

УДК 615.324

**Л.В. Волкова, Т.А. Гришина**Пермский национальный исследовательский  
политехнический университет, Пермь, Россия**А.Г. Волков**Пермский государственный медицинский университет  
им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия**НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАТИОННЫЕ ПЕПТИДЫ  
ЛЕЙКОЦИТОВ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ  
РАЗЛИЧНЫМИ АНТИГЕНАМИ**

*Список антибактериальных пептидов, выделенных из человеческого организма, в последние годы постоянно пополняется. В конце прошлого столетия в отечественной литературе появились сообщения о наличии у человеческого лейкоцитарного интерферона антибактериальных свойств в отношении патогенных микроорганизмов. Исследователями было показано, что в препаратах человеческого лейкоцитарного интерферона обнаруживалась в достаточно высоких титрах антистафилококковая активность, не связанная с ИФН непосредственно, поскольку она не нейтрализовалась антиинтерфероновым иммуноглобулином и не возрастала, а напротив, полностью утрачивалась в процессе очистки ИФН и повышения его удельной противовирусной активности. Результаты проведенных экспериментов продемонстрировали также, что ИФН оказывал бактерицидное и бактериостатическое действие на стафилококки, изменял их биологические свойства. Полученные данные позволили предположить, что в составе препаратов ИФН, полученных путем обработки лейкоцитов вирусными индукторами, имеется фактор, взаимодействующий с компонентами клеточных стенок грамположительных бактерий.*

*Согласно современным представлениям о качестве лекарств наиболее предпочтительными средствами лечения являются препараты, включающие в себя естественные защитные компоненты организма. В этой связи разработка способов получения таких веществ и использование их в качестве субстанций ле-*

карственных средств является обоснованным подходом к созданию новых лечебных препаратов.

**Ключевые слова:** антибактериальная активность, антибиотикорезистентность, низкомолекулярные катионные пептиды, лейкоциты, антигены, интерфероногенез, человеческий лейкоцитарный интерферон.

**L.V. Volkova, T.A. Grishina**

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

**A.G. Volkov**

Perm State Medical University name acad. E.A. Vagner,  
Perm, Russian Federation

## **LOW MOLECULAR WEIGHT LEUKOCYTE PEPTIDES INDUCED BY DIFFERENT ANTIGENS**

*List of antibacterial peptides isolated from the human body, in recent years, constantly updated. At the end of the last century in Russian literature there have been reports about the presence of human leukocyte interferon antibacterial properties against pathogens. Researchers have shown that in preparations human leukocyte interferon detected in sufficiently high titers antistaphylococcal activity unrelated to interferon itself, since it is not neutralized antiinterferonovym immunoglobulin not increased, but on the contrary, is completely lost during the cleaning process and enhancing the IFN specific antiviral activity. The experimental results also showed that IFN has a bactericidal and bacteriostatic effect on staphylococci, changed their biological properties. These data suggest that in preparations of IFN, obtained by treating leukocytes viral inducers, there factor that interacts with components of the cell walls of Gram-positive bacteria.*

*According to modern representations about the quality of drugs, the most preferred means of treatment are drugs, including the components of the body's natural defenses. In this connection, development of methods for preparing such compounds and their use as drug substances is reasonable approach to the development of new therapeutic drugs.*

**Keywords:** antibacterial activity, antimicrobial resistance, low molecular weight cationic peptides, leukocytes, antigens, interferonogenesis, human leukocyte interferon.

В течение многих лет поиск новых лекарственных средств, направленных на борьбу с бактериальными инфекциями, был сосредоточен главным образом на получении новых природных и синтетических антибиотиков – соединений сложного химического строения. В настоящее время существует немало инфекционно-воспалительных заболеваний бактериальной природы, которые вызывают слабопатогенные микроорганизмы с атипичными биологическими свойствами, обладающие множественной антибиотикоустойчивостью [1].

Лекарство рассматривается как один из важнейших регуляторов качества жизни. Поэтому высокая эффективность и безопасность являются необходимыми критериями качества препарата. С этой точки зрения традиционные подходы к созданию лекарственных средств путем, например, химического синтеза почти исчерпаны. Однако согласно современным представлениям о качестве лекарств, их адаптированности к человеческому организму наиболее предпочтительными средствами лечения являются естественные компоненты организма с известной биологической активностью [11, 14]. Поэтому разработка способов получения и использование таких веществ в качестве субстанций будущих лекарственных средств является весьма привлекательным и обоснованным подходом к созданию новых препаратов [2].

Интенсивное развитие биотехнологии, которая является молодой, но быстро развивающейся ветвью фармации во всем мире, позволило претворить эти идеи в жизнь и вывести на фармацевтический рынок ряд принципиально новых лекарственных средств. В развитых странах это наиболее капиталоемкая отрасль фармацевтических исследований. В Японии, занимающей второе место после США по развитию биотехнологии, на долю лекарственных средств, получаемых методами генной инженерии и биотехнологии, приходится около 50 % всех разработок, зарегистрированных в этой стране.

В перечень новых лекарственных препаратов входят белковые продукты, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой активностью, влиянием на сердечно-сосудистую и эндокринную системы (эритропоэтин, интерферон-альфа-2а, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, активатор тканевого плазминогена, моноклональные антитела, вакцины против вирусных гепатитов, фактор некроза опухолей и т.д.). В 1995 г. на стадии клинического изучения находилось более 100 препаратов, полученных таким способом [6]. Возможности биотехнологии в сфере создания препара-

тов нового поколения чрезвычайно высоки, лекарственные средства пользуются большим спросом и востребованы обществом, и этот путь является стратегическим в развитии фармацевтической науки [1].

В последние пять лет в зарубежной литературе все чаще встречаются сообщения о выделенных из живых организмов пептидах, обладающих антибактериальной активностью [7, 11, 13]. Катионные белки нейтрофилов и макрофагов, локализованные в лизосомах клеток, являются эффекторами кислороднезависимого киллинга бактерий и относятся к факторам неспецифической антибактериальной резистентности макроорганизма [16]. Установлено, что летальное действие катионных белков на бактерии связано с индуцированным нарушением структуры и функции клеточной стенки микроорганизмов и нарушением их метаболизма. Так, в опытах с *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* показано, что катионные белки способствуют проникновению в клетку веществ (актиномицин D, рифампицин), которые в интактные клетки не проникают. Эффективность действия катионных белков при прочих равных условиях определяется особенностями строения наружной мембраны бактерий и прежде всего их липополисахаридного комплекса. Кроме того, в экспериментах с липофильными анионами было установлено, что катионные белки вызывают деполаризацию мембраны. Это влечет за собой ряд физиологических изменений, приводящих к гибели клеток. В литературе имеются данные о том, что бактерии после их контакта с катионными белками теряют жизнеспособность значительно раньше, чем способность к поглощению кислорода, осуществлению макромолекулярных синтезов [2].

Список антибактериальных пептидов, выделенных из человеческого организма, постоянно пополняется. О.В. Бухариным описан тромбоцитарный катионный белок – бета-лизин, проявляющий антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий и обладающий иммунорегулирующей активностью. В 2002 г. было установлено, что кератиноциты кандилом способны продуцировать антимикробный пептид LL-37, являющийся и многофункциональным иммуномодулятором. Хочется отметить, что ряд пептидов и белков, обладающих антибактериальным действием, проявляют свою активность не только внутриклеточно, находясь в лизосомальных гранулах нейтрофилов, но и в жидких средах макроорганизмов. К таким веществам относят лизоцим, лактоферин и лактопероксидазу. К этой группе принадлежат также продуцируемые клетками барьерных эпителиев

желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов и секретируемые на поверхность слизистых антимикробные пептиды, например, протеин-18, выделенный из семенной жидкости человека в 2002 г. [7, 17, 19].

Между тем современные антибиотические препараты, применяемые для лечения различных заболеваний бактериальной природы, обладают широким спектром побочных эффектов – от возможности индукции анафилактического шока, диареи, кожных аллергических высыпаний до развития дисбактериоза слизистых [9].

Все аминогликозиды обладают выраженной нефро- и ототоксичностью. Хлорамфеникол в некоторых случаях вызывает тяжелое осложнение – развитие необратимой апластической анемии, а при его длительном применении нередко возникают невриты зрительных и периферических нервов. Антибиотики тетрациклинового ряда способны (иногда необратимо) поражать центральную нервную систему и печень [2, 8]. Кроме того, выявленная на первых этапах применения большинства современных антибактериальных препаратов высокая эффективность в дальнейшем существенно снижается из-за появления антибиотикорезистентных форм возбудителей [10]. Поэтому одним из наиболее важных аспектов совершенствования терапии инфекционно-воспалительных заболеваний человека является создание новых эффективных противомикробных препаратов.

В начале XX в. стал очевиден тот факт, что организм млекопитающих способен к продукции антимикробных соединений. Было показано, что нейтрофильные гранулоциты являются важнейшими эффекторными клетками системы врожденного иммунитета и обеспечивают передовую линию защиты организма от инфекционных агентов. Роль нейтрофильных гранулоцитов в осуществлении противоопухолевой защиты организма в настоящее время остается малоизученной, а накопленные данные с трудом поддаются обобщению. Известно, что в лизосомоподобных гранулах нейтрофилов содержится целый арсенал молекул, способных лизировать как микробные, так и эукариотические клетки. В состав активных компонентов лизосомоподобных гранул нейтрофилов входят миелопероксидазная система, а также катионные пептиды с молекулярной массой 2–6 кДа, обладающие выраженной антимикробной активностью. Затем было показано, что некоторые антимикробные пептиды нейтрофилов обладают спектром биологических свойств, отличных от антибиотических, что дало основание рас-

смаывать эти пептиды как возможные регуляторные молекулы, обеспечивающие взаимодействие систем врожденного и приобретенного иммунитета [3, 12].

У млекопитающих известны две большие группы антимикробных пептидов: дефенсины и кателицидины. Дефенсины – семейство гомологичных пептидов с молекулярной массой 3,5–4,0 кДа, молекулы которых стабилизированы тремя дисульфидными мостиками. Кателицидины включают в себя пептиды с разнообразными структурами, общим для которых является лишь то, что все они происходят из молекул-предшественниц, состоящих из двух частей: одна гомологична белку кателину (ингибитору катепсина L), а другая представляет собой собственно антимикробный пептид, который приобретает антимикробную активность после протеолитического отщепления кателиновой части молекулы-предшественницы. Для ряда антимикробных пептидов, в частности дефенсинов человека, показана способность лизировать различные опухолевые (а также в некоторых случаях и нормальные) клетки организма. Однако до настоящего времени в этом направлении проведено мало исследований.

Первоначально дефенсины выделили из лизосомного аппарата нейтрофильных гранулицитов кролика, морской свинки, крысы, человека. В дальнейших исследованиях дефенсины были обнаружены и в макрофагах, и в специализированных клетках эпителия ротовой полости, трахеи и тонкой кишки млекопитающих. К их числу можно отнести такие пептидные соединения с антимикробным действием, как протегрины, лизоцим, бактерицидный увеличивающий проницаемость белок, действующий преимущественно на грамотрицательные микроорганизмы, а также бактенецины, цекропины, майгенины [9, 11].

Структура и аминокислотная последовательность антимикробных пептидов сильно различаются, однако антимикробные пептиды обладают рядом общих свойств. Все они синтезируются в виде больших предшественников с сигнальными последовательностями, которые затем модифицируются либо в результате отщепления части последовательности, либо в результате гликозилирования или галогенирования. Все антимикробные пептиды являются амфипатическими молекулами, с гидрофобными участками, которые реагируют с липидами, и гидрофильные участки, взаимодействующие с водой или отрицательно заряженными ионами. Молекулы антимикробных пептидов,

как правило, положительно заряжены, что помогает им взаимодействовать с отрицательно заряженными мембранами бактерий.

Кроме того, ряд пептидов и белков, обладающих антибактериальным действием, проявляют свою активность не только внутриклеточно, освобождаются из лизосомальных гранул нейтрофилов, но и в жидких средах макроорганизма. К ним относятся лизоцим, лактоферрин и лактопероксидаза человека, являющиеся по своей сути катионными белками, проявляющими антимикробную активность посредством разнообразных механизмов, включая и повреждение клеточной стенки бактерий. Они продуцируются клетками барьерных эпителиев желудочно-кишечного, респираторного и мочеполового трактов и секретируются на поверхность слизистых млекопитающих [15, 19]. Показано, что такие пептиды, как цекропины, реализуют свои антибактериальные свойства и во внутренней неклеточной среде организма насекомых (гемолимфе) [11].

Анализ литературы свидетельствует о том, что низкомолекулярные катионные пептиды лишены недостатков классических антибактериальных препаратов: для них пока не описаны анафилактические реакции, поскольку они неантигенны [12], к ним практически не вырабатывается резистентность со стороны микробов [2]. Многие катионные пептиды обладают эндотоксин-нейтрализующей и иммунорегулирующей активностью [12], будучи факторами проницаемости, они усиливают действие традиционно используемых антибиотиков [15]. Все это является предпосылкой для создания новых антимикробных препаратов на основе катионных пептидов, продуцируемых в организме животных и человека.

Наряду с фундаментальными исследованиями структурно-функциональных свойств антимикробных препаратов (АМП) важное прикладное значение имеют работы по созданию эффективных лекарственных средств на их основе. Природные пептиды могут стать прототипами новых антибиотиков широкого спектра действия, способных решить проблему резистентности к существующим антимикробным средствам. Подавляющее большинство АМП относятся к мембранотропным антибиотикам, поэтому развитие резистентности патогенов к ним менее вероятно из-за низкоизбирательного механизма их действия и возможно только при существенных изменениях структуры и свойств клеточной мембраны. Кроме того, многие АМП усиливают действие традиционных антибиотиков. Известно, что длительная анти-

биотикотерапия в ряде случаев вызывает состояние иммунодефицита и эндотоксемию, однако многие АМП наряду с антибиотической обладают иммуномодулирующей и эндотоксин-нейтрализующей активностью. Все это создает предпосылки для создания новых эффективных антибиотических лекарственных средств на основе природных пептидных антибиотиков, лишенных перечисленных выше недостатков. Учитывая наличие выраженной антибиотической и иммуномодулирующей активности у природных АМП, многие зарубежные фармацевтические компании уже приступили к созданию нового класса антибиотиков на их основе, а первые из них уже проходят клинические испытания. Структурно-функциональные исследования природных пептидных антибиотиков могут внести существенный вклад в развитие этого перспективного направления медико-биологической науки, а разработка способов их получения с целью создания на их основе лекарственных средств нового поколения является одной из актуальных задач современной биотехнологии [8, 11, 18].

В настоящее время антибактериальные пептиды, синтезируемые лейкоцитами в процессе интерфероногенеза, привлекают все большее внимание исследователей. Их получение является привлекательным в том плане, что не требует дополнительного оборудования и разработки сложных технологических схем получения. К их действию чувствительны многие микроорганизмы [3, 5]. В связи с этим катионные пептиды из лейкоцитов человека, несомненно, являются перспективным объектом для создания на их основе новых лечебных препаратов.

Изучение клинической эффективности модификаторов биологического ответа и, в частности, интерферонов – один из самых развивающихся направлений современной иммунологии. Интерфероны являются важной частью естественной защитной системы человека и обладают противоопухолевой, противовирусной и иммунорегуляторной активностью [7].

Система интерферона, являясь важнейшим фактором неспецифической резистентности, представлена практически в каждой клетке организма и направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. За прошедшие со времени открытия интерферонов 40 лет накоплена обширная информация о физико-химических и биологических свойствах, выявлены основные компоненты системы интерферона, детально изучена локализация интерфероновых и регуляторных генов, определена нуклеотидная и белковая последо-



вательность всех основных типов и субтипов интерферонов. Именно интерфероны оказались первыми полноценными белками эукариотов, синтезированными прокариотами в результате генно-инженерных манипуляций и применяемыми в клинической практике биопрепаратов нового поколения [3].

В начале 80-х гг. прошлого столетия в отечественной литературе появились сообщения о наличии у человеческого лейкоцитарного интерферона антибиотических свойств в отношении, в основном, грамположительных микроорганизмов [5]. Показано, что в препаратах человеческого лейкоцитарного интерферона нативного типа обнаруживается в достаточно высоких титрах антистафилококковая активность, не связанная с интерфероном непосредственно. Как было доказано в опытах, активность эта не нейтрализовалась антиинтерфероновым гамма-глобулином и не возрастала, а напротив, полностью утрачивалась в процессе очистки интерферона и повышения его противовирусной активности [12]. Опыты продемонстрировали, что интерферон оказывал бактерицидное и бактериостатическое действие на стафилококки [3, 5]. В отношении грамотрицательной флоры был обнаружен бактериостатический эффект только при применении больших доз препарата [7]. В 1988 г. группой авторов (Л.И. Малеева, В.В. Сергеев, С.А. Печеркина) было высказано предположение, что антибактериальное действие препаратов интерферона не связано с молекулой интерферона, а обусловлено специфическим фактором, являющимся термостабильным пептидом с молекулярной массой, близкой к 5 кДа [8].

В настоящее время антибактериальные пептиды, продуцируемые лейкоцитами в среду при биосинтезе интерферона, привлекают все большее внимание исследователей. Их получение является весьма привлекательным в том плане, что не требует дополнительного оборудования и специальных условий, поскольку низкомолекулярные катионные пептиды с антибиотической активностью являются «побочным продуктом» биосинтеза интерферона. Они не обладают таким разнообразным спектром побочных действий, как традиционно применяемые антибиотические препараты [3, 4], к их действию чувствительны многие микроорганизмы [5]. Поэтому катионные пептиды из лейкоцитов человека, несомненно, являются перспективным объектом для химического синтеза и фармакологических исследований с целью создания на их основе новых лечебных препаратов.

Известно, что лейкоциты любого природного происхождения продуцируют под действием индукторов, таких как вирус Сендай, наряду с интерфероном и ряд цитокинов, активирующих иммунную систему, а также низкомолекулярные пептиды, обладающие антибактериальным действием [3].

В настоящее время получен комплекс пептидов, синтезируемых донорскими лейкоцитами, стимулированными вирусом Сендай, обладающим антибактериальным действием. Молекулярная масса входящих в его состав пептидов не превышает 2 кДа. Пептидная природа, выделенного антибактериального фактора из препаратов интерферона, подтверждена серией ферментативных исследований. Полученный под воздействием вируса Сендай лейкоцитарный пептидный комплекс (ЛПК) обладает ярко выраженным антибактериальным действием, не токсичен и термостабилен. Проявляет антибактериальную активность в различных значениях рН – от 2 до 10 [3, 4].

Таким образом, ЛПК могут служить основой для создания новых лекарственных препаратов, предназначенных для антибактериальной терапии.

### Список литературы

1. Клиническая биохимия / В.Н. Бочков, А.Б. Добровольский [и др.]; под ред. В.А. Ткачука. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
2. Бриан Л.Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химпрепаратам: пер. с англ. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
3. Волкова Л.В. Природные  $\alpha$ -интерферон и антибактериальный пептидный комплекс: технология получения, новые лекарственные формы, оценка эффективности: дис. ... д-ра мед. наук. – Пермь, 2004. – 287 с.
4. Волкова Л.В. Физико-химическая характеристика низкомолекулярного пептидного комплекса, ассоциированного с интерфероногенезом // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 2. – С. 53–55.
5. Волкова Л.В., Казьянин А.В., Грязнова Д.В. Перспективы использования отходов производства препаратов крови на Пермском НПО «Биомед» // Вестник Пермского государственного технического университета. Химическая технология и биотехнология. – 2007. – № 7(1). – С. 176–180.

6. Дудник Ю.В. Перспективы создания препаратов, активных в отношении устойчивых форм бактерий // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 12. – С. 15–18.

7. Заривчацкий М.Ф., Волков А.Г., Коробов В.П. Антимикробные препараты при лечении абдоминальных хирургических инфекций // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 2. – С. 130–140.

8. Кокряков В.Н. Биология антибиотиков животного происхождения. – СПб.: Наука, 1999. – 162 с.

9. Влияние антибактериального пептидного комплекса на морфометрические параметры и клеточный состав органов иммунной системы у лабораторных животных / С.В. Мелехин, Н.И. Гуляева, Е.А. Березина, Л.В. Волкова // Актуальные проблемы современной науки: материалы Междунар. науч.-практ. телеконф. – Томск, 2012. – Т. 1, № 1. – С. 34–36.

10. Навашин С.М., Сазыкин Ю.О. Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 6. – С. 3–6.

11. Овчинникова Т.В. Структурно-функциональное исследование природных пептидных антибиотиков: автореф. дис. ... д-ра хим. наук. – М., 2011. – 77 с.

12. Сидоренко С.В. Перспективы в области создания препаратов для лечения инфекций, вызываемых грамположительными микроорганизмами // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 10. – С. 3–4.

13. Сипайлова О.Ю., Нестеров Д.В. Антимикробные низкомолекулярные пептиды: факторы неспецифической защиты организма животных // Вестник Оренб. гос. ун-та. – 2013. – № 12. – С. 169–172.

14. Шамова О.В. Молекулярно-клеточные основы реализации биологической активности антимикробных пептидов лейкоцитов: дис. ... д-ра биол. наук. – СПб., 2013. – 343 с.

15. Voman H. Peptide antibiotics and their role in innate immunity // Ann. Rev. Immunol. – 1995. – Vol. 13. – P. 61–92.

16. In vitro anti-cryptosporidial activity of cationic peptides alone and in combination with inhibitors of ion transport systems / A. Giacometti, O. Cirioni, F. Barchiesi, F. Ancarani, G. Scalise // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – Vol. 45. – P. 651–654.

17. Hancock R.E. Host defense (cationic) peptides: what is their future clinical potential // Drugs. – 1999. – Vol. 57, № 4. – P. 469–473.

18. Levin B.R., Veronique P., Walker N. Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria // *Genetics*. – 2000. – Vol. 154. – P. 985–997.

19. Wilox S. Cationic peptides: a new hope. The science creative quarterly // *Genetics*. – 2000. – Vol. 124. – P. 321–458.

### References

1. Bochkov V.N., Dobrowolskij A.B. [et al.]. *Klinicheskaya biokhimiya* [Clinical Chemistry]. Moscow: GEOTAR–MED, 2004. 512 p.

2. Brian L. *Bakterialnaya rezistentnost i chuvstvitelnost k khimioteraputam* [Bacterial resistance and sensitivity to chemotherapy drugs]. Moscow: Meditsyna, 1984. 272 p.

3. Volkova L.V. *Prirodnye  $\alpha$ -interferon i antibakterialnyj peptidnyj kompleks: tekhnologiya polucheniya, novye lekarstvennye formy, otsenka effektivnosti* [Natural  $\alpha$ -interferon and anti-bacterial peptide complex: technology of production, new dosage forms, evaluation]. Thesis of doctor's degree dissertation. Perm, 2004. 287 p.

4. Volkova L.V. *Fiziko-khimicheskaya kharakteristika nizkomolekulyarnogo peptidnogo kompleksa, assotsiirovannogo s interferonogenezom* [Physico-chemical characterization of low molecular complex of peptide associated with interferonogenesis]. *Sibirskij meditsinskij zhurnal*, 2004, no. 2, pp. 53–55.

5. Volkova L.V., Kazyanin A.V., Gryaznova D.V. *Perspektivy ispolzovaniya otkhodov proizvodstva preparatov krovi na Permskom NPO "Biomed"* [Prospects for the use of waste products in the blood products Perm SPA "Biomed"]. *Vestnik Permskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Khimicheskaya tekhnologiya i biotekhnologiya*, 2007, no. 7 (1), pp. 176–180.

6. Dudnik Y.V. *Perspektivy sozdaniya preparatov, aktivnykh v otnoshenii ustoychivykh form bakterij* [Prospects of drugs active against resistant forms of bacteria]. *Antibiotiki and khimioterapiya*, 1999, no. 12, pp. 15–18.

7. Zarivchatskij M.F., Volkov A.G., Korobov V.P. *Antimikrobnye preparaty pri lechenii abdominalnykh khirurgicheskikh infektsij* [Antimicrobial drugs for the treatment of abdominal surgical infections]. *Permskij meditsinskij zhurnal*, 2013, vol. 30, no. 2, pp. 130–140.

8. Kokryakov V.N. *Biologiya antibiotokov zhivotnogo proiskhozhdeniya* [Biology of antibiotics animal]. Saint Petersburg: Nauka, 1999. 162 p.

9. Melekhin S.V., Gulyaev N.I., Berezina E.A., Volkova L.V. Vliyanie antibakterialnogo peptidnogo kompleksa na morfometricheskie parametry i kletochnyj sostav organov immunoj sistemy u laboratornykh zhivotnykh [Effect of antibacterial peptide complex on the morphometric parameters and cellular composition of the immune system in laboratory animals]. *Materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy telekonferentsii "Aktualnye problemy sovremennoy nauki"*. Tomsk, 2012, vol. 1, no. 1, pp. 34–36.

10. Navashin S.M., Sazykin J.O. Antibiotiki: novye mekhanizmy peredachi rezistentnosti [Antibiotics: new mechanisms for transfer of resistance]. *Antibiotiki I khimioterapiya*, 1998, no. 6, pp. 3–6.

11. Ovchinnikova T.V. Strukturno-funktsionalnoe issledovanie prirodnykh peptidnykh antibiotikov [Structural-functional study of natural peptide antibiotics]. Abstract of the thesis of doctor's degree dissertation. Moscow, 2011. 77 p.

12. Sidorenko S.V. Perspektivy v oblasti sozdaniya preparatov dlya lecheniya infektsij, vyzyvaemykh grampolozhitelnymi mikroorganizmami [Prospects in the field of drugs for the treatment of infections caused by Gram-positive microorganisms]. *Antibiotiki and khimioterapiya*, 2000, no. 10, pp. 3–4.

13. Sipajlova O.J., Nesterov D.V. Antimikrobnye nizkomolekulyarnye peptidy: faktory nespetsificheskoy zashchity organizma zhivotnykh [Antimicrobial peptides of low molecular weight: factors of nonspecific protection of animals]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2013, no. 12, pp. 169–172.

14. Shamova O.V. Molekulyarno-kletochnye osnovy realizatsii biologicheskoy aktivnosti antimikrobnnykh peptidov leykotsitov [Molecular and cellular bases of realization of the biological activity of antimicrobial peptides leukocytes]. Thesis of doctor's degree dissertation. Saint Petersburg, 2013. 343 p.

15. Boman H. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Ann. Rev. Immunol.*, 1995, vol. 13, pp. 61–92.

16. Giacometti A., Cirioni O., Barchiesi F., Ancarani F., Scalise G. In vitro anti-cryptosporidial activity of cationic peptides alone and in combination with inhibitors of ion transport systems. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, vol. 45, pp. 651–654.

17. Hancock R.E. Host defense (cationic) peptides: what is their future clinical potential. *Drugs*, 1999, vol. 57, no. 4, pp. 469–473.

18. Levin B.R., Veronique P., Walker N. Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics*, 2000, vol. 154, pp. 985–997.

19. Wilox S. Cationic peptides: a new hope. The science creative quarterly. *Genetics*, 2000, vol. 124, pp. 321–458.

Получено 14.10.2015

### **Об авторах**

**Волкова Лариса Владимировна** (Пермь, Россия) – доктор медицинских наук, профессор кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: wolkowalw@mail.ru).

**Гришина Татьяна Алексеевна** (Пермь, Россия) – аспирант кафедры химических технологий Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: tatyana\_grishina\_1990@mail.ru).

**Волков Александр Геннадьевич** (Пермь, Россия) – аспирант кафедры общей хирургии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера (614990, Пермь, ул. Петropавловская, 26; e-mail: 89526428988@mail.ru).

### **About the authors**

**Larisa V. Volkova** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. of Medical Sciences, Professor, Department of Chemistry and Biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: wolkowalw@mail.ru).

**Tatiyana A. Grishina** (Perm, Russian Federation) – Postgraduate Student, Department of Chemical Technology, Perm National Research Polytechnic University (29, Komsomolsky av., Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: tatyana\_grishina\_1990@mail.ru).

**Alexander G. Volkov** (Perm, Russian Federation) – Postgraduate Student, Department of General Surgery, Perm State Medical University name acad. E.A. Vagner (26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: 89526428988@mail.ru).