

ДЕЙСТВИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ИХ КОМПОЗИЦИЙ НА АКТУАЛЬНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННЫХ ИНФЕКЦИЙ: ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

¹Е. В. Владимирова, ¹М. С. Сухарева, ¹И. А. Крнев*, ²С. А. Божкова, ²Е. М. Гордина, ¹А. С. Комлев, ¹Е. В. Егорова, ¹М. Н. Берлов, ¹Ю. О. Попова, ^{3,4}С. В. Искровский, ¹О. В. Шамова, ^{1,3}О. Н. Эргашев

¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ «Ортоинвест», Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ. Имплантат-ассоциированные инфекции являются одними из ключевых постоперационных осложнений ортопедических операций. Перспективный подход к их профилактике — покрытие поверхности имплантата антимикробными агентами, например пептидами.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность синтетических антимикробных пептидов и композиций на их основе в отношении актуальных возбудителей ортопедических инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Штаммы бактерий *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) были получены от пациентов с имплантат-ассоциированными инфекциями. Пептиды PR-39, RFR-ChVac3.4(1–14), протегрин-1, G-Ar-2[W2L, V8R] были получены с помощью твердофазного синтеза. Их антимикробную активность оценивали методом серийных разведений в жидкой питательной среде и на поверхности металлических пластинок из титанового сплава для производства медицинских изделий.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее активными оказались пептиды протегрин-1 и G-Ar-2[W2L, V8R]. Их средние геометрические минимальных ингибирующих концентраций в жидкой среде составили 0,3 мкМ и 0,4 мкМ, а минимальные концентрации для подавления всех исследованных штаммов бактерий на пластинках — ~3 мкг/см² и ~15 мкг/см². Протегрин-1 и PR-39 показали синергетическое действие в жидкой среде, но эффект не сохранялся в тестах с использованием пластинок.

ОБСУЖДЕНИЕ. Исследованные пептиды продемонстрировали антибактериальную активность как в питательной среде, так и на поверхности титановых пластинок. Протокол сорбции пептидов на поверхности сплава в дальнейшем может быть оптимизирован, в частности, могут быть введены металлсвязывающие участки в их первичную структуру. PR-39 и PG-1 проявляли синергизм в жидкой питательной среде, но характеризовались независимым антимикробным действием в композициях, нанесенных на поверхность пластинок, что можно объяснить нарушением стехиометрии пептидов при их взаимодействии с бактериальными мишенями вблизи поверхности и при диффузии в жидкую фазу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Исследованные пептиды могут быть рекомендованы для дальнейшей разработки антибактериальных покрытий медицинских металлоконструкций для профилактики имплантат-ассоциированных инфекций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: морская медицина, антимикробные пептиды, внутрибольничные инфекции, имплантат-ассоциированные инфекции, эндопротезирование

*Для корреспонденции: Крнев Илья Анатольевич, e-mail: il.krenev13@yandex.ru

*For correspondence: Ilya A. Krenev, e-mail: il.krenev13@yandex.ru

Для цитирования: Владимирова Е. В., Сухарева М. С., Кренев И. А., Божкова С. А., Гордина Е. М., Комлев А. С., Егорова Е. В., Берлов М. Н., Попова Ю. О., Искровский С. В., Шамова О. В., Эргашев О. Н. Действие синтетических антимикробных пептидов и их композиций на актуальных возбудителей ортопедических имплантат-ассоциированных инфекций: оригинальная статья // *Морская медицина*. 2026. Т. 12, № 2. С. 125–134, EDN: <https://elibrary.ru/DSWVJB>

For citation: Vladimirova E. V., Sukhareva M. S., Krenev I. A., Bozhkova S. A., Gordina E. M., Komlev A. S., Egorova E. V., Berlov M. N., Popova Y. O., Iskrovskiy S. V., Shamova O. V., Ergashev O. N. Effect of synthetic antimicrobial peptides and their compositions on current pathogens of orthopedic implant-associated infections: original article // *Marine Medicine*. 2026. Vol. 12, No. 2. P. 125–134, EDN: <https://elibrary.ru/DSWVJB>

EFFECT OF SYNTHETIC ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND THEIR COMPOSITIONS ON CURRENT PATHOGENS OF ORTHOPEDIC IMPLANT-ASSOCIATED INFECTIONS: ORIGINAL ARTICLE

¹Elizaveta V. Vladimirova, ¹Maria S. Sukhareva, ¹Ilia A. Krenev, ²Svetlana A. Bozhkova,

²Ekaterina M. Gordina, ¹Alexey S. Komlev, ¹Ekaterina V. Egorova, ¹Mikhail N. Berlov,

¹Yulia O. Popova, ^{3,4}Sergey V. Iskrovskiy, ¹Olga V. Shamova, ^{1,3}Oleg N. Ergashev

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

²R. R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics,
Saint Petersburg, Russia

³Acad. I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Ortoinvest, Saint Petersburg, Russia

INTRODUCTION. Implant-associated infections are among the key postoperative complications of orthopedic surgery. A promising approach to their prevention is coating the implant surface with antimicrobial agents, such as peptides.

OBJECTIVE. To evaluate the efficacy of synthetic antimicrobial peptides and compositions based on them against current pathogens of orthopedic infections.

MATERIALS AND METHODS. Bacterial strains of *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), and *S. epidermidis* (MRSE) were isolated from patients with implant-associated infections. Peptides PR-39, RFR-ChBac3.4(1–14), protegrin-1, and G-Ar-2[W2L, V8R] were synthesized using solid-phase synthesis. Their antimicrobial activity was assessed by serial dilutions in a liquid nutrient medium and on the surface of titanium alloy metal plates for medical device production.

RESULTS. The most active peptides were protegrin-1 and G-Ar-2[W2L, V8R]. Their geometric mean minimum inhibitory concentrations in liquid medium were 0.3 μM and 0.4 μM , and the minimum concentrations for suppression of all studied bacterial strains on plates were $\sim 3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and $\sim 15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Protegrin-1 and PR-39 showed synergistic action in liquid medium, but the effect was not maintained in tests using plates.

DISCUSSION. The studied peptides demonstrated antibacterial activity both in the nutrient medium and on the surface of titanium plates. The protocol for peptide adsorption on the alloy surface can be further optimized; in particular, metal-binding sites can be introduced into their primary structure. PR-39 and PG-1 exhibited synergism in the liquid nutrient medium but exhibited independent antimicrobial activity in the compositions applied to the surface of the plates. This can be explained by a disruption in the peptide stoichiometry during their interaction with bacterial targets near the surface and during diffusion into the liquid phase.

CONCLUSION. The studied peptides can be recommended for further development of antibacterial coatings for medical metal structures to prevent implant-associated infections.

KEYWORDS: marine medicine, maritime medicine, antimicrobial peptides, nosocomial infections, implant-associated infections, endoprosthetics

Введение. Имплантат-ассоциированные инфекции (ИАИ) являются одними из ключевых постоперационных осложнений и представляют серьезную проблему для здравоохранения [1]. Основные возбудители ИАИ – *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Candida* spp.

Наиболее трудными для лечения являются ИАИ, вызванные метициллин-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) [1, 2].

Инфекционный процесс может вызвать развитие постимплантационного остеомиелита и генерализации инфекции вплоть до сепсиса. Лечение предполагает удаление имплантата

и антибиотикотерапию [2, 3]. Наличие у патогенов адаптивных и приобретенных детерминант устойчивости к антибактериальным препаратам приводит к неэффективности проводимой терапии и обуславливает необходимость поиска альтернативных путей воздействия на антибиотикорезистентных возбудителей.

Критический период при развитии инфекции приходится на первые несколько часов и дней после установки имплантата, когда происходит «гонка за поверхность» между микробами и клетками иммунитета макроорганизма [4]. В этом свете перспективной задачей представляется разработка подходов не только к этиотропной терапии при ИАИ, но и профилактика этих инфекций за счет применения антимикробных агентов, действующих в интраоперационный и ранний постоперационный периоды.

Перспективный подход состоит в покрытии поверхности имплантата антимикробными агентами: антибиотиками, антимикробными пептидами, металлами, природными или синтетическими полимерами, эфирными маслами [5]. Антимикробные пептиды (АМП) — обширный класс природных антибиотических молекул всех крупных групп живых организмов и искусственных пептидных соединений [6]. Наиболее распространенный механизм действия АМП — лизис мембран. К достоинствам АМП как группы перспективных противоинфекционных агентов можно отнести низкий потенциал развития к ним резистентности со стороны патогенов, широкий спектр чувствительных видов и штаммов, значительный арсенал подходов к химической модификации и дизайну, направленных на повышение биологической активности и устойчивости к протеазам [6]. Кроме того, некоторые АМП обладают иммуномодулирующим действием. Исследование таких соединений актуально в свете того, что воздействие на иммунное микроокружение инфицированного имплантата рассматривается как перспективная стратегия при лечении ИАИ [7]. Наконец, ряд АМП демонстрируют способность к высокоэффективному сочетанному действию как с конвенциональными антибиотиками, так и с другими АМП. Так, АМП с различными механизмами действия могут оказывать совместное влияние по типу синергизма.

В данной работе использован ряд пептидов различной структуры. Протегрин 1 (PG-1) —

АМП лейкоцитов свиньи — имеет конформацию β -шпильки, стабилизированной двумя дисульфидными связями [8]. Механизм антимикробного действия — лизис мембран [9]. Другими примерами АМП со структурой β -шпильки являются аценины морского червя пескожила, также проявляющие высокую антимикробную активность в отношении широкого спектра микроорганизмов за счет мембранолитического эффекта [10, 11]. G-Ar-2[W2L, V8R] — аналог природных аценинов, проявляющий высокую антибактериальную активность и, в отличие от ряда других β -шпилечных АМП, имеющий низкую гемолитическую активность в отношении эритроцитов человека и не ингибирующий альтернативный путь системы комплемента как основной гуморальный фактор, действующий в первые часы при проникновении инфекционного агента (заявка на патент 2025126915). В отличие от протегринов и аценинов, пролин-богатый пептид PR-39 из кишечника свиньи инактивирует бактерии главным образом за счет ингибирования синтеза белка и ДНК [12], хотя нельзя исключать и роль нарушения целостности мембран [13]. Другой пролин-богатый пептид — бактенецин ChBac3.4 из лейкоцитов козы проявляет активность против широкого спектра микроорганизмов за счет мембранолитического действия [14]. RFR-ChBac3.4(1-14) — укороченный вариант этого пептида, но с добавленным триплетом RFR на N-конце. RFR-ChBac3.4(1-14) имеет высокую активность в отношении планктонных бактерий и биопленок, но низкую цитотоксичность [15]. Учитывая описанную в литературе ранозаживляющую активность PR-39 [16], представляет интерес исследование его совместного действия с другими АМП для получения комбинированного препарата, сочетающего высокую антимикробную активность и ранозаживляющее действие.

Цель. Оценить эффективность синтетических антимикробных пептидов и композиций на их основе в отношении актуальных возбудителей ортопедических инфекций.

Материалы и методы. Штаммы грамотрицательных бактерий *Acinetobacter baumannii* 5503, *Klebsiella pneumoniae* 5054, *Pseudomonas aeruginosa* 1948 и устойчивые к метициллину штаммы стафилококков *Staphylococcus aureus* (MRSA 7590) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE 2526) предоставлены Национальным

медицинским исследовательским центром травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена. Видовую идентификацию патогенов, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, выполняли методом MALDI-TOF MS. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам определяли, исходя из требований EUCAST v.15.0. Обозначение штамма соответствует его идентификационному номеру в системе ЛИС «Акросс-Инжири».

Пептиды PR-39, RFR-ChBac3.4(1-14), PG-1, G-Ar-2[W2L, V8R] получали методом твердофазного синтеза по Fmoc/tBu (fluorenylmethyloxycarbonyl/*tert*-butyl)-стратегии с использованием стандартного протокола [17]. По результатам обращенно-фазовой жидкостной хроматографии чистота составила > 95 %. Соответствие молекулярных масс расчетным значениям подтверждали с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF.

Антимикробную активность образцов определяли методом серийных разведений в жидкой питательной среде, содержащей микроорганизмы [18]. В качестве жидкой питательной среды использовали 2,1 % бульон Мюллера–Хинтона (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, Россия). Использовали культуру бактерии в логарифмической фазе роста. Концентрацию бактерий в суспензии рассчитывали, измеряя оптическую плотность при длине волны 620 нм, принимая, что значение, равное 1, соответствует $2,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Суспензию разводили стерильным бульоном Мюллера–Хинтона до концентрации 10^5 КОЕ/мл. В исследовании применяли 72-луночные микрокамеры Тerasaki («Гисанс», Россия), лунки которых были предварительно обработаны 0,1 % бычьим сывороточным альбумином (Sigma, США) для снижения неспецифического связывания пептидов со стенками планшета. Готовили двукратные серийные разведения исследуемых веществ или их комбинаций в 0,01 М натрий-фосфатном буфере (pH 7,4). В лунки микрокамер вносили по 5 мкл приготовленных растворов и равные объемы суспензии бактерий в жидкой питательной среде. Для контроля роста в лунки вносили суспензии бактерий и буфер без пептидов; для контроля стерильности – буфер и среду. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37 °C. За минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали наименьшую концентрацию вещества, при ко-

торой не наблюдали видимого роста микроорганизмов. В каждом независимом эксперименте было по три параллели опытных и контрольных проб. Окончательные результаты рассчитывали как медианные значения МИК на основании данных 3–5 экспериментов. Для сопоставления антимикробной активности пептидов для каждого из них рассчитывали среднее геометрическое значений МИК (ГМИК) в отношении всех исследованных штаммов. При изучении совместного антимикробного действия в композиции на основе двух пептидов синергетическим считали такой эффект, при котором МИК каждого вещества уменьшается не менее чем в 4 раза.

Проводили оценку антимикробной активности пептидов и их комбинаций на поверхности материала для производства медицинских изделий (металлоконструкций). Использовали тонкие спилы титановой металлоконструкции в виде пластинок диаметром 0,6 см (площадь поверхности 0,28 см²) (рис. 1).

Стерильные пластины помещали в 12-луночный стерильный планшет (Jet Bio-Filtration, Китай) – одна пластина на одну лунку. На каждую пластину наносили 12 мкл раствора пептида в этиловом спирте. Спирт был выбран как быстро испаряющаяся жидкость для ускорения нанесения пептидов (~15 мин). На пластины с контролем роста бактерий добавляли спирт без пептидов. После испарения спирта на поверхность пластин наносили по 8 мкл бактериальной суспензии в логарифмической фазе роста в концентрации $2,5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл, за исключением пластины с контролем стерильности, куда вносили питательную среду и оставляли на 40 мин. После высыхания в лунки планшета добавляли 1,5 мл среды Мюллера–Хинтона и инкубировали в течение ночи при 37 °C. Антимикробную активность оценивали визуально, принимая за МИК наименьшую концентрацию вещества, при которой не наблюдали видимого роста микроорганизмов, а также с помощью резазуринового теста. В лунки планшетов добавляли 300 мкл 400 мкМ резазурина — маркера клеточного метаболизма, в присутствии жизнеспособных клеток меняющего цвет с синего на розовый вследствие образования окрашенного продукта – резорупина [18]. МИК рассчитывали по результатам серии трех независимых экспериментов с двумя параллельными повторностями в каждом.

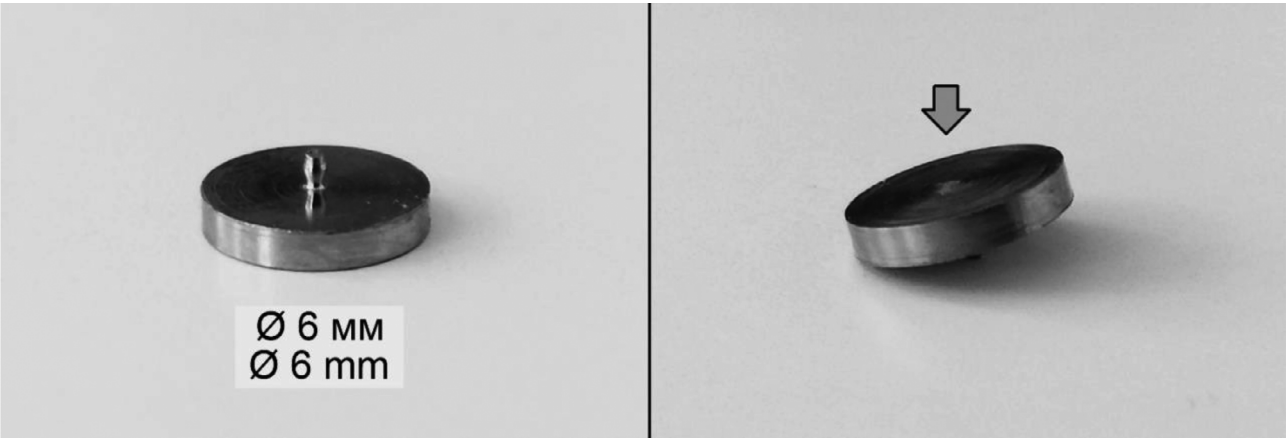


Рис. 1. Пластина из титанового сплава. Фото справа демонстрирует ориентацию пластины при ее инкубации в питательной среде, стрелка указывает на поверхность для нанесения раствора пептида.
Fig. 1. An example of a titanium alloy plate. The photo on the right demonstrates the plate orientation during its incubation within culture medium, the arrow shows the surface for inoculation of peptide solution

Таблица 1

Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) пептидов в жидкой среде

Table 1

Бактерия / Bacterium	МИК, мкМ / MIC, μM			
	PR-39	RFR-ChBac3.4 (1–14)	PG-1	G-Ar-2[W2L, V8R]
<i>A. baumannii</i> 5503	0,031	2	0,125	0,125
<i>K. pneumoniae</i> 5054	0,125	> 64	0,25	0,5
<i>P. aeruginosa</i> 1948	16	64	0,5	0,5
MRSA 7590	> 64	16	1	2
MRSE 2526	4	0,25	0,125	0,25
Среднее геометрическое МИК / Geometric mean of MIC	> 1,7	> 8,0	0,3	0,4

Результаты. Методом серийных разведений в жидкой питательной среде удалось показать, что синтетические АМП обладают активностью в отношении исследованных штаммов бактерий. Исключения составили PR-39 и RFR-Ch-Bac3.4 (1–14), не действовавшие в отношении MRSA 7590 и *K. pneumoniae* 5054 соответственно. Значения МИК различных пептидов в отношении клинических изолятов бактерий, а также значения ГМИК приведены в табл. 1 в виде выборочных медиан.

Наиболее активными пептидами оказались β-спилечные пептиды PG-1 и G-Ar-2[W2L, V8R], имеющие значения ГМИК 0,3 мкМ и 0,4 мкМ соответственно.

Далее была проведена оценка активности композиции на основе наиболее активных

пептидов с различными структурой и механизмами действия (β-спилечный мембраноактивный пептид PG-1 и пролин-богатый пептид PR-39, для которого известен ранозаживляющий эффект). Выявлен синергизм действия PG-1 и PR-39 в отношении MRSA 7590, MRSE 2526, и *P. aeruginosa* 1948 (табл. 2).

Далее пептиды наносили на титановые пластины в концентрациях, указанных в табл. 1, далее концентрацию последовательно увеличивали в 2 раза до достижения антимикробного эффекта. Значения МИК в нанесенной капле (мкМ) и перерасчет в массу на единицу площади пластинки (мкг/см²) приведены в табл. 3.

PG-1 проявляет наиболее выраженную антимикробную активность на поверхности пластинок (значение ГМИК составило 8 мкМ).

Таблица 2

Совместное антимикробное действие пептидов PG-1 и PR-39

Table 2

Combined antimicrobial action of the PG-1 and PR-39 peptides

Бактерия / Bacterium	Изменение значений МИК пептидов в составе композиции / Changes in MIC values in the composition	Характер совместного антимикробного действия / Type of combined action
<i>A. baumannii</i> 5503	Не изменились / No change	Независимое действие / Independent action
<i>K. pneumoniae</i> 5054	↑2	Независимое действие / Independent action
<i>P. aeruginosa</i> 1948	↓16	Синергизм / Synergism
MRSA 7590	↓8*	Синергизм / Synergism
MRSE 2526	↓4	Синергизм / Synergism

Примечание. Изменение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) пептидов при их совместном действии по сравнению с индивидуальным действием в указанное число раз показано стрелками: ↓ – падение МИК, повышение активности; ↑ – повышение МИК, падение активности; * – поскольку для PR-39 не была определена МИК в отношении MRSA 7590, в комбинации использовали концентрацию 64 мкМ (принимая МИК за 128 мкМ)

Note. The changes in minimum inhibitory concentration (MIC) values in the specified number of times is shown as the arrows: ↓ – MIC decrease, activity augmentation; ↑ – MIC increase, activity reduction. * – Since PR-39 MIC against MRSA 7590 was not determined, the concentration of 64 μM was used in the combination (assuming 128 μM as MIC).

Таблица 3

Антимикробная активность пептидов на поверхности металлических пластинок

Table 3

Antimicrobial activity of the peptides on the metal plates surface

Бактерия / Bacterium	Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкМ (мкг/см ²) / Minimum inhibitory concentration (MIC), μM (μg/cm ²)			
	PR-39	RFR-ChBac3.4(1-14)	PG-1	G-Ar-2[W2L, V8R]
<i>A. baumannii</i> 5503	16 (3,24)	16 (1,59)	8 (0,74)	32 (3,86)
<i>K. pneumoniae</i> 5054	8 (1,62)	128 (12,73)	32 (2,96)	32 (3,86)
<i>P. aeruginosa</i> 1948	32 (6,47)	> 128 (> 12,73)	32 (2,96)	64 (7,72)
MRSA 7590	> 128 (> 25,89)	128 (12,73)	16 (1,48)	128 (15,43)
MRSE 2526	8 (1,62)	64 (6,36)	0,25 (0,02)	8 (0,96)
Среднее геометрическое МИК / Geometric mean of MIC	> 21,1	> 73,5	8	36,8

Это находится в соответствии с результатами, полученными методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Минимальные концентрации для подавления всех исследованных штаммов бактерий на титановых пластинках пептидами PG-1 и G-Ar-2[W2L, V8R] составили ~3 мкг/см² и ~15 мкг/см².

Полученные результаты подтверждали путем добавления в лунки маркера клеточного метаболизма – резазурина. Оценка роста бактерий подтвердилась (данные не приведены).

Антимикробную активность композиции оценивали на основе PR-39 и PG-1 на поверхности металлоконструкций. Значения МИК этих пептидов в композиции приведены в табл. 4. Согласно полученным результатам, пептиды проявляли независимое антимикробное действие в композициях, нанесенных на поверхность пластинок.

Обсуждение. Модификация поверхности имплантата антимикробными соединениями — перспективный подход для предотвращения

Таблица 4

Антимикробная активность композиции PG-1 и PR-39 на поверхности пластинок

Table 4

Antimicrobial activity of the PG-1 and PR-39 composition on the metal plates surface

Бактерия / Bacterium	Минимальная ингибирующая концентрация пептидов в составе композиции, мкМ / Minimum inhibitory concentration of peptides in the composition, μM	
	PR-39	PG-1
<i>A. baumannii</i> 5503	2	8
<i>K. pneumoniae</i> 5054	8	16
<i>P. aeruginosa</i> 1948	32	1
MRSA 7590	64	16
MRSE 2526	16	0,5

инфекций как одного из ведущих постоперационных осложнений. Пулом прототипов противоинфекционных агентов нового поколения служат антимикробные пептиды, поскольку обладают выраженной биологической активностью при низком потенциале вызывать резистентность со стороны патогенных микроорганизмов..

Ряд пептидов с различными структурой и механизмами действия проявили антибактериальную активность в отношении актуальных возбудителей имплантат-ассоциированных инфекций в условиях жидкой питательной среды (см. табл. 1). Это позволило предположить наличие антимикробного действия и на поверхности титановых пластин.

В настоящей работе мы сорбировали пептиды на поверхности титановых пластин путем добавления и высушивания капли. Известны различные подходы, позволяющие эффективно фиксировать пептиды на поверхности имплантата [5]. В частности, предложены химерные пептидные конструкторы, состоящие из титан-связывающих пептидов (TiBP1: RPRENRGRERGL; TiBP2: SRPNGYGGSESS), спейсерного участка (GGG) и самого АМП (LKLLKKLLKLLKKL) [19]. В литературе описаны и другие титан-связывающие пептиды. Важно отметить, что в цитируемой работе молекулы АМП, без добавления титан-связывающего и линкерного фрагментов, также показали значимую (но в 1,5–3 раза меньшую) сорбцию на поверхности титана, что можно объяснить взаимодействиями между некоторыми аминокислотными остатками пептида и поверхностью. Поскольку в настоящей работе мы сорбировали АМП не путем

обработки пластинки раствором, а за счет высыхания капли, можно предположить более высокую степень сорбции АМП на поверхности. Десорбцию пептидов при добавлении суспензии бактерий не оценивали. Хотя протокол нанесения АМП в дальнейшем должен быть оптимизирован, но на первом этапе была поставлена задача оценить наличие антибактериального эффекта исследованных пептидов вблизи поверхности титанового сплава. В примененном дизайне обработки пластин удалось выявить наличие выраженного антибактериального действия среди исследованных пептидов (см. табл. 3), что указывает на перспективность их дальнейшего исследования как активных противоинфекционных агентов имплантатов.

Практическое значение имеет исследование совместного действия пептидов, обладающих различными механизмами влияния. Мы показали, что пептиды PR-39 и PG-1 проявляли синергизм в тестах с использованием серийных разведений в жидкой питательной среде (см. табл. 2), но характеризовались независимым антимикробным действием в композициях, нанесенных на поверхность пластинок (см. табл. 4). Наблюдаемое различие можно объяснить нарушением стехиометрии пептидов при их взаимодействии с бактериальными мишенями вблизи поверхности и при диффузии в жидкую фазу, но оно нуждается в дальнейшем исследовании.

Заключение. β-Шпилечные пептиды PG-1 и G-Ar-2[W2L, V8R] обладают выраженной активностью против актуальных возбудителей имплантат-ассоциированных инфекций *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*

(MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). Композиция на основе PG-1 и пролин-богатого пептида PR-39 проявляет синергетическое действие против MRSA 7590, MRSE 2526 и *P. aeruginosa* 1948 в стандартных антимикробных тестах в жидкой среде, однако при нанесении на пластины этот эффект не сохраняется. Исследованные пептиды могут быть рекомендованы для дальнейшей разработки антибактериальных покрытий медицинских изделий (металлоконструкций) с целью профилактики имплантат-ассоциированных инфекций.

Сведения об авторах:

Елизавета Васильевна Владимирова – научный сотрудник лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-6576-9844; SPIN: 8068-4141; e-mail: vladymyrovaliza18@mail.ru

Мария Сергеевна Сухарева – научный сотрудник лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-5351-7199; SPIN: 5269-4578; e-mail: masha.suxareva@yandex.ru

Илья Анатольевич Кренев – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории общей патологии, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-7970-3291; SPIN: 1411-0962; e-mail: ilkrenev13@yandex.ru

Светлана Анатольевна Божкова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена; Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; ORCID: 0000-0002-2083-2424; SPIN: 3086-3694; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Екатерина Михайловна Гордина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактики и лечения раневой инфекции, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена; Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8; ORCID: 0000-0003-2326-7413; SPIN: 9647-8565; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Алексей Сергеевич Комлев – научный сотрудник лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-9111-0755; SPIN: 5921-6703; e-mail: witcher-lex@yandex.ru.

Екатерина Васильевна Егорова – младший научный сотрудник лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0009-0004-7990-6143; SPIN: 1736-4448; e-mail: egorova.ekaterina@internet.ru

Михаил Николаевич Берлов – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей патологии, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-5191-0467; SPIN: 9006-6127; e-mail: berlov.mn@iemspb.ru

Юлия Олеговна Попова – аспирант, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: iem@iemspb.ru

Сергей Викторович Искровский – кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Ортоинвест»; Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 39, литера А, помещ. 33-Н; доцент кафедры травматологии и ортопедии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, 6–8; ORCID: 0000-0003-2858-1743; e-mail: sergeiiskr@gmail.com

Ольга Валерьевна Шамова – доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, заведующий отделом общей патологии и патофизиологии, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-5168-2801; SPIN: 2913-4726; e-mail: shamova@iemspb.ru

Олег Николаевич Эргашев – доктор медицинских наук, профессор, и. о. директора, Институт экспериментальной медицины; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; профессор кафедры хирургии госпитальной № 2, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, 6–8; ORCID: 0009-0003-5188-8900; SPIN: 2970-2672; e-mail: iem@iemspb.ru

Information about the authors:

Elizaveta V. Vladimirova – Researcher at the Laboratory of Design and Synthesis of Biologically active Peptides, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0002-6576-9844; SPIN: 8068-4141; e-mail: vladymyrovaliza18@mail.ru

Maria S. Sukhareva – Researcher at the Laboratory of Design and Synthesis of Biologically active Peptides, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0002-5351-7199; SPIN: 5269-4578; e-mail: masha.suxareva@yandex.ru

Ilya A. Krenev – Cand. of Sci. (Biol.), Researcher at the Laboratory of General Pathology, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0001-7970-3291; SPIN: 1411-0962; e-mail: ilkrenev13@yandex.ru

Svetlana A. Bozhkova – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and the Department of Clinical Pharmacology, R.R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and

Orthopedics; Russia, 195427, Saint Petersburg, Academician Baikov Str., 8; ORCID: 0000-0002-2083-2424; SPIN: 3086-3694; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Ekaterina M. Gordina – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at the Scientific Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and the Department of Clinical Pharmacology, R. R. Vreden National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics; Russia, 195427, Saint Petersburg, Academician Baikov Str., 8; ORCID: 0000-0003-2326-7413; SPIN: 9647-8565; e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Alexey S. Komlev – Researcher at the Laboratory of Design and Synthesis of Biologically active Peptides, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0001-9111-0755; SPIN: 5921-6703; e-mail: witcher-lex@yandex.ru

Ekaterina V. Egorova – Junior Researcher at the Laboratory of Antitumor Peptide Preparations, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0009-0004-7990-6143; SPIN: 1736-4448; e-mail: egorova.ekaterina@internet.ru

Mikhail N. Berlov – Cand. of Sci. (Biol.), Leading Researcher at the Laboratory of General Pathology, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0001-5191-0467; SPIN: 9006-6127; e-mail: berlov.mn@iemsfb.ru

Yulia O. Popova – Graduate Student, Institute of Experimental Medicine, Russia, 197022, Saint Petersburg, Acad. Pavlov str., 12; e-mail: iem@iemsfb.ru

Sergey V. Iskrovskiy – Cand. of Sci. (Med.), General Director of the Ortoinvest Limited Liability Company; Russia, 194100, Saint Petersburg, Kantemirovskaya Str., 39, A, room 33-H; Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Acad. I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 197022, Saint Petersburg, Tolstoy Str., 6–8; ORCID: 0000-0003-2858-1743; e-mail: sergeiiskr@gmail.com

Olga V. Shamova – Dr. of Sci. (Biol.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of General Pathology and Pathophysiology, Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; ORCID: 0000-0002-5168-2801; SPIN: 2913-4726; e-mail: shamova@iemsfb.ru

Oleg N. Ergashev – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Acting Director of Institute of Experimental Medicine; Russia, 197022, Saint Petersburg, Academician Pavlov Str., 12; Professor of the Department of Hospital Surgery № 2, Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 197022, Saint Petersburg, Tolstoy Str., 6–8; ORCID: 0009-0003-5188-8900; SPIN: 2970-2672; e-mail: iem@iemsfb.ru

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования – О. В. Шамова, О. Н. Эргашев; получение штаммов бактерий – С. А. Божкова, Е. М. Гордина; синтез пептидов – А. С. Комлев, Е. В. Егорова; получение образцов титановых пластинок – С. В. Искровский; получение и обработка данных – Е. В. Владимиров, М. С. Сухарева, И. А. Кренин, М. Н. Берлов, Ю. О. Попова; подготовка первого черновика рукописи – Е. В. Владимиров, И. А. Кренин.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Special contribution: OVSh, ONE contribution to the concept and plan of the study. SAB, EMG contribution to the bacterial strains preparation. ASK, EVE contribution to the peptide synthesis. SVI contribution to the titanium plates preparation. EVV, MSS, IAK, MNB, YuOP contribution to data collection and processing. EVV, IAK contribution to the original draft of the manuscript.

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Финансирование: работа была поддержана Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание FGWG-2025-0005), а также договором № 424-01-22/25 от 04.08.2025 между ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» и ООО «Ортоинвест».

Funding: The work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (state assignment FGWG-2025-0005) as well as in the frame of the agreement No. 424-01-22/25 dated 08/04/2025 between the Institute of Experimental Medicine and Ortoinvest LLC.

Поступила/Received: 12.04.2026

Принята к печати/Accepted: 15.06.2026

Опубликована/Published: 30.06.2026

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Haq I. U., Khan T. A., Krukiewicz K. Etiology, pathology, and host-impaired immunity in medical implant-associated infections. *Journal of infection and public health*, 2024, Vol. 17, No. 2, pp. 189–203. doi 10.1016/j.jiph.2023.11.024.
2. Божкова С. А., Тихилов Р. М., Краснова М. В., Рукина А. Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии // *Травматология и ортопедия России*. 2013. Т. 19, № 4. С. 5–15 [Bozhkova S. A., Tikhilov R. M., Krasnova M. V., Rukina A. N. Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations. *Traumatology and orthopedics of Russia*, 2013, Vol. 19, No. 4, pp. 5–15 (In Russ.)]. doi 10.21823/2311-2905-2013--4-5-15.

3. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *Journal of internal medicine*, 2014, Vol. 276, No. 2, pp. 111–119. doi 10.1111/joim.12233.
4. Shiels S. M., Mangum L. H., Wenke J. C. Revisiting the “race for the surface” in a pre-clinical model of implant infection. *European cells and materials*, 2020, Vol. 39, pp. 77–95. doi 10.22203/eCM.v039a05.
5. Wei H., Song X., Liu P., et al. Antimicrobial coating strategy to prevent orthopaedic device-related infections: recent advances and future perspectives. *Biomaterials Advances*, 2022, Vol. 135, 212739. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.212739.
6. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi X. Antimicrobial peptides: classification, design, application and research progress in multiple fields. *Frontiers in microbiology*, 2020, Vol. 11, 582779. doi 10.3389/fmicb.2020.582779.
7. Zhang Y., Dai Z., Li X., et al. Emerging non-antibiotic strategies for implant-associated biofilm infections by reprogramming the dysregulated immune microenvironment. *NPJ Biofilms and microbiomes*, 2026, Vol. 12, No. 1, 42. doi 10.1038/s41522-025-00907-3.
8. Fahrner R. L., Dieckmann T., Harwig S. S., et al. Solution structure of protegrin-1, a broad-spectrum antimicrobial peptide from porcine leukocytes. *Chemistry & biology*, 1996, Vol. 3, No. 7, pp. 543–550. doi 10.1016/s1074-5521(96)90145-3.
9. Sokolov Y., Mirzabekov T., Martin D. W., et al. Membrane channel formation by antimicrobial protegrins. *Biochimica et biophysica acta*, 1999, Vol. 1420, No. 1-2, pp. 23–29. doi 10.1016/s0005-2736(99)00086-3.
10. Ovchinnikova T. V., Shenkarev Z. O., Balandin S. V., et al. Molecular insight into mechanism of antimicrobial action of the beta-hairpin peptide arenicin: specific oligomerization in detergent micelles. *Biopolymers*, 2008, Vol. 89, No. 5, pp. 455–464. doi 10.1002/bip.20865.
11. Shenkarev Z. O., Balandin S. V., Trunov K. I., et al. Molecular mechanism of action of β -hairpin antimicrobial peptide arenicin: oligomeric structure in dodecylphosphocholine micelles and pore formation in planar lipid bilayers, *Biochemistry*, 2011, Vol. 50, No. 28, pp. 6255–6265. doi: 10.1021/bi200746t.
12. Boman H. G., Agerberth B., Boman A. Mechanisms of action on *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infection and immunity*. 1993. Vol. 61, No. 7, pp. 2978–2984. doi 10.1128/iai.61.7.2978-2984.1993.
13. Veldhuizen E. J., Schneider V. A., Agustindari H., et al. Antimicrobial and immunomodulatory activities of PR-39 derived peptides // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 4, e95939. doi 10.1371/journal.pone.0095939.
14. Shamova O., Orlov D., Stegemann C., et al. ChBac3. 4: a novel proline-rich antimicrobial peptide from goat leukocytes. *International journal of peptide research and therapeutics*. 2009. Vol. 15, No. 1, pp. 31–42. doi 10.1007/s10989-008-9159-7.
15. Kopeikin P. M., Zharkova M. S., Kolobov A. A., et al. Caprine batenecins as promising tools for developing new antimicrobial and antitumor drugs. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol. 10, pp. 552905. doi 10.3389/fcimb.2020.552905.
16. Chan Y. R., Gallo R. L. PR-39, a syndecan-inducing antimicrobial peptide, binds and affects p130(Cas). *Journal of Biological Chemistry*, 1998, Vol. 273, No. 44, pp. 28978–28985. doi: 10.1074/jbc.273.44.28978.
17. Fields G. B., Noble R. L. Solid phase peptide synthesis utilizing 9-fluorenylmethoxycarbonyl amino acids. *International journal of peptide and protein research*, 1990, Vol. 35, No. 3, pp. 161–214. doi: 10.1111/j.1399-3011.1990.tb00939.x.
18. Hossain T. J. Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European journal of microbiology and immunology*, 2024, Vol. 14, No. 2, pp. 97–115. doi 10.1556/1886.2024.00035.
19. Yazici H., O'Neill M. B., Kacar T., et al. Engineered chimeric peptides as antimicrobial surface coating agents toward infection-free implants. *ACS Applied materials and interfaces journal*, 2016, Vol. 8, No. 8, pp. 5070–5081. doi 10.1021/acsami.5b03697.