

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования



**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Направление подготовки/профиль 18.06.01 Химическая технология/ 05.17.04 Технология органических веществ _____
Школа ИШХБМТ _____

**Научный доклад об основных результатах подготовленной
научно-квалификационной работы**

Тема научного доклада
Разработка способов повышения растворимости и снижения побочных эффектов активной фармацевтической субстанции Грамицидин S

УДК 615.33-048.35

Аспирант

Группа	ФИО	Подпись	Дата
A7-50	Дранников Александр Алексеевич		

Руководитель профиля подготовки

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Новиков Виктор Тимофеевич	к.х.н.		

Научный руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Директор ИШХБМТ	Трусова Марина Евгеньевна	д.х.н.		

Актуальность темы исследования

История применения антибиотиков насчитывает более 100 лет.

В то же время столь короткий срок использования уже породил ряд проблем, связанных с постоянно растущей устойчивостью микроорганизмов. Согласно прогнозам, смертность от инфекции резистентными к антибиотикам штаммами в 2050 г. превысит смертность от рака и составит 10 млн. человек.

В связи с этим актуальной задачей современной фармацевтики становится поиск новых антимикробных агентов, среди которых выделяют группу антимикробных пептидов, являющихся предметом пристального внимания со стороны мирового сообщества в течение многих лет.

Низкомолекулярные пептиды привлекают внимание исследователей благодаря широкому спектру антимикробной активности и быстрому отклику. Кроме того, пептиды проявляют способность к синергетическому взаимодействию с уже используемыми противомикробными препаратами, повышая эффективность последних.

Наибольшим потенциалом среди данных соединений обладает грамицидин S - пептид, продуцируемый штаммами *Bacillus brevis subsp. G.B.* для подавления активности прочих микроорганизмов в рамках борьбы за экологическую нишу. Грамицидин S проявляющий антимикробное действие в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов, а также обладающий специфическим механизмом противомикробного действия, раскрытый в работах научных групп, благодаря которому бактерии оказываются неспособными сформировать устойчивость к воздействию антибиотика в течение почти 70 лет применения в клинической практике. При этом, грамицидин S активно и в значительных количествах адсорбируется как чувствительными, так и невосприимчивыми к антибиотику клетками при первом контакте, действуя на их мембраны подобно поверхностно-активному веществу.

Грамицидин S обладает более высокой эффективностью по сравнению с конвенциональными антибиотиками и широко применяется в терапии бактериальных инфекций, вызываемых грамположительными бактериями.

Дополнительно раскрыт потенциал применения грамицидина S для эффективной борьбы с плазмодиями, вызывающими малярию, микоплазмами, бактериями лепры.

Применение пептида ограничено местным уровнем, при этом системное применение грамицидина S в литературе не рассматривается.

Местный характер применения вызван природой антибиотика.

Аналогично другим гидрофобным пептидам, грамицидин S обладает низкой растворимостью в воде - $2,08 \cdot 10^{-4}$ моль/л, что вызвано специфическим механизмом сольватации молекулы, снижающим ее растворимость.

Причина высокой гемолитической активности пептида в значительной степени может заключаться в его низкой водной растворимости.

При этом антибиотик проявляет гемолитическую активность как в отношении эритроцитов, так и в отношении тромбоцитов. Гемолитическая концентрация, при которой пептид вызывает гибель 50 % красных кровяных телец составляет от 13 до 35,2 мкг/мл.

Анализируя инструкции по медицинскому применению препаратов на основе грамицидина S, представленных в Государственном реестре лекарственных средств, а также доступные данные по терапевтическому использованию, гемолиз является единственным побочным эффектом от применения пептида, исключая индивидуальную непереносимость компонентов препаратов. Во многом это связано с тем, что грамицидин S не растворяется в воде, не всасывается в желудочно-кишечном тракте и не оказывает системного действия на организм пациента.

Решение проблемы низкой растворимости грамицидина S способно обеспечить следующее:

1. Расширить область применения (парентеральное введение);
2. Повысить биодоступность антибиотика;
3. Улучшить антимикробные свойства.

Одним из наиболее популярных среди современных ученых методов повышения растворимости грамицидина S является химическая модификация его структуры.

Однако указанный способ повышения растворимости и эффективности пептидов в значительной степени увеличивает срок введения в оборот препаратов, полученных на основе соединений с измененной структурой, которые являются новыми с точки зрения фармацевтики и требуют детального изучения на доклиническом и клиническом уровнях, что значительно повышает стоимость вывода препарата на рынок.

Т.е. химическая модификация антимикробных пептидов открывает возможности их успешного применения в случае развития резистентности к уже существующим соединениям.

В случае грамицидина S, учитывая его длительное клиническое применение, наиболее перспективным является разработка новых лекарственных форм пептида, позволяющих решить проблемы растворимости и гемотоксичности соединения и расширить область их применения с использованием различных технологий.