

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-346

**КОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА
И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕПТИДОМИМЕТИКА ДЛЯ ТЕРАПИИ РАН,
ОСЛОЖНЕННЫХ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОЙ ФЛОРОЙ ***

**COMPOSITE MATERIALS BASED ON POLYCAPROLACTONE AND ANTIBACTERIAL PEPTIDE
FOR THE TREATMENT OF WOUNDS COMPLICATED BY ANTIBIOTIC-RESISTANT FLORA**

Д. В. Риппинен¹, И. М. Соловьева¹, В. С. Овчинников¹, Д. В. Ярославцев¹,
А. Ю. Алексеев², А. С. Скорупо², А. О. Соловьева¹

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск

²НИИ вирусологии Федерального исследовательского центра
фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск

D. V. Rippinen¹, I. M. Soloveva¹, V. S. Ovchinnikov¹, D. V. Yaroslavtsev¹,
A. Yu. Alekseev², A. S. Skorupo², A. O. Soloveva¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Branch of IC&G SB RAS, Novosibirsk

²Research Institute of Virology Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

✉ solovevaao@mail.ru

Аннотация

Работа посвящена разработке и исследованию антибактериальных материалов, полученных методом электроформования, для терапии ран с антибиотикоустойчивой флорой. Была продемонстрирована высокая антибактериальная активность, низкая цитотоксичность, равномерное пролонгированное время выхода антибактериального агента в среду.

Abstract

The work is devoted to the development of antibacterial materials obtained by electrospinning for the treatment of wounds with antibiotic-resistant flora. High antibacterial activity, low cytotoxicity, uniform prolonged release time of the antibacterial agent into the environment were demonstrated.

Устойчивость к антибиотикам представляет собой серьезный вызов для современного общества и мирового здравоохранения. Короткие антимикробные пептиды (АМП) за счет своей высокой активности и отсутствия специфических механизмов защиты у бактерий имеют потенциал в качестве альтернативных антибактериальных агентов.

На сегодняшний день идентифицировано более 3000 АМП, но только часть из них одобрена для клинических испытаний. Их клиническое применение ограничено системной токсичностью, восприимчивостью к деградации протеазами, короткого периода полураспада и быстрого почечного клиренса. Эти ограничения являются основными препятствиями для успеха АМП в качестве коммерческих лекарств.

Иммобилизация на/в наноматериалы — один из перспективных подходов для их доставки. В качестве доставки пептидов в материалы используются различные подходы, в том числе совместное электроформование пептидов с полимерами синтетической и натуральной природы. Однако за счет маленьких размеров АМП быстро элиминируются из волокон (в течение 60 минут выходит 85 %) [1]. Поликапролактон является биodeградируемым синтетическим полимером, отличается низкой токсичностью, одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами, активно применяется в медицине.

В данной работе используется синтетический антимикробный пептидомиметик (LTX-109), полученный методом синтеза пептидов в растворе, отличающийся устойчивостью к протеолитическому расщеплению за счет малых размеров молекулы: всего 0,8 кДа по сравнению, например, с дефензинами (2–6 кДа), и присутствием модифицированного триптофана и концевой фенэтильной группы.

Пептидомиметик вводили в состав волокон при совместном электроформовании при отработанных режимах. Сложность эффективной интеграции в наноматериалы антибактериальных пептидов — быстрая скорость их выхода. В нашем исследовании мы продемонстрировали сохранение пептидов в составе нановолокон в течение

* Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ, номер темы FWNR-2022-0009.

© Д. В. Риппинен, И. М. Соловьева, В. С. Овчинников, Д. В. Ярославцев, А. Ю. Алексеев, А. С. Скорупо, А. О. Соловьева, 2024

2 недель непрерывного вымачивания в физиологической жидкости (вышло всего 20 % пептида) при сохранении высокой антибактериальной активности (продемонстрированная на *E. coli* ATCC25922, *S. aureus* ATCC25923, *S. Typhimurium* ATCC14028, *P. aeruginosa* ATCC27853, *Candida albicans*).

Помимо этого, была продемонстрирована низкая токсичность полученных материалов на мезенхимальные стромальные клетки, культивированные на их поверхности. Токсичность была оценена при помощи флуоресцентного микроскопа и окрашивании клеток ДНК-интеркалирующими красителями Hoechst и йодида пропидия. Данный способ позволяет оценить общее количество клеток и их жизнеспособность. В результате было показано, что количество клеток не отличается значимо между PCL-ref (исходный материал, состоящий только из поликапролактона) и PCL-LTX-109 (с концентрациями пептидомиметика в материале от 0,125 до 1 %).

Таким образом, было показано, что композиционные материалы, полученные методом электроформования на основе поликапролактона и содержащие в своем составе антибактериальный пептидомиметик в различных концентрациях, имеют продолжительную высокую антибактериальную активность при низкой цитотоксичности.

Литература

1. Eriksen T.H. B., Skovsen E. and Fojan P. Release of antimicrobial peptides from electrospun nanofibres as a drug delivery system // J. Biomed. Nanotechnol. Vol. 9. № 3. P. 492–498, 2013.