

Л.П. ТРЕНОЖНИКОВА, А.Х. ХАСЕНОВА,
А.С. БАЛГИМБАЕВА, С.Ш. ШАКИЕВ, М.А. АКЫЛОВА

ИЗУЧЕНИЕ БИОСИНТЕЗА АНТИБИОТИКА А-70, ВЫСОКОАКТИВНОГО ПРОТИВ КОККОВЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ, И ПОДБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК

Наиболее оптимальными для биосинтеза антибиотика А-70 являются органические среды с дрожжевым экстрактом, кукурузным экстрактом, гороховой мукой, овсяной мукой и пептоном, при культивировании на которых отмечена высокая величина антибактериальной активности культуральной жидкости в отношении кокковых тест-микроорганизмов. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости состава питательных сред для биосинтеза антибиотика А-70.

Резистентность возбудителей инфекционных заболеваний к антибиотикам является возрастающей проблемой в клинической медицине. Эффективность многих антибактериальных препаратов, традиционно используемых для лечения инфекционных болезней, снижается из-за возрастающего распространения устойчивых штаммов бактерий [1-3]. Конец XX и начало нынешнего века ознаменовались устойчивой тенденцией к преобладанию грамположительных микроорганизмов в нозологической структуре как внутри-, так и внебольничных инфекций [4,5]. Так, с конца 90-х годов прошлого столетия в спектре госпитальной флоры отделений интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) на первое место стали выходить грамположительные аэробные и анаэробные полирезистентные кокки: метициллинрезистентные стафилококки – *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), пенициллинрезистентные стрептококки (PRS), и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) [6,7]. Грамположительные бактерии, прежде всего MRSA и PRS, стали ведущими возбудителями внутрибольничных пневмоний, регистрируемых в США и Европе со смертностью 20-50%, а в ОИТР – до 70-90%.

В последнее время наблюдается беспрецедентное увеличение распространенности MRSA. В течение многих лет метициллинрезистентные стафилококки рассматривались исключительно как госпитальные патогены, однако в последнее время ситуация изменилась в худшую сторону, эти микроорганизмы все чаще вызывают внебольничные инфекции. Практически важной особенностью метициллиноустойчивых стафилококков является высокая частота ассоциированной устойчивости к антибактериальным препаратам разных групп. MRSA нечувствительны ко всем бета-лактамам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащищенным, цефалоспорином I-IV поколений и карбапенемам. Чаще всего наблюдают ассоциированную устойчивость к аминогликозидам, макролидам и линкозамидам. Увеличение численности и широкое распространение резистентных штаммов грамположительных микроорганизмов привело к тому, что в лечении вызванных ими инфекций использовались преимущественно гликопептиды, основным представителем которых является ванкомицин. Однако появившиеся в 1996 г. штаммы *S.aureus* с недостаточной чувствительностью к ванкомицину (VISA) и нарастание числа требуют развития новых подходов к лечению грамположительных инфекций [8]. Необходимо создание новых эффективных лекарственных препаратов, в настоящее время в процессе разработки находятся несколько групп антибиотиков, в том числе для лечения полирезистентных грамположительных инфекций – эверномицины, стрептограммины и даптомицины.

В Институте микробиологии и вирусологии КН МОН РК получен комплексный антибиотик А-70, высокоактивный против клинических кокковых возбудителей инфекций: стафилококков, стрептококков, микрококков, энтерококков и аэрококков с различными типами устойчивости к лекарственным препаратам. Антибиотик А-70 представляет собой комплекс соединений группы

пептолидов-гетеропептидолактонов, в его составе обнаружены этамицин А и новые, ранее не известные компоненты. Антибиотик А-70 оказывает выраженный лечебный эффект для опытных зараженных мышей на модели экспериментальной стафилококковой (MRSA) инфекции, а также вызывает увеличение продолжительности жизни зараженных мышей

Целью данного исследования было изучение условий биосинтеза антибиотика А-70 на синтетических и органических средах и подбор оптимальной среды для получения стабильных по составу и высокоактивных партий антибиотика.

Материалы и методы

Для получения спорового материала штамм актиномицета ИМВ 70 выращивали в течение 10 дней при температуре 28°C на картофельно-декстрозном агаре.

Глубинное культивирование штамма актиномицета ИМВ 70 осуществляли в два этапа. Вегетативный посевной материал выращивали в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл в объеме среды 100 мл на круговой качалке (180-200 об/мин) при температуре 28°C в течение 48 часов. Количество посевного материала, использованного для инокулирования посевной среды, составляло 1% (суспензия спор 10⁹/мл).

Состав посевной среды А4 (%): глюкоза-1,0; соевая мука-1,0; NaCl-0,5; CaCO₃ - 0,25.

Количество инокулюма для засева ферментационной среды составляло 3% (вегетативный мицелий). Биосинтез антибиотика осуществляли в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл в объеме среды 100 мл на круговой качалке (180-200 об/мин) при температуре 28° С в течение 96 часов.

Изучение условий биосинтеза антибиотика А-70 проводили на 6 синтетических и 33 органических средах, используемых для ферментации антибиотиков. Состав сред приведен в г/л.

Синтетические среды:

1 среда – синтетическая среда Ваксмана: глицерин-30,0; K₂HPO₄-1,0; MgSO₄ x 7H₂O -0,5; KCl-0,5; FeSO₄x 7 H₂O -0,01; NaNO₃-2,0; pH 7,2-7,4.

2 среда – синтетическая среда Красильникова: глюкоза-20,0; MgSO₄ x 7H₂O -0,5; K₂HPO₄-1,0; NaCl -0,5; KNO₃ -1,0; CaCO₃ -3,0; pH 7,0.

3 среда – крахмало-аммиачная среда: крахмал-10,0; K₂HPO₄-1,0; NaCl -1,0; (NH₄)₂SO₄ -1,0; CaCO₃-3,0; pH 7,0.

4 среда – среда 52/6: глюкоза-5,0; крахмал нерастворимый – 10,0; KNO₃ -2,0; MgSO₄ x 7H₂O -0,25; K₂HPO₄-0,2; (NH₄)₂SO₄ – 1,0; NaCl -5,0; KNO₃ -1,0; CaCO₃ -1,0; pH 7,0.

5 среда: глюкоза 30,0; NaCl -2,0; NH₄Cl – 0,8; K₂HPO₄- 0,5; CaCO₃ - 5,0; pH 7,0.

6 среда: глюкоза – 30,0; KNO₃ - 4,0; K₂HPO₄- 0,2; NaCl – 1,0; MgSO₄ x 7H₂O – 0,5; FeSO₄x 7 H₂O -0,2; ZnSO₄x 5 H₂O – 0,02; pH 7,0.

Органические среды:

С соевой мукой:

7 среда: соевая мука – 20,0; гидролизат казеина – 10,0; глюкоза – 10,0; NaCl – 1,0; pH 7,0.

8 среда – соевая среда 53: соевая мука -20,0; глюкоза -10,0; NaCl -5,0; pH 6,9.

9 среда – соевая среда №2: соевая мука -10,0; глюкоза -20,0; (NH₄)₂SO₄ – 0,65; K₂HPO₄-0,45; CaCO₃ -3,0; ZnSO₄x 5 H₂O, FeSO₄x 7 H₂O, MnCl₂x 5 H₂O – следы; pH 7,2-7,4.

10 среда – среда А₄: соевая мука – 10,0; глюкоза - 10,0; NaCl - 5,0; CaCO₃ - 1,0; pH 7,2-7,4.

11 среда – сахарозная среда: соевая мука – 10,0; сахароза -20,0; KNO₃ -2,0; NaCl -3,0; CaCO₃ - 3,0; pH 7,0.

12 среда – среда 5339: соевая мука – 10,0; глицерин -20,0; (NH₄)₂SO₄ – 1,5; NaCl -3,0; CaCO₃ - 3,0; pH 6,8.

13 среда – среда Г: соевая мука – 15,0; глюкоза -20,0; (NH₄)₂SO₄ – 2,0; NaCl -5,0; CaCO₃ -3,0; pH 7,0.

14 среда: соевая мука – 20,0; глюкоза -20,0; крахмал – 20,0; дрожжевой экстракт – 5,0; NaCl - 2,5; CaCO₃ -3,0; ZnSO₄x 5 H₂O – 0,003, CuSO₄x 5 H₂O – 0,003; MnCl₂x 5 H₂O – 0,003; pH 7,4.

15 среда: соевая мука – 20,0; глюкоза -10,0; крахмал – 15,0; дрожжевой экстракт – 1,0; K₂HPO₄-1,0; MgSO₄ x 7H₂O -1,0; NaCl -3,0; ZnSO₄x 5 H₂O – 0,002; FeSO₄x 7 H₂O -0,01; CuSO₄x 5 H₂O – 0,07; MnCl₂x 5 H₂O – 0,008; pH 7,4.

С дрожжевым экстрактом:

16 среда – среда с дрожжевым экстрактом: дрожжевой экстракт – 5,0; глюкоза – 20,0; пептон – 10,0; CaCO_3 -2,0; pH 7,3.

17 среда: крахмал растворимый – 15,0; глюкоза – 10,0; соевая мука – 20,0; дрожжевой экстракт – 5,0; NaCl – 2,5; CaCO_3 -3,0; pH 7,6.

18 среда: – среда Чапека с дрожжевым экстрактом и сахарозой: дрожжевой экстракт – 4,0; сахароза – 15,0; NaNO_3 – 2,0; $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ -0,01; K_2HPO_4 - 0,5; пептон – 10,0; CaCO_3 -2,0; pH 7,3.

19 среда: пептон – 5,0; дрожжевой экстракт – 5,0; глюкоза – 10,0; гидролизат казеина – 10,0; NaCl – 5,0; pH.

С кукурузным экстрактом

20 среда – кукурузно-сахарозная среда: кукурузный экстракт- 30,0; сахароза – 20,0; pH 7,0.

21 среда – 1% кукурузная среда: кукурузный экстракт- 10,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 3,5; NaCl -5,0; CaCO_3 -5,0; pH 7,4-7,6.

22 среда – 0,7% кукурузная среда: кукурузный экстракт- 7,0; рыбная мука -10,0; глюкоза-20,0; K_2HPO_4 -0,25; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ -0,5; NaCl -0,25; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,4; CaCO_3 -3,0; pH 6,5 – 7,0.

23 среда – кукурузная среда № 6: кукурузный экстракт- 10,0; крахмал нерастворимый – 10,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 3,0; NaCl -3,0; CaCO_3 -3,0; pH 7,0-7,2.

24 среда – кукурузная среда № 2: кукурузная мука – 20,0; крахмал нерастворимый – 15,0; NH_4NO_3 -0,7; K_2HPO_4 -2,0; NaCl -3,0; CaCO_3 -3,0; pH 7,0.

25 среда – кукурузно-соевая среда: глюкоза-20,0; соевая мука -20,0; кукурузный экстракт- 10,0; крахмал нерастворимый – 20,0; NaCl -3,0; CaCO_3 -2,0; pH 7,6.

26 среда – среда 6613: глюкоза-10,0; кукурузный экстракт- 10,0; KNO_3 -1,0; NaCl -5,0; CaCO_3 -5,0; pH 7,0 -7,2.

27 среда – среда Чапека с глюкозой и кукурузным экстрактом: кукурузный экстракт- 20,0; глюкоза- 20,0; NaNO_3 -2,0; K_2HPO_4 -1,0; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ -0,5; $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ -0,01; CaCO_3 -3,0; pH 7,0-7,3.

С рыбной мукой

28 среда – рыбная среда 51: рыбная мука -10,0; глюкоза -20,0; лактоза -20,0; крахмал нерастворимый – 10,0; пептон – 5,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 2,0; NaCl -5,0; CaCO_3 -3,0; pH 7,0 – 7,2.

29 среда – рыбная среда 34: рыбная мука -10,0; глюкоза -8,0; лактоза -16,0; крахмал нерастворимый – 4,0; пептон – 5,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 1,6; K_2HPO_4 - 2,8; NaCl -3,0; CaCO_3 -5,0; pH 7,0.

30 среда – рыбная среда 8: рыбная мука -10,0; глюкоза -20,0; лактоза -20,0; пептон – 5,0; $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 1,0; NaCl -5,0; CaCO_3 -5,0; pH 7,2-7,3.

С гороховой мукой

31 среда – гороховая среда: глюкоза -20,0; гороховая мука – 15,0; крахмал нерастворимый – 8,5; NaNO_3 -5,0; CaCO_3 -5,0; пептон – 5,0; NaCl -5,0; pH 7,5 – 7,7.

32 среда – гороховая среда: глюкоза -10,0; гороховая мука – 10,0; пептон – 5,0; NaCl -5,0; pH 7,3.

С овсяной мукой

33 среда – овсяная среда: глюкоза -10,0; овсяная мука – 10,0; CaCO_3 -2,5; NaCl -5,0; pH 7,0 – 7,2.

С арахисовой мукой

34 среда: арахисовая мука – 10,0; соевая мука – 20,0; глицерин – 5,0; pH 7,2.

С отрубями

35 среда – среда с отрубями: отруби – 20,0; глюкоза -10,0; NaCl -5,0; CaCO_3 -2,5; pH 7,0.

С пептоном

36 среда – глюкозо-пептонная среда: глюкоза -10,0; пептон – 5,0; K_2HPO_4 -1,0; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ -0,5; pH 7,2-7,4.

37 среда – органическая среда Ваксмана: глюкоза -10,0; пептон – 5,0; мясной экстракт – 5,0; NaCl -5,0; pH 7,2-7,4.

38 среда: глицерин – 5,0; пептон – 5,0; KNO_3 -0,5; K_2HPO_4 - 0,5; NaCl – 1,0; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 1,0; pH 7,2.

С аспарагином

39 среда: аспарагин – 10,0; глюкоза – 30,0; KH_2PO_4 - 5,0; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ – 5,0; раствор солей – 1мл; pH 7,2.

Эффективность биосинтеза антибиотика А-70 на используемых средах оценивали по величине антибактериальной активности культуральной жидкости, экстрактов из биомассы и накоплению биомассы.

Антимикробную активность культуральных жидкостей и экстрактов определяли в отношении клинических штаммов: *S. aureus* № 9, *S. haemolyticus* № 4681, *Micrococcus spp.* № 6416. *S. aureus* № 9 обладал устойчивостью к бета-лактамам, аминогликозидам (гентамицину), эритромицину, тетрациклину, миноциклину. *S. haemolyticus* № 4681 обладал устойчивостью к бета-лактамам, котримоксазолу, эритромицину, клиндамицину, фторхинолонам (норфлоксацину, офлоксацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину). *Micrococcus spp.* № 6416 обладал устойчивостью к бета-лактамам, линкомицину, эритромицину, гентамицину, тетрациклину, миноциклину.

Антимикробную активность изучали методами двукратных серийных разведений и диффузии в агар. Антибиотическая активность выражалась в условных единицах: 1 условная единица была равна минимальному количеству антибиотических веществ, препятствующих росту тест-организмов при засеве из расчета 10^6 спор на 1мл среды. Микроорганизмы инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов.

Отбор метициллинорезистентных штаммов кокков с различными типами резистентности проводили на базе Центральной Клинической Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента Республики Казахстан. Идентификацию штаммов стафилококков и определение их резистентности к лекарственным препаратам проводили на автоматическом бактериологическом анализаторе “MINI API” фирмы “BIO MERIEUX”.

Результаты исследований

Для изучения антибактериальной активности культуральной жидкости и экстрактов из биомассы были отобраны клинические изоляты кокковых возбудителей инфекций с множественной лекарственной устойчивостью к основным группам антибиотиков. Данные по резистентности условно-патогенных возбудителей инфекций приведены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственная устойчивость клинических изолятов условно-патогенных возбудителей инфекций – *S. aureus* № 9, *S. haemolyticus* № 4681, *Micrococcus spp.* № 6416

Антибиотики	Уровень резистентности		
	<i>S. aureus</i> № 9	<i>S. haemolyticus</i> № 4681	<i>Micrococcus spp.</i> № 6416
Пенициллин	R = 167	R = 168	R
Оксациллин	R = 167	R	R
Котримоксазол	S	R	R
Гентамицин	R = 179	I = 179	R = 179
Эритромицин	I	R	R
Клиндамицин	S	R	R
Тетрациклин	R	S	R
Миноциклин	R	S	R
Ванкомицин	S	S	S
Тейкопланин	S	S	S
Рифамицин	S	S	S
Норхинолоны 2G	S	R	S
Левифлоксацин	S	R = 191	S

Примечание: 167 бета-лактамы: устойчивость ко всем бета-лактамам; 17аминогликозиды: устойчивость ко всем аминогликозидам; 190 фторхинолоны: устойчивость к офлоксацину, ципрофлоксацину и левофлоксацину.

На основании полученных данных установлено, что антибиотическое вещество образуется как в культуральной жидкости так и в биомассе штамма ИМВ 70. Данные по антибактериальной активности культуральной жидкости приведены в таблице 2.

Активность культуральной жидкости на изученных средах №№ 1-39 варьирует в широких пределах от 0 до 1000 ед.разведения/мл. Наиболее оптимальными для биосинтеза антибиотика А-70 являются органические среды, при ферментации на которых наблюдается высокая величина антибактериальной активности культуральной жидкости в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков *S. aureus* № 9 и *S. haemolyticus* № 4681. На синтетических средах №№ 1-6 активность культуральной жидкости в отношении тест-микроорганизмов незначительная (10-20 ед.разведения/мл). Активность культуральной жидкости на средах с соевой мукой (№№ 7-15) – умеренная, либо низкая и варьирует в пределах 8-160 ед.разведения/мл. На соевой среде № 7 с гидролизатом казеина активность культуральной жидкости к MRSA № 9 самая низкая (8 ед.разведения/мл) , что свидетельствует об отрицательном влиянии данного компонента на

биосинтез антибиотика А-70. Высокая активность культуральной жидкости наблюдается на средах с кукурузным экстрактом (40-320 ед.разведения/мл), гороховой мукой (320 ед.разведения/мл), овсяной мукой (200 ед.разведения/мл). На средах с арахисовой мукой (№ 34) и отрубями (№ 35) активность культуральной жидкости умеренная и составляет 80-160 ед.разведения/мл. На средах с рыбной мукой (№№ 28-30) активность культуральной жидкости невысокая и находится в пределах 20-40 ед.разведения/мл. На среде № 39, в состав которой входит аспарагин, активность культуральной жидкости также невысокая и составляет 40 ед.разведения/мл. Таким образом, введение в состав среды рыбной муки и аспарагина отрицательно влияют на биосинтез антибиотика. Наиболее высокая активность культуральной жидкости в отношении тест-микроорганизмов наблюдается на органических средах с дрожжевым экстрактом (№№ 16-19) – до 1000 ед.разведения/мл (MRSA № 9).

Таблица 2. Антимикробная активность культуральной жидкости штамма ИМВ 70 на синтетических и органических средах

Номер среды	Диаметр зоны подавления роста, мм			Активность в отношении MRSA № 9, ед.разведения/мл
	<i>S. aureus</i> № 9	<i>S. haemolyticus</i> № 4681	<i>Micrococcus spp.</i> № 6416	
1.	14	16	14	20
2.	14	16	14	20
3.	14	16	14	20
4.	14	16	14	20
5.	13	15	13	10
6.	14	15	14	20
7.	10	14	10	8
8.	21	25	22	80
9.	16	18	16	40
10.	26	27	27	160
11.	23	25	23	80
12.	25	28	25	160
13.	17	18	17	40
14.	16	16	16	40
15.	23	24	24	100
16.	39	40	40	1000
17.	22	22	22	80
18.	34	34	34	640
19.	34	34	34	640
20.	32	34	32	320
21.	20	20	20	40
22.	23	22	23	80
23.	22	22	22	80
24.	22	23	22	80
25.	25	27	26	160
26.	32	32	32	320
27.	25	25	25	160
28.	18	20	19	40
29.	18	19	18	40
30.	16	16	16	20
31.	32	34	32	320
32.	32	32	32	320
33.	30	32	30	200
34.	23	23	23	80
35.	25	25	25	160
36.	21	21	21	80
37.	26	27	27	160
38.	24	25	24	100
39.	17	17	17	40

Вес биомассы значительно изменяется в зависимости от типа сред. Наименьшее накопление биомассы наблюдается на синтетических средах: от 2,3 до 6,0 г/л. Наибольшее накопление

биомассы обеспечивают органические среды: от 3,8 до 18,2 г/л. Максимально высокое накопление биомассы наблюдается на средах: 1% кукурузной среде (№ 21 – 18,2 г/л), соевой среде (№ 14 – 17,0 г/л), рыбной среде (№34 – 15,4 г/л). Активность экстрактов из биомассы в отношении тест-микроорганизмов значительно ниже активности культуральной жидкости и варьирует на изученных средах в пределах от 0 до 200 ед.разведения/мл (Таблица 3).

Таблица 3. Антимикробная активность экстрактов из биомассы штамма ИМВ 70 на синтетических и органических средах

Номер среды	Диаметр зоны подавления роста, мм			Активность в отношении MRSA № 9, ед.разведения/мл
	<i>S.aureus</i> № 9	<i>S. haemolyticus</i> № 4681	<i>Micrococcus spp.</i> № 6416	
1.	13	14	13	10
2.	12	13	12	10
3.	13	13	13	10
4.	10	10	10	0
5.	10	10	10	0
6.	11	11	11	8
7.	10	11	11	0
8.	15	15	15	20
9.	14	15	15	10
10.	23	23	23	100
11.	14	15	15	10
12.	22	22	21	80
13.	14	15	14	10
14.	14	14	14	10
15.	16	17	16	20
16.	29	29	29	200
17.	17	17	17	40
18.	25	26	25	160
19.	23	23	23	80
20.	22	22	22	80
21.	11	11	11	10
22.	15	15	15	10
23.	13	13	13	10
24.	14	14	14	10
25.	15	15	15	20
26.	20	20	20	40
27.	20	20	20	40
28.	14	14	14	10
29.	15	15	15	20
30.	12	12	12	0
31.	22	22	22	40
32.	20	20	20	40
33.	20	20	20	40
34.	14	14	14	10
35.	15	15	15	20
36.	15	15	15	20
37.	12	12	12	10
38.	15	15	15	20
39.	14	14	14	10

Наиболее высокая активность экстрактов из биомассы штамма ИМВ 70 наблюдается на соевой среде (А4, №10) – 100 ед.разведения/мл, с дрожжевым экстрактом и пептоном (№ 16) – 200 ед.разведения/мл, с дрожжевым экстрактом и сахарозой (Чапека, № 18) – 160 ед.разведения/мл. Отсутствие образования антибиотика в биомассе наблюдается на синтетических средах (№№ 4-5), соевой среде с гидролизатом казеина (№ 7) и среде с рыбной мукой (№ 30).

Были рассчитаны величины суммарных активностей культуральной жидкости и экстрактов из биомассы штамма ИМВ 70 для оценки эффективности биосинтеза антибиотика на испытанных средах №№ 1-39. Наиболее высокая общая суммарная активность наблюдается на органических средах: с дрожжевым экстрактом – №16 (1002280 ед.разведения/л), №18 (640896 ед.разведения/л),

№19 (640544 ед.разведения/л); с кукурузным экстрактом – №20 (320880 ед.разведения/л), №26 (320336 ед.разведения/л); с гороховой мукой – №31 (320472 ед.разведения/л), №32 (320224 ед.разведения/л); с овсяной мукой – №33 (200344 ед.разведения/л).

Таким образом, наиболее оптимальными для биосинтеза антибиотика А-70 в данном исследовании являются органические среды с дрожжевым экстрактом (№№16,18,19), кукурузным экстрактом (среды №№ 20, 26), гороховой мукой (№№ 31-32), овсяной мукой (№33) и пептоном (№37), при культивировании на которых отмечена высокая величина антибактериальной активности культуральной жидкости в отношении кокковых тест-микроорганизмов. Полученные данные свидетельствуют о высокой значимости состава питательных сред для биосинтеза антибиотика А-70.

ЛИТЕРАТУРА

1. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Антибактериальная терапия.— М.: Полимаг. – 2000. — 190 с.
2. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization 2001. Available from: http://www.who.int/emc/amrpdfs/WHO_Global_Strategy_English.
3. Сидоренко С.В. Исследования распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 16-21
4. Alvarez-Lerma F., Grau S., Gracia-Arnillas M.P. Gram-positive cocci infections in intensive care: guide to antibacterial selection //Drugs. – 2006. – V.66. – P.751-68.
5. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Эдельштейн И.А. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования // Клини. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. -2002. – Т.4. – № 4. – С.325-36.
6. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А. с соавт. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге //Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – №7. – С.15-25.
7. Plowman R., Graves N., Griffin M.A.S. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialties of a district general hospital in England and the national burden imposed // J. Hospital. Infection. – 2001. – Vol. 47. – P.198-209.
8. Talbot G.H., Bradley J., Edwards Jr. J.E., Gilbert D., Scheld M., Bartlett J.G. Bad bags Need Drugs: An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the infectious diseases society of America // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 42. – P. 657-668.

Треножникова Л.П., Хасенова А.Х., Балгымбаева А.С., Шакиев С.Ш., Ақылова М.А.

ЖҰҚПАЛЫ АУРУЛАРДЫ ҚОЗДЫРАТЫН КОКҚТАРҒА БЕЛСЕНДІЛІК ДЕНГЕЙІ ЖОҒАРЫ А-70 АНТИБИОТИГІНІҢ БИОСИНТЕЗІН ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ БЕЛСЕНДІ ЗАТТЫ ТҮЗУ ҮШІН ҮЙЛЕСІМДІ ОРТАНЫ ІЗДЕСТІРУ

А-70 антибиотигінің биосинтезі үшін жүгері экстракты, көкбұршақ (горох) ұны, сұлы ұны және пептон қосылған органикалық орта қолайлы болып табылатыны, осы ортада өсіргенде культуралдық сұйықтықтың коккалы тест-культураларға қарсы антибактериалдық белсенділігінің мәні жоғары болатыны белгіленді. Алынған мәліметтер А-70 антибиотигінің биосинтезі үшін қоректік орта құрамының маңыздылығы жоғары болатынын растайды.

Trenozhnikova L.P. Khassenova A.Kh., Balginbaeva A.S., Shakiev S.Sh., Akylova M.A.

STUDYING OF BIOSYNTHESIS OF ANTIBIOTIC A-70, HIGHLY ACTIVE AGAINST COCCI CAUSATIVE AGENTS OF INFECTIONS, AND SELECTION OF THE OPTIMUM ENVIRONMENT FOR FORMATION OF ACTIVE SUBSTANCE

The most optimum for biosynthesis of antibiotic A-70 are organic environments with barmy extract, corn extract, a pea flour, an oat flour and peptone, at cultivation on which the high size of antibacterial activity of cultural liquid concerning Cocci test microorganisms is noted. The obtained data testify to the high importance of structure of nutrient mediums for biosynthesis of antibiotic A-70.