

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВЫХ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ КАТИОННЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПИЯВКИ НА НЕЙТРОФИЛЫ ЧЕЛОВЕКА

Вахрушева Т.В., Гусев С.А., Басырева Л.Ю., Графская Е.Н., Лацис И.А., Панасенко О.М., Лазарев В.Н.

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия

Катионные антимикробные пептиды (АМП) в отличие от традиционных антибиотиков не вызывают резистентности у микроорганизмов, что обуславливает интерес к ним как потенциальным лекарственным препаратам. Медицинская пиявка, как и все организмы, «вооружена» антимикробными пептидами. Биоинформатический анализ её генома позволил нам идентифицировать и синтезировать катионные пептиды, обладающие антимикробным действием: Phe-Arg-Ile-Met-Arg-Ile-Leu-Arg-Val-Leu-Lys (АМП-1), Lys-Phe-Lys-Lys-Val-Ile-Trp-Lys-Ser-Phe-Leu (АМП-2), Arg-Trp-Arg-Leu-Val-Cys-Phe-Leu-Cys-Arg-Arg-Lys-Lys-Val (АМП-3) [1]. Максимальная из 3-х определенных нами минимальных концентраций (МИК), ингибирующих рост *B. subtilis*, *E. Coli* и *S. Trachomatis* (МИК), составила 10, 90 и 17 мкМ для АМП-1, АМП-2 и АМП-3, соответственно. В случае использования АМП в качестве терапевтических антибактериальных агентов необходимо учитывать, что в очагах инфекции присутствуют нейтрофилы, являющиеся важнейшим клеточным звеном врожденного иммунитета, с которыми АМП неизбежно вступят в контакт. В связи с этим мы провели исследование влияния АМП на нейтрофилы человека. В цельной крови, инкубированной с АМП, оценивали образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) и число лейкоцитов. При концентрации пептидов до 20 мкМ эти показатели не отличались достоверно от таковых в контроле (кровь без АМП). Однако при 100 мкМ в случае АМП-3 уменьшилось число лейкоцитов на 30% и одновременно увеличилось количество НВЛ (что указывает на активацию нейтрофилов) в 1,7 раза по сравнению с контролем. Морфологический анализ мазков крови после инкубации с пептидами показал сохранность эритроцитов и лимфоцитов. В суспензии изолированных нейтрофилов при концентрациях пептидов, равных их МИК, наибольшую цитотоксичность проявил АМП-2, который вызвал уже через 1 ч инкубации (37°C) уменьшение числа живых клеток на 70% по сравнению с контрольными клетками. Для АМП-3 эта величина составила 40%. Число живых клеток в образцах с АМП-1 и контрольных образцах было одинаковым. С помощью метода люминол-зависимой хемилюминесценции также было продемонстрировано, что АМП-1 не активирует нейтрофилы и не влияет на активацию клеток, индуцированную форбол-12-миристан-13-ацетатом. Таким образом, среди рассматриваемых пептидов АМП-1, обладающий наименьшей МИК и продемонстрировавший наименьшую цитотоксичность по отношению к нейтрофилам, может рассматриваться в качестве основы для разработки перспективного терапевтического антибактериального средства.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 20-15-00270.

Библиографические ссылки

1. Grafskaja E., Nadezhdin K., Talyzina I. et al. Medicinal leech antimicrobial peptides lacking toxicity represent a promising alternative strategy to combat antibiotic-resistant pathogens // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 180. P. 143-153.