



## Потенциальное значение бактериоцинов при этиологическом лечении инфекционных заболеваний респираторного тракта

**Резюме.** Бактериоцины представляют собой рибосомно синтезированные и обладающие широким антимикробным спектром действия гидрофобные антимикробные пептиды, основным источником которых являются грамположительные бактерии. Бактериоцины различных классов, оказывая действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, используют разные молекулярные механизмы, функционирование которых приводит к нарушению целостности клеточной стенки или ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и протеинов целевых бактерий. В настоящее время описано более 100 антибиотических пептидов, многие из которых используют для разработки будущих лекарственных средств. Несколько антибиотиков в настоящее время проходят клинические и доклинические испытания, в том числе биоинженерные антибиотики, которые могут сыграть ключевую роль в преодолении антибиотикорезистентности бактериальных патогенов.

**Ключевые слова:** инфекционные заболевания респираторного тракта; дети; бактериоцины

### Введение

Для лечения инфекций, вызванных патогенными бактериями, предлагается использовать бактериоцины, которые представляют собой рибосомно синтезированные гидрофобные антимикробные пептиды или белки, обладающие широким антимикробным спектром действия. Основным источником бактериоцинов, используемых в биотехнологических процессах, являются грамположительные бактерии [20].

### Общая характеристика бактериоцинов

Бактериоцины проявляют выраженную активность против патогенных микробов, включая метициллинрезистентные бактерии *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* — MRSA) и ванкомицинрезистентные энтерококки (vancomycin-resistant enterococci — VRE) [8]. Бак-

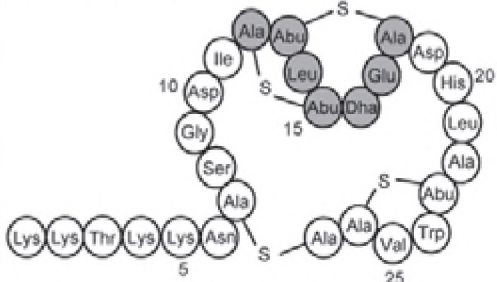

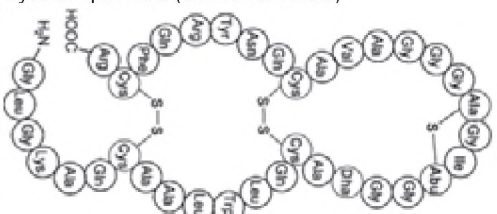
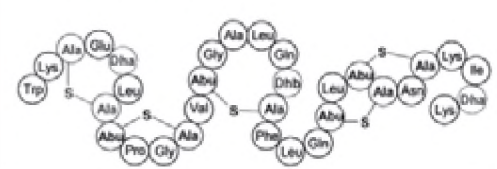
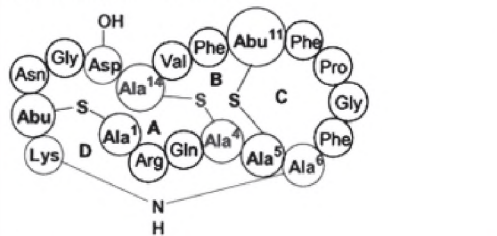
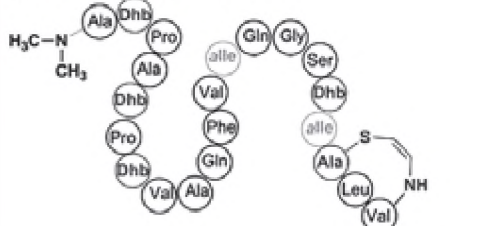
териоцины в зависимости от молекулярной архитектуры делятся на четыре основных класса. Класс I представляют малые линейные термостабильные пептиды (< 5 кДа), которые содержат модифицированные аминокислотные остатки, так называемые лантибиотики; класс II — малые термостабильные пептиды (< 10 кДа), которые не содержат модифицированные аминокислотные остатки; класс III — термолабильные антимикробные протеины (> 25 кДа) и класс IV — малые термостабильные циклические пептиды (< 8 кДа) [3, 5] (табл. 1).

В настоящее время также используется классификация бактериоцинов, в основе которой лежит особенность консенсусной последовательности (табл. 2).

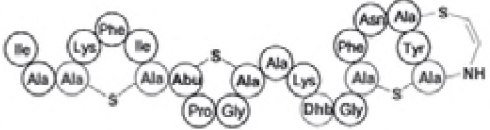
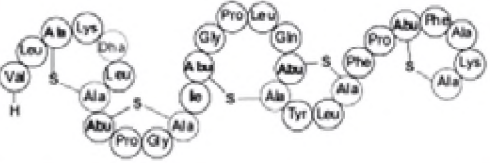
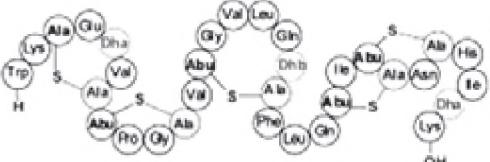
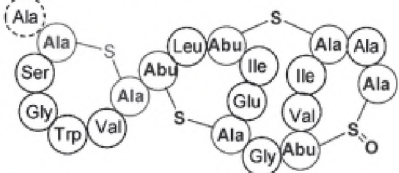
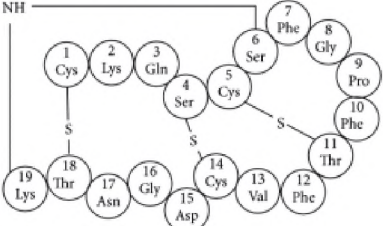
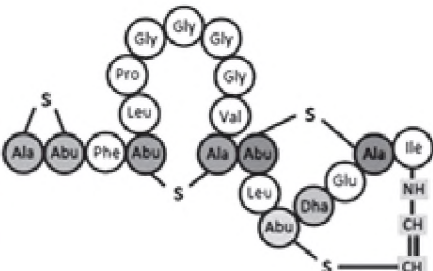
### Спектр действия бактериоцинов

Бактериоцины различных классов, оказывая действие на грамположительные и грамотрицательные бактерии, используют разные молекулярные

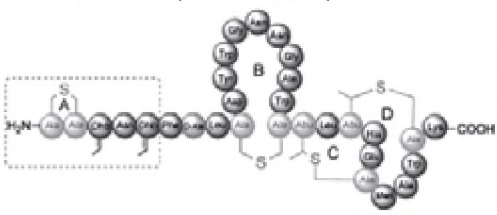
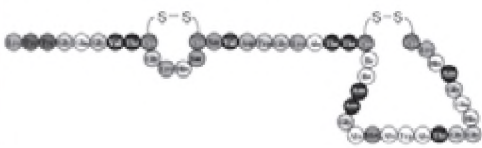


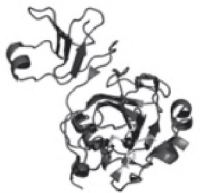


1	2	3	4	5
		<p>Плантарицин С (Plantaricin C)</p> 	<p><i>Lactobacillus plantarum</i> LL441</p>	
		<p>Саливарицин А (Salivaricin A)</p> 	<p><i>Streptococcus salivarius</i> 20P3</p>	
		<p>Саливарицин В (Salivaricin B)</p>	<p><i>Streptococcus salivarius</i> K12</p>	
		<p>Стрептин (Streptin)</p>	<p><i>Streptococcus pyogenes</i> BL-T, M25</p>	
		<p>Стрептококцин А-FF22 (Streptococcin A-FF22)</p>	<p><i>Streptococcus pyogenes</i> FF22</p>	
		<p>Субланцин 168 (Sublancin 168)</p> 	<p><i>Bacillus subtilis</i> 168</p>	
		<p>Субтилин (Subtilin)</p> 	<p><i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633</p>	
		<p>Циннамицин (Cinnamycin)</p> 	<p><i>Streptomyces cinnamoneus</i></p>	
		<p>Ципемидин (Cypermycin)</p> 	<p><i>Streptomyces</i> OH-4156</p>	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
		<p>Эпидермин (Epidermin)</p> 	<p><i>Staphylococcus epidermis</i> Tu 3298</p>	
		<p>Эпиланцин (Epilancin K7)</p>	<p><i>Staphylococcus epidermis</i> K7</p>	
		<p>Эпицидин (Epicidin 280)</p>	<p><i>Staphylococcus epidermis</i> BN280</p>	
		<p>Эрицин А (Ericin A)</p> 	<p><i>Bacillus subtilis</i> A1/3</p>	
		<p>Эрицин S (Ericin S)</p> 	<p><i>Bacillus subtilis</i> A1/3</p>	
<p>Ib (глобулярные пептиды)</p>		<p>Актагардин (Actagardin)</p> 	<p><i>Actinoplanes linguriae</i> ATCC 31048</p>	
		<p>Анковенин (Ancovenin)</p>	<p><i>Streptomyces</i> spp. A647P-2</p>	
		<p>Дурамицин (Duramycin)</p> 	<p><i>Streptovorticillium hachijoense</i> DSM 40114</p>	
		<p>Мерсацидин (Mersacidin)</p> 	<p><i>Bacillus</i> spp.</p>	<p>Предотвращение MRSA</p>

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5
	Ic (двухкомпонентные пептиды)	Лактицин 3147 (Lacticin 3147) 	<i>Lactococcus lactis</i>	Предотвращение мастита у крупного рогатого скота
	Id (пептиды с редуцированной антимикробной активностью)			
Класс II	IIa (педиоцинподобные пептиды)	Педиоцин PA-1 (Pediocin PA-1) 	<i>Pediococcus acidilactici</i>	Контроль фитопатогенов
		Лейкоцин А (Leucocin A) 	<i>Leuconostoc gelidum</i>	
	IIb (двухкомпонентные пептиды)			
	IIc			
	IIд (лидерный пептид)	Ауреоцин А53 (Aureocin A53) 	<i>Staphylococcus aureus</i>	Предотвращение мастита у крупного рогатого скота
	IIe (протеины, образованные при специфической деградации крупных белков)			
	IIf (более двух компонентов)			
<i>Термолабильные пептиды</i>				
Класс III	IIIa (бактериолизины)	Лизостафин (Lysostaphin) 	<i>S.simulans subsp. staphylolyticus</i>	Профилактика и борьба с инфекциями людей и животных, вызванными <i>Staphylococcus aureus</i>
	IIIb (нелизирующие протеины)			

Окончание табл. 1


1	2	3	4	5
Термостабильные циклические пептиды				
Класс IV		Энтероцин (Enterocin AS-48) 	<i>Enterococcus faecalis</i>	Биозащита продовольствия

Таблица 2. Классификация бактериоцинов в зависимости от консенсусной последовательности [2]

Класс	Консенсусная последовательность	Бактериоцины
Класс I	GX3TX3EC	Актагардин, бактериоцин J46, вариацин, лактицин 481, мерсацидин, молозицин 3147, мутацин 2, мутацин H29B, нукацин ISK-1, плантарицин W $\alpha$ , руминококцин А, стрептококцин AFF22, стрептококцин AM49
Класс Ia	GXXCTLXEC	Актагардин, лактицин 3147 A1, мерсацидин, плантарицин W $\alpha$
Класс Ib	GVX2TXSH/YECX2NS/TW/FQ/AF/HV/LA/FTCC	Бактериоцин J46, лактицин 481, мутацин 2, мутацин H29B, нукацин ISK-1, руминококцин А, стрептококцин AM49, стрептококцин AFF22
Класс 2	CX2SCSXGPXTX2CDGNTK	Анковенин, дурамицин С, циннамицин
Класс 3	KYYGNGVXCXKX2CXVD/NWX2A	Баварицин MN, бактериоцин 31, дивергицин M35, диверцин V41, карнобактериоцин BM1, кривацин А, лактококцин MMFII, писцикоцин V1b, сакацин А, энтероцин А, энтероцин P, энтероцин SEK4
Класс 3a	YNGVVCNX2KCWX8I	Баварицин MN, бактериоцин 31, дивергицин M35, диверцин V41, карнобактериоцин BM1, кривацин А, лактококцин MMFII, писцикоцин V1b, сакацин А, энтероцин SEK4, энтероцин А, энтероцин P
Класс 3b	KYYGNGVXCXKX2CXVXW	Баварицин А, карнобактериоцин B2, коагулин, лейкоцин А, лейкоцин B-Ta11a, лейкоцин С, листериоцин 743A, мезентерицин Y105, мундтицин KC, мундтицин, педиоцин PA1, писцикоцин 126, писцикоцин V1a, плантарицин C19, пребактериоцин 423, сакацин P, энтероцин CR35
Класс 4	SX3CTPGC	Галлидермин, мутацин 1140, мутацин B-Ну 266, низин А, низин Z, стрептин, субтилин, эпидермин
Класс 4a	SXSLCTPGCXTGALX2CX3TXXCI	Низин А, низин Z, субтилин
Класс 4b	SX3CTPGCAXTGSFNSYCC	Галлидермин, мутацин 1140, мутацин B-Ну 266, стрептин, эпидермин
Класс 5	KATRХ2TVSCK	Рер 5, эпицидин 280
Класс 6	SX3CPTTKC/X3C	Лактицин 3147 A2, плантарицин W $\beta$ , цитолизин
Класс 7	VX2CAS	Ацидоцин J 1132 $\beta$ , платарицин 1,25 $\beta$
Класс 8	GX3/GGLX2IPXGPLXWXAGXAXV	Карнобактериоцин А, энтероцин В
Класс 9	CGPACX3GAHYXPIXWX2VTAATGGFGKIRK	Гассерицин Т, лактицин F, плантарицин S $\alpha$
Класс 10	GXWGX6GGAAXGGX2GY	Ацидоцин LF 221B, лактицин F LafX, лактобин А
Класс 11	GX2GX2QX3 DFX2GX3GI	Дивергицин 750, лактоцин 705
Класс 12	WX9GX3G	Лактококцин G $\beta$ , субланцин 168, PlnJ

Таблица 3. Эффективные *in vivo* бактериоцины при респираторных инфекциях

Бактериоцин	Таргетные бактерии	Потенциальное применение	Автор
Дурамицин		Лечение муковисцидоза	[10]
Мерсацидин	MRSA, VRE	Лечение ринита, вызванного MRSA	[13]
Микробиспорицин	MRSA, VISA, VRE	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции	[11]
Мутацин 1140	Грамположительные бактерии	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции	[15]
Низин	Грамположительные бактерии	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции	[19]
Планоспорицин	MRSA, VRE, стрептококки	Лечение стафилококковой, в том числе MRSA, инфекции	[11]
Саливарицин В	<i>S.pyogenes</i> и <i>S.sobrinus</i>	Лечение стрептококкового фарингита	[21]

механизмы, функционирование которых приводит к нарушению целостности клеточной стенки или ингибированию синтеза нуклеиновых кислот и протеинов таргетных бактерий [18]. Установлено, что бактериоцины обладают некоторой специфичностью антибактериального действия. Так, низин, продуцируемый *Lactococcus lactis* subsp., и педиоцин, продуцируемый *Pediococcus*, проявляют выраженную активность против грамотрицательных бактерий [4, 12]. Бактериоцины различных видов *Bacillus* spp. ингибируют рост грамположительных бактерий [1].

### Возможности применения бактериоцинов при инфекционных заболеваниях респираторного тракта

В настоящее время продемонстрирована эффективность применения бактериоцинов при инфекциях респираторного тракта, вызванных *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Pasteurella multocida* [2]. Планоспорицин *Planomonospora* spp. DSM14920 проявляет активность против *Staphylococcus aureus* (МПК = 4 мкг/мл), *Streptococcus pneumoniae* (МПК = 0,25 мкг/мл) и *Streptococcus pyogenes* (МПК = 0,5 мкг/мл) [6]. Бактериоцины могут подавлять рост антибиотикорезистентных бактериальных штаммов. Clare Piper и соавт. [17] показали, что лактицин 3147 и низин А оказывают бактерицидное действие против MRSA и VRE. Согласно полученным экспериментальным данным, M. De Kwaadsteniet и соавт. [9] считают, что низин F может быть применен при лечении острых инфекций респираторного тракта, вызванных бактериями *Staphylococcus aureus*.

Бактериоцины, эффективность которых продемонстрирована *in vivo*, представлены в табл. 3.

### Выводы

Бактериоцины обладают многочисленными свойствами, необходимыми для лечения инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к нескольким антибактериальным препаратам, в связи с чем возможность их использования в качестве альтернативы

традиционной антибиотикотерапии обсуждается в течение нескольких последних лет. В настоящее время описано более 100 лангибиотических пептидов, многие из которых используют для разработки будущих лекарственных средств. Несколько лангибиотиков в настоящее время проходят клинические и доклинические испытания. Эксперты считают, что биоинженерные лангибиотики могут способствовать преодолению антибиотикорезистентности бактериальных патогенов [11, 16, 18].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

### Список литературы

1. Abriouel H. Diversity and applications of *Bacillus* bacteriocins / H. Abriouel, C.M. Franz, N. Ben Omar, A. G lvez // *FEMS Microbiol. Rev.* — 2011 Jan. — 35(1). — 201-32. — doi: 10.1111/j.1574-6976.2010.00244.x.
2. Ahmad V. Antimicrobial potential of bacteriocins: in therapy, agriculture and food preservation / V. Ahmad, M.S. Khan, Q.M. Jamal et al. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2017 Jan. — 49(1). — 1-11. — doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.016.
3. Alvarez-Sieiro P. Bacteriocins of lactic acid bacteria: extending the family / P. Alvarez-Sieiro, M. Montalbán-López, D. Mu, O.P. Kuipers // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2016 Apr. — 100(7). — 2939-51. — doi: 10.1007/s00253-016-7343-9.
4. Arthur T.D., Cavera V.L., Chikindas M.L. On bacteriocin delivery systems and potential applications // *Future Microbiol.* — 2014. — 9(2). — 235-48. — doi: 10.2217/fmb.13.148.
5. Bastos Mdo C., Coelho M.L., Santos O.C. Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria // *Microbiology.* — 2015 Apr. — 161(Pt. 4). — 683-700. — doi: 10.1099/mic.0.082289-0.
6. Castiglione F. A novel lantibiotic acting on bacterial cell wall synthesis produced by the uncommon actinomycete *Planomonospora* sp / F. Castiglione, L. Cavaletti, D. Losi et al. // *Biochemistry.* — 2007 May 22. — 46(20). — 5884-95. — doi: 10.1021/bi700131x.
7. Chatterjee C. Biosynthesis and mode of action of lantibiotics / C. Chatterjee, M. Paul, L. Xie, W.A. van der Donk // *Chem. Rev.* — 2005 Feb. — 105(2). — 633-84. — doi: 10.1021/cr030105v.
8. Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Bacteriocins — a viable alternative to antibiotics? // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2013 Feb. — 11(2). — 95-105. — doi: 10.1038/nrmicro2937.
9. De Kwaadsteniet M., Doeschate K.T., Dicks L.M. Nisin F in the treatment of respiratory tract infections caused by *Staphylococcus aureus* // *Letl. Appl. Microbiol.* — 2009 Jan. — 48(1). — 65-70. — doi: 10.1111/j.1472-765X.2008.02488.x.
10. Donaldson S.H., Galletta L. New pulmonary therapies directed at targets other than CFTR // *Cold Spring. Harb. Perspect.*

*Med.* — 2013 Jun 1. — 3(6). — P. a009787. — doi: 10.1101/cshperspect.a009787.

11. Field D. Bioengineering Lantibiotics for Therapeutic Success / D. Field, P.D. Cotter, C. Hill, R.P. Ross // *Front. Microbiol.* — 2015 Nov 27. — 6. — 1363. — doi: 10.3389/fmicb.2015.01363.

12. Khosa S., Lagedroste M., Smits S.H. Protein Defense Systems against the Lantibiotic Nisin: Function of the Immunity Protein NisI and the Resistance Protein NSR // *Front. Microbiol.* — 2016 Apr 12. — 7. — 504. — doi: 10.3389/fmicb.2016.00504.

13. Kruszezwska D. Mersacidin eradicates methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in a mouse rhinitis model / Kruszezwska D., Sahl H.G., Bierbaum G. et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004 Sep. — 54(3). — 648-53. — doi: 10.1093/jac/dkh387.

14. Lohans C.T., Vederas J.C. Development of Class IIa Bacteriocins as Therapeutic Agents // *Int. J. Microbiol.* — 2012. — 2012. — 386410. — doi: 10.1155/2012/386410.

15. Ongey E.L. Pharmacological and pharmacokinetic properties of lanthipeptides undergoing clinical studies / E.L. Ongey, H. Yassi, S. Pflugmacher, P. Neubauer // *Biotechnol. Lett.* — 2017 Apr. — 39(4). — 473-482. — doi: 10.1007/s10529-016-2279-9.

16. Ongey E.L., Neubauer P. Lanthipeptides: chemical synthesis versus in vivo biosynthesis as tools for pharmaceutical production //

*Microb. Cell Fact.* — 2016 Jun 7. — 15. — 97. — doi: 10.1186/s12934-016-0502-y.

17. Piper C. A comparison of the activities of lactacin 3147 and nisin against drug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus species* / C. Piper, L.A. Draper, P.D. Cotter et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009 Sep. — 64(3). — 546-51. — doi: 10.1093/jac/dkp221.

18. Rios A.C. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art / A.C. Rios, C.G. Moutinho, F.C. Pinto et al. // *Microbiol. Res.* — 2016 Oct. — 191. — 51-80. — doi: 10.1016/j.micres.2016.04.008.

19. Shin J.M. Biomedical applications of nisin / J.M. Shin, J.W. Gwak, P. Kamarajan et al. // *J. Appl. Microbiol.* — 2016 Jun. — 120(6). — 1449-65. — doi: 10.1111/jam.13033.

20. Singh S. Antimicrobial seafood packaging: a review / S. Singh, M. Ho Lee, L. Park et al. // *J. Food Sci. Technol.* — 2016 Jun. — 53(6). — 2505-18. — doi: 10.1007/s13197-016-2216-x.

21. Tagg J.R. Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius* // *Indian J. Med. Res.* — 2004 May. — 119 Suppl. — 13-6. — PMID: 15232154.

Получено 15.11.2017 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Крючко Т.О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup>ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

### Потенційне значення бактеріоцинів при етіологічному лікуванні інфекційних захворювань респіраторного тракту

**Резюме.** Бактеріоцини являють собою рибосомно синтезовані гідрофобні антимікробні пептиди, що мають широкий антимікробний спектр дії, основним джерелом яких є грампозитивні бактерії. Бактеріоцини різних класів, діючи на грампозитивні і грамнегативні бактерії, використовують різні молекулярні механізми, функціонування яких призводить до порушення цілісності клітинної стінки або пригнічення синтезу нуклеїнових кислот чи протеїнів таргетних бактерій. На сьогодні

описано понад 100 лантібіотичних пептидів, багато з яких використовують для розробки майбутніх лікарських засобів. Кілька лантібіотиків в даний час проходять клінічні та доклінічні випробування, у тому числі біоінженерні лантібіотики, які можуть зіграти ключову роль в подоланні антибіотикорезистентності до бактеріальних патогенів.

**Ключові слова:** інфекційні захворювання респіраторного тракту; діти; бактеріоцини

A.E. Abaturov<sup>1</sup>, T.A. Kryuchko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI "Dnipropetrovsk Medical academy of Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>HSEIU "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

### Potential value of bacteriocins in the etiological treatment of infectious diseases of the respiratory tract

**Abstract.** Bacteriocins are ribosomal-synthesized hydrophobic antimicrobial peptides with a broad antimicrobial spectrum of action. Gram-positive bacteria are the main source of bacteriocins. Bacteriocins of different classes acting on Gram-positive and Gram-negative bacteria use different molecular mechanisms, the functioning of which leads to disruption of the integrity of the cell wall or inhibition of the synthesis of nucleic acids and proteins of targeted bacteria. Currently, more

than 100 lantibiotic peptides are described in the literature. Many of them are used to develop future medicines. Several lantibiotics are currently undergoing clinical and preclinical trials, including bioengineering lantibiotics, which can play a key role in overcoming the antibiotic resistance of bacterial pathogens.

**Keywords:** infectious diseases of the respiratory tract; children; bacteriocins