

Л. П. ТРЕНОЖНИКОВА, А. Х. ХАСЕНОВА, Г. Д. УЛТАНБЕКОВА,

С. Ш. ШАКИЕВ, Г. К. ТАУБЕКОВА

(Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК)

**АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ,  
ОБРАЗУЕМЫХ АКТИНОМИЦЕТАМИ ЮЖНОГО КАЗАХСТАНА,  
В ОТНОШЕНИИ КИСЛОТОУСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ И ГРИБОВ**

**Аннотация**

Природные антибиотики проявили высокую и умеренную активность против кислотоустойчивых бактерий. Наиболее высокую активность против штаммов микобактерий и коринебактерий проявили антибиотики КА003А (200 000 ед.разведения/мл), КА030С (160 000 ед.разведения/мл). Активность природных антибиотиков в отношении дрожжеподобных и мицелиальных грибов или отсутствовала или была очень низкой. Наиболее активными против *Candida albicans* были антибиотики КА004/6 и КА030А (1000 ед.разведения/мл).

**Ключевые слова:** антибиотик, антимикробная активность, кислотоустойчивые бактерии, микобактерии, коринебактерии, дрожжеподобные и мицелиальные грибы.

**Кілт сөздер:** антиботик, микробқа қарсы белсенділік, қышқылға төзімді бактериялар, микобактериялар, коринебактериялар, ашытқы секілді және мицелиалды саңырауқұлақтар.

**Keywords:** antibiotic, acid-fast bacteria, mycobacteria, corynebacteria, yeast and filamentous fungi.

Микобактерии и коринебактерии относятся к возбудителям наиболее тяжелых инфекций, трудно поддающихся воздействию современных лекарственных препаратов. В эту группу входит возбудитель одной из наиболее распространенных и проблемных инфекций – *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Начало XXI века характеризуется значительным ростом заболеваемости туберку-лезом и смертности от него во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно туберкулезом заболевают 9 млн. человек и более 3 млн. умирают от этой болезни [2, 3]. Прогноз экспертов ВОЗ в 1960 году, и неоднократно проводившийся в последующие годы о возможности искоренения туберкулеза, в ближайшем будущем не оправдался, как в

глобальном масштабе, так и в отдельных регионах, и даже в отдельных странах. Данная проблема будет оставаться приоритетной мировой проблемой в обозримом будущем [4]. Скрининг новых лекарст-венных соединений, активных против чувствительных и полирезистентных микобактерий, является настоятельной необходимостью, так как эффективность традиционных препаратов для лечения туберкулеза – сульфаниламидов и антибиотиков постоянно снижается [5, 6].

При определении антимикробного спектра действия новых природных антибиотиков важно выявить наличие у них противогрибковых свойств для выбора дальнейшего направления их исследования.

Целью работы было изучение активности новых природных антибиотиков, образуемых актино-мицетами Южного Казахстана, в отношении кислотоустойчивых бактерий, а также дрожжеподоб-ных и мицелиальных грибов.

## **Материалы и методы**

Для получения спорового материала штаммы актиномицетов выращивали в течение 10 дней при температуре 28° на агаре № 1 Гаузе или овсяном агаре. Биосинтез антибиотиков осуществляли в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл в объема среды 100 мл на круговой качалке (180– 200 об/мин) при температуре 28°С в течение 96 часов.

При изучении биосинтеза антибиотиков использовали известные питательные среды следующего состава (%):

Среда соевая А<sub>4</sub>: глюкоза – 1,5; соевая мука – 1,5; NaCl – 0,5; CaCO<sub>3</sub> – 0,2; pH 7,2-7,4.

Среда гороховая: гороховая мука – 1,5; сахароза – 2,1; крахмал – 0,85; NaNO<sub>3</sub> – 0,5; CaCO<sub>3</sub> – 0,5; NaCl – 0,5; pH 7,5-7,7.

Среда с дрожжевым экстрактом: дрожжевой экстракт – 0,5; пептон – 1,0; глюкоза – 2,0; CaCO<sub>3</sub> – 0,2; pH 7,3.

Антибиотики извлекали из культуральной жидкости экстракцией н-бутанолом при pH 7,0. Бутанольный экстракт упаривали на ротационном испарителе, и активное вещество переводили в 50% этанол.

Антимикробную активность препаратов антибиотиков изучали методом двукратных серийных разведений на питательном бульоне [7]. Антибиотическую активность выражали в условных еди-ницах: 1 условная единица была равна минимальному количеству антибиотических веществ, пре-пятствующих росту тест-микроорганизмов при засеве из расчета 10<sup>5</sup> спор на 1 мл среды. Микро-организмы инкубировали при температуре 37°С в течение 24 часов.

## **Результаты и их обсуждение**

Проведено изучение антимикробных свойств 26 препаратов-сырцов природных антибиотиков в отношении лабораторных кислотоустойчивых тест-микроорганизмов: *Mycobacterium citreum*, *Mycobacterium rubrum*, *Mycobacterium B5*, *Corynebacterium R-372*, а также дрожжеподобных и мицелиальных грибов: *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*. Данные по антибак-териальным и антифунгальным свойствам антибиотиков приведены в таблицах 1-2.

Таблица 1 – Антибактериальные свойства природных антибиотиков  
в отношении кислотоустойчивых бактерий

Номер антибиотика	Активность, ед.разведения/мл			
	<i>Mycobacterium citreum</i>	<i>Mycobacterium rubrum</i>	<i>Mycobacteriu m B5</i>	<i>Corynebacterium R-372</i>
КА003А	200000	200000	200000	200000
КА004/6	16000	20000	20000	20000
КА005А	20000	20000	20000	20000
КА008А	20000	20000	20000	20000
КА010F	40000	40000	40000	40000
КА010L	40000	40000	40000	40000
КА015А	2000	4000	2000	2000
КА015В	40000	20000	16000	16000
КА015F	10000	10000	10000	16000
КА022D	10000	10000	10000	10000
КА024А	4000	4000	4000	4000
КА027Е	4000	4000	4000	4000
КА030А	8000	8000	8000	8000
КА030С	160000	160000	160000	160000
КА031А	40000	40000	40000	40000
КА031В	20000	20000	20000	20000
КА031С	10000	10000	10000	10000
КА035Е	10000	10000	10000	10000

KA038B	8000	8000	10000	10000
KA049A	4000	8000	8000	8000
KA068B	8000	10000	8000	8000
KA075C	10000	8000	8000	8000
KA087B	2000	4000	4000	4000
KA094A	40000	40000	40000	40000
KA094B	8000	8000	4000	8000
KA094E	2000	2000	2000	2000

В отношении кислотоустойчивых тест-микроорганизмов исследуемые природные антибиотики проявили высокую или умеренную активность. Наиболее высокую активность против штаммов микобактерий и коринебактерий проявили антибиотики KA003A (200000 ед.разведения/мл), KA030C (160000 ед.разведения/мл) и KA010F, KA010L, KA031A, KA094A (40000 ед.разведения/мл). Умеренно активными были антибиотики KA004/6, KA005A, KA008A, KA015B, KA031B (16000 – 20000 ед.разведения/мл), низкую активность проявили препараты KA015A, KA024A, KA027E, KA087B, KA094E (2000-4000 ед.разведения/мл).

Таблица 2 – Антифунгальные свойства природных антибиотиков  
в отношении дрожжеподобных и мицелиальных грибов

Номер антибиотика	Микроорганизмы		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
KA003A	400	200	10
KA004/6	1000	800	20
KA005A	0	0	0
KA008A	0	0	0
KA010F	200	0	0
KA010L	200	20	20
KA015A	0	0	0

KA015B	0	0	0
KA015F	20	0	0
KA022D	0	0	0
KA024A	200	0	600
KA027E	400	20	400
KA030A	1000	20	0
KA030C	200	200	800
KA031A	400	40	200
KA031B	200	0	0
KA031C	800	10	40
KA035E	0	0	0
KA038B	20	400	30
KA049A	200	0	0
KA068B	0	0	0
KA075C	40	0	20
KA087B	40	40	800
KA094A	0	0	0
KA094B	0	0	0
KA094E	0	0	0

Активность природных антибиотиков в отношении дрожжеподобных и мицелиальных грибов или отсутствовала или была очень низкой. Наиболее активными против *Candida albicans* были антибиотики KA004/6 и KA030A (1000 ед.разведения/мл), более слабую активность проявили KA031C (800 ед.разведения/мл), KA027E и KA031A (400 ед.разведения/мл). В отношении мицелиальных грибов антибиотики проявили разную активность: против *Aspergillus niger* слабоактивными были препараты KA004/6 (800 ед.разведения/мл), KA038B (400 ед.разведения/мл), KA030C (200 ед.разведения/мл); против *Fusarium oxysporum* слабоактивными были препараты KA030C и KA087B (800 ед.разведения/мл), KA024A (600 ед.разведения/мл), KA031A (200 ед.разведения/мл).

Таким образом, исследуемые антибиотики проявили разный уровень активности в отношении кислотоустойчивых бактерий и были слабо активны, или активность отсутствовала против дрожжеподобных и мицелиальных грибов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что все исследованные антибиотики проявляют основную активность в отношении бактерий и имеют антибактериальный

спектр действия. Активность антибиотиков в отношении дрожжеподобных и мицелиальных грибов очень низка и не может характеризовать их как антифунгальные препараты. Антибиотики КА003А и КА030С, высоко активные против штаммов микобактерий и коринебактерий, являются перспективными для дальнейшего изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1 Аксенова В.А., Лугинова Е.Ф. Лекарственно-резистентный туберкулез у детей и подростков // Пробл. туб. – 2003. – №1. – С. 25–28.

2 Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза // Всемирная организация здравоохранения. Женева, 2006. (WHO/HTM/TB/2006.361).

3 Реализация стратегии ВОЗ «Остановить туберкулёз» // Всемирная организация здравоохранения. – 2009. – 210 с.

4 Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report // World Health Organization, Geneva, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).

5 Медников Б.Л. Лекарственная устойчивость у *Mycobacterium tuberculosis* // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 5-9.

6 Ayele, W.Y., Ayele, W.Y., Svastova. P., Roubae P. Mikobakterium avium subspecies Paratuberculosis cultured from locally and commercially pasteurized cows milk in the Czech Republik // Appl. Environ. Microb. – 2005. – Vol. 71, № 3. – P. 1210-1214.

7 МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306-359с.

## REFERENCES

1 Aksenova V.A., Luginova E.F. Lekarstvenno–rezistentnyj tuberkulez u detej i podrostkov // Probl. tub. – 2003. – №1. – S. 25–28.

2 Rukovodstvo po programmnomu vedeniju lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza // Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. Zheneva. – 2006. (WHO/HTM/TB/2006.361).

3 Realizacija strategii VOZ “Ostanovit' tuberkuljoz” //Vsemirnaja organizacija zdravoohranenija. - 2009. – 210 s.

4 Anti-tuberculosis drug resistance in the world: fourth global report // World Health Organization, Geneva, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.394).

5 Mednikov B.L. Lekarstvennaja ustojchivost' u Mycobacterium tuberculosis // Pul'monologija. – 2005. – №2. – S. 5–9.

6 Ayele, W.Y., Ayele, W.Y., Svastova. P., Roubae P. Mikobakterium avium subspecies Paratuberculosis cultured from locally and commercially pasteurized cows milk in the Czech Republik. //Appl. Erviron. Microb. – 2005. – V.71. - № 3. – R. 1210-1214.

7 МУК 4.2.1890-04 Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam /Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2004. - Tom 6. - № 4. – S. 306-359s.

*Л. П. Треножникова, А. Х. Хасенова, Г. Д. Ұлтанбекова,*

*С. Ш. Шәкиев, Г. К. Таубекова*

(ЕМК «Микробиология және вирусология институты» ҒК БҒМ ҚР, Алматы)

ҚЫШҚЫЛҒА ТӨЗІМДІ БАКТЕРИЯЛАР МЕН САҢЫРАУҚҰЛАҚТАРҒА ҚАРСЫ  
ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАНДА КЕЗДЕСЕТІН АКТИНОМИЦЕТТЕР ТҮЗЕТІН  
ТАБИҒИ АНТИБОТИКТЕРДІҢ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Табиғи антиботиктер қышқылға төзімді бактерияларға қарсы жоғары және орташа белсенділік көрсетті. Микобактериялар мен коринебактериялардың штамдарына қарсы ең жоғарғы белсенділікті КА003А (200 000 бір. сұйылту/мл) және КА030С (160 000 бір. сұйылту/мл) антибиотиктері көрсетті. Ашытқы секілді және мицелиалды саңырауқұлақтарға қарсы табиғи антиботиктердің белсенділігі болмады немесе өте төмен болды. Candida albicans қарсы белсенділігі жоғары КА004/6 және КА030А (1000 бір. сұйылту/мл) антибиотиктері болды.

**Кілт сөздер:** антиботик, қышқылға төзімді бактериялар, микобактериялар, коринебактериялар, ашытқы секілді және мицелиалды саңырауқұлақтар

## Summary

*L. P. Trenozhnikova, A. K. Khassenova, G. D. Ultanbekova,  
S. Sh. Shakiev, G. K. Taubekova*

(Institute of Microbiology and Virology, Committee of Science,  
Ministry of Education and Science, Republic of Kazakhstan)

ACTIVITY OF NATURAL ANTIBIOTICS,  
PRODUCED BY ACTINOMYCETES OF SOUTHERN KAZAKHSTAN,  
AGAINST ACID-RESISTANT BACTERIA AND FUNGI.

Natural antibiotics showed high and moderate activity against acid-fast bacteria. The highest activity against mycobacteria and corynebacteria shown antibiotics KA003A (200000 dilution unit/ml) and KA030C (160000 dilution unit/ml). The activity of natural antibiotics against yeast and filamentous fungi were absent or very low. The most active against *Candida albicans* were antibiotics KA004 / 6 and KA030A (1000 dilution unit/ml).

**Keywords:** antibiotic, acid-fast bacteria, mycobacteria, corynebacteria, yeast and filamentous fungi.

*Поступила 30.05.2013 г.*