АНТИБИОТИКИ ЛИХЕНИЗИРОВАННЫХ ГРИБОВ И ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Пчелкин А.В., Кухта А.Е.

Институт географии РАН, Москва

Антибиотики, или противомикробные препараты, играют важнейшую роль в борьбе с заболеваниями, вызванными патогенными микроорганизмами. Их высокая эффективность против бактериальных инфекций привела к широкому использованию не только в медицине, но и в ветеринарии и в сельском хозяйстве. Так, для лечения и профилактики заболеваний птицы и мясных пород скота применяются антибиотики: хлорамфеникол (левомицетин), тетрациклин, стрептомицин, пенициллин, гризин, бацитроцин и др. В птицеводстве чаще всего используют фторхинолоны, антибиотики на основе тилозина, левомицетин, тетрациклины, фурацилин, сульфаниламины, а также комплексные препараты, например, торомексил (основные вещества: сульфаметоксипридазин, треметоприм, тетрациклина гидрохлорид, бромгексина гидрохлорид). Широко используют антибиотики в аквакультуре: так, в Китае применяют сульфонамид + гистатин, тетраамицин, ауреомицин, стрептомицин, доксициклин, эритромицин, хлорамфеникол, оксолиновую кислоту, в Норвегии - бензилпенициллин + дигидрострептомицин флорфеникол, флумекин, оксолиновая кислота, окситетрациклин + тримацин [1]. Как правило, эти антибиотики содержатся в мясе рыб, выращенных в искусственной среде и поступающих в продажу. Однако при длительном использовании антибиотиков происходит появление резистентных штаммов, устойчивых к определенным препаратам, например, резистентных штаммов золотистого стафилококка или бактериальной дизентерии. В России сейчас к таким препаратам, как бисептол, гентамицин и препаратам группы тетрациклинов сформировались резистентные штаммы большинства возбудителей наиболее распространенных инфекций [2], а такие как метициллинрезистентный золотистый стафилококк, ванкомицин-резистентный золотистый стафилококк, ванкомицин-резистентные энтерококки, мультирезистентные аэробные

бактерии и др. включены в международные программы мониторинга угроз устойчивости к лекарственным препаратам. Появление резистентных к действию антибиотиков патогенных микроорганизмов весьма опасно, особенно появление мультирезистентных бактерий (супербактерий). Массовой селекции и распространению антибиотикорезистентных бактериальных популяций способствуют многие факторы. Например, бесконтрольное и нерациональное применение антибиотиков для лечения и особенно для профилактики различных инфекционных заболеваний без достаточных к тому оснований, недоведение до конца курса лечения, а также использование пищевых продуктов (мясо домашних птиц и др.), содержащих антибиотики (тетрациклин), и другие факторы, тем более, что широко практикуется использование малых доз антибиотиков для повышения продуктивности. Использование малых доз антибиотиков в профилактических целях способствует быстрому появлению резистентных штаммов. Все это приводит к необходимости поиска новых препаратов, однако фармацевтические компании сталкиваются с финансовыми проблемами: разработка нового антибиотика - длительный и дорогостоящий процесс.

Один из путей решения проблемы - использование антибиотиков, известных давно, терапевтические свойства которых известны, но практически не применяются в животноводстве, птицеводстве и аквакультуре. К таким антибиотикам относятся вторичные метаболиты лихенизированных грибов, в основном, ароматические продукты ацетат-полималонатного происхождения, которые образуются путем объединения двух или трех фенольных колец орсинольного или β -орсинольного типа посредством эфирных и сложноефирных связей или связи углерод-углерод. Обычно концентрация лишайниковых веществ колеблется от 1% до 5% сухого веса таллома. Наиболее известна усниновая кислота, содержащаяся во многих видах лихенизированных грибов: видах р. *Cladonia*, *Usnea*, *Lecanora*, *Ramalina*, *Evernia*, *Parmelia* и др. Содержание усниновой кислоты в северном полушарии максимально в конце весны, достигая у некоторых видов до 8% сухого веса таллома и минимально в осенне-зимний период [3]. Она обладает антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим, антиокислительным,

антипротозойным, противовирусным эффектом [4]. Сильный антибактериальный эффект усниновой кислоты отмечен при воздействии на *Helicobacter pylori*. Однако исходная усниновая кислота в больших дозах обладает токсическим действием на печень, поэтому обычно используется в виде производных. Так, при взаимодействии усниновой кислоты и ее пиразольных производных с диазаметаном получены новые производные – продукты расширения цикла, метилирования енольного и фенольного гидроксильных, образования оксиронного цикла, а также продукты с аннелированными к циклу А усниновой кислоты пирановым и фурановым циклами [5]. Распространение получила натриевая соль усниновой кислоты – уснинат натрия. Отмечено, что производные усниновой кислоты обладают выраженной противовирусной активностью *in vitro* в отношении ряда вирусов гриппа А, наибольшую активность проявляют енаминные производные, особенно несущие аминокислотные заместители; производные, несущие CF₃-группу; пиразольные производные, а также хальконы и тиазольные производные, несущие метоксигруппу, наиболее активно аминокислотное производное енамина усниновой кислоты. причем резистентность к нему не вырабатывается [6]. Меньшее распространение в качестве антибиотиков получили другие лишайниковые вещества, но тоже имеющие большой потенциал: атранорин, леканоровая, физодовая, вульпиновая, цетрариевая, фумарпротоцетрариевая, эверновая, секикаевая, обтузатовая, псоромовая кислоты, париетин и др. Для химического строения всех лишайниковых веществ характерно наличие двух остатков полизамещенных фенолов или фенолкарбоновых кислот, связанных друг с другом в различных комбинациях. Выявлено более 300 лишайниковых веществ [7], большинство из которых обладает антибиотическими свойствами.

Рассматривая лишайниковые вещества в качестве перспективных антибиотиков для замены тех препаратов, к которым сформировалась антибиотическая резистентность, нужно придерживаться условия, что источник лишайникового вещества должен иметь широкое распространение и его фитомасса должна быть достаточной для добычи; оптимальным является сбор лишайников в качестве побочного продукта. Так, при промышленной

заготовке древесины, целесообразен сбор эпифитных кустистых видов лишенизированных грибов pp. *Usnea*, *Ramalina*, *Bryoria*, *Alectoria*, *Evernia*, *Pseudevernia* и др. Исследования эпифитной лишенобиоты *Pinus sylvestris* показали, что фитомасса эпифитных видов может превышать 1000 гр. на дерево [8]. Исследования эпигейной лишенобиоты заповедника «Пасвик» показали, что при средней плотности запаса фитомассы в 512 кг/га, в отдельных случаях фитомасса достигает 1962 кг/га [9]. Жизненная форма лишенизированного гриба должна допускать его сбор с минимальными примесями – оптимальны виды с кустистой и кустисто-листоватой жизненной формой (*Cetraria islandica*, *C.laevigata*, виды р.*Cladonia*, *Flavocetraria*, *Usnea*, *Bryoria*, *Stereocaulon*, *Roccella*, *Sphaerophorus* и др.), в меньшей степени – листоватые, в частности, широколистоватые виды (виды р.*Pseudocyphellaria*, *Lobaria* и др.) и в еще меньшей степени, виды с накипной жизненной формой, хотя некоторые накипные виды, например, *Ochrolechia tartarea* могут быть использованы для получения лишайниковых веществ, а в талломах листоватого вида *Parmelia tinctorum* содержание леканоровой кислоты достигает 36% от сухой массы. Перспективны исследования по повышению степени извлекаемости лишайниковых веществ, например, механохимическая технология получения высокоактивных комплексов биологически активных веществ антибиотического действия из слоевищ лишайников, включающая протекание твердофазных химических реакций преобразования как фармакона (лишайниковых кислот), так и расщепления части лишайниковых β -полисахаридов с образованием β -олигосахаридов, без участия растворителей в одну технологическую стадию и более полной извлекаемости лишайниковых кислот из ягелевого сырья за счёт перевода их в водорастворимую форму [10]. Важными для получения антибиотиков из лишенизированных грибов представляются исследования по восстановлению нарушенного или деградированного эпифитного и эпигейного лишайникового покрова [11]. Таким образом, учитывая обширный спектр антибиотически активных метаболитов лишенизированных грибов, а также видов-продуцентов, они представляют большой потенциал для создания новых препаратов, к которым еще не выработалась резистентность патогенных микроорганизмов.

Исследования выполнены в рамках темы ГЗ №0148-2019-0009 «Изменения климата и их последствия для окружающей среды и жизнедеятельности населения на территории России».

Список литературы

1. Шульгина Л.В., Якуш Е.В., Шульгин Ю.П., Шендерюк В.В., Чукалова Н.Н., Бахолдина Л.П. Антибиотики в объектах аквакультуры и их экологическая значимость. Обзор. //Известия ТИПРО. — 2015. — Т.181. — С. 216-230.
2. Задёра М. И., Груздева А. К. Применение антибиотиков при выращивании сельскохозяйственных животных. Антибиотики в сельскохозяйственной продукции // Молодой ученый. — 2018. — №19. — С. 20-23.
3. Luzina O., Salakhutdinov N.F. Usnic acid and its derivatives for pharmaceutical use: a patient review (2000-2017), Expert Opinion on Therapeutic Patents. — 2018. — 40 pp.
4. Lichen Secondary Metabolites. Bioactive Properties and Pharmaceutical Potential /Ed. By B. Ranković, Springer. —2015. — 202 pp.
5. Соколов Д.Н. Синтез некоторых производных усниновой кислоты. /Автореф. диссерт. на соиск. уч. ст. к.б.н., Новосибирск. — 2012. — 21 с.
6. Штро А.А. Исследование активности производных усниновой кислоты в отношении вируса гриппа. Диссерт. на соиск. уч.ст. к.б.н.. — СПб. — 2014. — 133с.
7. Флора лишайников России: Биология, экология, разнообразие, распространение и методы изучения лишайников /Отв.ред. Андреев М.П., Гимельбрант Д.Е. - М.: КМК. — 2014. — 392 с.
8. Ковалева Н.М. Распределение фитомассы эпифитных лишайников на стволах и ветвях сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) //Вестник КрасГАУ. — 2012. — №3. — С.90-95.
9. Елсаков В.В., Щанов В.М., Поликарпова Н.В. Анализ валового запаса и проективного покрытия лишайников в почвенном покрове фитоценозов Государственного природного заповедника «Пасвик» //Современные проблемы дистанционного зондирования Земли из космоса. — 2017. — Т. 14. — № 2. — С. 72–83.

10. Аньшакова Б.М., Кершенгольц Е.С., Хлебный А.А., Шеин В.В. Механохимические технологии получения биологически активных веществ из лишайников // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2011. — Т.13. — Вып.1-1. — С. 236-240.
11. Пчелкин А.В., Пчелкина Т.А. Опыт сохранения и восстановления лекарственных лихенизированных грибов *Cetraria islandica* и *Evernia prunastri* методом трансплантации // Успехи медицинской микологии, изд-во Общероссийская общественная организация Общественная национальная академия микологии. — Москва. — Т.16. — С. 285-286.