

**(ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ)  
СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ  
АКТИВНОСТІ НІЗИНА**

**Артур Мартинов, Оксана Книш,  
Тетяна Осолодченко, Олена Батрак**

**ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І.  
Мечникова Національної академії медичних наук  
України»**

Затверджено Вченою Радою ДУ «ІМІ НАМН», Протокол  
№ 6 від 30.05.2024

Рецензент : Кисличенко В.С., доктор фарм. наук,  
професор, завідувачка кафедри фармакогнозії та  
нутриціології Національного фармацевтичного  
університету України

*Пропонується для використання в науково-дослідній та практичній роботі профільних установ МОЗ та НАМН України (НДІ, кафедр медичних та фармацевтичних ВНЗ, лабораторій, клінічних відділень, відділів біотехнології біотехнологічних виробництв) спосіб спосіб підвищення антимікробної активності відомого лантибіотика нізину для застосування як компонента антимікробних фармацевтичних композицій. Додавання до фармацевтичних композицій на основі нізину таких потенціаторів, як диклофенак натрію та амлодипін розширює антимікробну активність нізину щодо мультирезистентних стафілококів та стрептококів. Це дозволяє створити місцеву лікарську форму на основі нізину для лікування піодермій, викликаних Гр+ резистентними мікроорганізмами.*

Антимікробні пептиди мають явні переваги перед звичайними антибіотиками, серед яких: повільніше виникнення резистентності, антибіоплівкова активність широкого спектру та здатність сприятливо модулювати імунну відповідь господаря. Одним з перспективних для використання у медичній галузі антимікробним пептидом є нізин, що продукується бактеріями родів *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* та *Vlautilia* і належить до лантибіотиків, бактеріоцинів I класу, субтипу A. Ці бактеріоцини є невеликими (<5 кДа) термостабільними катіонними пептидами, синтезованими на бактеріальних рибосомах з мРНК, посттрансляційно модифікованими, що містять кілька незвичайних амінокислот (лантіонін, β-метиллантіонін, дегідроаланін та дегідробутирин). Нізин загально визнаний як безпечний (GRAS) і схвалений для використання в якості харчової добавки Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), Управлінням з контролю за продуктами і ліками США (FDA) і Європейським агентством з безпеки харчових продуктів (EFSA) з присвоєним номером E 234. За даними EFSA, допустима добова норма споживання нізину становить 1 мг/кг маси тіла. Нізин досі не схвалений для клінічного застосування,

але багато досліджень *in vitro* продемонстрували його виражену протимікробну активність, особливо щодо стійких до антибіотиків штамів бактерій. Відомо кілька механізмів протимікробної дії нізину. Проходження нізину через клітинну стінку чутливих мікроорганізмів починається з його електростатичних і гідрофобних взаємодій з її аніонними компонентами. Подвійна дія нізину (утворення пор і пригнічення синтезу клітинної стінки) опосередковується двома структурними доменами, розташованими на N- і C-кінцях. Три лантіонінові кільця на N-кінцевому домені нізину утворюють кліткоподібну оболонку навколо пірофосфатної групи ліпиду II, що призводить до порушення синтезу пептидоглікану клітинної стінки. Зв'язування нізином ліпиду II сприяє утворенню пор у клітинній мембрані. Пептид, що лежить паралельно площині мембрани, згинається в шарнірній області, занурює C-кінець в мембрану і утворює пору, через яку відбувається швидкий витік внутрішньоклітинних речовин і приплив іонів кальцію в цитоплазму. Це призводить до деполаризації цитоплазматичної мембрани і загибелі бактерій. Також нізин може деформувати мембрану як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій за рахунок неспецифічної взаємодії з фосfolіпідами, викликаючи порушення її природної кривизни, симетрії, щільності упаковки ліпідів, утворення водних порожнин та підвищення її проникності. Нуклеотропна активність нізину полягає в порушенні реплікації ДНК.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що декілька речовин з дозволених до використання в медицині, але не як антимікробні, можуть значно посилювати антимікробну активність антибіотиків. Ця група речовин була названа потенціатори. Серед доступних на ринку речовин нами було відібрано диклофенак натрія та амлодипін як два найбільш доступні лікарські засоби з властивостями потенціаторів. Склад ефективних протимікробних композицій включав: нізин 0,1-0,5 % (чистої речовини), диклофенак натрію 0,2-1,0% , амлодипіну мезилат 0,05-0,15%. До композиції також додавали солубілізатор ТВІН-80 в концентраціях від 0,5 до 3,0% для збільшення ступеню розчинності амлодипіну. Такі композиції проявили антимікробну активність на штамів *S.aureus* 218 та *S. ruogenes* 105, які були резистентними до всіх досліджених антимікробних препаратів та антибіотиків. Зони затримки росту навколо колодязів (метод колодязів) складав від 15 мм до 20 мм. при введенні в колодязь готової композиції нізину, амлодипіну та диклофенаку. В контролі, де використовували тільки допоміжні речовини (формуєтворювачі та солубілізатори) без диклофенаку, амлодипіну та нізину не спостерігалось якої-небудь зони затримки росту.

Таким чином, фармацевтична композиція, що містить у своєму складі : нізин 0,1-0,5 % (чистої речовини), диклофенак натрію 0,2-1,0% , амлодипіну мезилат 0,05-0,15% проявляє більш широкий спектр дії на резистентні Гр+ штами мікроорганізмів.

**(Information letter) A method for increasing the antimicrobial activity of nisin**

**Artur Martinov, Oksana Knish, Tetyana Osolodchenko, Olena Batrak**

The compositions showed antimicrobial activity on *S. aureus* strain № 218 and *S. pyogenes* strain № 105, which were resistant to all the studied antimicrobial agents and antibiotics. Growth inhibition zones around the wells (well method) ranged from 15 mm to 20 mm when the well was injected with the finished composition of nisin, amlodipine and diclofenac. In the control, where only auxiliary substances (molding agents and solubilizers) were used without diclofenac, amlodipine and nisin, no growth retardation zone was observed. Thus, a pharmaceutical composition containing nisin 0.1-0.5% (w/w), diclofenac sodium 0.2-1.0%, and amlodipine mesylate 0.05-0.15% has a broader spectrum of action on Gram-positive strains of microorganisms.

**Keywords:** Nisin, Diclophenac, Amlodipin, co-cultivation, solid media, taurine, multiresistant microorganisms, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, well method