

ТЕХНОЛОГІЯ ВИРОБНИЦТВА ПОЛІМІКСИНУ В СУЛЬФАТУ

Данільченко О.П.

*Національний технічний університет «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ, Україна
irenadler63@gmail.com*

Вступ. На сьогодні винайдено та розробляється кілька тисяч антибіотичних засобів, та у медичній практиці знайшли своє застосування лише 150 - 200 антибактеріальних препаратів.

Причиною того, що не всі антибіотики можна застосовувати для лікування інфекційних та онкологічних хвороб є те, що антибіотики можуть негативно впливати на макроорганізм і таким чином приносити не тільки користь, але й завдавати шкоди.

Тому найважливіше питання при дослідженні антибактеріальних речовин є поєднання у одному лікувальному засобі високої ефективності та мінімального негативного впливу на організм хворого.

Також велике проблемне питання антибіотиків займає набута стійкість патогенних мікроорганізмів до антибіотиків, що є результатом активного використання їх в медичній практиці. Критичність цього питання зумовлене тим, що в даний момент багато штамів бактерій виявили стійкість практично до всіх існуючих антибактеріальних засобів, включаючи карбапенемин [1].

Ці стійкі штами поширюються по всьому світу, що обмежує можливості лікування. Тому одним із найбільш дієвим способом вирішення вищеперелічених питань, яке буде включати в себе і проблему великої кількості антибіотиків, які розроблені, проте не мають широке застосування так і питання стійкості - оптимізація виробництва препаратів з ряду «старих» антибіотичних сполук [2].

Поліміксини залишаються ефективними проти багатьох грамнегативних бактерій, включаючи резистентні штами. Експортером на український ринок для антибіотику поліміксину В наразі є такі країни як: США, Китай, Індія [2].

Метою роботи, враховуючи вищевказані аспекти є аналітичні дослідження, присвячені перспективам розробки ефективного та економічно вигідного виробництва, яке забезпечить Україну високоякісними антибіотичним препаратом поліміксином В сульфат у формі ліофілізату для розчину для ін'єкцій.

Матеріали та методи. Для цього дослідження було опрацьовано і проаналізовано наукові роботи, опубліковані викладачами кафедри промислової біотехнології.

Додатково, були отримані регламенти технології виробництва поліміксину В, які використовувалися для докладного опису технологічного процесу та розробки відповідної технологічної та апаратурної схем виробництва.

Результати та обговорення. У ході роботи був проведений звітний аналіз літературних джерел та зроблені наступні висновки щодо антибіотика поліміксину В і його продуцента - бактерії *Paenibacillus polymyxa*.

Поліміксин В - це антибіотик з групи циклічних нерибосомних поліпептидів. Він є продуцентом антибіотиків поліміксинів і деяких інших антибіотиків з бактерицидною та фунгіцидною активністю [3].

Ці антибіотики подібні за хімічною структурою та біологічною активністю, однак відрізняються щодо токсичності та фармакокінетичних характеристик.

З п'яти виділених груп природних речовин у клінічній медичній практиці застосовуються лише три: поліміксин В, поліміксин Е (колістин) та поліміксин М.

Поліміксин В та поліміксин Е (колістин) є вторинними метаболітами нерибосомних пептидів, що виробляються бактерією *Bacillus polymyxa*.

З фармакологічної точки зору, цей антибіотик є поліпептидом і діє, переважно, шляхом блокування проникнення цитоплазматичної мембрани бактеріальних клітин, що призводить до їх руйнування. Поліміксини мають обмежений антибактеріальний спектр і, в основному, виявляють активність проти типових грамнегативних бактерій. Серед них можна виділити представників родини *Enterobacteriaceae*, таких як *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, а також *Salmonella spp.* та *Shigella spp.* [4].

Незважаючи на те, що досі існує дефіцит знань про те, як їх оптимально використовувати, поліміксини в основному використовуються як антибіотики останнього ряду для серйозних інфекцій, що не піддаються лікуванню. Хоча в даний час резистентність до поліміксинів порівняно низька, однак, вона може швидко з'явитися *in vitro* у *P. aeruginosa*, *A. baumannii* та *K. Pneumoniae*.

Поліміксин В ефективний проти грамнегативних бактерій, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та інших. Він застосовується для лікування різних інфекцій, такі як легеневі інфекції, сечові шляхи та внутрішні інфекції. Препарат може використовуватися передопераційно для запобігання зараження грамнегативними бактеріями [5].

Антибіотик також використовують для лікування інфекцій, стійких до інших антибіотиків, особливо у випадку, коли інші лікувальні засоби не ефективні. Виділення поліміксинів здійснюється різними способами, що відрізняються за своєю ефективністю та чистотою отриманого продукту. В одних випадках антибіотики адсорбують вугіллям і елюють підкисленим водним оцетоном, метиловим і етиловим спиртами.

Виділяти антибіотики можна також шляхом екстракції їх з нефільтрованого культурального середовища ізопропіловим спиртом (0,25 об'єму спирту на об'єм культуральної рідини) в присутності сульфату амонію. Для виділення поліміксинів використовують і іонообмінні смоли.

За хімічною природою поліміксини - основи, тому для їх виділення використовують катіоніти [5].

Висновки. Поліміксини, є одними з перших класів природних антибактеріальних препаратів, отримані на початку 40-х років. Характеризуються вузьким спектром активності та високою токсичністю.

Поліміксин В - це антибіотик, який використовується для лікування бактеріальних інфекцій.

Антибіотик з групи поліпептидів, який має високу активність проти грамнегативних бактерій. Цей антибіотик став невід'ємною частиною сучасної медицини та фармацевтики за допомогою своїх властивостей та ефективності при лікуванні інфекцій.

Показаннями до застосування колістину є: важкий перебіг інфекційних захворювань, що викликані грамнегативними збудниками, за умов неефективності чи протипоказань інших системних антибіотиків; муковісцидоз з легеневим інфекційним процесом, викликаний *P. aeruginosa* [6].

За допомогою мікроорганізмів, таких як *Paenibacillus polymyxa*, виробництво поліміксину В є ефективним процесом, який дозволяє отримати антибіотик у чистому вигляді.

Поліміксин В залишається об'єктом подальших досліджень та розвитку з метою підвищення ефективності його терапевтичної дії та розширення сфери застосування цього антибіотика.

Література:

1. Koulenti D., Song A., Ellingboe A., Abdul-Aziz M.H., Harris P., Gavey E., et al. (2019). Infections by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: what's new in our arsenal and what's in the pipeline? *Int. J. Antimicrob. Agents* 53, 211–224. doi: 10.1021/acsinfecdis.5b00114
2. World Health Organization.
URL: <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>, 2017
3. Vaara M. Polymyxins and Their Potential Next Generation as Therapeutic Antibiotics. *Frontiers in Microbiology*. 2019. №10. P. 1689
4. Vidal. Справочник лекарственных средств. Полимиксин В
URL: <https://www.vidal.ru/drugs/polymyxin-b>
5. Поліміксини. URL: <https://doctorthinking.org/2021/07/polymyxins/>
6. Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Шараєва М.Л., Крайдашенко О.В., Волошина О.О. Побічні дії лікарських засобів, 2013.