

Электронно-лучевой кросслинкинг полиэтиленгликоля для создания антимикробного лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика

П.Г. Мадонов^{1,2}, С.В. Мишенина², Е.А. Бондарева^{1,2}, А.Н. Евстропов², Д.В. Ярославцев¹, М.С. Солдатова¹, Д.В. Ключев², Е.М. Любушкина¹, М.А. Королёв¹

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . В настоящее время актуален поиск альтернатив современным антибиотикам, а также материалов, не обладающих раздражающим действием на организм, но способных являться депо для антимикробных веществ. Идея создания композиции из модифицированного полиэтиленгликолевого геля и антимикробного пептидомиметика рассматривается как перспективная.

Ц е л ь . Изучить физико-химические процессы электронно-лучевого кросслинкинга полиэтиленгликоля (ПЭГ) с целью получения гидрогеля с заданными свойствами и создание на основе этой технологии депо-матрицы для антимикробного пептидомиметика.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . Процессу радиационного облучения, сочетающему деструкцию полимера и его сшивание, подвергали ПЭГ с диапазоном молекулярных масс от 400 до 40 000 Да. Изучали их свойства и создавали композицию на основе ПЭГ и антимикробного пептидомиметика КАМП-1 (трипептид H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph).

Р е з у л ь т а т ы . Гель получен при использовании низкомолекулярного ПЭГ и диапазона доз радиации от 1,5 до 3 Мрад или высокомолекулярного ПЭГ (более 4000 Да) и дозы облучения 0,25 Мрад. Для достижения гелеобразования путем кросслинкинга использовался низкомолекулярный ПЭГ (1500 Да) и доза облучения 2 Мрад. В полученный гель антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 был имплантирован без технологических сложностей с помощью ротационного гомогенизатора. Увеличение дозы излучения приводило к пропорциональному снижению текучести геля.

З а к л ю ч е н и е . Вариация параметров электронно-лучевого воздействия и концентрации ПЭГ позволяет получать гидрогели с необходимыми свойствами для депо-матрицы, предназначенной для имплантации фармакологически активных агентов. КАМП-1 удерживается в гелеобразной депо-матрице, и диффузия этого пептидомиметика в водную фазу происходит с низкой интенсивностью. Разработка данной технологии создания антимикробного лекарственного средства позволяет производить прототипы готовых лекарственных форм для местного применения.

Ключевые слова: полиэтиленгликоль, ПЭГ, антимикробный пептидомиметик, антимикробные препараты, КАМП-1, антибактериальный гель.

Образец цитирования: Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Бондарева Е.А., Евстропов А.Н., Ярославцев Д.В., Солдатова М.С., Ключев Д.В., Любушкина Е.М., Королёв М.А. Электронно-лучевой кросслинкинг полиэтиленгликоля для создания антимикробного лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(4):91-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-91-104

Поступила в редакцию 10.09.2025
Прошла рецензирование 23.10.2025
Принята к публикации 26.11.2025

Автор, ответственный за переписку
Бондарева Елена Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: elena.bondarewa@mail.ru

Received 10.09.2025
Revised 23.10.2025
Accepted 26.11.2025

Corresponding author
Elena A. Bondareva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: elena.bondarewa@mail.ru

Electron beam crosslinking of polyethylene glycol for the developing an hydrogel- and peptidomimetic-based antimicrobial drug

P.G. Madonov^{1, 2}, S.V. Mishenina², E.A. Bondareva^{1, 2}, A.N. Evstropov², D.V. Yaroslavtsev¹, M.S. Soldatova¹, D.V. Klyuev², E.M. Lyubushkina¹, M.A. Korolev¹

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Currently, the search for alternatives to conventional antibiotics, as well as for materials that do not exert an irritating effect on the body but can serve as a depot for antimicrobial substances, is highly relevant. The idea of developing a composition of a modified polyethylene glycol-based gel and an antimicrobial peptidomimetic is considered promising.

A i m . To study the physico-chemical processes of electron beam crosslinking of polyethylene glycol (PEG) in order to obtain a hydrogel with required properties and develop a depot-matrix for an antimicrobial peptidomimetic based on this technology.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . PEGs with a molecular weight of 400–40 000 Da was exposed to radiation, which involves polymer degradation and crosslinking. Their properties were studied, and a composition based on PEG and the antimicrobial peptidomimetic CAMP-1 (tripeptide H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph) was developed.

R e s u l t s . The gel was obtained using low-molecular-weight PEG and a radiation dose of 1,5–3 Mrad or high-molecular-weight PEG (over 4000 Da) and a radiation dose of 0,25 Mrad. To achieve gel formation by crosslinking, we used low-molecular-weight PEG (1,500 Da) and a radiation dose of 2 Mrad. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 was implanted into the gel obtained without technological complexity using a rotary homogenizer. An increase in the radiation dose led to a proportional decrease in gel flowability.

C o n c l u s i o n . Varying the electron beam exposure parameters and PEG concentration allows to obtain hydrogels with the required properties for a depot-matrix intended to implant pharmacologically active agents. CAMP-1 is retained in a gel-like depot-matrix, and the diffusion of this peptidomimetic into the aqueous phase occurs at low intensity. Developing this technology of an antimicrobial drug makes it possible to produce prototypes of finished dosage forms for topical use.

Keywords: polyethylene glycol, PEG, antimicrobial peptidomimetic, antimicrobial drugs, CAMP-1, antibacterial gel.

Citation example: Madonov P.G., Mishenina S.V., Bondareva E.A., Evstropov A.N., Yaroslavtsev D.V., Soldatova M.S., Klyuev D.V., Lyubushkina E.M., Korolev M.A. Electron beam crosslinking of polyethylene glycol for the developing an hydrogel- and peptidomimetic-based antimicrobial drug. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(4):91-104. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-4-91-104

ВВЕДЕНИЕ

Лечение инфекционных заболеваний кожи, раневых поверхностей, болезней соединительных тканей предполагает достижение высоких концентраций антибактериальных препаратов в области очага воспалительного процесса. Трудности с переносом антимикробных препаратов из кровотока в поврежденные ткани возникают из-за снижения артериального давления и отека в зоне воспаления. Решением является местное антибактериальное введение при терапии, например, перипротезных инфекций. Такой способ введения предполагает, что препараты должны действовать как местные резервуары,

INTRODUCTION

The treatment of infectious skin diseases, wound surfaces, and connective tissue diseases requires achieving high concentrations of antibacterial drugs at the site of inflammation. Difficulties in transferring antimicrobials from blood stream to damaged tissues are due to a decrease in blood pressure and swelling at the site of inflammation. The solution is topical administration of antimicrobials, for example, in treatment of periprosthetic infections. This method of administration suggests that drugs should act as local reservoirs, gradually releasing antibiotics, and effectively penetrate adjacent tissues. In addition, it is important that the drugs do not lead to

постепенно высвобождая антибиотики, и эффективно проникать в близлежащие ткани. Кроме того, важно, чтобы препараты не приводили к реакциям локального раздражающего действия и аллергического ответа. Полимер полиэтиленгликоль (ПЭГ) подходит для этих целей, если его модифицировать для получения геля, что облегчит внедрение антибактериального препарата.

Полимеры естественного и искусственного происхождения широко известны на сегодняшний день в фармацевтической сфере. Особый интерес представляют ПЭГ с различной молекулярной массой, сополимеры с этиленоксидом и пропиленоксидом, а также различные полисахариды. Это связано с отсутствием у них иммуногенности, антигенности и токсичности, а также с возможностью полной биodeградации в биологических системах. Полиэтиленгликоли обладают высокой растворимостью в воде и демонстрируют необычное поведение в водных растворах благодаря сильному взаимодействию эфирных молекул кислорода с молекулами воды.

В последние годы уделяется внимание созданию фармацевтических гидрогелевых композиций, обладающих антимикробной активностью [1–3]. Исследуются архитектурные характеристики полимерных гидрогелей с целью их связывания и введения с фармакологическими агентами [4]. Тем не менее механизмы, ассоциированные с радиационным облучением ПЭГ для создания гидрогелевых структур, еще недостаточно изучены.

Пептиды находят применение в терапии различных заболеваний у людей с момента появления инсулина в 1920-х годах, и на сегодняшний день на рынке доступно около 100 одобренных пептидных лекарственных препаратов [5]. В последние годы особый интерес представляют пептиды с антибактериальной активностью, что связано с необходимостью борьбы с растущей антибиотикорезистентностью патогенов к традиционным антибиотикам [6].

Разработка лекарств на основе текучих гидрогелевых структур ПЭГ с высокой концентрацией антимикробного агента может значительно улучшить результаты лечения гнойно-воспалительных заболеваний суставов, кожи и мягких тканей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение физико-химических процессов электронно-лучевого кроссликинга ПЭГ с целью получения гидрогеля с заданными свойствами и создание на основе этой технологии депо-матрицы для антимикробного пептидомиметика.

local irritation and allergic reactions. Such polymer as polyethylene glycol (PEG) is suitable for these purposes if it is modified to obtain a gel, which will facilitate introducing an antibacterial drug.

Natural and artificial polymers are widely known today in the pharmaceutical field. Of particular interest are PEGs with different molecular weights, copolymers with ethylene oxide and propylene oxide, as well as various polysaccharides. This is due to their lack of immunogenicity, antigenicity and toxicity, as well as the possibility of complete biodegradation in biological systems. Polyethylene glycols have a high water-solubility and exhibit unusual behavior in aqueous solutions due to the strong interaction of ether oxygen molecules with water molecules.

In recent years, attention has been paid to the development of pharmaceutical hydrogel compositions with antimicrobial activity [1–3]. The structural characteristics of polymer-based hydrogels are being investigated in order to bind and administer them with pharmacological agents [4]. Nevertheless, the mechanisms associated with PEG radiation exposure for the development of hydrogel structures have not yet been sufficiently studied.

Peptides have been used in the treatment of various human diseases since the advent of insulin in the 1920s, and today about 100 approved peptide drugs have reached the market [5]. In recent years, peptides with antibacterial activity have been of particular interest, which is associated with the need to combat the growing resistance of pathogens to conventional antibiotics [6].

The development of drugs based on liquid hydrogel structures of PEGs with a high concentration of antimicrobial agent can significantly improve the treatment outcomes of suppurative inflammations in joints, skin and soft tissues.

AIM OF THE RESEARCH

To study the physico-chemical processes of electron beam crosslinking of PEGs in order to obtain a hydrogel with specified properties and develop a depot-matrix for an antimicrobial peptidomimetic based on this technology.

In accordance with the aim, the objectives of the study were formulated:

1. To identify the patterns of electron beam crosslinking in PEG solutions and to obtain hydrogel structures with the function of a depot-matrix.
2. To substantiate the technology of developing an antimicrobial medicinal product based on a depot-matrix of a hydrogel with specified properties and an antimicrobial peptidomimetic.

В соответствии с целью были сформулированы задачи исследования:

1. Выявить закономерности электронно-лучевого кросслинкинга в растворах ПЭГ и получить на его основе гидрогелевые структуры, выполняющие функцию депо-матрицы.
2. Обосновать технологию создания антимикробного лекарственного препарата на основе депо-матрицы гидрогеля с заданными свойствами и антимикробного пептидомиметика.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования:

1) ПЭГ с молекулярной массой 400, 1500, 4000, 6000, 10 000, 20 000 и 40 000 Да (ООО «Завод синтанолов», Дзержинск). Используемый диапазон молекулярных масс и вариации концентраций позволяют получить полное представление об изменениях, происходящих в водных растворах ПЭГ при облучении в заданных дозах;

2) композиция, созданная *de novo* на основе ПЭГ и пептидомиметика КАМП-1. Антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 представляет собой трипептид H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph с чистотой 98 мас.% (АО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», Новосибирск).

Для получения гидрогеля с необходимыми свойствами по текучести, стабильности, а также возможности имплантации антибиотика были проведены эксперименты по изучению водных растворов ПЭГ. Для определения молекулярных масс надмолекулярных агрегатов, образующихся в ПЭГ при растворении и электронно-лучевом синтезе, использовался метод гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии (ГП-ВЭЖХ). Применялся хроматограф Agilent 1200 с колонкой PL aquagel-OH MIXED, 8 мкм. Использовались рефрактометрический и спектрофотометрический детекторы. Очищенную воду получали на установке Direct Q3 Millipore. Стационарная фаза: хроматографическая колонка PL aquagel-OH MIXED, 8 мкм, 7,8×300 мм, с пределом фракционирования от 100 до 10 млн Да (по ПЭГ). Подвижная фаза 1: очищенную воду фильтровали через мембранный капроновый фильтр (0,45 мкм) и дегазировали с помощью водоструйного насоса. Подвижная фаза 2: готовили 0,1 М раствор нитрата лития (LiNO₃×3H₂O) путем растворения 12,3 ± 0,05 г в 600 мл очищенной воды. После фильтрации и дегазации раствор переносили в бутылку для хроматографии к магистральной А. Эксперимент проводился в обеих подвижных фазах для разрушения

MATERIALS AND METHODS

Objects of research are:

1) PEGs with molecular weight 400, 1500, 4000, 6000, 10 000, 20 000 and 40 000 Da (Zavod sintanolov, LLC, Dzerzhinsk). The range of molecular weights and concentrations used allow us to obtain a complete picture of the changes in aqueous PEG solutions exposed to radiation at specified doses;

2) a composition developed *de novo* based on PEG and a peptidomimetic CAMP-1. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 is a tripeptide H-Arg-Tbt-Arg-NH-C₂H₄-Ph with a purity of 98% by weight (Siberian Center For Pharmacology and Biotechnology, JSC, Novosibirsk).

To obtain a hydrogel with the required properties of flowability, stability, and the possibility of antibacterial agent implantation, experiments to study aqueous PEG solutions were performed. The method of gel filtration high-performance liquid chromatography (GF-HPLC) was used to determine the molecular weights of supramolecular aggregates formed in PEG during dissolution and electron beam synthesis. An Agilent 1200 system for chromatography with a PL aquagel-OH MIXED column, 8 μm, was used. Refractometric and spectrophotometric detectors were used. Purified water was obtained on a Millipore Direct Q3 water production system. Fixed phase: chromatographic column PL aquagel-OH MIXED, 8 μm, 7,8×300 mm, with a fractionation limit from 100 to 10 mln Da (PEG). Mobile phase 1: purified water was filtered through a nylon membrane filter (0,45 μm) and degassed using a water-jet pump. Mobile phase 2: a 0,1 M solution of lithium nitrate (LiNO₃×3H₂O) was prepared by dissolving 12,3 ± 0,05 g in 600 ml of purified water. After filtration and degassing, the solution was transferred to a chromatography bottle to line A. The experiment was carried out in both mobile phases to destroy supramolecular aggregates and identify the true molecular weight of the particles in the solution.

Fresh solutions of the mobile phase were used. The flow rate was 1 ml/min, and the sample volume was 20 μl. Before each test, the column was balanced with the mobile phase (at least 20 volumes) until a stable base line was formed. Then, the column was calibrated using known PEG solutions in a 0,1 M LiNO₃×3H₂O to plot a calibration curve reflecting the relationship between output time and molecular weight. After calibration, the samples were analyzed: 20 μl of the test solution was introduced into sampling loop, and the chromatogram was recorded automatically using the ChemStation program (Agilent, USA).

надмолекулярных агрегатов и выявления истинной молекулярной массы частиц в растворе.

Использовались свежеприготовленные растворы подвижной фазы. Скорость потока составила 1 мл/мин, а объем вводимой пробы – 20 мкл. Перед каждым тестированием колонка уравнивалась подвижной фазой (не менее 20 объемов) до образования стабильной базовой линии. Затем проводилась калибровка колонки с использованием известных растворов ПЭГ в 0,1 М $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ для построения калибровочной кривой, связывающей время выхода с молекулярной массой. После калибровки анализировались образцы: 20 мкл исследуемого раствора вводили в аналитическую петлю, а запись хроматограммы осуществлялась автоматически с помощью программы ChemStation (Agilent, США).

В процессе радиационного облучения ПЭГ происходят два процесса: деструкция полимера с образованием карбонильных групп и сшивание ПЭГ, что приводит к кросслинкингу. Для выявления карбонильных групп использовался 2,4-динитрофенилгидразин, который образует окрашенные аналитические формы с карбонильными соединениями, позволяющие идентифицировать и количественно определять их [7]. Раствор 2,4-динитрофенилгидразина готовили, взвешивая на аналитических весах 0,050 г кристаллического 2,4-динитрофенилгидразина (Acros Organics); мерными цилиндрами отмеряли 25 мл этилового спирта, 10 мл концентрированной соляной кислоты и 50 мл дистиллированной воды. Навеску 2,4-динитрофенилгидразина растворяли в круглодонной колбе с притертой крышкой при нагревании. Полученные 2,4-динитрофенилгидразоны характеризуются четкими спектральными параметрами, позволяющими провести их идентификацию. Для их характеристики используют длину волны, соответствующую максимуму поглощения, и молярный коэффициент поглощения в максимуме поглощения.

Электронно-лучевой кросслинкинг ПЭГ осуществлялся на импульсном линейном ускорителе ИЛУ-10 (Институт ядерной физики СО РАН, производственная площадка ООО «СФМ», Новосибирск) с мощностью облучения от 0,25 до 3,0 Мрад. Дозиметрический контроль проводился с использованием радиохромных пленочных дозиметров, меняющих цвет в зависимости от дозы облучения. Пленочные дозиметры, подвергшиеся совместному облучению с исследуемым материалом, проявляются прогреванием при $60 \pm 5^\circ\text{C}$ в сушильном шкафу в течение 30 минут. В про-

During radiation exposure to PEG, two processes occur: polymer degradation with the formation of carbonyl groups and PEG crosslinking. For identification of carbonyl groups, 4-dinitrophenylhydrazine was used which forms colored analytical forms with carbonyl compounds that allow to run their identification and quantification [7]. A solution of 2,4-dinitrophenylhydrazine was prepared by weighing 0,050 g of crystalline 2,4-dinitrophenylhydrazine (Acros Organics) on an analytical balance; 25 ml of ethyl alcohol, 10 ml of concentrated hydrochloric acid and 50 ml of distilled water were measured using calibrated cylinders. A sample weight of 2,4-dinitrophenylhydrazine was dissolved in a round-bottomed flask with a ground stopper and heated. The obtained 2,4-dinitrophenylhydrazones are characterized by clear spectral parameters that allow their identification. To characterize them, the wavelength corresponding to the absorption maximum and the molar absorption coefficient at the absorption maximum are used.

Electron beam crosslinking of PEG was carried out on an ILU-10 pulsed linear accelerator (Institute of Nuclear Physics, SFM, LLC production site, Novosibirsk) with a radiation power from 0,25 to 3,0 Mrad. Dosimetry was performed using radiochromic film dosimeters that change color depending on the radiation dose. Film dosimeters that were exposed to co-radiation with the test samples are processed by heating at $60 \pm 5^\circ\text{C}$ in a drying cabinet for 30 minutes. During radiation exposure, two film dosimeters are attached to each test sample. After processing and cooling the dosimeters down to a room temperature, their optical absorption was measured on a spectrophotometer at a wavelength of $\lambda = 554 \text{ nm}$. The comparative analysis was performed with a non-irradiated film dosimeter. Based on the mean optical absorption of two dosimeters for each sample, the actual radiation dose was calculated using the WINdose program (GEX Corporation, USA).

The design of the experiment, aimed at investigating the process of electron beam crosslinking of PEGs with various molecular weights depending on its concentration and radiation dose, is presented in Table 1. Each sample was analyzed in triplicate measurements.

The implantation of an antibacterial peptidomimetic into a hydrogel depot-matrix was carried out using an AD145S-P-10G rotary homogenizer (U-Therm International Limited, China) by mixing into to evenly distribute CAMP-1 in gel.

To determine the content of the peptidomimetic CAMP-1 in a polyethylene oxide gel, a gel with a

Таблица 1. Дизайн экспериментов по исследованию процессов электронно-лучевого кроссликинга полиэтиленгликоля (ПЭГ) с различной молекулярной массой в зависимости от его концентрации и дозы облучения
Table 1. Design of experiments for electron beam crosslinking of polyethylene glycol (PEG) with various molecular weights depending on its concentration and radiation dose

№ п/п No.	Исследуемый образец Test sample	Содержание ПЭГ, % PEG content, %	Доза облучения, Мрад Radiation dose, Mrad
1	ПЭГ 400 / PEG 400	5	Без облучения / No radiation exposure
2	ПЭГ 400 / PEG 400	5	1,0
3	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	Без облучения / No radiation exposure
4	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	1,5
5	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	2,0
6	ПЭГ 1500 / PEG 1500	5	3,0
7	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	Без облучения / No radiation exposure
8	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	1,0
9	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	2,0
10	ПЭГ 4000 / PEG 4000	5	3,0
11	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	Без облучения / No radiation exposure
12	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	1,0
13	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	2,0
14	ПЭГ 6000 / PEG 6000	2	3,0
15	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	Без облучения / No radiation exposure
16	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	1,0
17	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	2,0
18	ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	1	3,0
19	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	Без облучения / No radiation exposure
20	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,25
21	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,50
22	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	1	0,75
23	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,25
24	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,50
25	ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,5	0,75
26	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	Без облучения / No radiation exposure
27	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,25
28	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,50
29	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,5	0,75
30	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,25
31	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,50
32	ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,25	0,75

цессе облучения на каждый исследуемый образец прикрепляется 2 пленочных дозиметра. После проявки и охлаждения дозиметров до комнатной температуры производится измерение их оптического поглощения на спектрофотометре при длине волны $\lambda = 554$ нм. Сравнительный анализ проводился с необлученным пленочным дозиметром. На основе средней величины оптического поглощения двух дозиметров для каждого образца рассчитывалась фактическая доза облучения с использованием программы WINdose (GEX Corporation, США).

Дизайн эксперимента, в рамках которого исследовался процесс электронно-лучевого крос-

CAMP-1 concentration of 0,05% was used. For analysis purposes, 0,5 g of gel was placed in a 2 ml centrifuge tube, then 0,5 ml of deionized water was added. The gel was carefully re-suspended using a glass rod, and then centrifuged for 5 min at 5000 g. A supernatant was used without dilution. 10 μ l of the supernatant was applied to the column. A HPLC-MS (high performance liquid chromatography-mass spectrometry) system (Thermo Scientific LCQ Fleet, USA) was used for the analysis in the mode of selective registration of ions at m/z of $789,0 \pm 0,5$ and $395,0 \pm 0,5$, which correspond to the molecular ion of CAMP-1 and its doubly charged ion (Table 1).

слинкинга ПЭГ с различной молекулярной массой в зависимости от его концентрации и дозы облучения, представлен в табл. 1. Каждый образец подвергался анализу в трехкратных повторных измерениях.

Встраивание антибактериального пептидомиметика в гидрогелевую депо-матрицу проводилось с использованием ротационного гомогенизатора AD145S-P-10G (U-Therm International Limited, Китай) путем вмешивания для равномерного распределения КАМП-1 в гелевой массе.

Для определения содержания пептидомиметика КАМП-1 в геле полиэтиленоксида был использован гель с концентрацией КАМП-1 0,05 %. Для анализа 0,5 г геля помещали в центрифужную пробирку объемом 2 мл, после чего добавляли 0,5 мл деионизованной воды. Гель аккуратно ресуспендировали с помощью стеклянной палочки, а затем центрифугировали в течение 5 минут при 5000 g. Супернатант использовался без разбавления. На хроматографическую колонку наносили 10 мкл супернатанта. Для анализа использовалась система ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) (Thermo Scientific LCQ Fleet, США) в режиме селективной регистрации ионов с m/z $789,0 \pm 0,5$ и $395,0 \pm 0,5$, которые соответствуют молекулярному иону КАМП-1 и его двухзарядному иону.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа исследуемых образцов были построены две калибровочные прямые на основании данных, полученных при проведении ГП-ВЭЖХ стандартных растворов ПЭГ до электронно-лучевого облучения (табл. 2).

RESULTS OF THE RESEARCH

To analyze the studied samples, two calibration curves were plotted based on the data obtained during GF-HPLC of standard PEG solutions before electron beam radiation (Table 2).

The results of GP-HPLC of PEG aqueous solutions after electron beam radiation are shown in Table 3.

The electron beam radiation-exposed samples showed significant differences in chromatographic profiles compared to the baseline samples. Even at low radiation doses (0,25 Mrad), significant aggregation of PEG molecules in aqueous solutions was observed (Table 3), which lead to the formation of supramolecular structures with extremely high molecular weights (107–109 kDa). The size of these structures for PEG with a molecular weight ranging from 4000 to 40 000 Da is almost the same, which may indicate that the reactions of structure formation do not depend on the molecular weight of PEG and the dose applied.

The exceptions are PEGs with a molecular weight of 400 and 1500 Da. Even an increase in the dose to 3 Mrad does not cause a significant raise in the molecular weight of the reaction products. At the same time, the peak asymmetry observed which increases with dose raising indicates the polymerization process. It should be emphasized that the obtained particles are covalently bound, but not supramolecular aggregates (the change of mobile phase 1 to 0,1 M $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ solution does not cause changes in molecular weight). We note that a particle obtained by irradiating PEG with a molecular weight of 4000 Da has a molecular weight of approximately 34 000 Da, but in water it forms an aggregate with

Таблица 2. Экспериментальные значения времени выхода пиков стандартных образцов полиэтиленгликоля (ПЭГ) в процессе гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке PL aquagel-ОН MIXED (подвижная фаза 1 и 2)

Table 2. Experimental values of peaks of standard polyethylene glycol (PEG) samples during gel filtration high-performance liquid chromatography on a PL aquagel-ОН MIXED column (mobile phase 1 and 2)

Стандартный образец Standard sample	Концентрация стандартного образца, мг/мл Concentration of the standard sample, mg/ml	Время выхода пика стандартного образца, мин Peak output time of the standard sample, min	
		подвижная фаза 1 mobile phase 1	подвижная фаза 2 mobile phase 2
ПЭГ 400 / PEG 400	0,50	9,50	9,50
ПЭГ 1500 / PEG 1500	0,75	9,13	9,14
ПЭГ 4000 / PEG 4000	0,75	8,78	8,81
ПЭГ 6000 / PEG 6000	0,50	8,62	8,67
ПЭГ 10 000 / PEG 10 000	0,75	8,37	8,43
ПЭГ 20 000 / PEG 20 000	0,75	8,06	8,14
ПЭГ 40 000 / PEG 40 000	0,50	7,85	7,93

Таблица 3. Результаты исследования облученных водных растворов полиэтиленгликоля (ПЭГ) методом гель-проникающей высокоэффективной жидкостной хроматографии
Table 3. Results of the analysis of irradiated aqueous solutions of polyethylene glycol (PEG) by gel filtration high-performance liquid chromatography

№ No.	Молекулярная масса исходного ПЭГ, Да (концентрация, %) Molecular weight of the initial PEG, Da (concentration, %)	Доза облучения, Мрад Radiation dose, Mrad	Время выхода образца, мин Sample output time, min		Молекулярная масса образца после облучения, Да Molecular weight of the irradiated sample, Da	
			в воде in water	в LiNO ₃ ×3H ₂ O in LiNO ₃ ×3H ₂ O	в воде in water	в LiNO ₃ ×3H ₂ O in LiNO ₃ ×3H ₂ O
1	400 (5)	1	9,506	9,51	430	452
2	1500 (5)	1,5	9,137	9,143	1800	1800
		2,0	9,142	–	1870	–
		3,0	9,140	9,141	2000	2070
3	4000 (5)	1,0	4,493	7,987	4,66×10 ⁹	32 400
		2,0	4,625	8,051	3,90×10 ⁹	26 400
		3,0	4,567	7,975	4,47×10 ⁹	33 700
4	6000 (2)	1,0	4,625	7,832	3,99×10 ⁹	65 500
		2,0	4,598	7,885	4,46×10 ⁹	51 000
		3,0	4,609	7,877	4,41×10 ⁹	52 400
5	10 000 (1)	2,0	4,376	7,687	8,70×10 ⁹	133 800
		2,5	4,361	7,696	9,09×10 ⁹	124 400
		3,0	4,336	7,642	7,58×10 ⁹	150 200
6	20 000 (1)	0,25	5,052	7,628	8,36×10 ⁸	244 200
			5,320		2,36×10 ⁸	
			5,828		4,27×10 ⁷	
			8,294		19 442	
		0,50	4,028	6,843	1,93×10 ⁹	2 805 600
		0,75	4,026	6,983	2,10×10 ⁹	2 159 200
		0,25	4,895	7,631	1,33×10 ⁹	138 000
			5,354		1,89×10 ⁸	
			5,930		2,86×10 ⁷	
			8,812		9300,450	
7	20 000 (0,5)	0,50	4,588	7,498	5,15×10 ⁹	270 700
			4,591	7,562	5,7×10 ⁹	234 000
		0,75	4,813	7,560	1,92×10 ⁹	249 000
			5,312		2,25×10 ⁸	
			5,906		3,29×10 ⁷	
			8,887		10000,1500	
		0,50	4,502	7,494	7,64×10 ⁹	262 700
		0,75	4,477	7,563	8,50×10 ⁹	214 000
	40 000 (0,25)	0,25	4,695	7,745	3,47×10 ⁹	79 500
			5,217		3,24×10 ⁸	
			5,858		3,7×10 ⁷	
			9,135		1853	
8	40 000 (0,25)	0,50	4,545	7,766	6,18×10 ⁹	78 000
		0,75	4,564	7,790	6,36×10 ⁹	70 000

Результаты исследования методом ГП-ВЭЖХ водных растворов ПЭГ после электронно-лучевой обработки приведены в табл. 3.

Образцы, прошедшие электронно-лучевую обработку, продемонстрировали существенные различия в хроматографических профилях по сравнению с исходными образцами. Даже при низких дозах облучения (0,25 Мрад) отмечена значительная агрегация молекул ПЭГ в водных растворах (см. табл. 3), что приводит к образова-

a molecular weight of approximately 109 Da. At the same time, non-irradiated PEG with a molecular weight of 40 000 Da does not form supramolecular aggregates. These data indicate a branched structure of the particles has formed after irradiation. This is also confirmed by the appearance of luminescence in the ultraviolet spectrum ($\lambda = 192–220$ nm) of the irradiated samples, which indicates an increase in the number of terminal carbonyl groups in PEG.

нию надмолекулярных структур со сверхбольшими молекулярными массами (107–109 кДа). Размер этих структур для ПЭГ с молекулярной массой в диапазоне от 4000 до 40 000 Да практически одинаков, что может указывать на отсутствие зависимости реакций структурообразования от молекулярной массы ПЭГ и применяемой дозы.

Исключение составляют ПЭГ с молекулярной массой 400 и 1500 Да. Даже увеличение дозы воздействия до 3 Мрад не вызывает значительного роста молекулярной массы продуктов реакции. В то же время наблюдаемая асимметрия пиков, усиливающаяся с ростом дозы, говорит о процессе полимеризации. Следует подчеркнуть, что полученные частицы являются ковалентно связанными, а не надмолекулярными агрегатами (смена подвижной фазы 1 на 0,1 М в растворе $\text{LiNO}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ не вызывает изменений в молекулярной массе). Отметим, что частица, полученная при облучении ПЭГ с молекулярной массой 4000 Да, имеет молекулярную массу около 34 000 Да, но в воде образует агрегат с молекулярной массой около 109 Да. В то же время необлученный ПЭГ с молекулярной массой 40 000 Да не формирует надмолекулярные агрегаты. Эти данные свидетельствуют о разветвленной структуре частиц, образовавшихся после облучения. Это также подтверждается появлением свечения в ультрафиолетовом спектре ($\lambda = 192\text{--}220$ нм) облученных образцов, что указывает на увеличение количества концевых карбонильных групп в ПЭГ.

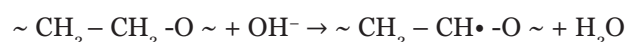
Образование гидрогеля посредством электронно-лучевого кроссликинга объясняется накоплением в растворах ПЭГ карбонильных группировок, детектируемых в глубокой ультрафиолетовой области ($\lambda = 192\text{--}220$ нм). Данное предположение находит подтверждение в данных о концентрации карбонильных групп ($>\text{C}=\text{O}$), полученных дифенилгидразиновым методом, которые показали увеличение концентрации $>\text{C}=\text{O}$ групп в облученных образцах ПЭГ в зависимости от дозы облучения (рис. 1).

Полученные нами данные демонстрируют общую схему процессов, проходящих при электронно-лучевой обработке ПЭГ:

1. Радиолиз воды:



2. Образование радикалов ПЭГ:



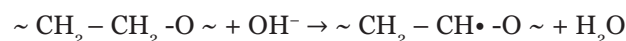
The formation of hydrogel by electron beam crosslinking is explained by the accumulation of carbonyl groups in PEG solutions detected in the deep ultraviolet region ($\lambda = 192\text{--}220$ nm). This assumption is confirmed by data on the concentration of carbonyl groups ($>\text{C}=\text{O}$) obtained by the diphenylhydrazine method, which showed an increase in the concentration of $>\text{C}=\text{O}$ groups in irradiated PEG samples depending on the radiation dose (Fig. 1).

The data obtained demonstrate the general scheme of processes that are underway during electron beam irradiation of PEG:

1. Water radiolysis:



2. Formation of PEG radicals:

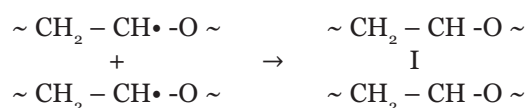


3. Depending on the conditions, the following processes take place:

a) degradation of PEG with carbonyl group formation



б) PEG crosslinking



Since PEG belongs to predominantly crosslinkable polymers, electron beam crosslinking is much more intensive severe than the destruction process, which ultimately leads to gel formation. Fig. 2 shows a scheme of crosslinking processes of various molecular weight PEGs.

Irradiation of low- and high-molecular-weight PEGs at the same dose leads to forming various structures, from intermediates to crosslinked polymers. A gel can be obtained using either low-molecular-weight PEG with a radiation dose of 1,5–3 Mrad or high-molecular-weight PEG (greater than 4000 Da) with a radiation dose of 0,25 Mrad. We propose that the optimal approach is to change the dose for low molecular weight. An increase in the radiation dose leads to a proportional decrease in gel flowability, which makes it possible to synthesize a depot-matrix in accordance with certain requirements. For example, a liquid gel is needed to fill closed cavities, while a gel with the cohesive effect is preferable for open wounds. To achieve gel formation by crosslinking, we used a low-molecular-weight PEG (1500 Da) and a radiation dose of 2 Mrad. The antibacterial peptidomimetic CAMP-1 was implanted into the gel obtained

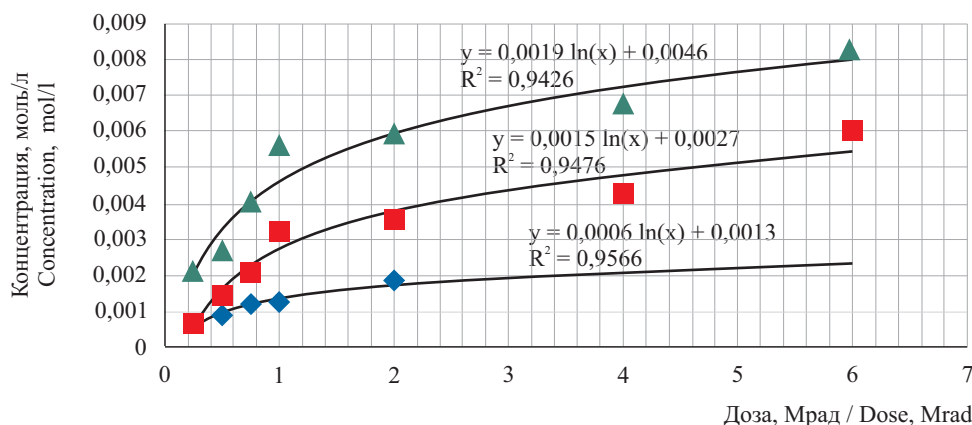


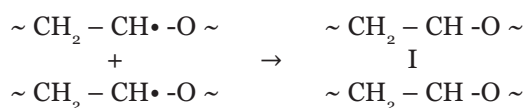
Рис. 1. Зависимость концентрации карбонильных групп в образцах полиэтиленгликоля от дозы облучения
Fig. 1. Dependence of the concentration of carbonyl groups in polyethylene glycol samples on the radiation dose

3. В зависимости от условий проходят следующие процессы:

а) деструкция ПЭГ с образованием карбонильной группы



б) сшивание ПЭГ



Так как ПЭГ относится к преимущественно сшивающимся полимерам, то процесс электронно-лучевой сшивки идет намного интенсивней, чем процесс деструкции, что и приводит в конечном итоге к образованию геля. На рис. 2 представлена схема процессов сшивки ПЭГ различной молекулярной массы.

Облучение в одинаковой дозе низко- и крупномолекулярных ПЭГ создает различные струк-

туры без технологических трудностей с использованием ротационного гомогенизатора.

The development of a hydrogel- and peptidomimetic-based antibacterial drug prototype involves determination of CAMP-1 in a polyethylene oxide gel. Direct determination of a peptidomimetic by the molecular weight scanning all components is difficult, since PEG is inevitably detected in water, which is washed off by a wide-band eluent, complicating the identification of CAMP-1 peaks. Fig. 3 shows the spectra of CAMP-1 solution in aqua and aqueous gel extraction. A pair of ions (molecular and doubly charged) is reliably identified at an output time of 13,4 min, which corresponds to the CAMP-1 output time in a standard aqueous solution and visually coincides with the band intensity. However, it is not known how close the concentration of CAMP-1 observed is to steady state one. Further, more long-term experiments will be required to answer this question.

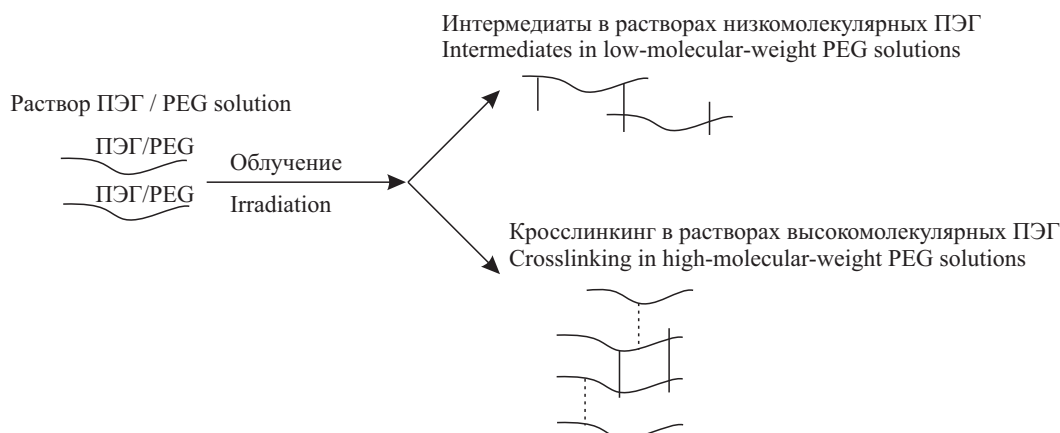


Рис. 2. Электронно-лучевая иммобилизация молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ)
Fig. 2. Electron beam immobilization of polyethylene glycol (PEG) molecules

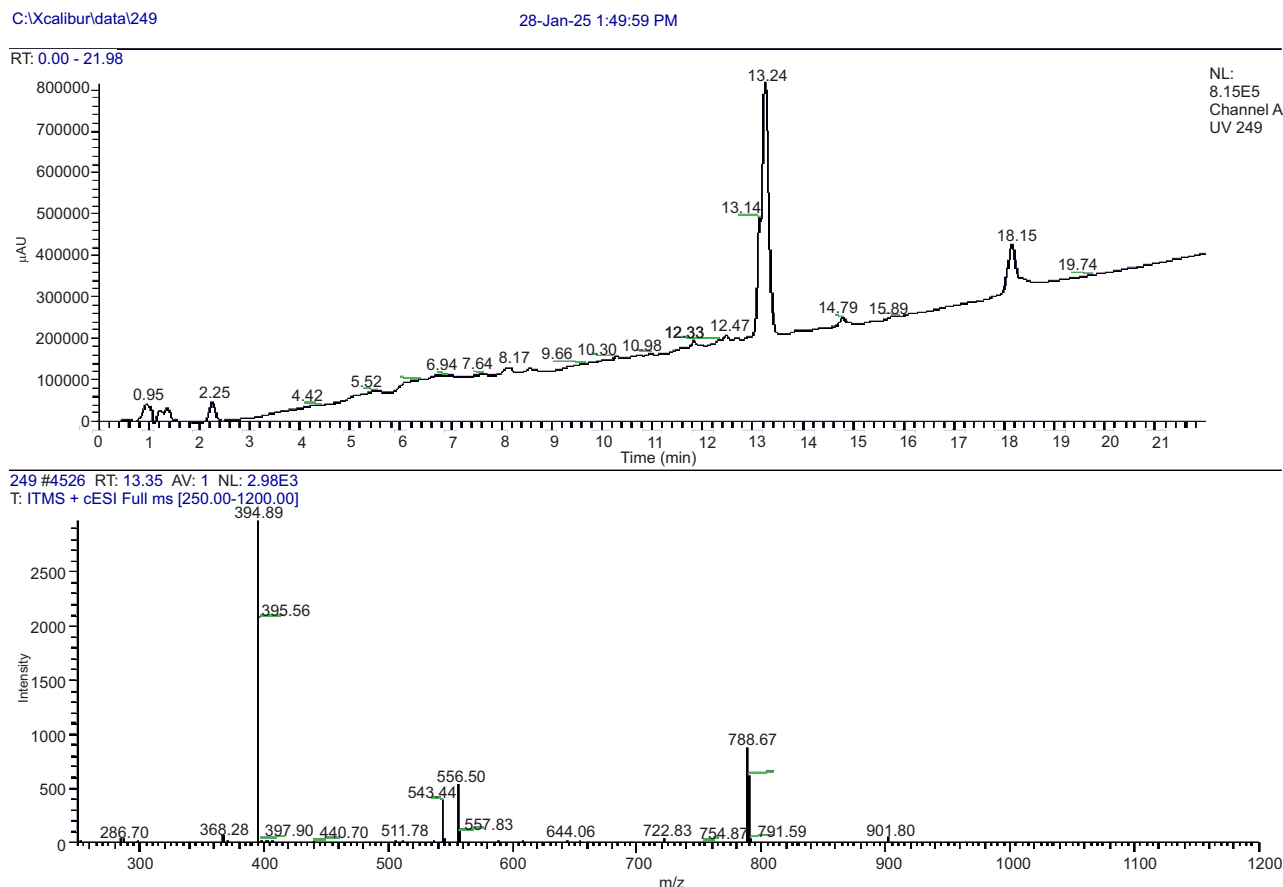


Рис. 3. Спектры раствора КАМП-1 в воде (высокоэффективная жидкостная хроматография и масс-спектрометрия)
Fig. 3. Spectra of aqueous CAMP-1 solution (high performance liquid chromatography-mass spectrometry)

туры – от интермедиатов до кросслинкинга полимера. Гель можно получить, используя низкомолекулярный ПЭГ и диапазон дозы радиации от 1,5 до 3 Мрад или высокомолекулярный ПЭГ (более 4000 Да) с дозой облучения 0,25 Мрад. Мы считаем, что оптимальным подходом является изменение дозы для низкомолекулярной массы. Увеличение дозы излучения приводит к пропорциональному снижению текучести геля, что позволяет синтезировать депо-матрицу в соответствии с определенными требованиями. Например, жидкий гель необходим для заполнения закрытых полостей, в то время как гель с эффектом наполнения предпочтительнее для открытых ран. Для достижения гелеобразования путем кросслинкинга мы использовали низкомолекулярный ПЭГ (1500 Да) и дозу облучения 2 Мрад. В полученный гель антибактериальный пептидомиметик КАМП-1 был имплантирован без технологических сложностей с помощью ротационного гомогенизатора.

Создание прототипа антибактериального лекарственного препарата на основе гидрогеля и пептидомиметика включает инструментальное

CONCLUSION

The findings of this study lead to the following conclusions:

1. In non-irradiated PEG solutions with a molecular weight of 400–40 000 Da, PEG-PEG interactions are absent, and supramolecular complexes are not formed.

2. PEG irradiation leads to a dose-dependent accumulation of carbonyl groups, which triggers the transformation from a linear structure to a cross-linked one, regardless of the molecular weight of the polymer being irradiated.

3. After irradiation, high-molecular-weight PEGs (4000–40 000 Da) undergo a transition to a pre-gelation state, which is associated with forming ultrahigh-molecular-weight intermediates and may be determined by irradiation-induced cross-linking. In solutions of low-molecular-weight PEGs (400 and 1500 Da), linking processes between individual short polymer chains occur via a radical mechanism.

4. Variation of the parameters of electron beam exposure and PEG concentration makes it possible to

определение КАМП-1 в геле полиэтиленоксида. Прямое определение пептидомиметика через сканирование молекулярных масс всех компонентов оказывается затруднительным, так как в воде неизбежно обнаруживается ПЭГ, который смыывается элюентом с широкой полосой, сильно затрудняя идентификацию пиков КАМП-1. На рис. 3 представлены спектры раствора КАМП-1 в воде и водной экстракции из геля. Пара ионов – молекулярный и двухзарядный – надежно идентифицируется при времени выхода 13,4 мин, что соответствует времени выхода КАМП-1 в «модельном» водном растворе и визуально совпадает с интенсивностью полос. Однако неизвестно, насколько наблюдаемая концентрация КАМП-1 близка к равновесной. Для выяснения этого потребуются дальнейшие более продолжительные эксперименты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. В необлученных растворах ПЭГ с молекулярной массой от 400 до 40 000 Да отсутствуют взаимодействия типа ПЭГ – ПЭГ и не образуются надмолекулярные комплексы.
2. Облучение ПЭГ приводит к дозозависимому накоплению карбонильных группировок, что инициирует переход от линейной структуры к сетчатой, вне зависимости от молекулярной массы облучаемого полимера.
3. После облучения у высокомолекулярных ПЭГ (4000–40 000 Да) наблюдается эффект перехода в состояние предгелирования, что связано с образованием ассоциатов с сверхвысокими молекулярными массами и может быть обусловлено процессом кросслинкинга, инициированным облучением. В растворах низкомолекулярных ПЭГ (400 и 1500 Да) происходят процессы связывания между отдельными короткими цепями полимера по радикальному механизму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asokan-Sheeja H., Das D., Nguyen J.N. et al. pH-responsive peptide-polymer hydrogel for biofilm disruption // *ACS Appl. Bio Mater.* 2025;8(7):6415-6425. DOI: 10.1021/acsabm.5c00897.
2. Du W., Gong J.S., Chen X. et al. Ångstrom-scale silver particle-infused hydrogels eliminate orthopedic implant infections and support fracture healing // *Biomater. Transl.* 2025;6(1):85-102. DOI: 10.12336/biomatertransl.2025.01.007.
3. Oliver-Cervelló L., Martín-Gómez H., Gonzalez-Garcia C. et al. Protease-degradable hydrogels with multifunctional biomimetic peptides for bone tissue engi-

obtain hydrogels with the required properties for a depot-matrix designed for the implantation of pharmacologically active agents.

5. CAMP-1 is retained in a gel-like depot-matrix, and the diffusion of this peptidomimetic into the aqueous phase is characterized by a low intensity.

6. The technology we designed for developing an antimicrobial drug allows to produce prototypes of finished dosage forms for topical use.

Funding. This research was carried out as part of a State Assignment on theme No. FWNR-2024-0005.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

4. Вариация параметров электронно-лучевого воздействия и концентрации ПЭГ позволяет получать гидрогели с необходимыми свойствами для депо-матрицы, предназначенной для имплантации фармакологически активных агентов.

5. КАМП-1 удерживается в гелеобразной депо-матрице, и диффузия этого пептидомиметика в водную фазу происходит с низкой интенсивностью.

6. Разработанная технология создания антимикробного лекарственного средства позволяет производить прототипы готовых лекарственных форм для местного применения.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания по теме № FWNR-2024-0005.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Asokan-Sheeja H., Das D., Nguyen J.N. et al. pH-responsive peptide-polymer hydrogel for biofilm disruption. *ACS Appl. Bio Mater.* 2025;8(7):6415-6425. DOI: 10.1021/acsabm.5c00897.
2. Du W., Gong J.S., Chen X. et al. Ångstrom-scale silver particle-infused hydrogels eliminate orthopedic implant infections and support fracture healing. *Biomater. Transl.* 2025;6(1):85-102. DOI: 10.12336/biomatertransl.2025.01.007.
3. Oliver-Cervelló L., Martín-Gómez H., Gonzalez-Garcia C. et al. Protease-degradable hydrogels with multifunctional biomimetic peptides for bone tissue engineer-

- neering // *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1192436. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1192436.
4. Tolentino M.A.K., Du E.Y., Silvani G. et al. Decoding hydrogel porosity: advancing the structural analysis of hydrogels for biomedical applications // *Adv. Healthc. Mater.* 2025;14(22):e2500658. DOI: 10.1002/adhm.202500658.
 5. Muttenthaler M., King G.F., Adams D.J., Alewood P.F. Trends in peptide drug discovery // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20(4):309-325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
 6. Chen C.H., Lu T.K. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications // *Antibiotics.* 2020;9:24. DOI: 10.3390/antibiotics9010024.
 7. Сиггия С., Ханна Дж.Г. Количественный органический анализ по функциональным группам/ пер. с англ. А.П. Сергеева. М.: Химия, 1983. 672 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мадонов Павел Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделом экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Мишенина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-8377-7648

Бондарева Елена Александровна – аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3921-4677.

Евстропов Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1551-3154.

Ярославцев Дмитрий Викторович – магистр химии, младший научный сотрудник лаборатории фармакологических активных соединений НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-8388-3026.

ing. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2023;11:1192436. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1192436.

4. Tolentino M.A.K., Du E.Y., Silvani G. et al. Decoding hydrogel porosity: advancing the structural analysis of hydrogels for biomedical applications. *Adv. Healthc. Mater.* 2025;14(22):e2500658. DOI: 10.1002/adhm.202500658.
5. Muttenthaler M., King G.F., Adams D.J., Alewood P.F. Trends in peptide drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2021;20(4):309-325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
6. Chen C.H., Lu T.K. Development and challenges of antimicrobial peptides for therapeutic applications. *Antibiotics.* 2020;9:24. DOI: 10.3390/antibiotics9010024.
7. Siggia S., Hanna J.G. (1983). Quantitative Organic Analysis via Functional Groups (Transl. from Engl. by A.P. Sergeev). Moscow: Chemistry. 672 p. (In Russ.)

ABOUT THE AUTHORS

Pavel G. Madonov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Head, Department of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1093-8938.

Svetlana V. Mishenina – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8377-7648.

Elena A. Bondareva – Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3921-4677.

Alexander N. Evstropov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1551-3154.

Dmitry V. Yaroslavtsev – Master of Chemistry, Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Active Compounds, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-8388-3026.

Marina S. Soldatova – Junior Researcher, Laboratory of Pharmacological Design and Screening of Bioactive Molecules, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0003-1050-6921.

Dmitry V. Klyuev – Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based

Солдатова Марина Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0003-1050-6921.

Клюев Дмитрий Валерьевич – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0009-0002-6672-4696.

Любушкина Елизавета Михайловна – старший лаборант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-3035-3400.

Королёв Максим Александрович – д-р мед. наук, руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-0471-652X.

Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0009-0002-6672-4696.

Elizaveta M. Lyubushkina – Senior Laboratory Assistant, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-3035-3400.

Maxim A. Korolev – Dr. Sci. (Med.), Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-0471-652X.