

ПЕРСПЕКТИВНІ МІКРООРГАНІЗМИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ АНТИБІОТИКІВ ТА ІНШИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ

НАУКОВО-ДОСЛІДНА ГРУПА:

Войцеховський Валерій Григорович

доктор медичних наук, професор кафедри мікробіології, вірусології та імунології
Національний медичний університет імені О.О.Богомольця МОЗ України, Україна

Авдєєва Лілія Василівна

доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу антибіотиків
Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України, Україна

Балко Олександр Богданович

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник
Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України, Україна

Балко Ольга Іванівна

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник
Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України, Україна

Одним із найважливіших досягнень медицини ХХ сторіччя стало наукове обґрунтування положень хіміотерапії інфекційних хвороб, визначених та доведених Нобелівським лауреатом (1908), німецьким вченим Паулем Ерліхом, який і запропонував термін «хіміотерапія» [1]. Саме йому належить ідея «чарівних куль» і саме він вважається засновником та творцем в мікробіології хіміотерапевтичного напрямку. Досліджуючи разом із Кіюші Шига, яким чином впливають на трипаносоми анілінові (фуксин) та бензидинові (трипеновий синій і червоний) барвники він довів, що в організмі інфікованих лабораторних тварин ці патогенні найпростіші в результаті дії вказаних барвників досить швидко гинуть. Ерліх встановив також, що сполуки миш'яку та аніліну досить ефективно впливали на збудник сифілісу і запропонував у 1908 році для лікування цієї хвороби сальварсан (препарат № 606) та неосальварсан. Сальварсан, таким чином, став першим в історії фармацевтичним препаратом із антибактеріальними властивостями. Ерліх також показав, що антимікробні препарати повинні мати вибіркову дію («селективну токсичність»), тобто, діяти на збудників і не бути токсичними до клітин організму людини. Але через певний час вченим було встановлено нову закономірність – явище стійкості збудників до протимікробних препаратів, а саме те, що спірохети сифілісу поступово ставали нечутливими до дії на них сальварсану. Після надзвичайно важливих досягнень Ерліха вчені почали інтенсивно шукати та створювати інші речовини для лікування інфекційних хвороб.

Пауль Гельмо (австрійський хімік) у 1908 р. створив із кам'яновугільної смоли речовину р-амінобензолсульфамід (сульфаніламід) [2], а інший хімік Х. Герляйн, який працював на фірмі «Байер», вивчаючи властивості цієї речовини, а саме взаємодію р-амінобензолсульфаміду із кислими барвниками, одержав новий цегляно-червоний барвник - хризодін. Фахівці фірми «Байер» продовжували вивчати властивості хризодіну і встановили, що він спричинював загибель багатьох відомих на той час

збудників бактеріальних інфекцій. Але патент на нову речовину оранжево-червоного кольору під назвою «Стрептозон» (він був названий також червоний стрептоцид або пронтозил) отримала у 1932 році фірма «ІГ Фарбеніндустрі». Після цього група вчених паризького Пастерівського інституту, яку очолював Е. Фурно, встановили, що діючою частиною пронтозила є його безбарвна фракція. Тому з'явилася назва «білий стрептоцид» і саме під цією назвою препарат почали виготовляти та продавати в різних країнах.

Відомий німецький мікробіолог Герхард Домагк також зацікавився стрептозоном [3]. Використовуючи червоний стрептоцид або пронтозил, він у 1935 році вилікував стрептококовий гніно-запальний процес на руці у своєї доньки і, таким чином, врятував дитину від ампутації. Г.Домагк опублікував результати своїх досліджень нових хіміотерапевтичних речовин у роботі «Ein Beitrag zur Chemiotherapie der bakteriellen Infectionem» («Вклад в хіміотерапію бактеріальних інфекцій»). За дослідження протибактеріальних властивостей сульфаніламідів пронтозила Герхард Домагк у 1939 році був нагороджений Нобелівською премією з фізіології та медицини з визначенням «за відкриття антибактеріального ефекту пронтозила».

І ще одна, дуже важлива сторінка історії, що стосується створення антибіотиків була «відкрита» 17 грудня 1941 року, коли Ваневвер Буш, керівник Управління наукових досліджень і атомного проекту (США), звернувся до очільників 9 найбільш відомих фармацевтичних фірм із пропозицією використовувати нещодавно розроблену технологію для виробництва першого в світі антибіотика – пеніциліну. З цього часу була започаткована індустрія виробництва антибіотиків, а автори створення пеніциліну мікробіолог Олександр Флемінг (A.Fleming) [4,5], біохімік Ернест Чейн (E.Chain) та патолог Говард Уолтер Флорі (H.W.Florey), були у 1945 році нагороджені Нобелівською премією з фізіології та медицини.

Частіше продуцентами антибіотиків є мікроорганізми, а саме актиноміцети, аеробні спороутворюючі бактерії родини *Bacillaceae* роду *Bacillus*, плісняві гриби (*Penicillium notatum*, *Penicillium chrysogenum* та ін.). Аеробні спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* продукують більше 200 антибіотиків, і поступаються за цією ознакою лише актиноміцетам. Серед різних видів бацил найбільш продуктивними є *Bacillus subtilis*, *B.brevis*, *B.licheniformis*, *B.polymyxa*, *B.cereus* та багато інших.

Одним із перших пептидних антибіотиків був тиротрицин, який одержав французько-американський вчений Рене Жюль Дюбо із *Bacillus brevis*. Тиротрицин являє собою переважно суміш таких пептидів, як тироцидин та граміцидин. Цей препарат має властивості катіонних детергентів і затримує ріст багатьох грампозитивних та деяких грамнегативних бактерій. Бацили (*B.brevis* var.G.B.) є продуцентами також граміцидину С (специфічно змінює проникність мембран для іонів лужних металів), едеїну (*B.brevis*), до якого чутливі збудники туберкульозу, гриби, пухлинні та інші клітини, бутирозинів (*B.circulans*), бацитрацину (*B.licheniformis*), ліхеніформіну (*B.licheniformis*), поліміксинів (*B.polymyxa*), мікобацилліну (*B.subtilis*), субтіліну (*B.subtilis*) та інших препаратів.

Важливе місце у дослідженні антагонізму між мікроорганізмами та пошуку перспективних продуцентів антибіотичних речовин належить також і українським вченим. Видатний науковець Ілля Ілліч Мечников [6,7], лауреат Нобелівської премії у галузі фізіології та медицини за праці про імунітет (одержав у 1908 році спільно з німецьким лікарем, бактеріологом і біохіміком Паулем Ерліхом), один із основоположників порівняльної патології, еволюційної ембріології, імунології, мікробіології та епідеміології, автор фагоцитарної теорії, творець наукової школи

продовжив, разом із геніальним французьким вченим Луї Пастером, досліджува антагонізм у світі мікроорганізмів і встановив його існування між молочно-кислими та гнилісними бактеріями кишківника. Мечніков І.І. узагальнив окремі факти мікробного антагонізму та дійшов до висновку про те, що ідеї Дарвіна про боротьбу за існування у світі рослин повністю стосується і мікроорганізмів, а застосування цієї ідеї допоможе розробити заходи для лікування інфекційної патології.

Пошук перспективних продуцентів антибіотиків серед мікроорганізмів ґрунту провів ще один лауреат Нобелівської премії, вчений українського походження (с.Нова Прилука Липовецького р-ну Вінницької обл.) професор Руджерського університету (США) Зельман Ваксман, який у 1943 році одержав із актиноміцетів другий (після пеніциліну) антибіотик – стрептоміцин [8,9,10,11].

Одним із новаторів створення антибіотиків (піоціаніну, саназину, неоциду та ін.) був вчений із Харкова професор В.С.Деркач.

Значний внесок у пошук продуцентів антибіотиків зробив колектив вчених Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України, який був організований у 1928 році першим президентом Академії наук УРСР академіком Д.К.Заболотним. В цьому закладі під керівництвом академіка В.Г.Дроботько (директор у період з 1931 по 1962 роки), були одержані такі антимікробні препарати як мікроцид, а надалі і антибіотики рослинного походження (іманін, новоіманін, сальвін).

Також важливий внесок у добір продуцентів біологічно активних речовин та створення антибіотиків зробив академік НАН України В.В.Смірнов, який очолював з 1978 по 2002 рік Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного НАН України та відділ антибіотиків. Під керівництвом В.В.Смірнова проводили дослідження біологічно активних метаболітів, що продукують псевдомонади і одержали антибіотик батумін, вивчили антимікробну активність значної кількості видів вищих рослин, відкрили феномен протимікробної фотосенсибілізації метаболітів рослин, обґрунтували перспективність використання морських мікроорганізмів для одержання антибіотиків, виділили зі штаму *Bacillus polymyxa* антибіотик поліміксин В.

Батумін - протистафілококовий антибіотик, виділений із нового штаму *Pseudomonas batumici*. За своєю хімічною будовою він не має аналогів серед антибіотиків, які використовують у медицині. Батумін має унікальну вибіркову активність стосовно всіх досліджуваних видів стафілококів і проявляє помірну активність відносно мікроорганізмів інших таксономічних груп. Селективність бутаміну щодо стафілококів – це його принципова відмінність від антибіотиків, які діють лише на грампозитивні бактерії і від антибіотиків широкого спектру дії. При використанні батуміну мінімілізується ризик формування до нього резистентності у мікроорганізмів – представників коменсальної мікрофлори. Батумін також знижує біоплівкоутворення у стафілококів і мікроорганізмів інших таксономічних груп, що дозволяє розглядати його не лише як антимікробний препарат, але й як антибіотик, що має антиперсистентну дію у відношенні патогенів. Мазь із батуміном виявилась високоефективним засобом при лікуванні назального стафілококового носійства у медичного персоналу і хворих, а також при лікуванні гнійно-запальних процесів шкіри стафілококової етіології.

Поліміксин В – циклопептидний антибіотик, який успішно застосовується для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella* та іншими бактеріями, стійким до різних антибіотиків. Поліміксин В також вживається для лікування хворих у стані токсичного шоку, викликаного переліченими вище бактеріями, і для препаративного

виділення токсинів, з якими він утворює комплекси. Методами генетичної селекції одержані високоактивні, безслизові та фагорезистентні штами *Bacillus polymyxa*, які використовуються у промисловому виробництві поліміксину В.

Крім антибіотиків співробітниками Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного розроблені інші препарати медичного та ветеринарного призначення, до яких відносяться перш за все пробіотики, такі як біоспорин, субалін, ендоспорин та інші.

Біоспорин – це високоефективний препарат на основі аеробних спороутворюючих бактерій для профілактики і лікування дисбактеріозів, гострих захворювань шлунково-кишкового тракту людини, гнійних інфекцій, хронічного стоматиту. Препарат біоспорин – це асоціація мікроорганізмів, які мають високу антагоністичну активність до патогенних та умовно патогенних і не впливають на представників нормальної мікрофлори.

Субалін також високоефективний біопрепарат, створений на основі рекомбінантного штаму аеробних спороутворюючих бактерій, здатного синтезувати інтерферони людини. Препарат ефективний щодо збудників вірусних інфекцій, таких як грип, герпес, гепатити, менінгоенцефаліт, а також високоефективний при інфекціях, спричинених патогенними та умовно патогенними бактеріями. Поєднання в одному препараті антибактеріальних та антивірусних властивостей-принципово новий підхід до лікування багатьох захворювань зі змішаною етіологією.

Ендоспорин – пробіотик на основі 2-х штамів *Bacillus amyloliquefaciens*. Препарат застосовується у ветеринарній медицині в якості кормової добавки. Препарат характеризується широким спектром дії: пригнічує патогенну та умовно патогенну мікрофлору, проявляє імуномодельючу дію, покращує засвоєння кормів тощо.

Таким чином, бактерії роду *Bacillus* залишаються одними із найбільш перспективних мікроорганізмів для одержання антибіотиків та біологічно активних препаратів різного призначення. Спектр екзометаболітів бацил досить різноманітний. Однак, 4–5 % їх функціонально активного геному містить інформацію про синтез десятків сполук антибіотичної природи, зокрема, ліпопептидних і циклопептидних антибіотиків з високою активністю щодо патогенних мікроорганізмів для людини, тварин та рослин. Слід також зазначити, що бактерії роду *Bacillus* мають ряд біотехнологічних переваг, а саме, вони легко культивуються і тривалий час зберігаються в лабораторних умовах.

Отже на сьогодні співробітники Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К.Заболотного, який очолював у 2002-2012 рр. академік НАН України Підгорський В.С., а в теперешній час академік НАН України Співак М.Я., приділяють значну увагу вивченню біосинтетичної активності бактерій роду *Bacillus*, зокрема проведенню інтенсивного пошуку нових штамів – перспективних продуцентів антибіотиків.

Список використаних джерел:

1. Ерліх // Універсальний словник-енциклопедія. — 4-те вид. — К.: Тека, 2006. Біографія Герхарда Домагка на сайті Нобелівського комітету [Архівовано 11 листопада 2010 у Wayback Machine.] (англ.)
2. Paul Gelmo (14 травня 1908) "Über Sulfamide der p-Amidobenzolsulfonsäure," [Архівовано 14 листопада 2016 у Wayback Machine.] *Journal für praktische Chemie*, **77**: 369–382. (нім.)
3. Біографія Герхарда Домагка на сайті Нобелівського комітету [Архівовано 11 листопада 2010 у Wayback Machine.] (англ.).
4. Флемінг // Універсальний словник-енциклопедія. — 4-те вид. — К.: Тека, 2006.

5. Біографія Олександра Флемінга на сайті нобелівського комітету [Архівовано 21 червня 2011 у WebCite] (англ.) L. Colebrook. *Alexander Fleming(1881—1955)*, Biogr. Mems Fell. R. Soc. 1956 2, 117—127.
6. Н. І. Паламарчук. Ілля Мечников — лауреат Нобелівської премії, уродженець України // *Сторінки історії*. - 2015. - Вип. 39. - С. 33-41
7. Мельник М. И. И. Мечников: жизнь — труд — мировоззрение: введение в изучение Мечникова / М. Мельник. — Харьков: Гос. изд-во Украины, 1924. — IV, 171 с. [Архівовано 13 серпня 2020 у Wayback Machine.]
8. Кушнірова М. О. Зельман Ваксман — видатний вчений, якому світ завдячує за відкриття стрептоміцину / М. О. Кушнірова // *Український пульмонологічний журнал*. — 2013. — № 2. — С. 67-71.
9. Пухлик Б. М. Украинские корни великой истории: Зельман Абрахам Ваксман, первооткрыватель стрептомицина / Б. М. Пухлик // *Мистецтво лікування*. — 2013. — № 6. — С. 65-66.
10. Пухлик Б. М. Наш великий земляк Зельман Абрахам Ваксман / Б. М. Пухлик // *Мистецтво лікування*. — 2007. — № 6. — С. 92-95.
11. Пустіва В. Автор стрептоміцину — подолянин / В. Пустіва // *Аптека Галицька*. — 2003. — № 20. — С. 27.