

УДК 57.08

СИНТЕЗ АНТИБІОТИКУ ХЛОРАМФЕНІКОЛУ (ЛЕВОМІЦЕТИНУ) З КУЛЬТУРИ STREPTOMYCES VENEZUELA

Кормиш Олена Іванівна,
Студентка

Максименко Юлія Вікторівна,

доцент, кандидат біологічних наук

Вискушенко Дмитро Андрійович,

доцент, кандидат біологічних наук

Житомирський державний університет
імені Івана Франка
м. Житомир, Україна

Анотація: Виробництво хімічних сполук, зокрема, антибіотиків із використанням мікроорганізмів широко використовується у промисловості. Виключенням не є і виробництво левоміцетину за допомогою бактерій роду *Streptomyces*.

Широкий спектр дії хлорамфеніколу та дієвість навіть тоді, коли інші групи антибіотиків можуть бути безсилі є безперечною перевагою, тому його використання не втрачає актуальності і в наші часи.

Ключові слова: хлорамфенікол, левоміцетин, антибіотики, бактерії, біотехнологія

Хлорамфенікол(левоміцетин) (рис. 1) являє собою антибіотик аміноглікозидної структури, що має здатність вибірково інгібувати синтез білка на рибосомах у бактерій, також він має широкий спектр дії[1, с.16], [2, с.17]. Є ефективним відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, аеробних і анаеробних бактерій, мікоплазм, хламідій, рикетсій, спірохет і деяких крупних вірусів (збудники трахоми, пситтакоза, пахового лімфогранулематозу); діє на штами бактерій, стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів [2, с.17], [3, с.51].

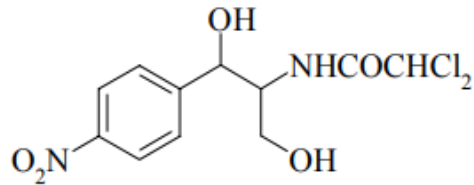


Рис.1 Хлорамфенікол(левоміцетин)

У структурі є 2 хіральних центри, але із чотирьох можливих ізомерів активні тільки R,R-хлорамфенікол. Важливими для прояву цюю речовиною антибактеріальної дії, крім R,R-пропандіолового фрагменту, являються наявність 4-NO₂-групи у фенільному кільці і незаміщених OH-груп у бічному ланцюзі. Хлорацетатмідний фрагмент впливає на ефект, але його заміна на іншу електроакцепторну групу значним чином не відображається на його активності. [4, с.144], [1, с.16] Він був синтезований 1947 р. Ерліхом з культуральної рідини бактерій виду *Streptomyces venezuelae* [4, с.144], [5, с.12], [3, с.53]. Згодом учені розробили методику для отримання його синтетично, на прикладі левоміцетину це було вперше для групи антибіотиків. Вчені знайшли левоміцетин також у ґрунті та компості, у вигляді природного продукту метаболізму *Streptomyces venezuelae*. Зовсім скоро ефективність цього антибіотика була доведена вражаючими результатами його застосування, яке дозволило зупинити та побороти два спалахи тифу в Болівії та Малайзії в 1948 році [6, с.128], [7]. У 1949 р. хлорамфенікол був офіційно схвалений для використання Управлінням з контролю за продуктами та ліками США як перший антибіотик широкого спектру дії. Після цього використання левоміцетину швидко поширилося по всьому світу, і препарат використовували для лікування багатьох інфекцій, від акне до менінгітів [6, с.128], [7]. Використання хлорамфеніколу досить широке, за допомогою його лікують такі хвороби, як червоний тиф, дизентерію та багато інших небезпечних захворювань. Наприклад, левоміцетин широко використовується як препарат у боротьбі з бактеріальним менінгітом у країнах, де нема доступу до цефалоспоринів третього покоління. Застосовують одну внутрішньом'язеву ін'єкцію олійного розчину, така методика набула загальнонаціонального статусу в цих країнах у боротьбі із менінгітом, викликаними одним із збудників бактерій роду стафілококу, стрептококу,

менінгококу. Також використовують хлорамфенікол у процесі лікування абсцесів мозку, особливо у разі алергії пацієнта на пеніциліновий ряд антимікробних засобів [3, с.51]. Відносять до антибіотиків запасу [4, с.145]. В офтальмології використовують розчин левоміцетину у вигляді очних крапель для лікування різноманітних інфекцій ока та, зокрема, ко'юктивіту [7]. Тобто не можливо переоцінити важливу роль цього антибіотика у медицині. Механізм дії заснований на бактеріостатиці завдяки пригнічуванню синтезу білка. Він інгібує подовження білкового ланцюга через пригнічення пептидилтрансферази рибосоми бактерії. Левоміцетин діє, головним чином, зв'язуючись із субодиницею 50S бактеріальних рибосом. Однак він також може взаємодіяти і з мітохондріальними рибосомами еукаріотичних клітин, що може призвести токсичності [7]. У левоміцетина існує енергозалежний процес потрапляння у бактеріологічну клітину. Його антибіотична активність обумовлена конкурентним пригніченням зв'язування аміноацильної тРНК з пептидилтрансферазним доменом субодиниці 50S. Це індукує конформаційні зміни в рибосомі, що уповільнює або навіть інгібує включення аміноацильної тРНК і, в свою чергу, реакцію транспептидації [5, с.12], [3, с.52], [7]. Препарат добувають вирощуванням актиноміцету *Streptomyces venezuelae* на середовищі (бульйон, гліцерин, м'яса та мінеральні солі) при 23-27 °С та сильній аерації протягом 89 год. Після відфільтрування міцелію гриба антибіотик екстрагують бутилацетатом і очищують хроматографічним методом [2, с.17]. Отже, хлорамфенікол (левоміцетин) синтезують хімічно(десять етапів) та виділяють за допомогою мікроорганізмів з культуральної рідини. Даний антибіотик має широкий спектр дії та застосовується для лікування багатьох захворювань, викликаних вірусами та бактеріями. Левоміцетин є у формі пігулок, капсул, крапель, а також мазь з хлорамфеніколом в комбінації з метилурацилом, тримекаїном і сульфадиметоксином) входять до переліку життєво необхідних і найважливіших лікарських препаратів. Такий широкий список форм з левоміцетином характеризує використання для різних цілей у лікування різноманітних хвороб як і людей, так і у ветеринарії. Відносна

простота добування даної речовини є безперечною перевагою у використанні у багатьох країнах з браком доступу до антибіотиків нових поколінь. Не слід забувати і про повільне звикання до препарату та ефективність саме левоміцетину у разі не переносимості, або не дієвості інших груп антибіотиків, це значна перевага.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Орябінська Л. Б., Дзигун Л. П., Поліщук В. Ю.. Біотехнологія антибіотиків: Лабораторний практикум: навч. посіб. для студ. спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія», освітня програма «Біотехнології» / КПІ ім. Ігоря Сікорського ; уклад.: – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2020. – 40 с.

2. Поляк О.Б Антибіотики ароматичного ряду: синтез, стереоізомерія, методи аналізу. Антибіотики гетероциклічної будови: β -лактамі антибіотики, 47 с.

3. Чумак А.А., Мележик О.В., Цейслер Ю.В. Антибіотики: опорний конспект лекцій / Чумак А.А., Мележик О.В., Цейслер Ю.В. – К.: Університет «Україна», 2020. – 74 с.

4. Орлов В. Д., Липсон В. В., Иванов В.В Медицинская химия. Учебник для студентов химических специальностей высших учебных заведений, Харьков, 2005. - 261 с.

5. Худоярова О.С. Фармацевтична хімія: навчальний посібник для студентів хімічних спеціальностей вищих педагогічних навчальних закладів / О.С. Худоярова. – Вінниця: ТОВ «Нілан – ЛТД», 2018. – 194 с.

6. Шульга С. І, Попова І. В, Сімурова Н. В, Зінченко Н. Ю Фармацевтична хімія, Конспект лекцій для студентів за напрямом підготовки 80253623 –Біотехнологія ½ денної та заочної форм навчання /Уклад – КНУХТ, 22350 – 353 с.

7. Левоміцетин. Режим доступу: <https://doctorthinking.org/2021/11/chloramphenicol/>