Vanvarenberg K., Dolinsek T., Cemazar M., Jelenc J., Préat V., Sersa G., Vandermeulen G. // *Bioelectrochemistry.* 2017. V. 114. P. 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2016.12.002>
69. Kowalski R.P., Romanowski E.G., Yates K.A., Mah F.S. // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2016. V. 32. P. 23–27. <https://doi.org/10.1089/jop.2015.0098>
70. Isaksson J., Brandsdal B.O., Engqvist M., Flaten G.E., Svendsen J.S.M., Stensen W. // *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 5786–5795. <https://doi.org/10.1021/jm200450h>
71. Saravolatz L.D., Pawlak J., Johnson L., Bonilla H., Saravolatz L.D., Fakih M.G., Fugelli A., Olsen W.M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. V. 56. P. 4478–4482. <https://doi.org/10.1128/AAC.00194-12>
72. Saravolatz L.D., Pawlak J., Martin H., Saravolatz S., Johnson L., Wold H., Husbyn M., Olsen W.M. // *Lett. Appl. Microbiol.* 2017. V. 65. P. 410–413. <https://doi.org/10.1111/lam.12792>
73. Bojsen R., Torbensen R., Larsen C.E., Folkesson A., Regenberg B. // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e69483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069483>
74. Tew G.N., Liu D., Chen B., Doerksen R.J., Kaplan J., Carroll P.J., Klein M.L., DeGrado W.F. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 5110–5114. <https://doi.org/10.1073/pnas.082046199>
75. Kaplan C.W., Sim J.H., Shah K.R., Kolesnikova-Kaplan A., Shi W., Eckert R. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. V. 55. P. 3446–3452. <https://doi.org/10.1128/AAC.00342-11>
76. Melo M., Dugourd D., Castanho M. // *Recent Patents Anti-Infect. Drug Discov.* 2006. V. 1. P. 201–207. <https://doi.org/10.2174/15748910677452638>
77. Lorenzi T., Trombettoni M.M.C., Ghiselli R., Paolinelli F., Gesuita R., Cirioni O., Provinciali M., Kamysz W., Kamysz E., Piangatelli C. // *Am. J. Transl. Res.* 2017. V. 9. P. 3374–3386.
78. Sader H.S., Fedler K.A., Rennie R.P., Stevens S., Jones R.N. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004. V. 48. P. 3112–3118. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.3112-3118.2004>
79. Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. // *J. Antibiot.* 2013. V. 66. P. 571–591. <https://doi.org/10.1038/ja.2013.86>
80. Martin-Loeches I., Dale G.E., Torres A. // *Exp. Rev. Anti-Infect. Ther.* 2018. V. 16. P. 259–268. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1441024>
81. Srinivas N., Jetter P., Ueberbacher B.J., Werneburg M., Zerbe K., Steinmann J., Van der Meijden B., Bernardini F., Lederer A., Dias R.L.A. // *Science.* 2010. V. 327. P. 1010–1013. <https://doi.org/10.1126/science.1182749>
82. Kong Q., Yang Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2021. V. 35. P. 127799. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.127799>
83. Sader H.S., Dale G.E., Rhomberg P.R., Flamm R.K. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018. V. 62. P. e00311–18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00311-18>
84. Sader H.S., Flamm R.K., Dale G.E., Rhomberg P.R., Castanheira M. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2018. V. 73. P. 2400–2404. <https://doi.org/10.1093/jac/dky227>
85. Giles F.J., Redman R., Yazji S., Bellm L. // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2002. V. 11. P. 1161–1170. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.8.1161>
86. Gottler L.M., Ramamoorthy A. // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1788. P. 1680–1686. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.10.009>
87. Chalekson C.P., Neumeister M.W., Jaynes J. // *J. Trauma.* 2003. V. 54. P. 770–774. <https://doi.org/10.1097/01.TA.0000047047.79701.6D>
88. Ballweber L.M., Jaynes J.E., Stamm W.E., Lampe M.F. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. V. 46. P. 34–41. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.1.34-41.2002>
89. Chalekson C.P., Neumeister M.W., Jaynes J. // *Plast. Reconstr. Surg.* 2002. V. 109. P. 1338–1343. <https://doi.org/10.1097/00006534-200204010-00020>

90. Sandiford S.K. // *Exp. Opin. Drug Dis.* 2019. V. 14. P. 71–79.
<https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1549032>
91. de la Fuente-Núñez C., Reffuveille F., Mansour S.C., Reckseidler-Zenteno S.L., Hernández D., Brackman G., Coenye T., Hancock R.E.W. // *Chem. Biol.* 2015. V. 22. P. 196–205.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2015.01.002>
92. Han Y., Zhang M., Lai R., Zhang Z. // *Peptides*. 2021. V. 146. P. 170666.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170666>
93. Henninot A., Collins J.C., Nuss J.M. // *J. Med. Chem.* 2018. V. 61. P. 1382–1414.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00318>
94. Lazzaro B.P., Zasloff M., Rolff J. // *Science*. 2020. V. 368. P. eaau5480.
<https://doi.org/10.1126/science.aau5480>
95. Mercer D.K., Torres M.D.T., Duay S.S., Lovie E., Simpson L., von Köckritz-Blickwede M., de la Fuente-Núñez C., O'Neil D.A., Angeles-Boza A.M. // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. V. 10. P. 326.
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00326>
96. Murugaiyan J., Kumar P.A., Rao G.S., Iskandar K., Hawser S., Hays J.P., Mohsen Y., Adukkadukkam S., Awuah W.A., Jose R.A.M. // *Antibiotics*. 2022. V. 11. P. 200.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>
97. Gan B.H., Gaynord J., Rowe S.M., Deingruber T., Spring D.R. // *Chem. Soc. Rev.* 2021. V. 50. P. 7820–7880.
<https://doi.org/10.1039/D0CS00729C>
98. Duong L., Gross S.P., Siryaporn A. // *Front. Med. Technol.* 2021. V. 3. P. 640981.
<https://doi.org/10.3389/fmedt.2021.640981>
99. Czaplewski L., Bax R., Clokie M., Dawson M., Fairhead H., Fischetti V.A., Foster S., Gilmore B.F., Hancock R.E.W., Harper D. // *Lancet Infect. Dis.* 2016. V. 16. P. 239–251.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00466-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00466-1)
100. Nang S.C., Li J., Velkov T. // *Crit. Rev. Microbiol.* 2019. V. 45. P. 131–161.
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1492902>
101. Han J.E., Alvarez J.A., Jones J.L., Tangpricha V., Brown M.A., Hao L., Brown L.A.S., Martin G.S., Ziegler T.R. // *Nutrition*. 2017. V. 38. P. 102–108.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.02.002>

Therapeutic Potential and Application Prospects of Antimicrobial Peptides in the Era of Global Spread of Antibiotic Resistance

V. N. Safronova*, I. A. Bolosov*, P. V. Panteleev*, S. V. Balandin*, #, and T. V. Ovchinnikova*

E-mail: arenicin@mail.ru

*Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

In the era of the growing global threat of antibiotic resistance, antimicrobial peptides (AMPs) are considered as new generation drugs for treatment of various infectious diseases. In this review, AMPs are seen as an alternative to traditional antibiotics, many of which have already lost or are gradually reducing their effectiveness against a number of critically important pathogenic microorganisms. Recent outbreaks of secondary infections during the COVID-19 pandemic have increased the interest in AMPs due to an acute shortage of effective agents against bacterial and fungal infections. The review summarized current data on clinical studies of AMPs, assembled a list of developed drugs based on AMPs at various stages of clinical trials, highlighted the urgency of study of new AMPs, and systematized the most relevant clinical data and application of AMPs.

Keywords: antimicrobial peptides (AMPs), infectious diseases, antibiotic resistance, multidrug resistance, peptide therapeutics, clinical trials