

МИКРОБНАЯ БИОТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА АНТИБИОТИЧЕСКИХ И ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Дроздова Е.А., Берестова А.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», г. Оренбург

Окружающий нас мир сегодня постоянно и стремительно меняется. Неизменными остаются социальные жизненно важные проблемы: охрана здоровья, обеспечение человека продовольствием, охрана окружающей природы, энергообеспечение. Огромный вклад в решение перечисленных проблем вносит микробная биотехнология, с развитием которой связывают решение глобальных проблем человечества.

Известно, что проблемы охраны здоровья человека в значительной степени зависят от обеспечения необходимыми медикаментами. Биотехнология предлагает новые подходы к разработке и производству лекарственных, профилактических и диагностических медицинских препаратов.

К самому большому классу лекарств, получаемых путем микробного синтеза, относятся антибиотики. По разнообразию и показаниям к применению они занимают первое место среди продукции мировой фармацевтической промышленности. Сегодня известно несколько тысяч наименований антибиотиков, однако только около 200 из них находят применение в медицинской практике, в том числе, при лечении таких тяжелых заболеваний, как туберкулез, менингит, плеврит, пневмония. Отдельные антибиотики применяют даже при лечении онкозаболеваний [1].

С момента открытия в 1940-х годах А. Флемингом антибиотиков и начала применения их для лечения инфекционных заболеваний, в медицине произошли революционные изменения. К сожалению, как правильное, так и неправильное применение антибиотиков привело к формированию и распространению устойчивости к этим препаратам, с которой связаны снижение эффективности лечения и, следовательно, более тяжелое и длительное течение заболеваний, увеличение частоты госпитализации пациентов, рост количества смертельных исходов и увеличение экономического ущерба для общества. Устойчивость к антибиотикам стала растущей международной проблемой для общественного здравоохранения, которая настоятельно требует пристального внимания. Масштабы этой проблемы демонстрируют тот факт, что ежегодно в странах Европейского союза свыше 25000 человек умирают от инфекций, обусловленных антибиотикорезистентными бактериями [2]. Формированию и распространению устойчивости к антибиотикам, которая не признает каких-либо географических или биологических границ, приводит миграция их по пищевым цепям, начальным звеном которых являются животные или растения. Таким образом, применение антибиотиков в одних отраслях, условиях или странах влияет на распространение устойчивости к ним в других отраслях, условиях или странах [3].

Помимо формирования резистентности, последствия попадания в организм человека антибиотиков могут проявиться в нарушении микробного равновесия в полости рта, кишечника, микрофлора которого играет огромную роль в обмене веществ. Решать данную проблему призваны пробиотики, обнаруженные еще в начале 20-го века И. И. Мечниковым. К примеру, положительный эффект от приема простокваши с живыми лактобактериями был обозначен им как пробиозиз (*probiosis*). Феномен пробиозиза определяется как «ассоциация двух организмов, которая стимулирует жизненные процессы каждого из них» [4].

Сегодня антибиотики и пробиотики не должны рассматриваться как несовместимые группы препаратов или антагонисты. Там, где возникают проблемы из-за применения одной из групп лекарственных средств, могут выявиться преимущества другой. И лишь их совместное рациональное использование создает предпосылку для достижения максимального результата. Наиболее эффективным является применение пробиотиков при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта, в том числе инфекционной природы, и, в частности, сальмонеллёзной инфекции, частота проявления которой в последние годы имеет тенденцию к росту.

В этой связи основной задачей биотехнологии является производство бактериальных препаратов на основе живых микроорганизмов – пробиотиков. При этом необходимым условием является обеспечение таких условий получения и переработки микробной массы, при которых в готовой продукции сохранилось бы максимальное число жизнеспособных клеток и не утрачивались бы их полезные свойства. Сегодня технология получения бактериальных концентратов предусматривает два типа препаратов: жидкие и сухие пробиотические препараты [5].

Достоинством сухих препаратов («Бифиформ», «Линекс», «Бактисубтил» и др.) следует считать то, что бактерии находятся лиофилизированном состоянии. Поэтому они не так чувствительны к перепадам температурного режима, их проще хранить. Однако, в случае использования сухих препаратов или сухих заквасок прямого внесения, не всегда можно говорить о получении эффективного продукта питания, так как большинство штаммов бактерий – пробиотиков при сушке значительно изменяют свою активность, находясь в глубоком анабиозе и восстанавливают её только лишь после 3 – 5 делений после попадания в благоприятную для размножения среду. Им требуется порядка 8 – 10 часов для перехода к активному физиологическому состоянию, однако к этому времени большая их часть уже может быть естественным образом элиминирована из кишечника. Для того чтобы хоть какая-то часть полезных бактерий закрепилась в кишечнике, их концентрация в сухих препаратах должна быть не менее, чем 10^{10-12} живых бактерий в 1 грамме сухого порошка. Столь высокую концентрацию живых бактерий в условиях распылительной сушки или лиофилизации получить практически невозможно, т. к. от 10 – 25 % популяций бактерий – пробиотиков гибнет, а сохранившие жизнеспособность бактерии резко снижают свою пролиферативную активность, в результате чего основная доля бактерий – пробиотиков при их

назначении проходит через кишечник человека и животных транзитом, оказывая лишь минимальное лечебно-профилактическое действие и не проявляя способности к колонизации (заселению) данной экологической ниши. Недостатком также следует считать высокую себестоимость производства сухих концентратов вследствие того, что оборудование для сушки (лиофилизации), располагающееся в технологической цепочке производства концентрата, настолько дорогостоящее, что далеко не каждое предприятие может позволить себе его закупить [6, 7].

Альтернативой являются бактерии, постоянно находящиеся в активном состоянии, в жидких пробиотических препаратах. Главное их достоинство заключается в том, что бактерии в них находятся в живой биологически активной форме, поэтому свое воздействие они оказывают незамедлительно – сразу после приема препарата. Кроме живых бактерий, жидкие пробиотики содержат продукты их жизнедеятельности – весьма полезные для организма человека биологически активные вещества: незаменимые аминокислоты, органические кислоты, витамины, интерфероностимулирующие и иммуномодулирующие вещества. Однако, указанные метаболиты синтезируются пробиотическими микроорганизмами не только в специально подобранной питательной среде, но и в различных пищевых средах, а также в кишечнике человека [4, 8, 9].

Биотехнологи и врачи утверждают, что жидкие пробиотики одинаково полезны и безопасны и для взрослых, и для детей, намного дешевле сухих препаратов, что объясняется отлаженными технологиями культивирования и отсутствием стадии сушки. Комплексное использование жидких пробиотиков дает возможность более результативно стабилизировать микрофлору кишечника, обмен веществ и укрепить иммунитет.

Сегодня во всем мире наблюдается рост производства пробиотиков, поскольку они все больше интересуют людей, поддерживающих свое здоровье при помощи натуральных средств. Продукция, содержащая пробиотические бактерии, востребована в качестве полезного функционального питания, а также в лечебно-профилактических целях. Лечебно-профилактические препараты из живых коли-, лакто-, бифидобактерий уже почти 80 лет применяются в практическом здравоохранении. Однако их недостаточный антагонизм в отношении некоторых патогенных бактерий и грибов, а также неблагоприятная экологическая обстановка, повлекшая за собой снижение их лечебного действия, подтолкнули ученых к поиску новых, более эффективных микроорганизмов. Привлекательной оказалась группа спорообразующих бактерий в составе родов *Bacillus*, *Brevibacillus*, *Clostridium* и *Sporolactobacillus* [4, 6, 7, 8, 9]. Это наиболее древние и широко распространенные в природе сапрофитные микроорганизмы, с которыми на протяжении всей истории своего существования сталкивался человек. Несмотря на то, что пробиотические штаммы бацилл являются аллохтонными по отношению к микрофлоре кишечника человека и животных, некоторые полезные свойства делают их важным арсеналом пополнения полезных для здоровья биопрепаратов. Антагонизм в отношении широкого круга патогенных и условно-патогенных

микроорганизмов и самостоятельная элиминация из желудочно-кишечного тракта представляют конструирование лечебно-профилактических препаратов из пробиотических бацилл особенно перспективным. Привлекает также их стимулирующее влияние на пищеварение, противоаллергенное, антитоксическое, saniрующее и общеукрепляющее воздействие на организм [10, 11, 12, 13].

Кроме перечисленных, достоинством многих пробиотических препаратов является возможность продуцирования ими антибиотических веществ, что открывает широкие перспективы их использования для профилактики и лечения инфекционных заболеваний. В то же время, нет еще четких положений относительно пригодности различных бактерий в качестве компонентов пищевых продуктов, либо самостоятельных препаратов, либо препаратов для комплексного использования с антибиотиками. Для большинства стран продукция из категории фармацевтических средств должна удовлетворять всем критериям по эффективности и безопасности. Такой подход направлен на обеспечение потребителей качественной продукцией. Обычно, для использования пробиотиков как компонентов диетических добавок или продуктов питания, не требуются специальные разрешения, что не дает оснований для доступа на рынок продукции без детальной сертификации ее безопасности.

Список литературы

1. Ильинская, О.Н. Микробная биотехнология Издание третье, стереотипное / Под ред. О.Н. Ильинской; И.Б. Лещинская, Б.М. Куриненко, В.И. Вершинина, и др. – Казань.: Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина, 2007. – 426 с. ISBN 5-98180-406-8.
2. Захаренко, С. М. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? / С. М. Захаренко, А. Н. Суворов // *Consilium Medicum*. – 2009. – № 8 – С. 21-29.
3. Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA51.17 [Электронный ресурс] Возникающие и другие инфекционные болезни: резистентность к противомикробным препаратам // Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 2002. – Режим доступа – http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/rar17.pdf.
4. Воробьев, А. А. Бактерии нормальной микрофлоры: биологические свойства и защитные функции / А. А. Воробьев, Е. А. Лыкова // *Микробиология*. – 2001. – № 6. – С. 102-105.
5. Пищевые технологии и биопродукты [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <http://propionix.ru/tehnologiya-polucheniya-bakterialnyh-koncentratov>.
6. Елфимова, И. А. Интестевит и биокорм «Пионер» для повышения сохранности молодняка / И. А. Елфимова, С. В. Ясников, А. Н. Перов. // *Ветеринария*. – 2006. – № 7. – С. 16-17.
7. Тендеров, Б. А. Нормальная микрофлора кишечника и некоторые вопросы микроэкологической токсикологии / Б. А. Тендеров // *Антибиотики и медицинская биотехнология*. – 2001. – № 3. – С. 164-170.

- 8 Sheu, B. S. *Pre-treatment with lactobacillus and bifidobacteria-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy for the residual H. pylori infection after the failed triple therapy* / B. S. Sheu // *Clinical Nutrition*. – 2006. – V. 83. – № 15. – P. 864-869.
- 9 Temmerman, R. *Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products* / R. Temmerman, B. Pot, G. Huys, J. Swings. // *Food Microbiologie*. – 2003. – V. 81. – P. 1-10.
- 10 Мелентьев, А. И. *Применение бацилл-антагонистов против грибов, разрушающих сырую древесину* / А. И. Мелентьев, П. Хелисто, Л. Ю. Кузьмина, Н. Ф. Галимзянова, Г. Э. Актуганов, Т. Корпела. // *Микробиология*. – 2006. – № 1. – С. 70-75.
- 11 Новик, Г. И. *Биологическая активность микроорганизмов-пробиотиков* / Г. И. Мелентьев, А. А. Самарцев, Н. И. Астапович, М. А. Каврус, А. Н. Михалюк. // *Микробиология*. – 2006. – № 2. – С. 187-194.
- 12 Green, D. H. *Characterization of two Bacillus probiotics* / D. H. Green, P. R. Wakeley, A. Page. // *AEM*. – 1999. – V. 65. – P. 4288–4291.
- 13 Guo, X. *Screening of Bacillus strains as potential probiotics and subsequent confirmation of the in vivo effectiveness of Bacillus subtilis MA139 in pigs* / X. Guo, D. Li, W. Lu, X. Piao, X. Chen. // *Antonie van Leeuwenhoek*. – 2006. – V. 90. – № 2. – P. 139-146.