

## Раздел 9

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

### ВЛИЯНИЕ ВОДОРОДНОГО ПОКАЗАТЕЛЯ СРЕДЫ НА НАПРАВЛЕННОСТЬ СИНТЕЗА АНТИБИОТИКА — ЦЕФАЛОСПОРИНА С

*Беспалова О. И., Каляева К. М., Новичкова А. Ф.,  
Егоров В. Л., Глухова И. Д.*

*ГУП Пензенский научно-исследовательский и технологический  
институт антибиотиков  
Пенза*

В условиях лабораторных стендовых установок АНКУМ-2М, на аппаратах вместимостью 10 литров, изучено влияние водородного показателя среды на направленность синтеза целевого метаболита-цефалоспорина С культурой *Acremonium Chrysogenum*.

Показано, что высокие значения водородного показателя среды способствуют накоплению низкоактивного аналога цефалоспорина С — дезацетилцефалоспорина С, а более низкие значения водородного показателя среды изменяют направленность синтеза в сторону образования целевого метаболита.

### АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ НЕКОТОРЫХ БАЗИДИАЛЬНЫХ МАКРОМИЦЕТОВ

*Бадалян С. М., Гарибян Н. Г.*

*Ереванский государственный университет, кафедра ботаники  
Армения, Ереван, 375025, ул. А. Манукяна, д. 1*

Многие представители базидиальных макромицетов (БМ) являются природными источниками различных биоактивных метаболитов, в частности с антибактериальной, антифунгальной, антивирусной и антиопухоловой активностью. Выраженная антимикробная активность была установлена у различных грибов, в частности у ксилотрофов и копротрофов.

Нами исследовалась антибактериальная активность (АБА) культуральной жидкости (КЖ) 7 видов БМ. Результаты по изучению экстрактов мицелия тех же видов находятся на стадии обработки. КЖ получали после поверхностного культивирования мицелия в течение 21сут. АБА определялась методом серийных разведений в отношении тест-бактерий: *Staphylococcus*

*aureus* 209p, *Bacillus subtilis* L-2 и *Salmonella typhimurium* ATCC 1474.

Из тестируемых грибных образцов только КЖ *K. mutabilis* проявила относительно выраженную активность в отношении трех бактерий.

Остальные виды, в частности *P. varius*, *S. coronilla* и *P. subarcularius* отличались по степени проявления АБА. В испытуемых разведениях только КЖ *M. oreades* не обладала никакой активности в отношении тест-бактерий. АБА почти отсутствовала или была слабой у КЖ *F. velutipes* и *C. disseminatus*.

Итак, КЖ исследованных видов БМ оказались более активными в отношении Г бактерии *S. typhimurium*, затем Г+ *S. aureus* и спорующего вида *B. subtilis*.

### МИКРОМИЦЕТЫ — ПРОДУЦЕНТЫ ИНГИБИТОРОВ БИОСИНТЕЗА СТЕРИНОВ

*Баранова Н. А., Крейер В. Г., Егоров Н. С.*

*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова  
Кафедра микробиологии, биологический факультет  
119899, Москва, Воробьевы горы*

Среди вторичных метаболитов мицелиальных грибов обнаружены, выделены и описаны ингибиторы ферментов биосинтеза холестерина.

Практическое применение в медицине при лечении гиперхолестеринемии, атеросклероза имеют низкомолекулярные ингибиторы грибов: ловастатин и

продукт его химической трансформации симвастатин — конкурентные ингибиторы гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы — ключевого фермента в биосинтезе холестерина.

Образование ингибиторов биосинтеза стеридов было изучено у микромицетов из коллекции кафедры микробиологии биологического факультета МГУ, а также у штаммов, выделенных из различных природных субстратов.

Были изучены представители родов *Aspergillus*, *Penicillium*, *Stachybotris*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Gliocladium*, *Paecilomyces*, *Trichoderma*, *Fusarium* и др. Штаммы грибов *Aspergillus terreus* um. 35, *Aspergillus*

*ustus* um. 13, *Penicillium citrinum* um. 89, *Penicillium rugulosum* um. 50, *Penicillium luteum* um. 77 и *Paecilomyces lilacinum* um. 420 образуют комплекс антигрибных веществ, среди которых обнаружены вещества, ингибирующие биосинтез эргостерина у дрожжей.

Детально изучено образование ингибиторов биосинтеза стеридов у микромицета *Penicillium citrinum* um. 89. Установлено, что образование и накопление ингибиторов биосинтеза стеридов *P. citrinum* um. 89 зависит от скорости роста продуцента, наличия в среде определенных метаболитов — предшественников ингибиторов, pH среды.

### ОБРАЗОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ СИНТЕЗА СТЕРОЛОВ ГРИБНЫМИ КУЛЬТУРАМИ

**Бибикова М. В., Спиридонова И. А., Согонов М. В.,  
Чмель Я. В., Тертов В. В.**

ФУГП Государственный научный центр по антибиотикам  
113105, Москва, ул. Нагатинская, д. За

Государственный научный центр кардиологии

В работе была изучена способность культур дейтеромицетов, выделенных из почвенных образцов Тебердинского заповедника, образовывать ингибиторы синтеза стеролов.

В работе использованы штаммы грибных культур (81), принадлежащих к 25 родам. Культуры грибов выращивали в погруженных условиях на качалках при 24°C в течение 14 суток, отбирая пробы для анализа на 6 и 14 сутки роста грибов. Определяли влияние спиртовых экстрактов из мицелия грибов (в разведении 1/10<sup>3</sup>) на синтез стеролов клетками гепатомы Нер G2 по включению <sup>3</sup>H-ацетата в стеролы и в белки. В качестве контроля использовали 200 пг/мл ловастатина (синтез стерола снижался на 49+-4%). Были отобраны 20 штаммов, продуцирующих ингибиторы синтеза стеролов. При этом оказалось, что у 10 штаммов спиртовые экстракты из мицелия 6-суточной культуры стимулировали синтез стеролов, а у 14-суточной культуры — ингибировали. У штамма *Tolypocladium inflatum* 16 на шестые сутки роста экстракт из мицелия стимулирует синтез стеролов до 180%, а на 14 сутки роста культуры экстракт из мицелия снижал уровень образования стеролов на 69+-3% при снижении синтеза белка на 12+-4%. Хроматографическая подвиж-

ность экстрактов была одинаковой, что свидетельствовало о зависимости эффекта от действующей дозы.

Нами было установлено, что ловастатин ингибирует рост высокоактивного продуцента циклопорина — *Tolypocladium inflatum* subsp. *blastosporum* 106, не оказывая влияния на исходный штамм. Мутантный штамм растет в виде дрожжеподобных клеток, у которых нет нормальных митохондрий и культура использует альтернативный путь дыхания. Культура гриба при росте в погруженных условиях через 40 часов роста при 24°C образует 1 мкг эргостерола на мг сухой биомассы. Ловастатин в количестве 0,2 0,02 и 0,002 мкг/мл добавляли в среду роста одновременно с засевом культуры. Оказалось, что ловастатин в концентрации 0,2 мкг/мл снижает уровень синтеза эргостерола на 30%, а — 0,002 мкг/мл стимулирует синтез эргостерола на 20%. Аналогичное влияние на синтез эргостерола было выявлено и при внесении в среду культивирования различных концентраций спиртовых экстрактов из мицелия *T. inflatum* 16. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипополипидемические соединения являются регуляторами биосинтеза стеролов, направленность действия которых зависит от их действующей дозы.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛИ ОТБОРА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОИСКА ПРОДУЦЕНТОВ ИММУНОСУПРЕССОРОВ

**Бибикова М. В., Спиридонова И. А., Грамматикова Н. Э., Кабанов А. А.**

ФУГП Государственный научный центр по антибиотикам  
113105, Москва, ул. Нагатинская, д. За

Московская Медицинская Академия имени И. М. Сеченова

В настоящее время установлено, что модель скиринга гипополипидемических соединений может быть использована для отбора природных соединений как снижающих синтез холестерина, так и антигрибных антибиотиков ингибирующих синтез эргостерола, про-

тивоопухолевых антибиотиков, антивирусных антибиотиков.

Нами был проведен широкий поиск ингибиторов синтеза стеролов среди актиномицетов и грибов. Было проверено 702 штамма. Определяли влияние спирто-

вых экстрактов из мицелия грибов и актиномицетов (в разведении 1/1000) на синтез стеролов клетками гепатомы Нер G2 по включению 3Н-ацетата в стеролы и в белки. В качестве контроля использовали 200 пг/мл ловастатина (синтез стерола снижался на 49,4% без подавления синтеза белка). Ряд культур продуцировали соединения, которые в условиях эксперимента подавляли синтез стеролов на 70-80% и одновременно подавляли синтез белка на 60-70% и более. Три соединения из этой группы, продуцируемые стрептомицетами, были изучены более широко.

Нами было показано, что эти соединения являются активными антигрибными антибиотиками (МПК 0,1-1 мкг/мл) и проявляют высокую иммуносупрессивную активность в дозе 0,1-1 мкг на моделях бластотрансформации и РТПХ у мышей (циклоспорин — известный иммуносупрессивный препарат, взятый в качестве контроля, проявлял активность в дозе 1 мкг). Таким образом, мы полагаем, что модель поиска гипополипидемических соединений может служить моделью для отбора перспективных природных иммуносупрессоров.

### ЛОНГОЛИТИН — ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ С АКТИВАТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИЗ МИКРОМИЦЕТА *ARTHROBOTRYS LONGA*

Шаркова Т. С., Ляпина Л. А., Серебрякова Т. Н., Подорольская Л. В., Максимова Р. А., Андреев Г. В.

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова  
119899, Москва, Воробьевы горы

Тромбоз, часто встречаемое осложнение при сердечно-сосудистых заболеваниях, требует для своего лечения тромболитиков — препаратов, лизирующих тромбы.

Проблема получения новых тромболитических препаратов все еще остается актуальной.

Нами получен фибринолитически активный комплекс протеаз из культуральной жидкости несовершенного гриба *Arthrobotrys longa* и назван лонголитином. В течение последних лет изучены его физико-химические, биохимические и физиологические свойства.

В эксперименте на белых беспородных крысах было показано, что лонголитин растворяет экспериментально образованные тромбы, активирует пламиноген, превращая его в плазмин как *in vitro*, так и *in vivo*, т. е. обладает активаторными свойствами.

В тоже время он может *in vitro* образовывать комплекс гепарин-лонголитин. Наилучший фибринолитический и антикоагуляционный эффект этого комплекса был отмечен при соотношении гепарин:лонголитин — 1:1. Суммарная фибринолитическая активность плазмы, к которой был добавлен этот комплекс, была в 1,8 раз, а активность неферментативного фибринолиза — в 2,1 раза выше на нестабилизированных пластинах фибрина.

При совместном внутривенном введении гепарина и лонголитина скорость расворения образованных тромбов увеличивалась в 3-5 раз. Это может свидетельствовать о том, что в данном случае гепарин действует как компонент противосвертывающей системы: он блокирует тромбин, образуя комплекс гепарин-тромбин, а также комплексы с другими биогенными белками крови — фибриногеном, пламиногеном, антиплазминами — способные лизировать нестабилизированный фибрин, тем самым, предупреждая образование новых фибриновых сгустков.

В экспериментах по наружному применению раствора лонголитина в глицерине было установлено, что тромбы, полученные в краевой вене уха кролика растворялись в продолжении опыта.

Таким образом, высокая фибринолитическая, тромболитическая, активаторная и антикоагулянтная активности полученного комплекса, а также отсутствие токсического действия на организм животного, отсутствие признаков кровоточивости и других сосудистых осложнений могут служить предпосылкой возможного применения лонголитина в качестве тромболитического средства в тромботерапии.

### СПЕКТР АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНОГО ИЗОЛЯТА *SPOROTHRIX SCHENCKII* 3158

Ефременкова О. В., Сумарукова И. Г., Ершова Е. Ю., Толстых И. В., Белоненко Е. Н., Камзолкина О. В., Дудник Ю. В.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков  
им. Г. Ф. Гаузе Российской Академии Медицинских наук

119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 11

Московский Государственный Университет им. М. В. Ломоносова,  
Биологический факультет, кафедра микологии и альгологии

119899, Москва, Воробьевы горы, д. 1

В рамках программы поиска продуцентов новых антибиотиков, эффективных в отношении устойчивых форм бактерий, нами был исследован грибок (штам-

му присвоен номер 3158), выделенный в Московской области с коры яблони. Этот грибок по морфологическим признакам идентифицирован как принадлежащий

к виду *Sporothrix schenkii* Hektoen a. Perkins. Известно, что среди представителей данного вида есть как фитопатогенные штаммы, так и штаммы, вызывающие микозы у людей<sup>1,2</sup>. Менее известен данный вид как продуцент антимикробных веществ, однако ранее были описаны штаммы-продуценты веществ с антигрибным действием и штаммы с широким спектром антимикробной активности (антигрибной и антибактериальной).

Штамм 3158 культивировали на сусле в условиях интенсивного аэрирования при температуре 28°C на протяжении от 6 до 38 суток. Для обнаружения антимикробной активности культуральную жидкость и экстракты из мицелия анализировали методом диффузии в агар. В качестве тест-организмов использовали следующие штаммы: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *B. mycooides* 537, *B. pumilis* NCTC 8241, *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177, *Micrococcus luteus* NCTC 8340, *Staphylococcus aureus* FDA 209P (MSSA), *S. aureus*

INA 00761 (MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Comamonas terrigena* ATCC 8461, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Aspergillus niger* INA 00760, *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259, *Candida albicans* INA 00763.

Установлено, что данный штамм подавляет рост грамположительных бактерий (за исключением *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177) и не оказывает воздействия на грамотрицательные и грибы, что отличает его от описанных ранее штаммов данного вида. Антибиотические свойства проявляются начиная с ранних сроков культивирования (на 6 сутки) и уровень продуктивности не меняется на протяжении всего срока культивирования (вплоть до 38 суток). Вещества, обладающие антибиотическими свойствами, преимущественно содержатся в культуральной жидкости, но экстракты из мицелия обладают активностью, которая по антимикробному спектру не отличалась от активности, выявленной в культуральной жидкости.

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *COPRINUS*

**Ершова Е. Ю., Ефременкова О. В., Зенкова В. А., Толстых И. В.**

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе Российской Академии Медицинских наук  
119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 11

Одной из важнейших проблем в клинической практике является появление бактериальной устойчивости к ряду антимикробных агентов, таких как бета-лактамы, макролиды, хинолоны, и, в частности, — стойкая тенденция к распространению метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка (MRSA). В настоящее время ванкомицин является наиболее эффективным средством против инфекций, вызванных MRSA со множественной лекарственной устойчивостью, однако есть данные об увеличении МПК ванкомицина и эта тенденция может привести к ситуации, когда отсутствие эффективных антимикробных препаратов будет препятствовать успешному лечению нозокомиальных инфекций.

Одним из направлений поиска новых природных антибиотиков, преодолевающих устойчивость микроорганизмов, является изучение видов, ранее не рассматривавшихся в качестве возможных продуцентов антибиотиков. К числу таких видов относятся агариковые грибы рода *Coprinus* (семейство *Coprinaceae*), ранее известные в основном как объекты генетических исследований.

Была изучена способность образовывать антимикробные вещества при глубинном культивировании как у коллекционных штаммов, так и штаммов, выделенных из природных источников (часть из них идентифицирована до вида). Критериями для определения вида являлись морфологические признаки плодового тела и спор. Прорастание спор контролировали путем микроскопирования. Длительность глубинного культивирования в условиях аэрирования на качалке при температуре 28°C составляла 7, 14 и 21 сутки. Для выявления антимикробной активности в культуральной

жидкости методом диффузии в агар в качестве тест-организмов использовали коллекционные штаммы и клинические изоляты следующих бактерий и грибов: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *B. mycooides* 537, *B. pumilis* NCTC 8241, *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177, *Micrococcus luteus* NCTC 8340, *Staphylococcus aureus* FDA 209P (MSSA), INA 00761 (MRSA), INA 00762 (MSSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Comamonas terrigena* ATCC 8461, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Aspergillus niger* INA 00760, *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259, *Candida albicans* INA 00763.

Анализ антимикробной активности культуральной жидкости и полученных из нее фракций показал, что практически все исследованные штаммы способны образовывать антимикробные вещества. Активные вещества, выделенные из разных штаммов, отличались по антимикробному спектру, причем у некоторых штаммов на разные сроки культивирования образуется не менее двух антибиотиков. Большинство штаммов обладало широким спектром антибактериального действия, некоторые из них также проявляли противогрибную активность. Наибольший интерес для последующего изучения представляют вещества, действующие на MSSA, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* и *Leuconostoc mesenteroides*.

Таким образом, представители рода *Coprinus* могут представлять интерес как продуценты антибиотиков. Дальнейшая работа в этом направлении будет связана с изучением наиболее активных штаммов, а также штаммов, образующих вещества, эффективные в отношении устойчивых форм микроорганизмов, определением химических и биологических свойств выделенных веществ.

## БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО ГРИБА КОРИОЛА ОПУШЕННОГО

Горшина Е. С., Скворцова М. М., Бирюков В. В.  
Государственный НИИ биосинтеза белковых веществ  
109004, Москва, Б. Коммунистическая, д. 27

Базилиальные грибы рода *Coriolus* (сем. *Poriaceae*) известны как продуценты биологически активных веществ, в том числе ферментов, стеринов и иммуномодулирующих полисахаридов. Наиболее хорошо изучен клинически препарат японской биотехнологической фирмы «Sankyo» крестин, производимый на основе полисахаридов гриба кориола разноцветного (*Coriolus versicolor*, каваратаке). Препарат зарекомендовал себя как достаточно эффективный и, что особенно важно, малотоксичный онкостатик при поддерживающей терапии раковых заболеваний, снижающий также гематологическую супрессию, вызываемую другими противоопухолевыми лекарствами.

Один из штаммов кориола опушенного (*Coriolus pubescens* (Shum.:Fr.)Quil.), превышающего по некоторым данным по эффективности кориол разноцветный, отобран для глубинного культивирования в жидких средах с целью получения биологически активной сухой мицелиальной субстанции. Определены оптимальные условия для роста и трофические требования культуры.

Разработаны состав питательной среды и технологические параметры процесса культивирования, апробированные в ферментационных аппаратах «Marubishi» (30 л) и «Fermatron» (280 л). Процесс культивирования гриба осуществляется на сбалансированной по соотношению С:N питательной среде, обеспечивающей накопление внутриклеточных иммуномодулирующих

полисахаридов и ограничивающей концентрацию экзополисахаридов, повышающих вязкость культуральной жидкости и затрудняющих процесс ее переработки. Основу питательной среды могут составлять отходы свеклосахарной, молочной, крахмало-паточной и других отраслей пищевой промышленности.

Процесс культивирования осуществляют в дифференцированном режиме подачи стерильного сжатого воздуха под контролем концентрации растворенного кислорода. Для повышения выхода полезного продукта процесс в стадии логарифмического роста культуры осуществляется в условиях рН-стагирования. При этих условиях продолжительность культивирования в периодическом режиме при температуре 26–28°C составляет 48 часов, при отъемно-доливном режиме — 24 часа.

Обработка технологии производства препарата на основе кориола опушенного осуществлялась на ряде микробиологических предприятий на технологических линиях, включающих ферментаторы емкостью от 500 л до 15 м<sup>3</sup>. Разработан технологический регламент производства.

Полученный продукт безвреден и обладает высокой биологической активностью. Основные направленные терапевтического действия этого препарата — онкостатическое (достоверное снижение некоторых онкомаркеров) и гепатопротекторное (повышение дезинтоксикационной функции печени).

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГРИБОВ РОДА *CORIOLUS QUEL.*, ПРОДУЦЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ.

Горшина Е. С.

Государственный НИИ биосинтеза белковых веществ  
109004 Москва, Б. Коммунистическая, д. 27

Высшие базилиальные грибы рода *Coriolus Quel.* (сем. *Poriaceae*) известны как продуценты фенолоксидаз, в том числе лакказы, иммуномодулирующих полисахаридов, стеринов и белковой биомассы и обладают при этом высокими показателями скорости роста и отсутствием токсичности.

Изучены морфологические характеристики 5 видов (17 штаммов) базилиальных грибов рода *Coriolus* в глубинной культуре и на твердых средах. Определены скорости роста и температурные оптимумы для каждого штамма. Наиболее благоприятными являются температуры, лежащие в диапазоне 26–34°C. Для наиболее быстрорастущих штаммов оптимальная температура — 28–32°C. Наиболее быстрорастущими оказались штаммы видов *C. pubescens*, *C. versicolor* и *C. zonatus* (18–20 мм/сут). Показаны видовые и штаммовые различия в этих показателях.

Все изученные штаммы (за исключением одного штамма *C. versicolor*) дают положительную реакцию

на экстрацеллюлярные фенолоксидазы (реакция Бавендамма с галловой кислотой). Выявлена протеолитическая (молокосвертывающая и пептонизирующая) активность штаммов.

Все штаммы способны к активному росту в широком диапазоне рН (от 3,5 до 7,5). Оптимальные значения рН имеют видовые и штаммовые различия, однако для всех штаммов благоприятным значением рН была зона 4,0–6,0.

В глубинной культуре на пивном сусле наиболее активно растут штаммы *C. pubescens* и *C. vaporarius*, накапливая соответственно 16,3, 14,6 г/дм<sup>3</sup> по абсолютно сухой массе АСМ). На глюкозо-пептонной среде наиболее активно накапливают биомассу также штаммы *C. pubescens* (4,2–3,5 г/дм<sup>3</sup> АСМ) и *C. vaporarius* — 3,0 г/дм<sup>3</sup>. На синтетической среде с сахарозой и неорганическим источником азота, наибольшее накопление биомассы у *C. pubescens*, *C. vaporarius* и *C. versicolor* (7,2, 5,0 и 4,8 г/дм<sup>3</sup> соответственно). При

выращивании грибов на среде, содержащей свежечелювную мелассу, лучшими были *C. pubescens*, *C. versicolor* и *C. vaporarius*, накапливая 5,7; 5,6; 5,0 соответственно. На молочной сыворотке (творожной), разведенной водой в два раза большая концентрация биомассы отмечена у *C. versicolor*, *C. vaporarius*, *C. pubescens* (8,0; 7,9; 7,4 г/дм<sup>3</sup>).

Все штаммы имеют характерные для базидиомицетов культуральные и морфологические признаки, в том числе пряжки на мицелии, сохраняющиеся и в

условиях глубинного культивирования. В некоторых случаях в глубинной культуре отмечено образование артроспор и хламидоспор, а также кристаллов оксалата кальция. Быстрорастущие штаммы в глубинной культуре имеют тенденцию к мелкоглобулярному и дисперсному росту. На средах с глюкозой, сахарозой и пивном сусле культуры выделяют экстрацеллюлярные полисахариды и образуют гелеобразную культуральную среду. Многие штаммы легко дают стадию телеоморфы на твердых средах.

## ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДРОЖЖЕВЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Гурина С. В., Ананьева Е. П.

Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия  
Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

Изучали влияние дрожжевых экзогликанов на клеточные и гуморальные компоненты иммунной системы. В работе были использованы: маннан *Rhodotorula rubra*, его сульфатированное производное — ронасан, а также гетерогликан дрожжей *Sporobolomyces alborubescens* (Sp-50) и *Cryptococcus luteolus* (Kp-228).

Маннан представляет собой линейный полимер состоящий из  $\beta$ -1,3,  $\beta$ -1,4 связанной маннозы, ронасан — его полусинтетическое производное дополнительно содержит 8-12% сульфогрупп. Гетерогликан являются полиуронидами и содержат: Sp-50-маннозу, глюкозу и глюкуроновую кислоту в соотношении 1: 2: 2, связанные преимущественно  $\alpha$ -гликозидными связями, и Kp-228-маннозу ксилозу и глюкуроновую кислоту в соотношении 3: 1: 2. Данный гликан содержит  $\alpha$ -связанный маннановый кор с боковыми остатками ксилозы и глюкуроновой кислоты присоединенные  $\beta$ -гликозидными связями.

Изученные экзогликаны выражено стимулировали функции клеток системы мононуклеарных фагоцитов, в частности, перитонеальных макрофагов мышей и гуморального иммунного ответа. Активация макрофагов проявлялась в усилении хемотаксиса, адгезивности и расплывания на стекле, а также

собственно фагоцитоза. Установлено, что полиурониды более активно, чем маннаны стимулировали хемотаксис макрофагов. Однако, все изученные экзополисахариды практически в одинаковой степени усиливали поглотительную активность макрофагов.

Влияние полисахаридов на гуморальный иммунный ответ оценивали по количеству антителообразующих клеток (АОК) в селезенке мышей в ответ на введение эритроцитов барана совместно с изучаемыми препаратами. Показано, что ронасан наиболее заметно увеличивал количество АОК (в 3,5 раза), а остальные полисахариды — в среднем в 2,5 раза.

Изучали действие гетерогликана Sp-50 и ронасана в условиях экспериментального иммунодефицита, созданного введением цитотоксических препаратов: циклофосфана и сарколизина. Совместное введение дрожжевых полисахаридов и противоопухолевых препаратов приводило к снижению ингибирующего действия цитостатиков и восстановлению функций макрофагов и АОК.

Таким образом, изученные дрожжевые полисахариды являются активными стимуляторами резистентности организма в норме и при состояниях, сопровождающихся нарушениями защитных сил организма.

## ГРИБНОЙ ЭКЗОПОЛИСАХАРИД АУБАЗИДАН КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Коссиор Л. А., Ананьева Е. П., Каравеева А. В.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия  
Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

Аубазидан является основой для создания волокнисто-пористых препаратов: ранозаживляющей губки «Аубазипор» и местного контрацептива «Спемикол».

Аубазидан — продукт биосинтеза дрожжеподобного гриба *Aureobasidium pullulans*. Представляет собой высокомолекулярный (молекулярная масса  $6 \cdot 10^6$  —  $10 \cdot 10^6$  Да) глюкан с разветвленной структурой.

Аубазипор получают при лиофильной сушке ра-

створов аубазидана. Препарат представляет собой волокнисто-пористые пластины. Показано, что при нанесении на раневую поверхность происходит быстрое очищение гнойных ран, уменьшается интоксикация организма. Выявлена высокая репарационная активность препарата. Аубазипор способствует быстрому образованию фибробластов коллагеновых волокон. Использование аубазипора приводит к сокращению

сроков заживления ран и снижает число осложнений. Аубазипор разрешен к медицинскому применению.

Спемикол представляет собой волокнисто-пористую губку цилиндрической формы. В состав местного контрацептива «Спемикол» наряду с полисахаридом аубазиданом входит антисептик катапол. Данный комбинированный препарат обладает спермицидной активностью и широким спектром антимикробного дей-

ствия. Исследования на человеческой сперме показали, что торможение двигательной активности спермиев наступает через 15–25 секунд после контакта с препаратом. Интравагинальное введение губки спемикола животным достоверно предупреждало развитие беременности у 80% крыс и 75% кроликов. Контрацептив местного действия «Спемикол» находится на стадии клинического испытания.

### ПОГРУЖЕННАЯ КУЛЬТУРА *GANODERMA LUCIDUM* (CURT.: FR.) P. KARST.: ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ И ПРОТИВОГРИБНЫЕ СВОЙСТВА

Краснопольская Л. М., Белицкий И. В., АнтимONOва А. В., Федорова Г. Б., Катруха Г. С., Завьялова Л. А., Гарибова Л. В.

МГУ имени М. В. Ломоносова,

НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе РАМН

Москва, ул. Б. Пироговская, д. 11

*Ganoderma lucidum* относится к числу наиболее известных лекарственных грибов, имеющих длительную историю применения в восточной народной медицине. Подавляющее большинство работ по изучению биологической активности *G. lucidum* проведено с использованием базидиом.

Целью настоящего исследования явилась разработка способа периодического погруженного культивирования *G. lucidum* и изучения биологической активности полученных субстанций. Объектами работы служили штаммы *G. lucidum* коллекции НИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАМН и кафедры микологии и альгологии МГУ им. М. В. Ломоносова.

Сравнительное изучение скорости роста 5 штаммов *G. lucidum* на плотных и жидких средах позволило отобрать два быстрорастущих штамма, с которыми была проведена вся последующая работа.

Применительно к отобранным штаммам была установлена зависимость накопления биомассы от источников углерода и азота. Полученные данные послужили основой для составления рецептур трех питательных жидких сред. Изучены основные характеристики процесса погруженного культивирования штаммов *G. lucidum* на данных средах, установлена оптимальная длительность процесса культивирования, обеспечивающая максимальный выход биомассы (12–15 г сухой биомассы/л кж).

Изучена антибактериальная и противогрибная активность штаммов *G. lucidum*. Показано, что экстракты вегетативного мицелия и культурального фильтрата штаммов *G. lucidum* активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также в отношении дрожжей и филаментозных грибов. Показана штаммоспецифичность спектров антибактериальной и противогрибной активности и установлена зависимость активности от условий культивирования. Проведено фракционирование экстрактов вегетативного мицелия и культурального фильтрата, изучена их биологическая активность. Выявлен штамм *G. lucidum*, синтезирующий несколько биологически активных веществ, в том числе один компонент с УФ спектром, близким к таковому ловастатиновой группы антибиотиков. Показана избирательная активность ряда выделенных фракций в отношении *Aspergillus niger* и других грибов.

В опытах *in vivo* выявлена противоопухолевая активность водного экстракта вегетативного мицелия *G. lucidum*, полученного по разработанной выше схеме. Моделью служили гибридные мыши В6D2F1, привитые Т-лимфомой EL-4. Внутривентриальное введение водного экстракта (0,2 и 0,5 мл/день) статистически достоверно увеличивало продолжительность жизни опытных мышей по сравнению с контрольными. У изучаемого экстракта не были отмечены ни токсические, ни иммуносупрессорные эффекты.

### ПРЕПАРАТ МИКОТОН, ПОЛУЧЕННЫЙ ИЗ ВЫСШИХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ, В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

\*Сенюк О. Ф., \*\*Горовой Л. Ф.

\*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины

\*\*Институт клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины  
Украина, 03143, Киев, ул. Заболотного, д. 150

Препарат «микотон» разработан в Институте клеточной биологии и генетической инженерии НАН Украины на основе биополимеров клеточной стенки высших базидиальных грибов. В его состав входят хи-

тин, глюканы и меланины. Препарат прошел широкую программу медико-биологических исследований и клинических испытаний, которые показали его нетоксичность даже в больших дозах и на основе кото-

рых он получил разрешение Минздрава Украины на использование в качестве биологически активной пищевой добавки.

Препарат показал следующие свойства, ценные для медицинского использования:

- ускорение заживления ран,
- подавление воспалительных процессов,
- детоксикация организма от тяжелых металлов, радионуклидов, бактериальных и метаболических токсинов,
- иммуностимулирующий эффект,
- радиопротекторное действие,
- подавление бактериальных, вирусных и грибковых инфекций.

Использование препарата в виде присыпок при лечении гнойных ран и трофических незаживающих язв позволяет быстро подавить патогенную микрофлору и почти в 2 раза ускорить протекание всех стадий заживления ран. Препарат обладает такими ценными свойствами как атравматичность и биодegradуемость. При его использовании отпадает необходимость в многократных перевязках, он полностью рассасывается в ранах, после которых не остается шрамов и рубцов.

За счет хитина препарат обладает сильными сорбционными свойствами и способен при 10-дневном курсе понизить содержание тяжелых металлов и радионуклидов в 3-5 раз. Препарат может регулировать баланс желчных кислот и выводить метаболические токсины при нарушениях работы печени.

Глюканы обеспечивают препарату мощные иммуномодулирующие свойства. Препарат способен относительно быстро восстанавливать гемато-иммунный гомеостаз у людей с его нарушениями, например, у людей, работающих в условиях повышенной радиационной обстановки на объекте «Укрытие» Чернобыльской АЭС, а также у больных вирусным гепатитом.

Меланины придают препарату антиоксидантные свойства и, благодаря этому, препарат «микотон» показал себя как радиопротектор. По антибактериальным, антивирусным и фунгицидным свойствам препарат не уступает многим фармацевтическим препаратам антибиотического действия.

За несколько лет клинических испытаний препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении многих сложных заболеваний и как профилактическое средство для поддержания здоровья.

### МИПРО-ВИТ — ГРИБНОЙ ПРЕПАРАТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО И АНТИОКСИДАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ.

*Скворцова М. М., Горшина Е. С., Макарова М. А., Качалай Д. П.  
Государственный НИИ биосинтеза белковых веществ  
109004 Москва, Б. Коммунистическая, д. 27*

«Мипро-ВИТ» — один из немногих грибных препаратов, поступающий в продажу. Активной субстанцией его является сухая мицелиальная масса дейтеромицета *Fusarium sambucinum var. ossiculum* (Berk. et Curt.) Vilai штамм PS-64. Штамм-продуцент отличается полным отсутствием токсинообразования. Институтом питания РАМН были проведены в полном объеме в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения исследования, подтвердившие безвредность препарата и отсутствие аллергенного, гонадотропного, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного, канцерогенного и коканцерогенного действия. Минздравом СССР в 1988 г. было выдано разрешение на использование Мипро-ВИТа в составе продуктов питания.

Фармакологическая эффективность Мипро-ВИТа изучена и независимо друг от друга подтверждена клиническими исследованиями, проведенными ММА им. И. М. Сеченова, Институтом иммунологии МЗРФ, Институтом питания РАМН, РГМУ им. Н. И. Пирогова, ЦНИ кожно-венерологическим институтом МЗРФ, Ростовским онкологическим институтом, Институтом педиатрии НЦ «Здоровье детей» РАМН. Глубокие и полномасштабные исследования Мипро-ВИТа проводились, начиная с 1986 г., Институтом экогигиены и токсикологии им. Л. И. Медведя и ИМВ НАНУ им. Д. К. Заболотного на контингенте лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС.

Препарат широкого спектра действия. Нормализует клеточное дыхание и обмен, стабилизирует клеточные мембраны, нормализует процесс перикисного окисления липидов, выводит из организма экзо- и эндотоксины, ускоряет процессы регенерации слизистых, оказывает иммунокорректирующее действие.

Показания к применению:

- ишемическая болезнь сердца, аритмия, миокардиодистрофия, атеросклероз, облитерирующий эндоартериит, повышенное содержание липидов и триглицеридов;
- аллергические и аутоиммунные заболевания, атопический дерматит, снижение резистентности организма (иммунодефицит), дисбактериозы кишечника, носоглотки, кожных покровов;
- гастриты, эзофагиты, дуодениты, колиты, гингивиты, в том числе с эрозивно-язвенными явлениями, хронические запоры, холециститы, гепатохолециститы;
- железодефицитная анемия, нарушения формулы крови;
- радиотерапия онкологических больных (улучшает переносимость, предупреждает развитие анемии, лейкопении и тромбоцитопении);
- повышенные экологические и психо-эмоциональные нагрузки.

Противопоказания: тяжелая нефропатия и индивидуальная непереносимость.

В настоящее время сертифицирован как БАД.



ИЗУЧЕНИЕ ГЛУБИННОЙ КУЛЬТУРЫ *LAETIPORUS SULPHUREUS*

Тихонова О. В., Лурье Л. М., Еришова Е. Ю.,  
Ефременкова О. В., Дудник Ю. В.

Научно-исследовательский институт по изысканию  
новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе РАМН  
119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 11

В связи с тем, что проблема лекарственной устойчивости патогенных микроорганизмов приобретает все большее значение, в последнее время интенсифицируется поиск новых природных антибиотиков, эффективных в отношении устойчивых форм. В качестве возможных продуцентов все больше внимания уделяется базидиомицетам, которые ранее не рассматривались как возможные продуценты антибиотических веществ, что отчасти связано с проблемой культивирования этих организмов.

Предметом данного исследования являются 4 штамма *Laetiporus sulphureus*, выделенные нами в культуру из плодовых тел, собранных в 1999-2001 годах в Москве и Московской области.

При поверхностном культивировании оптимальной для роста средой была агаровая среда, содержащая соевую муку и глюкозу; критериями оценки были скорость роста и количество биомассы. Мицелий имеет светло-оранжевую окраску разной интенсивности в зависимости от штамма. При росте на соевой агаровой среде начиная с седьмых суток проявлялась антимикробная активность, которая оценивалась методом агаровых блоков, помещавшихся на газон тест-организмов. При росте в поверхностных и глубинных условиях на соевой ферментационной среде и на сусле была обнаружена антимикробная активность в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *B. mycoides* 537, *B. pumilis* NCTC 8241, *Micrococcus luteus* NCTC 8340, *Staphylococcus aureus* FDA 209P (MSSA), *S. aureus* INA 00761 (MRSA), *Escherichia coli* ATCC 25922, *Comamonas terrigena* ATCC 8461, *Pseudomonas*

*aeruginosa* ATCC 27853; в отношении *Aspergillus niger* INA 00760, *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259, *Candida albicans* INA 00763 и *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177 антибиотическая активность не выявлена. Дальнейшее исследование проводили со штаммом 2990, показавшим самый высокий уровень антимикробной активности.

Физиологические особенности культуры *L. sulphureus* изучали на питательных средах, содержащих различные источники углерода и органического азота. Наиболее высокое образование биомассы и антибиотических веществ наблюдали при введении в состав сред мальтозы, соевой и хлопковой муки.

Поскольку в природе *L. sulphureus* растет на деревьях лиственных пород, являясь древоразрушителем, в питательные среды вводили опилки различных лиственных деревьев, что стимулировало рост и антибиотикообразование. Вероятно на средах, содержащих твердые частицы (опилки, различные виды муки и т. д.), происходит иммобилизация мицелия, что приводит к усилению роста и антибиотикообразования.

При выращивании продуцента в глубинных условиях культура представлена гомогенной системой, при этом в процессе ферментации происходит резкое снижение уровня pH до 2,5-2,7 и появление оранжевого пигмента, интенсивность которого коррелирует с уровнем антимикробной активности.

Разработаны условия глубинного культивирования *L. sulphureus*, обеспечивающие уровень образования антибактериальных веществ, достаточный для их выделения и идентификации.

## ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА СТЕРОЛОВ ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Тренин А. С., Терехова Л. П., Цвигун Е. А., Толстых И. В.,  
Зенкова В. А., Катруха Г. С.

Научно-исследовательский институт по изысканию  
новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе РАМН  
119992, Москва, Большая Пироговская ул., д. 11

Среди разнообразных продуктов вторичного метаболизма грибов особое место занимают вещества, подавляющие биосинтез стеролов, являющихся важнейшими компонентами клеток эукариотных и прокариотных организмов. Некоторые из ингибиторов биосинтеза стеролов (ловастатин и др.) хорошо известны в качестве эффективных средств лечения и профилактики атеросклероза. Другие (ингибиторы Р-450 ланостерол С14-деметилазы и др.), обладая ярко выраженными антибиотическими свойствами, могут применяться для лечения заболеваний инфекционной природы, в частности, грибковых инфекций.

По своей химической структуре ингибиторы биосинтеза стеролов чрезвычайно разнообразны и относятся к различным классам химических соединений.

Значительно отличаются они и по механизму действия, поскольку в многостадийном процессе биосинтеза стеролов подавляют самые разные этапы биосинтеза. Помимо ингибирования ферментов, ответственных за отдельные этапы собственно биосинтеза стеролов, многие вторичные метаболиты грибного происхождения влияют на функционирование ряда важных генов млекопитающих, в частности, *ras*-онкогена. Влияние на опухолевую трансформацию клеток, а также экспрессию *ras*-онкогена со стороны таких ингибиторов биосинтеза стеролов, как глиотоксин, преуссомерины, ловастатин, выявление у них противоопухолевого действия в эксперименте и в клинике (для ловастатина) позволяет оценивать рассматриваемую группу вторичных метаболитов в качестве потенциальных про-

тивоопухолевых средств.

В наибольшей степени ингибиторы биосинтеза стеролов воздействуют на липидный обмен. В клетках печени помимо резкого подавления биосинтеза холестерина они могут вызвать изменения в синтезе и содержании триглицеридов, фосфолипидов, свободных жирных кислот, оказать воздействие на состав, синтез и обмен липопротеидов и, в конечном счете, позитивным образом повлиять на развитие атерогенной ситуации в организме.

В НИИНА им. Г. Ф. Гаузе РАМН на основе специально разработанных и внедренных в практику работы института оригинальных моделей поиска, развернут широкий скрининг ингибиторов биосинтеза стеролов среди вторичных метаболитов грибов. При исследовании свежее выделенных почвенных культур, получен ряд препаратов, обладающих ярко выраженным гипополипидемическим действием. По типу строе-

ния исследованные антибиотики можно разделить на 3 группы: линейные, циклические и поликонденсированные. По механизму действия они оказались ингибиторами как ранних, так и поздних этапов биосинтеза стеролов.

К группе линейных антибиотиков, характеризующихся наличием ароматических радикалов и неопределенных связей, отнесен антибиотик 199/88 (аскофуранон), образуемый культурой гриба *Paecilomyces variotii* Bainier 199 (новый продуцент аскофуранона). К циклической группе отнесен депсипептидный антибиотик 86-2 (энниатин В), образуемый культурой гриба ИНА F-86 (*Fusarium lateritium* Nees var. *stilboides* (Wr.) Bilai). В культуре клеток Нер G2 этот ингибитор АХАТ активно подавлял не только образование эфиров холестерина, но также синтез холестерина и триглицеридов, уменьшал содержание свободных жирных кислот.

### ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ ДРЕВОРАЗРУШАЮЩИХ ГРИБОВ *PLEUROTUS OSTREATUS* И *LENTINUS EDODES* НА ИММУННЫЙ СТАТУС ЖИВОТНЫХ

Усачева Р. В., Дынин В. И., Евдокимова О. А., Аксеновская В. Е.  
Воронежский государственный аграрный университет,  
центр грибоводства  
394087, Воронеж, ул. Ломоносова, д. 116

Белки, полисахариды и другие БАВ, содержащиеся в экстрактах *Basidiomycota* грибов *Pleurotus ostreatus* и *Lentinus edodes* могут вызывать в организме как местные, так и общие реакции, отражающиеся на течении иммунобиологических процессов. Феофиловой в 1998 г. были описаны иммунологические препараты на основе полисахаридов грибов: хитозана,  $\beta$ -глюкана и др., которые обладают противоопухолевой, антихолестериновой и антивирусной активностью.

В наших исследованиях установлено, что введение стерильных экстрактов и культуральной жидкости вышеуказанных грибов интактным животным способствовало увеличению количества лейкоцитов в крови в течение месяца, а варианте с культуральной жидкостью *Lentinus edodes* в течение 3-недель, после введения адьювантов. Число этих клеток у опытных животных превышало показатели контрольных животных на 7,9-10,2%.

Все исследуемые препараты уже на 5 день после введения животным вызвали значительное усиление фагоцитозной активности, которая не снижалась на протяжении месяца, и, по сравнению с контрольными животными, составила 137-148%. Фагоцитарный индекс увеличился максимально на 5 день и в 1,5 раза

превышал контроль. К 21 дню ФИ в варианте с экстрактами *Pleurotus ostreatus* снизился, до контрольного, а с экстрактом и культуральной жидкостью *Lentinus edodes* оставался высоким в течение месяца. У животных, получивших инъекции грибных препаратов так же наблюдалось увеличение лимфоцитов, как за счет Т, так и В клеток. Причем экстракт *Pleurotus ostreatus* вызывает резкое увеличение лимфоцитов на 28-114% уже на 5 день, и экстракт *Lentinus edodes* действует мягче, накопление клеток идет плавнее и достигает 124-120% на 21 сутки. Показатель держится высоким в течение месяца во всех 3-х вариантах опыта.

Инъекция указанных препаратов не сопровождалась увеличением общего содержания белка в сыворотке крови опытных животных. На фракционный состав белков препараты грибов существенного влияния не оказывали.

Итак, было выявлено стимулирующее действие экстрактов и культуральной жидкости грибов *Pleurotus ostreatus* и *Lentinus edodes* на иммунобиологическую активность интактных животных, что выражалось в увеличении Т и В лимфоцитов, а также в усилении фагоцитозной активности.

### ВЛИЯНИЕ ДРОЖЖЕЙ *SACCHAROMYCES BOULARDII* НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

Вальшев А. В., Перунова Н. Б., Кириллов Д. А., Елагина Н. Н.,  
Челаченко О. Е., Бухарин О. В.  
Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН  
460000, Россия, Оренбург, ул. Пионерская, д. 11

Дрожжи *Saccharomyces boulardii*, впервые выделенные в Индокитае из личи (китайской сливы), в настоящее время получили широкое распространение в

качестве биотерапевтического средства. Пробиотики, содержащие *S. boulardii*, используются в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта — болезни

Крона [Guslandi M. et al., 2000], псевдомембранозно-го колита [Bergamin V. et al., 2000; Brar H. S., Surawicz C. M., 2000], диареи, связанной с приемом антибиотиков [Elmer G. W., 2001; Madsen K. L., 2001; Marteau P. R. et al., 2001], «диареи путешественников» [Stich A., Fleischer K., 2001]. Отмечены иммуномодулирующий эффект *S. boulardii* [Rodrigues A. C. et al., 2000], антиоксидантное действие в отношении метаболитов *Clostridium difficile* и *Vibrio cholerae* [Castagliuolo I. et al., 1999; Dias R. S. et al., 1995], антагонистическое действие на дрожжеподобные грибы рода *Candida* [Berg R. et al., 1993; Ducluzeau R., Bensaada M., 1982].

В тоже время вопрос о влиянии *S. boulardii* и продуктов их жизнедеятельности на свойства представителей индигенной и транзитной микрофлоры кишечника остается открытым. В этой связи было изучено влияние производственного штамма *S. boulardii* на антибиотикорезистентность энтеробактерий фекальной микрофлоры и их способность к продукции колицинов, гемолизинов, ингибиторов лизоцима.

В работе были использованы 40 штаммов энтеробактерий (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), выделенных из фекалий здоровых лиц и пациентов с дисбиозом кишечника и 10 штаммов *Salmonella enteritidis*, изолированных от больных сальмонеллезом. Источником

культуры *S. boulardii* послужил препарат «Энтерол» (Лаборатория Биокодекс, Франция).

Установлено, что супернатант производственного штамма сахаромикета понижал антилизоцимную активность (АЛА) у большинства штаммов лактозопозитивной (л+) кишечной палочки и некоторых штаммов лактозонегативной (л-) кишечной палочки, клебсиелл и сальмонелл; стимулировал продукцию колицинов *E. coli* (л+), подавлял колициногенность у *E. coli* (л-); увеличивал чувствительность лактозонегативных кишечных палочек к цефазолину, цефотаксиму, не оказывал влияния на чувствительность к гентамицину, амикацину, ампициллину, ванкомицину; не изменял гемолитическую активность *E. coli*.

Таким образом, повышение колициногенной активности лактозопозитивной кишечной палочки и, в то же время, снижение колициногенности лактозонегативной *E. coli* может приводить к восстановлению нормального микробиоценоза кишечника. Повышение чувствительности лактозонегативных кишечных палочек к цефалоспорином в ответ на действие субингибиторных концентраций экзометаболитов сахаромикета необходимо учитывать в дифференцированном подходе при выборе рациональной комбинации пробиотиков с антибиотиками в схемах лечения дисбиотических состояний.

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ЭКЗОПОЛИСАХАРИДОВ ДРОЖЖЕЙ

**Витовская Г. А., Ананьева Е. П., Коссиор Л. А., Караваева А. В.**  
Санкт-Петербургская государственная  
химико-фармацевтическая академия  
Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14

На основе дрожжевых экзогликанов разработаны препараты с гиполипидемическим и антиатеросклеротическим действием: ронасан и крилапол.

Ронасан является полусинтетическим препаратом. На стадии биосинтеза с помощью продуцента *Rhodotorula rubra* получают маннан. Затем данный полисахарид сульфатируют. Маннан представляет собой линейный полимер маннозы с  $\beta$ -1,3- $\beta$ -1,4-гликозидными связями и молекулярной массой 6,5 кДа. Главным механизмом действия ронасана является связывание атерогенных липопротеидов. Образование комплекса ронасана с атерогенными липопротеидами затрудняет проникновение их в сосудистую стенку, что наряду с гиполипидемическим действием выражается в значительном антиатеросклеротическом эффекте. Препарат прошел клинические испытания и разрешен к медицинскому применению.

Продуцентом крилапола являются дрожжи *Cryptococcus laurentii*. Данный полимер представляет собой разветвленную молекулу с молекулярной массой более 500 кДа. Состоит из маннозы, ксилозы и глюкуроновой кислоты в соотношении 3: 2: 1. В основе механизма действия крилапола лежит способность связывать липиды в кишечнике и выводить их из организма. При этом, крилапол способствует механизму обратной связи «разгрузки» печени, делает ее способной в большей степени связывать липопротеиды низкой плотности из крови, приводя таким образом к гиполипидемическому эффекту. Было показано, что под действием крилапола происходило снижение содержания холестерина в сыворотке крови на 27%, в печени — на 34%, холестерин индекс атерогенности снижался на 46%. Препарат прошел доклиническое изучение, получено разрешение фармакологического комитета на клинические испытания.

Биомелан — лечебный препарат грибного происхождения

## БИОМЕЛАН — ЛЕЧЕБНЫЙ ПРЕПАРАТ ГРИБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Жданова Н. Н.\* Борщевская М. И.\*\***

\*Институт микробиологии и вирусологии НАН Украины  
Украина, 03143, Киев, ул. Заболотного, д. 154

\*\*ОАО «Фармак»

Украина, 04080, Киев, ул. Фрунзе, д. 63

Субстанцией для препарата «биомелан» служит биомасса меланинсодержащего гриба *Cladosporium cladosporioides* (Fres.) de Vries, для которого разрабо-

тан оптимальный режим культивирования в лабораторных и производственных условиях.

В институте микробиологии и вирусологии моди-

фицирован метод получения грибного меланина, определена его природа и разработаны методы определения его качества. В условиях периодического культивирования на синтетических и природно-синтетических средах гриб образовывал многочисленные пеллеты и мицелиальные тяжи. Выход сухой биомассы составил 10-15 г/л.

С использованием цветных мутантов *C. cladosporioides* и системного ингибитора трициклазола были получены и идентифицированы предшественники меланинового пигмента, что позволило определить пентакетидный путь образования пигмента *C. cladosporioides* и его принадлежность к меланинам нафталеновой природы. О биологической активности меланинового пигмента судили по величине его адсорбционной емкости, которую определяли с помощью метода электронного парамагнитного резонанса, определяя в нем количество парамагнитных центров.

Была определена биологическая роль грибного меланина. Он участвует в устойчивости грибов к большим дозам УФ-лучей и солнечного света, выживает при продолжительном голодании, способен к гетеротрофной фиксации углерода. Пигмент сорбирует фотоны по одноквантовому механизму, участвует в резистентности таких грибов к ионизирующему излучению, повышенной сухости воздуха и субстрата, недостатку кислорода, сорбирует широкий круг тяжелых металлов и радиоактивных элементов, проявляет значительное антиоксидантное действие за счет ионно-обменных свойств. Сопоставление указанных свойств с известными для индольных меланинов жи-

вотного происхождения свидетельствует о практически одинаковой биологической роли грибных и животных меланинов. Это послужило теоретической основой для предложения грибного меланина в качестве медицинского препарата.

Проведены доклинические испытания препарата «биомелан». При изучении острой токсичности препарат отнесен к нетоксичным веществам. Препарат не влиял на гематологические показатели, сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, биохимические показатели функций печени и почек, динамику массы тела, морфологию внутренних органов лабораторных животных. Кроме того, он не проявлял аллергизирующего и иммунотоксического действия, мутагенных, гонадо- и эмбриотоксических свойств. Препарат способен сорбировать эндо- и экзотоксины, ионы тяжелых металлов, ряда радионуклидов, обладает антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами.

Таблетная форма «биомелана» может быть использована при отравлении промышленными токсинами, для снятия интоксикации после химиотерапии, при острых и хронических гепатитах преимущественно токсической этиологии. Применение его способствует нормализации функционирования ферментов митохондриального окисления, восстановлению процессов биоэнергетики в гепатоцитах и детоксилирующей функции печени. Получено разрешение фармакологического комитета при МЗ Украины на проведение клинических испытаний таблетной формы препарата как лечебно-профилактического средства в условиях токсического действия ксенобиотиков.