

19. Ahmad A. G., Awadalkreem F., Osman M. Does the protrusion of corticobasal implants in the maxillary sinuses affect sinus health? A retrospective study. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2023;24(6):357-363. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3521>
20. Molina A., Sanz-Sánchez I., Sanz-Martin I. Complications in sinus lifting procedures: Classification and management. *Periodontology 2000*. 2022;88(1):103-115. <https://doi.org/10.1111/prd.12414>
21. Elghobashy M. T. M., Shaaban A. M., Melek L. N. F. Radiographic comparison between Densah burs and osteotome for graftless internal sinus lifting with simultaneous implant placement: a randomized clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2023;52(3):388-395. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2022.06.020>
22. Youssef M. A., von Krockow N., Pfaff J. A. Diagnostic reliability and accuracy of the hydraulic contrast lift protocol in the radiographic detection of sinus lift and perforation: ex vivo randomized split-mouth study in an ovine model. *Biodiversity Data Journal*. 2024;10(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41405-024-00188-6>
23. Jia K., You J., Zhu Y., Li M., Chen S. [et al]. Platelet-rich fibrin as an autologous biomaterial for bone regeneration: mechanisms, applications, optimization. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2024;12:1286035. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1286035>

Поступила 07.06.2024

Сведения об авторах:

Гатило Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гигиены им. Г. А. Гудзовского; тел.: +79614569888; e-mail: chijgay@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0139-5094>

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии; тел.: +78652350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4924-5792>

Левен Вадим Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: +78652350551; e-mail: lenvadim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2189-7147>

Есауленко Елена Евгеньевна, доктор биологических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии; тел.: +79184353523, e-mail: esaulenkoe@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

© Коллектив авторов, 2025

УДК 615.28

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20073>

ISSN – 2073-8137

Короткий катионный пептид с антибактериальной активностью, идентифицированный в протеоме *Blautia producta*

А. Д. Болатчиев, В. А. Батурин, А. А. Вартанян,
Е. Ю. Болатчиева, Н. Н. Диденко, Т. А. Веретенников

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

Short cationic peptide with antibacterial activity identified in the proteome of *Blautia producta*

Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Vartanyan A. A.,
Bolatchieva E. Yu., Didenko N. N., Veretennikov T. A.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

С помощью метода «майнинга пептидов» впервые идентифицировали короткий катионный пептид АВР9L (состоящий из 9 аминокислотных остатков) в протеоме бактерии *Blautia producta* (компонент микробиома человека). АВР9L обладал антибактериальной активностью в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий и был эффективен *in vivo* в экспериментальной модели генерализованной инфекции (*Pseudomonas aeruginosa*) у мышей. Исследуемое соединение не обладало гемолитической активностью и цитотоксическим действием *in vitro*.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, антимикробный пептид, разработка лекарственных препаратов, разработка пептидов *de novo*

Using the peptide mining method, for the first time, we identified a short cationic peptide ABP9L (consisting of 9 amino acid residues) in the proteome of the bacterium *Blautia producta* (a component of the human microbiome). ABP9L had antibacterial activity against a number of Gram-positive and Gram-negative bacteria and was effective *in vivo* in an experimental model of generalized infection (*Pseudomonas aeruginosa*) in mice. In addition, the studied compound did not have hemolytic activity and cytotoxic effect *in vitro*.

Keywords: antibiotic resistance, antimicrobial peptide, drug discovery, *de novo* peptide development

Для цитирования: Болатчиев А. Д., Батуринов В. А., Вартачан А. А., Болатчиева Е. Ю., Диденко Н. Н., Веретенников Т. А. Короткий катионный пептид с антибактериальной активностью, идентифицированный в протеоме *Blautia producta*. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(4):345-350. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20073>

For citation: Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Vartanyan A. A., Bolatchieva E. Yu., Didenko N. N., Veretennikov T. A. Short cationic peptide with antibacterial activity identified in the proteome of *Blautia producta*. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(4):345-350. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20073> (In Russ.)

АМП – антимикробный пептид

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

МПК – минимальная подавляющая концентрация

Антибиотикорезистентность представляет собой одну из наиболее серьезных угроз глобальному здравоохранению. Распространение устойчивых к антибиотикам бактерий приводит к росту числа неэффективных стандартных схем лечения инфекций и увеличению смертности среди пациентов. Согласно недавним оценкам, ежегодно миллионы случаев инфекций связаны с устойчивыми микроорганизмами, что существенно осложняет ведение пациентов и увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения [1]. Данная проблема обуславливает необходимость поиска противомикробных соединений, однако количество новых одобренных методов лечения в последнее время остается ограниченным [2–4]. В последние годы большой интерес вызывают антимикробные пептиды (АМП), которые продуцируются всеми живыми организмами. Известно, что АМП могут обладать выраженным антибактериальным, противовирусным, противогрибковым, противопаразитарным и противоопухолевым эффектами [5, 6].

Для *de novo* разработки новых АМП могут применяться различные подходы на основе искусственного интеллекта и машинного обучения, в которых аминокислотные последовательности кодируются как текстовые данные [7–10]. Так, в своей работе Marcelo D. T. Torres и соавт. показали, что пептиды могут быть идентифицированы в протеоме человека (так называемый метод «майнинга», или «добычи», пептидов») [8]. В этих исследованиях авторы использовали простой скрипт на языке программирования Python, который дает возможность другим исследователям легко воспроизвести подобные эксперименты на других организмах.

Мы предположили, что компоненты нормальной микробиоты человека могут содержать в себе зашифрованные последовательности коротких антибактериальных пептидов в своих протеомах. Целью данного исследования являлось использование метода «майнинга пептидов» для поиска новых коротких катионных пептидов в протеоме бактерии *Blautia producta* (компонента микробиома человека), а также исследование активности обнаруженных пептидов *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы. In silico скрининг. Для поиска зашифрованных пептидов в протеоме *B. producta* мы использовали метод, описанный Marcelo D. T. Torres и соавт. [8], а также Jacqueline R. M. A. Maasch и соавт. [7]. Эмпирически мы выбрали из базы данных UniProt [11] протеом бактерии *B. producta* (ID: UP000289794), который состоит из 5475 белков. Использовали скрипт на языке программирования Python [12] для сканирования всех 5475 белков, установив параметр для отбора потенциальных фармакологически активных пептидов в диапазоне от 8 до 15 аминокислотных остатков (данный диапазон был выбран нами эмпирически). Для каждой последовательности оценивалась вероятность наличия целевой активности по методу Rane и соавт. [12]. После этого были выбраны 1000 последовательностей с наибольшей вероятностью целевой активности. Дальнейший отбор последовательностей

осуществлялся вручную (с элементами субъективной оценки): мы использовали различные методы *in silico* прогнозирования активности, стабильности и токсичности [13–16] (табл.). После этого осталась 1 последовательность, которая была отобрана для синтеза и экспериментального исследования – пептид ABP9L: ArgLeuLysLeuLysPheArgLeuTrp, локализованный в белке маннозилглицератгидролазы (UniProt: A0A4P6LX54_9FIRM). ABP9L был синтезирован методом твердофазного Fmoc-синтеза с помощью автоматического синтезатора JBMS-96-A (Jianbang Pharmacy Technology Co. Ltd., Китай) и очищен с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) – чистота >99,6 %. Заряд ABP9L составил +4, а молекулярная масса – 1259,7 Да. ВЭЖХ проводили на колонке Phenomenex Luna 5 мкм C18 2 (4,6 × 250 мм × 5 мкм), элюируя 0,1 % трифторуксусной кислоты в 100 % воде (растворитель А) и 0,1 % трифторуксусной кислоты в 100 % ацетонитриле (растворитель В), при скорости потока 1 мл/мин, со скоростью потока 1 мл/мин.

Скрининг in vitro. Использовались следующие клинические штаммы бактерий: *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Enterococcus faecalis* (метициллин-резистентный), *Proteus vulgaris* и карбапенем-резистентные грамотрицательные штаммы: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*. Клинические изоляты были выделены в 2024 году от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии Ставропольской краевой клинической больницы. Идентификация и определение антибиотикорезистентности бактериальных изолятов проводились диско-диффузионным методом в рамках рутинного микробиологического исследования в соответствии с протоколами Европейского комитета по определению чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST) в лаборатории клинической микробиологии Центра клинической фармакологии и фармакотерапии [17]. Исследование антимикробной активности синтезированных пептидов проводили стандартным методом серийных разведений [18] в соответствии с рекомендациями EUCAST [19].

Чистые бактериальные культуры культивировали на твердой питательной среде (маннитол-солевой агар, BioMedia, Россия). Из свежей утренней культуры готовили суспензию на стерильном физрастворе, соответствующем стандарту мутности 0,5 по Макфарланду (что эквивалентно $1-2 \times 10^8$ КОЕ/мл). Полученную суспензию растворяли в бульоне Мюллера – Хинтона (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, США) с получением инокулюма с примерной концентрацией 5×10^5 КОЕ/мл. Инокулюм добавляли в лунки (по 100 мкл) стерильного 96-луночного микропланшета с U-образным дном (Медполимер, Санкт-Петербург, Россия). После этого в лунки добавляли серийные двукратные разведения исследуемых пептидов (по 100 мкл; растворы пептидов готовили также на бульоне Мюллера – Хинтона). Кроме того, были отдельные лунки для контроля стерильности (содержали только бульон Мюллера – Хинтона,

без бактерий) и лунки для контроля роста (бактериальный инокулюм без пептидов). Затем планшеты инкубировали в термостате при температуре 37 °С. Через 18–20 ч определяли значения минимальной подавляющей концентрации (МПК). За МПК принимали минимальную концентрацию пептида, при которой не наблюдалось видимого бактериального роста в соответствующей лунке [18]. Эксперимент с каждым бактериальным изолятом проводили в трех повторах (в разных планшетах). Значения МПК рассчитывались как медианные величины после трех независимых повторов.

Цитотоксичность АВР9L (50, 100 и 400 мкг/мл) в отношении клеток почек (HEK 293) и печени (Hep G2) определяли с помощью набора EZ4U Cell Proliferation and Cytotoxicity Assay (Biomedica, Австрия) в соответствии с инструкциями производителя (клеточные линии были предоставлены центром коллективного пользования «Коллекция культур клеток позвоночных», Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург). Исследование гемолитической активности АВР9L (50, 100 и 400 мкг/мл) проводилось с использованием эритроцитов человека по ранее описанной методике [20, 21].

Скрининг *in vivo*. Для моделирования сепсиса мышам линии ICR (CD-1) (самки, средняя масса 30 г) предварительно проводили иммуносупрессию: вводили метотрексат подкожно (33,3 мг/кг), однократно, за 3 дня до инфицирования. После чего внутрибрюшинно вводили утреннюю чистую культуру клинического изолята *P. aeruginosa* (150 мкл/мышь ~ $6,75 \times 10^8$ КОЕ/мышь). Для получения стандарта мутности бактериальной суспензии, равного 15 по Макфарланду, использовали денситометр DEN-1 (Biosan, Латвия), т. е. ориентировочная концентрация бактериальных клеток составляла $\sim 4,5 \times 10^9$ КОЕ/мл. Животные были рандомизированы в контрольную и опытную группы сразу после инфицирования. АВР9L вводили через 30 мин после инфицирования однократно внутрибрюшинно в дозе 3,3 мг/кг. Контрольная группа животных получала физиологический раствор в объеме 100 мкл. В каждой группе было по 12 мышей (n=12). Выживаемость оценивали каждые 24 часа в течение 5 суток. Для статистического анализа рассчитывали функцию выживаемости методом Каплана – Майера в программе StatPlus v.8. Исследования на животных были одобрены локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение. На первом этапе экспериментального скрининга были определены медианные значения МПК в отношении грамположительных и грамотрицательных клинических изолятов. Было показано, что пептид АВР9L активен в отношении всех исследуемых микроорганизмов: *S. aureus* – 8 мкг/мл, *E. faecalis* – 0,5 мкг/мл, *P. vulgaris* – 16 мкг/мл, *E. coli* – 4 мкг/мл, *P. aeruginosa* – 16 мкг/мл, *A. baumannii* – 8 мкг/мл и *K. pneumoniae* – 8 мкг/мл.

Затем, с целью скрининга потенциальных токсических эффектов, было исследовано действие АВР9L в отношении эритроцитов человека, а также клеток почки (HEK 293) и печени (Hep G2). Было установлено, что соединение АВР9L не обладало цитотоксическим

и гемолитическим действиями в исследованных концентрациях: от 50 до 400 мкг/мл – что превышает наибольшую величину МПК в 25 раз.

Для определения активности АВР9L *in vivo* была использована скрининговая модель генерализованной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*. В контрольной группе через 72 часа после инфицирования выживаемость составила 0 %. В группе, получавшей пептид АВР9L (3,3 мг/кг), выживаемость составила 50 % (p=0,0012) (рис. 1).

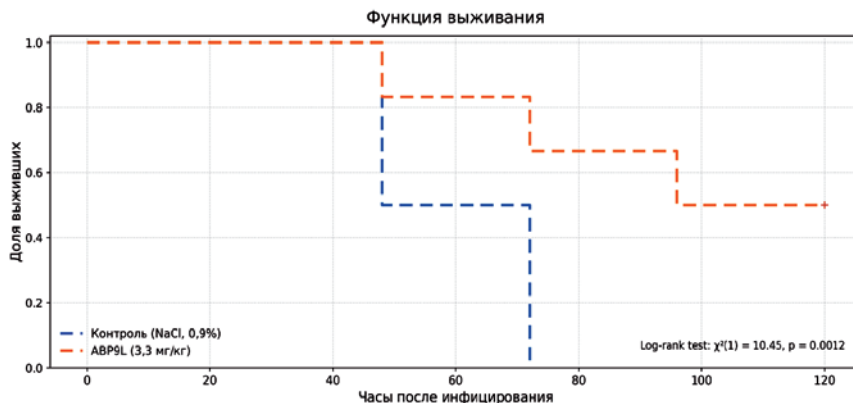


Рис. 1. Сравнение выживаемости между контрольной (NaCl, 0,9 %) и основной группой (ABP9L). Пептид вводили однократно в дозе 3,3 мг/кг через 30 мин после инфицирования мышей суспензией *P. aeruginosa* $6,75 \times 10^8$ КОЕ.

Достоверные отличия от контрольной группы (p=0,0012), метод Каплана – Майера и лог-ранговый критерий (Logrank test)

Анализ трехмерных моделей пептида АВР9L, предсказанных моделью AlphaFold [22], показал, что соединение во всех случаях принимает псевдоциклическую конформацию. В каждой модели наблюдается сближение N- и C-концов молекулы и образование между ними внутримолекулярной водородной связи: между первым и последним (девятым) аминокислотными остатками – аргинином и триптофаном, что фактически «закрывает» пептид в кольцевую структуру. Визуализация в программе UCSF Chimera [23] подтвердила наличие этой водородной связи между N- и C-концевыми остатками (рис. 2). Повторяемость данного контакта во всех независимых предсказанных трехмерных структурах указывает на внутреннюю склонность линейного пептида АВР9L к циклизации. Обнаруженная псевдоциклическая конформация позволяет предположить, что химическая макроциклизация пептида (конец-в-конец) в дальнейшем повысит устойчивость его структуры. Циклизация «голова-хвост» закрепит пептид в невызываемой конформации и устранил свободные N- и C-концы – подход, известный своей эффективностью для повышения стабильности пептидов [24]. В частности, циклические пептиды обычно более устойчивы к протеолизу, поскольку отсутствие свободных N- и C-концевых групп делает их невосприимчивыми к действию экзопептидаз – одним из одобренных к применению антибиотиков из данной группы является грамицидин, продуцируемый *Bacillus brevis* [25]. Кроме того, замыкание пептида в цикл снижает его конформационную гибкость и полярность концевых групп, что может улучшить проницаемость молекулы через клеточные мембраны [26]. Таким образом, полученные структурные данные свидетельствуют о стремлении данного пептида к кольцевой топологии, и его последующая циклизация «конец-в-конец»/«голова-хвост» представляется обоснованной для стабилизации структуры и потенциального повышения биоактивности пептида.

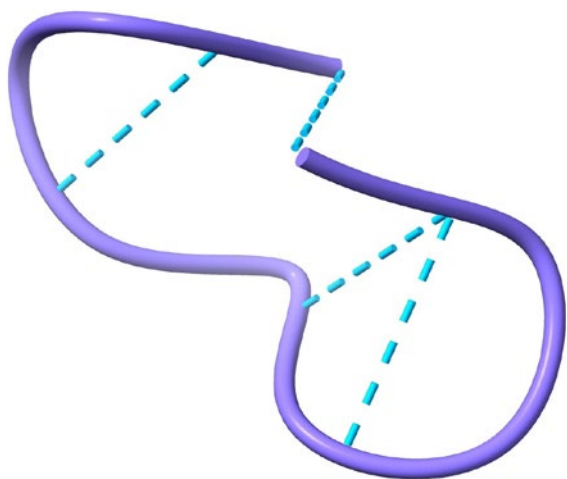


Рис. 2. Трехмерная модель линейного пептида AVP9L. Пунктиром обозначены водородные связи, демонстрирующие стремление пептидной цепи к формированию кольцевой (псевдоциклической) структуры

Физико-химические характеристики AVP9L приведены в таблице. Высокое значение pI обусловлено присутствием четырех основных остатков (Arg/Lys), что характерно для катионных АМП. Индекс нестабильности >40 означает, что пептид *in vitro* может быть нестабильным [27]. Тем не менее многие АМП имеют небольшую длину и остаются функциональными благодаря устойчивости к протеазам и специфическим структурам. Пептид AVP9L способен образовывать α -спиральную структуру. Расчет показывает (табл.) умеренное преимущество α -спирали над β -листом (средние показатели ~1,12 против ~1,10). Это свидетельствует о том, что пептид может формировать амфифильную α -спираль – на одной стороне спирали концентрируются гидрофобные остатки (Leu, Phe, Trp), а на противоположной – положительно заряженные (Arg, Lys). Такая амфифильность характерна для многих мембранных АМП [28]. Благодаря этому AVP9L способен проникать в липидные мембраны микроорганизмов. Поскольку длина пептида всего 9 аминокислот, сам по себе он может быть неструктурированным в растворе, однако при взаимодействии с липидной мембраной принимает упорядоченную форму (например, спираль). Для сравнения, более длинные α -спиральные АМП (например, магайнин-2, LL-37) также несут разделение на полярную и неполярную стороны и сворачиваются в спираль лишь в мембраноподобной среде.

Методы вычислительного обнаружения пептидов, в частности «майнинг» АМП, позволяют идентифицировать короткие положительно заряженные пептиды в протеомах микробиоты человека. На сегодняшний день существует ограниченное число исследований, в которых использовался данный метод для поиска новых фармакологически активных пептидов из протеомов живых организмов. В дополнение к исследованиям, которые мы цитировали ранее [7, 8], Marcelo D. T. Torres и соавт. [29] недавно провели масштабный вычислительный скрининг микробиома человека и выявили 323 потенциальных АМП, среди которых 70,5 % были активны *in vitro*. Santos-Júnior и соавт. с помощью машинного обучения проанализировали 63 410 метагеномов из самых разных сред и составили каталог AMPsphere (~863 тысяч кандидатов). При экспериментальной проверке 79 из 100 произвольно выбранных пептидов оказались активными против патогенов, что подтверждает точность предсказания такого масштабного подхода к поиску новых АМП [30]. Инновационным направлением

является «палеопротеомный майнинг» – поиск пептидов в протеомах вымерших организмов. Jг. M. A. Maasch и соавт. [7] разработали модель rapCleave для предсказания фрагментов белков, которые могли бы выступать АМП, и применили её к протеомам древних неандертальца и денисовца. Синтезированные фрагменты некоторых современных и вымерших человеческих белков действительно проявили антимикробную активность, были устойчивы к протеазам и показали эффективность в модельных инфекциях у мышей. Эти работы демонстрируют огромный потенциал *in silico* подходов для открытия новых фармакологически активных пептидов.

Таблица

Основные физико-химические свойства AVP9L

Свойство	Значение
Молекулярная масса (Да)	≈1259,7 (≈1,26 кДа)
Теоретическая изоэлектрическая точка (pI)	~11,5–12,0
Заряд при pH 7	+4
Гидрофобность	~55 % гидрофобных аминокислот; амфифильный характер
Гидропатичность (GRAVY, Kyte – Doolittle)	-0,39 (слегка гидрофильный)
Индекс нестабильности	~50
α -спиральный потенциал	$P_{\alpha} \approx 1,12$ (умеренно высокий)
β -листовой потенциал	$P_{\beta} \approx 1,10$ (умеренно высокий)
Аминокислотный состав	Arg – 2 (22 %), Lys – 2 (22 %), Leu – 3 (33 %), Phe – 1 (11 %), Trp – 1 (11 %)

Ранее нами с помощью других вычислительных подходов (рекуррентных нейронных сетей) были разработаны эффективные АМП, однако они обладали большими размерами, превышающими пептид AVP9L более чем в 2,5 раза [9]. Важно отметить, что активность пептида AVP9L в отношении *P. vulgaris* свидетельствует о перспективности данного соединения против полимиксин-устойчивых микроорганизмов (в т. ч. колистин-устойчивых).

Заключение. Впервые мы обнаружили катионный пептид AVP9L в протеоме *B. producta* и изучили его свойства в простых скрининговых моделях *in vitro* и *in vivo*. Показано, что данный АМП обладает антибактериальным действием в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий. Кроме того, пептид AVP9L не обладает цитотоксическим и гемолитическим действием в концентрациях, превышающих МПК в 25 раз. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск новых АМП, основанных на модификациях соединения пептида AVP9L – для увеличения эффективности, в частности для снижения величин МПК. Кроме того, важно провести исследования фармакокинетики, поскольку эффективность пептида AVP9L *in vivo* может быть обусловлена не только прямым антибактериальным действием, но и иммуномодулирующими эффектами, характерными для катионных АМП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00102, <https://rscf.ru/project/24-25-00102/>

Литература/References

- Murray C. J., Ikuta K. S., Sharara F., Swetschinski L., Robles Aguilar G. [et al.]. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*. 2022;399:629-655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Pahil K. S., Gilman M. S. A., Baidin V., Clairfeuille T., Mattei P. [et al.]. A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature*. 2024;625(7995):572-577. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06799-7>
- Zampaloni C., Mattei P., Bleicher K., Winther L., Thäte C. [et al.]. A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*. 2024;625(7995):566-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06873-0>
- Butler M. S., Gigante V., Sati H., Paulin S., Al-Sulaiman L. [et al.]. Analysis of the clinical pipeline of treatments for drug-resistant bacterial infections: despite progress, more action is needed. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2022;66(3). <https://doi.org/10.1128/aac.01991-21>
- Wang J., Liu X., Song Y., Liu Z., Tang X., Tan H. LC-AMP-11, a novel venom-derived antimicrobial peptide from the wolf spider *Lycosa coelestis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2025;69(1). <https://doi.org/10.1128/aac.00424-24>
- Lazzaro B. P., Zasloff M., Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution. *Science* (1979). 2020;368(6490). <https://doi.org/10.1126/science.aau5480>
- Maasch Jr. M. A., Torres M. D. T., Melo M. C. R., de la Fuente-Nunez C. Molecular de-extinction of ancient antimicrobial peptides enabled by machine learning. *Cell. Host. Microbe*. 2023;31(8):1260-1274.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.07.001>
- Torres M. D. T., Melo M. C. R., Crescenzi O., Notomista E., de la Fuente-Nunez C. Mining for encrypted peptide antibiotics in the human proteome. *Nat. Biomed. Eng.* 2021;6(1):67-75. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00801-1>
- Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Olshanskaya I. I., Vartanyan A. A., Bolatchieva E. Y. [et al.]. Cationic peptide PEP-36E is effective against carbapenem-resistant gram-negative bacteria in vitro and in vivo. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(4). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19071>
- Bolatchiev A., Baturin V., Shchetin E., Bolatchieva E. Novel Antimicrobial Peptides Designed Using a Recurrent Neural Network Reduce Mortality in Experimental Sepsis. *Antibiotics*. 2022;11(3):411. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11030411/S1>
- Bateman A., Martin M. J., Orchard S., Magrane M., Adesina A. [et al.]. UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D609-D617. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1010>
- Pane K., Durante L., Crescenzi O., Cafaro V., Pizzo E. [et al.]. Antimicrobial potency of cationic antimicrobial peptides can be predicted from their amino acid composition: Application to the detection of «cryptic» antimicrobial peptides. *J. Theor. Biol.* 2017;419:254-265. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.02.012>
- Vishnepolsky B., Gabrielian A., Rosenthal A., Hurt D. E., Tartakovsky M. [et al.]. Predictive Model of Linear Antimicrobial Peptides Active against Gram-Negative Bacteria. *J. Chem. Inf. Model.* 2018;58(5):1141-1151. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00118>
- Vishnepolsky B., Grigolava M., Managadze G., Gabrielian A., Rosenthal A. [et al.]. Comparative analysis of machine learning algorithms on the microbial strain-specific AMP prediction. *Brief. Bioinform.* 2022;23(4). <https://doi.org/10.1093/bib/bbac233>
- Vishnepolsky B., Pirtskhalava M. Prediction of linear cationic antimicrobial peptides based on characteristics responsible for their interaction with the membranes. *J. Chem. Inf. Model.* 2014;54(5):1512-1523. <https://doi.org/10.1021/ci4007003>
- Gasteiger E., Hoogland C., Gattiker A., Duvaud S., Wilkins M. R. [et al.]. Protein identification and analysis tools on the ExPASy server. In: *The Proteomics Protocols Handbook*. Humana Press; 2005:571-607. <https://doi.org/10.1385/1-59259-890-0:571>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. <http://www.eucast.org>
- Wiegand I., Hilpert K., Hancock R. E. W. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nature Protocols* 2008 3:2. 2008;3(2):163-175. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.521>
- Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology E., Diseases I. Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clin. Microb. Infect.* 2003;9(8):ix-xv. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00790.x>
- Lou J., Zhang D., Wu J., Zhu G., Zhang M. [et al.]. Antimalarial activity of cecropin antimicrobial peptides derived from *Anopheles* mosquitoes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2024;68(7). <https://doi.org/10.1128/aac.00311-24>
- Zharkova M. S., Orlov D. S., Golubeva O. Y., Chakchir O. B., Eliseev I. E. [et al.]. Application of antimicrobial peptides of the innate immune system in combination with conventional antibiotics—a novel way to combat antibiotic resistance? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019;9(APR). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00128>
- Jumper J., Evans R., Pritzel A., Green T., Figurnov M. [et al.]. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021;596(7873):583-589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Pettersen E. F., Goddard T. D., Huang C. C., Couch G. S., Greenblatt D. M. [et al.]. UCSF Chimera – A visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 2004;25(13):1605-1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Zhang H., Chen S. Cyclic peptide drugs approved in the last two decades (2001–2021). *RSC Chem. Biol.* 2022;3(1):18-31. <https://doi.org/10.1039/D1CB00154J>
- Kalyvas J. T., Wang Y., Toronjo-Urquiza L., Stachura D. L., Yu J. [et al.]. A New Gramicidin S Analogue with Potent Antibacterial Activity and Negligible Hemolytic Toxicity. *J. Med. Chem.* 2024;67(13):10774-10782. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c00261>
- Costa L., Sousa E., Fernandes C. Cyclic Peptides in Pipeline: What Future for These Great Molecules? *Pharmaceuticals*. 2023;16(7):996. <https://doi.org/10.3390/ph16070996>
- Guruprasad K., Reddy B. V. B., Pandit M. W. Correlation between stability of a protein and its dipeptide composition: a novel approach for predicting *in vivo* stability of a protein from its primary sequence. *Protein Engineering, Design and Selection*. 1990;4(2):155-161. <https://doi.org/10.1093/protein/4.2.155>
- Baindara P. Antimicrobial peptides: an emerging hope in the era of new infections and resistance. *Antibiotics*. 2025;14(6):546. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060546>
- Torres M. D. T., Brooks E. F., Cesaro A., Sberro H., Gill M. O. [et al.]. Mining human microbiomes reveals an untapped source of peptide antibiotics. *Cell*. 2024;187(19):5453-5467.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.027>
- Santos-Júnior C. D., Torres M. D. T., Duan Y., Rodríguez del Río Á., Schmidt T. S. B. [et al.]. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning. *Cell*. 2024;187(14):3761-3778.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.013>

Поступила 01.08.2025

Сведения об авторах:

Болатчиев Альберт Добаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией антимикробных пептидов, доцент кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО; тел.: +79288205551; e-mail: dr.pharmacol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2391-9135>

Батурин Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; тел.: +78652713466; e-mail: prof.baturin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6892-3552>

Вартанян Альберт Ашотович, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии,
тел.: +79624445428; e-mail: albert.vartanyan.1998@mail.ru

Болатчиева Елизавета Юрьевна, ассистент кафедры анатомии им. В. Ю. Первушина,
тел.: +79286382353

Диденко Николай Николаевич, ассистент кафедры нормальной и патологической физиологии,
и.о. зав. лабораторией регенеративной медицины,
тел.: +7478652352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9734-8158>

Веретенников Тарас Александрович, студент,
тел.: +79187456487; e-mail: veretennikov_t@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616.31:616

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20074>

ISSN – 2073-8137

Изменение ростовых параметров условно патогенных микроорганизмов под влиянием низина

Д. С. Пантелеев, О. А. Шулятникова, А. П. Годовалов, Г. И. Рогожников, М. В. Яковлев

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера,
Российская Федерация

Changes in growth parameters of conditionally pathogenic microorganisms under the influence of nisin

Panteleev D. S., Shuliatnikova O. A., Godovalov A. P., Rogozhnikov G. I., Yakovlev M. V.

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

Изучено влияние низина на ростовые параметры и сформированную биоплёнку штаммами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* M-17. Продемонстрирована слабая активность низина относительно штаммов *E. coli*. Низин нарушал целостность клеточных мембран бактерий, приводя к их гибели, и нарушал процесс образования биоплёнок. Низин представляет собой перспективный препарат для разработки антимикробных препаратов и профилактики биопленкообразования, в т. ч. на зубных протезах.

Ключевые слова: биоплёнка, полость рта, пародонт, оральная микрофлора, зубные протезы, бактериоцины, низин

The study investigated the effect of nisin on growth parameters and the biofilm formed by *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Escherichia coli* M-17 strains. The weak activity of nisin relative to *E. coli* strains has been demonstrated. Nisin disrupted the integrity of bacterial cell membranes, leading to their death, and disrupts the formation of biofilms. Nisin is a promising drug for the development of antimicrobial drugs and the prevention of biofilm formation, including on dentures.

Keywords: biofilm, oral cavity, periodontium, oral microflora, dentures, bacteriocins, nisin

Для цитирования: Пантелеев Д. С., Шулятникова О. А., Годовалов А. П., Рогожников Г. И., Яковлев М. В. Изменение ростовых параметров условно патогенных микроорганизмов под влиянием низина. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2025;20(4):350-353. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20074>

For citation: Panteleev D. S., Shuliatnikova O. A., Godovalov A. P., Rogozhnikov G. I., Yakovlev M. V. Changes in growth parameters of conditionally pathogenic microorganisms under the influence of nisin. *Medical News of North Caucasus*. 2025;20(4):350-353. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2025.20074> (In Russ.)

МПБ – мясо-пептонный бульон

УПМ – условно патогенные микроорганизмы

Условно патогенные микроорганизмы играют значительную роль в развитии воспалительных заболеваний и дисбиотических изменений в различных биотопах [1]. Дисбиоз полости рта изучен относительно меньше и отличается наличием стоматологических конструкций, которые

могут оказывать влияние на оральную микрофлору [2–6].

Актуален поиск препаратов, избирательно подавляющих УПМ, но не нарушающих общий микробный баланс [7]. Традиционные антисептики лишены такой избирательности [8, 9]. Перспективной альтернати-