

ИЗЫСКАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ГРИБОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПНЕВМОМИКОЗОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

*Садыкова В.С., Георгиева М.Л.,
Рогожин Е.А., Гаврюшина И.А., Кулько А.Б.*

Вторичные оппортунистические микозы являются частыми осложнениями ряда тяжелых хронических заболеваний: СПИДа, злокачественных новообразований, заболеваний системы крови, туберкулеза. Клиническое течение глубоких инвазивных микозов у лиц с иммунодефицитами очень быстрое, с крайне высокой летальностью. К настоящему времени описано уже около 600 видов возбудителей микозов, большинство из них относятся к группе условно-патогенных (оппортунистических) микроскопических грибов. Грибы-оппортунисты способны сохраняться в тканях в организме человека и при определенных условиях проявлять патогенные свойства, вызывая различные по локализации и клиническим формам микозы. Высокая летальность, особенно без своевременного начатого лечения антифунгальными препаратами, характерна для большинства инвазивных форм глубоких микозов. Был описан ряд видов болезнетворных мицелиальных грибов, обладающих устойчивостью к большинству или даже ко всем применяемым в настоящее время лекарственным препаратам. **Распространение данных заболеваний объясняется, в первую очередь, отбором и накоплением в лечебных стационарах устойчивых к флуконазолу видов, а также развитием вторичной устойчивости у чувствительных видов.** Таким образом, современное состояние медицинской практики в области микозов требует новых препаратов, активных в отношении резистентных патогенных штаммов грибов [1].

Объектами исследования были 22 алкалофильных изолята *E.alkalina* из коллекции экстремофилов кафедры микологии, выделенные из содовых солончаков Кулундинской степи и Забайкалья. Значения pH образцов колебались от 7.1 до 11.0, сумма растворимых солей от 0.2 до 385.0 г/кг. Проведенный первичный скрининг выявил 10 культур с антимикотической

активностью в гидрофобной фазе и у 14 культур активность присутствовала также в водорастворимых фракциях. **Причем если для гидрофобных (органо-растворимых) фракций детектируется преимущественно антифунгальная активность, то гидрофильные постэкстракционные фракции ингибируют также рост грамположительных бактерий.** Активность водорастворимой фракции не изменялась и сохранялась в случае лиофилизации, а также при кратковременном (в течении 1 мин) нагревании до 100 °С. Максимальный синтез антибиотиков для подавляющего большинства штаммов был установлен на оптимизированной щелочной среде (рН=10.5), что может быть связано с их алкалофильным типом адаптации. С помощью полупрепаративной ВЭЖХ получен общий профиль гидрофобных компонентов, среди которых после проверки активности были отобраны два штамма, обладающие как высокой антифунгальной, так и слабой антибактериальной активностью. Самыми активными были два изолята (A118 и M20), выделены из почв содово-хлоридного типа засоления побережья озера Желтырь (Кулундинская степь).

С целью оптимизации биосинтеза пептаибола A118-37 культивирование штаммов A118 и M20 проводили на тремя различными способами: поверхностный, комбинированный и глубинный. Выращивание продуцентов осуществляли поверхностным, глубинным и комбинированными способами на щелочной среде при разных концентрациях сахаров: 10, 30 и 40 г/л. При глубинном способе у изолятов целевое вещество не синтезируется, вне зависимости от штамма. Однако при этом способе наблюдали максимальное накопление в культуральной жидкости водорастворимых антибиотических веществ, проявляющих как антибактериальную, так и антифунгальную активность. Оптимальным способом культивирования для обоих штаммов, обеспечивающим содержание пептаибола A118/37 в среде до 22 % от сухого вещества является поверхностный, с содержанием сахаров - 30 г/л. Продуктивность по пептаиболу A 188 37/11 составляла 20 мг/л на щелочной среде с содержанием сахаров 40г/л.

В дальнейшем была проведена оценка пептаибола A118-37 как потенциального нового антимикотика медицинского

значения на клинических изолятах грибов — возбудителей пневмомикозов с множественной резистентностью к азолам. A118-37 ингибирует рост изолятов клинических микромицетов из коллекции штаммов условно-патогенных дрожжевых и плесневых грибов, выявленных в качестве возбудителей бронхолегочных микозов у больных туберкулезом (микологическая лаборатория ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»).

Пептаибол **A118-37** ингибирует рост всех патогенных изолятов грибов, но особенно эффективен против *A. terreus* 1133м, *A. fumigatus* 163м, *A. ochraceus* 497м, *S. cerevisiae* 77 S и *C. laurentii* 801 M, которые не только обладают устойчивостью к антибиотику из класса азолов, но оказались не чувствительны к амфотерицину В. Ранее для этих клинических изолятов была установлена и подтверждена экспериментально вариативная или сниженная чувствительность к отдельным широко применяющимся в лечении туберкулезных больных препаратам. Таким образом, возможным перспективным применением продуцируемых штаммом соединений — пептаиболов может быть их рекомендация в качестве альтернативных новых природных антибиотиков для лечения оппортунистических пневмомикозов у больных туберкулезом.

Структурная идентификация выделенного активного компонента показала, что он относится к пептаиболам с полипептидной последовательностью из 7-ми аминокислотных остатков и является гомологом кулицинином D. **Таким образом, выделенный активный компонент, по всей видимости, к новому структурному подтипу петаиболов.**