

## ЛЕКЦІЯ № 8

### Тема: Вплив факторів зовнішнього середовища на мікроорганізми

#### План

1. Дія факторів фізичної природи.
2. Дія факторів хімічної природи.
3. Вплив біологічних факторів.
4. Антибіотики. Загальна характеристика, класифікація й механізм дії.
5. Бактерицидні речовини рослинного й тваринного походження.

#### 1. Дія факторів фізичної природи

Мікроорганізми зустрічаються в найрізноманітніших екологічних нішах. Так, деякі види бактерій (*Bacillus submarinus*) здатні існувати в океанах на глибині більш 5000 м, витримуючи гідростатичний тиск понад  $3,1 \cdot 10^8$  Па, екстремальні термофільні бактерії *Thermus aquaticus* виділяються з води й мулу гарячих джерел, температура яких досягає 92°C, крайні галофільні бактерії виявлені у воді Мертвого моря.

Певні фактори середовища можуть по-різному впливати на мікроорганізми, пригнічуючи їх життєдіяльність або викликаючи загибель мікробної популяції. Залежно від цього всі *фізичні* й *хімічні* фактори підрозділяють на *мікробостатичні* й *мікробоцидні*. Фактори зовнішнього середовища, які повністю або частково пригнічують ріст і затримують розвиток мікроорганізмів належать до *мікробостатичних*. **Мікробоцидні фактори** викликають загибель мікроорганізмів. Залежно від концентрації або дози діючого агента, тривалості контакту й виду мікроорганізмів той самий фактор може виявляти як мікробостатичну, так і мікробоцидну дію. Отже, позитивний або негативний ефект діючого фактора обумовлений як природою самого фактора, так і властивостями мікроорганізму.

**Вологість.** Наявність вологи обумовлює рівень процесів метаболізму в клітині, надходження до неї речовин живильного субстрату, енергію зростання й розмноження бактерій. Найменша кількість води, при якій ще можливий розвиток прокариот, становить 20-30% загальної маси організму. Менш вимогливі до умов вологості цвілеві гриби, які можуть розвиватися при вологості 10-15 %. Більшість бактерій розвиваються нормально при вологості середовища понад 20%. Стійкість бактерій до зневоднювання різна: кількість клітин *Pseudomonas* через місяць знижується в 100 разів, *Azotobacter* завдяки цистам зберігається десятки років. Дуже стійкі актиноміцети (через спори), потім гриби.

Часто й в умовах глибокого зневоднення бактерії зберігають життєздатність. Так, мікобактерії туберкульозу зберігають життєздатність у висохлому мокротинні хворого понад 10 місяців, спори бацил сибірської виразки в сухому стані виживають до 10 років. Молочнокислі бактерії й дріжджі зберігають життєздатність після висушування впродовж кількох років. Висушування бактерій приводить до зневоднювання цитоплазми клітини, майже повному припиненню процесів метаболізму й в остаточному підсумку до переходу мікробної клітини до стану анабіозу. Використання висушування застосовується при зберіганні харчових продуктів. Метод *сублімації* (висушування) широко застосовується для тривалого зберігання живих вакцин проти туберкульозу, чуми, віспи, грипу, при готуванні сухих молочнокислих заквасок, а також для зберігання виробничих і музейних

культур мікроорганізмів. *Ліофілізація* – метод одержання сухих культур мікроорганізмів шляхом висушування із заморожених культур ( $-76^{\circ}\text{C}$ ) під високим вакуумом.

**Температура.** Життєдіяльність прокаріот безпосередньо залежить від температурного діапазону. Він характеризується трьома кардинальними точками: *мінімальна температура*, нижче якої припиняється ріст і розвиток бактерій; *оптимальна температура*, відповідає найвищій швидкості росту мікроба, *максимальна температура*, вище якої швидкість росту бактерій практично знижується до нуля. Розрізняють три основні температурні зони, що мають визначальне значення для розвитку бактерій: *мінімум*, *оптимум* і *максимум*. Ці температурні точки, хоча і є характерними для кожного виду мікробів, але вони можуть змінюватися під впливом інших факторів зовнішнього середовища.

Як уже було сказано раніше (див. лекція № 4), на підставі температурного діапазону всі прокаріоти підрозділяються на 3 групи: психрофіли, мезофіли й термофіли.

**Психрофіли** (від греч. *psychros* – холод, *phileo* – люблю) представлені бактеріями, що розвиваються при низьких температурах від  $-5$  до  $20-35^{\circ}\text{C}$ . Серед них виділяють підгрупу облігатних психрофілів, нездатних рости при температурі вище  $20^{\circ}\text{C}$ . Це бактерії глибоких озер, північних морів і океанів. Другу досить велику підгрупу становлять факультативні психрофіли – бактерії, що пристосувалися до дії змінних температур від  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $20-35^{\circ}\text{C}$ , населяють зону помірного клімату.

Низькі температури сповільнюють у клітині процеси метаболізму, на цьому засноване використання холодильників, льохів і льодовиків для зберігання харчових продуктів. Багато мікроорганізмів у товщі природних льодів здатні перебувати в стані анабіозу «похованими» до 12000 років.

До **мезофілів** (від грецької *mesos* – середній) належить більшість прокаріот, для яких температурний діапазон лежить у межах  $10-45^{\circ}\text{C}$ , при оптимальних температурах  $30-40^{\circ}\text{C}$ , а максимальні –  $40-50^{\circ}\text{C}$ . До них належать більшість сапрофітних мікроорганізмів. У цю групу входять багато патогенних бактерій, що викликають захворювання теплокровних тварин і людини.

**Термофіли** (від грецької *thermos* – тепло, жар) становлять різноманітну групу бактерій, що ростуть у температурному діапазоні від  $10$  до  $55-60^{\circ}\text{C}$ :

– *термотолерантні* види, які розвиваються в межах від  $+10^{\circ}\text{C}$  до  $+60^{\circ}\text{C}$  (оптимум  $35-40^{\circ}\text{C}$ );

– *факультативні термофіли* – однаково успішно розвиваються як при температурному максимумі  $55-60^{\circ}\text{C}$ , так і при  $10-20^{\circ}\text{C}$ ;

– *облігатні термофіли* – можуть рости за температури  $70^{\circ}\text{C}$  и не здатні до росту при температурі нижче  $40^{\circ}\text{C}$  (*Bacillus*, *Clostridium*);

– *екстремальні термофіли* – живуть при температурі вище  $70^{\circ}\text{C}$ , а температурний максимум становить  $80-105^{\circ}\text{C}$ . Вони виділені з гарячих джерел і віднесені до родів *Thermomicrobium*, *Thermus*, *Thermothrix* і ін. Особливу стійкість до високої температури проявляють спори бактерій, що витримують температуру кипіння протягом двох-трьох годин.

#### Гіпотези, що пояснюють термофільність:

- 1) ліпіди клітинної мембрани термофілів мають більш високу точку плавлення, тобто складаються з насичених жирних кислот;
- 2) конформація ферментних білків при зміні температури;
- 3) термостабільність структурних компонентів клітини (клітинна стінка, мембрани, рибосоми) термофілів.

Зниження температури нижче оптимальної не так згубно діє на прокариот, як підвищення понад максимальну. На цьому базуються поширені способи знезаражування харчових продуктів, поживних середовищ, посуду й інструментів. Вони одержали назву *стерилізації й пастеризації*.

**Стерилізація** – знищення всіх форм життя в середовищі. Розрізняють *термічну* стерилізацію й *холодну*.

**Термічна стерилізація:**

- прожарювання в полум'ї;
- сухожарова (гарячим повітрям);
- автоклавування (121°C при 1 атм) – спори в більшості видів не витримують і 5 хвилин, і лише в деяких гинуть через 20 хв;
- дробна стерилізація (3-4 рази по 15–20 хвилин). Сусло, дріжджовий автолізат, МПБ і МПА стерилізують впродовж 15-20 хвилин при 0,5 атм; солі – 1,5 атм впродовж 30 хвилин.
- пастеризація – знищення мікроорганізмів у рідких продуктах (молоко, вино, пиво) – протягом 15–30 хвилин при нагріванні до 75 °С.

**Холодна стерилізація.** Дію низьких температур мікроби витримують порівняно легко. Так, деякі мікроорганізми не втрачають життєдіяльність при температурі рідкого водню (-253°C). При дії низьких температур прокариоти можуть знаходитись у стані анабіозу, зберігаючи тривалий час свою життєдіяльність. Низькі температури широко застосовують для збереження різних продуктів, що швидко псуються. Використовують два способи зберігання продуктів на холоді: у *охолодженому стані* при температурі від 10 до -2°C і в *замороженому стані* при температурі від -12 до -30°C.

**Промениста енергія.** Різні види випромінювань по-різному впливають на бактерії. Тільки фототрофи витримують дію сонячної радіації порівняно легко. Вплив різних видів випромінювання на прокариотів залежить від довжини хвилі, а також від інтенсивності й тривалості випромінювання. Промениста енергія поширюється в просторі у вигляді електромагнітних хвиль. Це можуть бути радіохвилі, видимі, інфрачервоні (ІЧ) і ультрафіолетові (УФ) світлові промені, іонізуюче випромінювання (рентгенівське й космічне випромінювання), а також випромінювання, що виникають при ядерних реакціях.

Найбільшою довжиною характеризуються радіохвилі. Вони не викликають біологічного ефекту. Трохи коротше довжина хвилі ІЧ променів. Інфрачервоне випромінювання (довжини хвиль від 760 нм до 400 мкм) не здатне викликати які-небудь істотні фотохімічні зміни в живих клітинах. Основна дія ІЧ-опромінювання – це збільшення швидкості руху молекул.

*Видиме світло* (довжини хвиль від 300 до 800 нм) впливає тільки на розвиток фотосинтезуючих бактерій. Цей вид випромінювання індукує фотосинтетичні й фототаксичні реакції, при цьому діапазон, у якому можливі ці реакції, у прокариот значно ширше, чим в еукариот.

*Фотосинтез* – у ціанобактерій і прохлорофітів в області 300-750 нм із виділенням кисню. Без кисню – захоплює близьку ІЧ область: для зелених бактерій до 840 нм, пурпурних – до 920 нм, для деяких пурпурних – до 1100 нм.

Найбільш згубним для бактерій є короткохвильові промені (УФ) з довжиною хвилі 250-260 нм. Вони поглинаються ДНК, РНК і білками й обумовлюють зміни їх молекул, що призводить до ушкодження клітин. Дія короткохвильового УФ-випромінювання призводить до виникнення мутацій або загибелі через високу фотохімічну активність

цього випромінювання, яке викликає виникнення модифікацій або руйнування органічних молекул, що його поглинули.

На бактерицидній дії ультрафіолетових променів на бактерії засноване використання їх для знезаражування продуктів харчування, живильних, середовищ посуду, а також дезінфекції палат, операційних, приміщень пологових будинків.

Світло в діапазоні від далекого УФ до далекого ІЧ впливає на різноманітні функції (рухливість, цикли розвитку, синтез каротиноїдів) усіх мікроорганізмів. На *хемотрофів* світло діє в основному негативно, затримуючи поділ клітин.

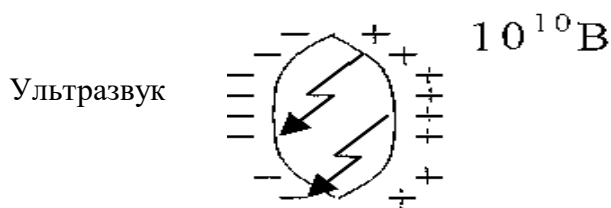
*Іонізуюче випромінювання* ( x-промені,  $\gamma$ -промені, космічні) менш специфічно діє на мікроорганізми, ніж УФ, хоча в основному впливає на ДНК і викликає або *бактерицидний*, або *мутагенний ефект*. Досить чутливі до іонізуючого випромінювання *Pseudomonas fluorescens*; стійкі – *Micrococcus*, *Streptococcus radiodurans* (реактори); вегетативні клітини *Bacillus* і *Clostridium* – помірно, а спори є досить стійкими.

*Рентгенівські промені* (довжини хвиль менш 10 нм) іонізують макромолекули живих кліток. Виникаючі фотохімічні зміни викликають розвиток мутацій або загибель клітки. Окремі види бактерій мають різьочу стійкість до дії рентгенівських променів. Це тіонові бактерії, що живуть у покладах уранових руд, а також бактерії *Micrococcus radiodurans*, виділені з води атомних реакторів при дозі іонізуючого випромінювання в 2–3 млн. радий.

**Ультразвук.** Ультразвук – високочастотні коливання звукових хвиль (більше 20000 Гц). Ультразвук виявляє потужну бактерицидну дію на прокаріоти. Сила цієї дії залежить від частоти коливань, тривалості впливу, а також від фізіологічного стану й індивідуальних особливостей мікроорганізму. При тривалому впливі мікробної культури спостерігається 100%-вий летальний ефект.

Дія ультразвуку полягає в необоротних фізико-хімічних змінах компонентів мікробної клітки й механічних ушкодженнях усіх клітинних структур (розпад високомолекулярних з'єднань, коагуляція білка, інактивація ферментів, розриви клітинної стінки).

Механізм дії ультразвуку зв'язують із *кавітацією* ( від лат. *cavitas* – порожнеча), тобто з утвором у рідині порожнеч, при закриванні яких виникають гідравлічні удари, що руйнують клітини мікроорганізмів. Кількість ушкоджень зменшується з дегазацією й зростає при насиченні розчину киснем, азотом, вуглекислим газом, повітрям.



До дії ультразвуку чутливі (у різному ступені) усі прокаріоти. До найбільш уразливих належать протеї, сальмонели, сирна паличка, до дуже стійких – туберкульозна паличка й інші прокаріоти.

У цей час ультразвук застосовують для стерилізації харчових продуктів (молока, соків), лабораторного устаткування й вакцин. Використовують для стерилізації субстратів, де не можна застосовувати температуру, для одержання окремих клітинних компонентів, для вивчення структури й функції, також для стерилізації питної й стічних вод.

**Осмотичний тиск.** Концентрація речовин, розчинених у зовнішньому стосовно мікроорганізмів середовищі, визначає осмотичний тиск середовища, який має велике значення для процесів життєдіяльності мікроорганізмів. Надходження води до клітини можливе, якщо осмотичний тиск у клітині більший, ніж тиск зовнішнього розчину. При високому осмотичному тиску в середовищі бактеріальна клітина втрачає здатність поглинати воду. Нормальний тиск у клітині 3-6 атм, що відповідає тиску в середовищі існування (0,5-5 атм).

Мікроорганізми, які добре розвиваються при нормальному тиску, називаються *осмотолерантними*. Мікроби, які краще розвиваються при підвищеному тиску, називаються *осмофільними*.

У меді, варенні, у зацукрованих середовищах осмотичний тиск досягає 100 атм. Однак існують мікроорганізми, які пристосувалися жити в цих середовищах, наприклад, дріжджі ( $p=50-142$  атм.).

Існує група мікроорганізмів (*Halobacterium*), які вимагають для свого росту й розвитку високих концентрацій солей (NaCl). Вони краще розвиваються при концентрації солі в середовищі в межах 20-30 %. Ці прокаріоти одержали назву *галофілів*. У свою чергу їх розділяють на *помірних* і *екстремальних галофілів*. Вони потребують іонів  $Na^+$  для стабільності клітинних мембран і активності ферментів. У них у ЦПМ ліпіди пов'язані з ефіром, тоді як у інших бактерій з жирними кислотами.

**Гідростатичний тиск.** Більшість бактерій ростуть при атмосферному тиску й повністю гинуть або їх життєдіяльність пригніблюється при тиску в 200–600 атм. Мікроорганізми, що живуть на значних глибинах, називаються *баротолерантними* ( $p=1200$  атм на глибині 12 000 м).

Є відомості про наявність *барофільних форм*. **Крисс**, вивчаючи бактерії, що живуть у морській воді, установив, що при  $p=500$  атм бактеріальні культури продукували в 3 рази більше летких кислот, ніж при нормальному тиску; бактерії, що засвоюють при 1 атм лактозу, при 100 атм втрачали цю властивість.

Комплекс факторів – високий тиск і низький температура – знижують швидкість руйнування органічних речовин на великих глибинах.

**Електрика.** Проходження постійного або змінного струму через суспензію клітин мікроорганізмів впливає на бактерії. Однак тривале пропускання постійного або змінного струму призводить до електролізу компонентів середовища. Вони здатні викликати негативні явища. Крім того відбувається виділення тепла, яке у свою чергу впливає на клітину. Мікроби, як колоїди заряджені «+» або «-» в основному й тому спостерігається рух в електричному полі до «-» і до «+» – електрофорез. Цей метод використовують для аналізу продуктів метаболізму мікроорганізмів.

## 2. Вплив хімічних факторів

Одна й та сама хімічна речовина може проявляти вибіркову активність відносно мікроорганізмів, діючи тільки на конкретні структури або процеси мікробної клітини, і не діючи на клітини інших організмів. Такі речовини використовують у терапії для лікування захворювань мікробної етіології.

Деякі речовини діють опосередковано, тобто призводять до мікробостатичного ефекту не уражуючи саму клітину мікроорганізмів. Наприклад, при підвищенні концентрації сахарози в середовищі із клітин мікроорганізмів виходить вода, що затримує їхній ріст (*мікробостатичний ефект*). На цьому засноване готування джемів, варення.

При зниженні концентрації цукрів мікроорганізми відновлюють свої функції, і в сприятливих умовах знову можуть рости й розвиватися.

Хімічні сполуки за механізмом дії на клітини мікроорганізмів можуть бути розділені на:

- 1) сполуки, що ушкоджують клітинну стінку або цитоплазматичну мембрану;
- 2) сполуки, що пошкоджують ферменти, які забезпечують обмін речовин, а також порушують синтез основних біополімерів клітини.

До першої групи речовин належать хімічні речовини:

- що ушкоджують структуру клітинної стінки (лізоцим і ін.);
- що порушують напівпроникність ЦПМ (феноли, хлороформ, крезолі, нейтральні мила, ПАВ або детергенти, ефіри, спирти, толуол);

Дія цих речовин пов'язане з розчиненням ліпідів ЦПМ, що призводить до порушення її проникності й руйнуванню. *Етанол* (70 %), викликає коагуляцію білків і виявляє мікробіцидну дію. *Детергенти* здатні накопичуватися в ліпопротеїнових мембранах і викликати порушення їх функцій.

До другої групи належать акридини, іони важких металів, окис вуглецю, деякі активні окиснювачі – марганцевокислий калій, перекис водню, йод.

*Акридини* (дибензопіридин) – мають спорідненість до нуклеїнових кислот і порушують процеси клітинного поділу. *Формальдегід* (40% розчин формаліну) – викликає денатурацію білків. *Солі важких металів* – призводять до коагуляції білків, що обумовлює загибель мікроорганізмів і вірусів ( найбільш дієві Hg, Cr, Pb, Zn). *Іони важких металів* можуть взаємодіяти з гідроксильними, сульфгідрильними, карбоксильними групами, а також аміногрупами, викликаючи зміни властивостей білків і коферментів, у результаті чого порушуються процеси дихання, синтез РНК і білків.

Хімічні сполуки, що виявляють згубну дію щодо мікроорганізмів, одержали назву **антисептиків**.

Антисептики представлені різними органічними й неорганічними сполуками.

З неорганічних сполук сильними антисептиками є солі важких металів – ртуті (сулема), свинцю, срібла, цинку й ін. Солі ртуті, срібла, миш'яку проявляють сильну інгібуючу дію на ферменти мікробної клітини. Навіть у незначних концентраціях 1:1000 солі важких металів викликають загибель більшості бактерій протягом декількох хвилин.

З органічних сполук антисептичну дію мають етиловий й ізопропіловий спирти (70 % розчини), фенол, крезол і їх похідні, формальдегід. Особливо широке застосування знаходить фенол (карболова кислота). Більшість мікробів гинуть від дії 1-5%-ного розчину карболової кислоти. Сильним антисептиком є формальдегід.

Розчини токсичних речовин застосовують як дезінфікуючих речовин у медицині для дезінфекції різних поверхонь і одягу, у харчовій промисловості, у сільському господарстві для протруєння насіння і ґрунту.

**Реакція середовища.** Реакція середовища (рН) є одним з важливих факторів, що визначає розвиток бактерій, впливає на розчинність речовин живильного субстрату й надходження їх до клітини. Зміна реакції середовища нерідко супроводжується підвищенням концентрації токсичних сполук.

При низьких значеннях рН знижується розчинність вуглекислоти – джерела вуглецю для автотрофних бактерій, а розчинність катіонів міді, молібдену, марганцю, алюмінію зростає й досягає токсичних рівнів. Крім того, багато органічних кислот при низьких значеннях рН перебувають у недисоційованій формі й легко проникають до клітини, стаючи токсичними для неї.

При високих значеннях рН розчинність багатьох катіонів, необхідних клітині, різко знижується, вони випадають в осад і стають недоступними для клітин мікроорганізмів.

При низьких значеннях середовища збільшується сумарний позитивний заряд, при високих – сумарний негативний заряд. У кислому середовищі руйнуються ДНК і АТФ, а в лужному – РНК і фосфоліпіди.

Прокаріоти по відношенню їх до кислотності середовища можуть бути розділені на кілька груп.

1) **нейтрофіли** – оптимальне значення рН для росту становить 6-8, а ріст можливий як правило в діапазоні від 4 до 9. Переважна більшість їх належить до *нейтрофілів*, для яких оптимальним є нейтральне середовище. Типовими нейтрофілами є штами бактерій *E. coli*, *Bacillus megaterium*, *Streptococcus faecalis*.

2) **ацидофіли** – бактерії, що розвиваються в кислому середовищі зі значенням рН 2–3. До **факультативних ацидофілів** (інтервал рН 1-9, оптимум 2-4) належать бактерії, що живуть у воді кислих боліт і озер, а також у кислих ґрунтах. **Облігатними ацидофилами** (інтервал рН для росту 1-5, оптимум 2-4) є бактерії родів *Thiobacillus* (*Thiobacillus thiooxidans*) і *Sulfomonas*, а також *Thermoplasma acidophila*.

3) **алкаліфіли** – оптимальні умови для розвитку перебувають у межах значень рН 9,0 – 10,5, бактерії, які зустрічаються в лужних ґрунтах, у місцях скупчення екскрементів тварин. Серед алкаліфілів розрізняють **факультативних алкаліфілів** (інтервал рН для росту 5–11, оптимум – 9,0–10,5), до яких належать нітратвідновлюючі й сульфатвідновлюючі бактерії, багато амоніфікаторів. **Облігатні алкаліфіли** ростуть при високих значеннях рН – 8,5–11,0 при оптимумі 9,0–10,5. До облігатних алкаліфільних бактерій належать представники роду *Bacillus*, деякі ціанобактерії, і холерний вібріон (*Vibrio cholerae*), розмноження якого зростає при значенні рН вище 9,0.

Слід зазначити, що хоча мікроорганізми й можуть здійснювати процеси життєдіяльності в умовах різної кислотності або лужності середовища, реакція усередині клітин підтримується завжди близькою до нейтральної. Це досягається завдяки наявності в цитоплазмі буферних систем і низької напівпроникності мембрани для іонів водню.

На негативному впливі підвищеної кислотності середовища на більшість мікроорганізмів засноване застосування маринадів, квашення овочів.

### 3. Вплив біологічних факторів

#### Взаємини мікроорганізмів

Спільне існування різних організмів одержало назву *симбіозу*, у широкому значенні слова – співіснування. Симбіотичні відносини можна підрозділити на *асоціативні* й *конкурентні*.

**Асоціативні взаємини.** Асоціативні взаємини мікроорганізмів здійснюються у вигляді метабіозу, симбіозу, коменсалізму, сателізму.

*Метабіоз* – взаємини, при яких один мікроорганізм своєю життєдіяльністю створює умови для розвитку іншого. Бактерії-амоніфікатори розкладають органічні азотовмісні сполуки з утворенням аміаку, створюючи тим самим субстрат для розвитку нітрифікаторів. Бактерії, що нітрифікують, окиснюють аміак до нітритів і нітратів, які слугують акцепторами електронів при нітратному диханні денітрифікуючих бактерій. Саме метабіотичні відносини мікроорганізмів лежать в основі кругообігу основних біогенних елементів у природі.

*Симбіоз* у вузькому значенні слова має на увазі тісні асоціативні взаємини мікроорганізмів, що стимулюють і підтримують розвиток один одного. Симбіонти спільно завжди розвиваються краще, ніж кожний з них окремо. Іноді симбіоз стає настільки

глибоким, що організми втрачають здатність розвиватися самостійно, наприклад молочнокислі бактерії й дріжджі, що утворюють кефірні зерна.

*Коменсалізм* проявляється у взаємовідношеннях, при яких взаємна користь спільно існуючих мікроорганізмів не виражена чітко, але вони й не заподіюють шкоди один одному. Прикладом може слугувати нормальна мікрофлора кишечника людини й тварин.

*Сателізм* – різновид асоціативних взаємин, що передбачає стимуляцію одного мікроорганізму іншим. Так, дріжджові гриби й сарцини, які продукують різні амінокислоти й вітаміни, дуже часто сприяють росту й розмноженню інших, більш вимогливих до живильного субстрату бактерій, молочнокислих або оцтовокислих.

**Конкурентні взаємини.** Конкурентні взаємини мікроорганізмів проявляються в різній формі. Це відносини *антагонізму*, при якому один мікроорганізм своєю життєдіяльністю пригнічує розвиток іншого.

Відкриття явища антагонізму належить Л. Пастеру (1877), що описав загибель збудника сибірської виразки в спільній культурі його із синегнійною паличкою. Ідею використання антагонізму мікробів на благо медицини вперше висловив І.І. Мечников. Він пропонував використання молочнокислих бактерій (болгарської палички) для нормалізації мікрофлори кишечника й пригнічення життєдіяльності гнильних мікробів.

Різновидом активних антагоністичних відносин є *антибіоз*, у основі якого лежить виділення одним мікроорганізмом речовини, токсичного для іншого. Саме на цій властивості мікроорганізмів засноване застосування арсеналу сучасних антибіотичних препаратів.

Крайній прояв конкурентних взаємин мікроорганізмів виражає *паразитизм*. При паразитизмі один мікроорганізм використовує інших як джерело живильного субстрату, що нерідко супроводжується загибеллю жертви. У 1963 р. Г. Штольп і М. Старр уперше описали бактерію-паразита *Bdellovibrio bacteriovorum*. Цей мікроб паразитує на багатьох грампозитивних і грамнегативних бактеріях. *Bdellovibrio* потрапляє до клітини і вже через 3–5 годин у клітині утворюється 20–50 клітин-паразитів. Клітина бактерії-жертви піддається лізису, звільняючи покоління паразита в середовище. Бактерії роду *Bdellovibrio* широко поширені в природі – у ґрунті, у морських і прісноводних водоймах.

#### 4. Антибіотики

Одним з універсальних механізмів антагонізму мікроорганізмів є синтез *антибіотиків*, які гальмують ріст і розмноження мікроорганізмів (бактеріостатична дія) або вбивають їх (бактерицидна дія).

**Антибіотики** (від грец. *anti* – проти, *bios* – життя) – високоактивні метаболіти мікроорганізмів, а також їх похідні синтетичні і напівсинтетичні аналоги, що вибірково пригнічують життєдіяльність багатьох бактерій, деяких вірусів і пухлин.

Першими відкритими антибіотиками були пеніцилін, який був отриманий видатним англійським мікробіологом А. Флемінгом (продуцент – *Penicillium notatum*) і стрептоміцин (З. Ваксман, 1942). Ера антибіотикотерапії розпочалася в роки **Другої світової війни** (1942–1943), коли було здійснено промислове виробництво пеніциліну в США англійськими хіміками Г. Флори і Дж. Чейном, які виділили його у вигляді солі у 1940 р. У Радянському Союзі пеніцилін вперше виділили акад. З.В. Єрмольєва і Т.І. Балезіна в 1942 р. (продуцент *Penicillium crustosum*). Термін антибіотики був запропонований З. Ваксманом у 1942 р.

*Антибіотики* – речовини, які можуть бути отримані з мікроорганізмів, рослин, тваринних тканин і синтетичним шляхом, що володіють вираженою біологічною активністю відносно мікроорганізмів. Таких речовин відомо кілька тисяч, однак реально використовують значно менше.



*Продуцентами антибіотичних речовин є актиноміцети, цвілеві гриби й бактерії. Більшість антибіотиків, що ввійшли в клінічну практику, отримана з актиноміцетів (стрептоміцин, левоміцетин, тетрацикліни, канаміцин, еритроміцин, ністатин тощо). Продуцентами пеніцилінів і цефалоспоринів є цвілеві гриби роду *Penicillium* і роду *Cephalosporium*. Такі антибіотики, як граміцидин С і поліміксин, виділені з бактерій *Bacillus brevis* і *Bacillus polуха*.*

Існує ряд вимог до антибіотиків, що суттєво обмежують їх терапевтичне застосування:

- ефективність у низьких концентраціях;
- стабільність в організмі й при різних умовах зберігання;
- низька токсичність або її відсутність;
- виражений бактеріостатичний і (або) бактерицидний ефект;
- відсутність виражених побічних ефектів;
- відсутність імунодепресивного впливу.

Антибіотики можуть бути розділені за походженням, спрямованістю й спектром дії, за механізмом дії.

*За походженням* антибіотики можуть бути:

- бактеріального (поліміксин, граміцидин);
- актиноміцетного (стрептоміцин, левоміцетин, еритроміцин);
- грибового (пеніцилін);
- рослинного (рафанін, фітонциди);
- тваринного походження (інтерферони, лізоцим).

Найбільше відомо антибіотиків актиноміцетного походження. *Актиноміцети* – переважно ґрунтові мікроорганізми. В умовах великої кількості й різноманітності ґрунтових мікроорганізмів їх антагонізм, у тому числі за допомогою синтезу антибіотиків – один з механізмів їх виживання.

За спектром дії антибіотики розділяють на:

– *антибіотики з вузьким спектром дії* – пригнічують ріст грампозитивних коків і бактерій (пеніцилін, еритроміцин), грамнегативних коків і спірохет (поліміксин), але не діють на кислотостійких і грамнегативних бактерій, мікоплазми, рикетсії й найпростіших;

– *антибіотики широкого спектра дії* – пригнічують ріст багатьох грампозитивних, грамнегативних і кислотостійких бактерій, а також ріст рикетсій, хламідій і мікоплазм (тетрацикліни, стрептоміцин, неоміцин).

- *протигрибкові* – ністатин, амфотерицин, леворин, нізорал;
- *протитуберкульозні* – стрептоміцин, канаміцин;
- *протиухлинні* – рифампіцин, рубоміцин, актиноміцин;
- *противірусні* – інтерферон, зовіракс, ацикловір.

Антибіотики розділяють за механізмом дії:

– інгібітори синтезу пептидоглікану клітинної стінки (пеніциліни, цефалоспорини, ванкоміцин, ристоміцин). Діють на зростаючі бактерії, що мають клітинну стінку, але не діють на *L*- форми і форми бактерій, що спочивають;

– інгібітори синтезу білків на рибосомах (стрептоміцин, левоміцетин, тетрациклін);

– інгібітори реплікації ДНК і синтезу РНК, синтезу нуклеїнових кислот, пуринів і амінокислот (новобіоміцин, мітоміцин С і порфіроміцин, рифампіцин);

– інгібітори функцій цитоплазматичної мембрани грибів (ністатин, поліміксин, граміцидин, леворин).

За *одиницю діючого речовини антибіотика* (1 ОД) приймають найменшу кількість препарату, що пригнічує ріст стандартного штаму тест-мікроба в 50 см<sup>3</sup> поживного

середовища. Для більшості антибіотиків 1 ОД звичайно відповідає 1 мкг хімічно чистого препарату, однак для пеніцилінів 1 ОД дорівнює 0,6 мкг натрієвої солі бензилпеніциліну. У якості тест-мікроба для пеніцилінів слугує *Staphylococcus aureus*, для стрептоміцину й ряду інших антибіотиків – *Escherichia coli*.

Антибіотики в основному отримують біологічним шляхом, вирощуючи активні штами продуцентів на поживному середовищі. Подальша технологія виробництва полягає в очищенні й концентруванні препарату, а також обов'язковій перевірці його на токсичність до макроорганізму й активність до тест-мікроба. Лише для деяких антибіотиків розроблений хімічний синтез, наприклад для левоміцетину й синтоміцину.

#### Побічна дія антибіотиків

*Для макроорганізму:*

- токсична дія;
- дисбактеріози;
- алергійні реакції;
- імунодепресивна дія;
- ендотоксичний шок.

*Для мікроорганізмів:*

- формування атипічних форм мікробів;
- формування антибіотикорезистентних і антибіотикозалежних форм мікроорганізмів.

Антибіотики виявляють різну побічну дію на організм людини. Встановлено, що тривале лікування стрептоміцином призводить до зниження слуху, приймання левоміцетину пригнічує функцію кровотворних органів, тетрацикліни викликають розлад функцій печінки й кишкового тракту. Уведення багатьох антибіотиків нерідко супроводжується алергійними реакціями макроорганізму – від дерматитів до шокового стану. Безконтрольне приймання антибіотиків може призвести до дисгармонії в розвитку нормальної мікрофлори організму людини, до розквіту грибної мікрофлори, що викликає мікози. Використовують призначення антибіотиків широкого спектра дії із протигрибковим препаратом, таким, як ністатин або леворин.

На сьогоднішній день антибіотики є найбільш сильними за дією лікарськими препаратами, але застосування їх доцільне лише в серйозних випадках, коли не допомагають сульфаміди.

До речовин легкої антибіотичної дії належать *фітонциди*, що виділяються рослинами (цибуля, часник, хрін), а також деякі препарати тваринного походження (лізоцим, еритрин, екмолін).

До теперішнього часу виділено понад 2000 різних антибіотичних речовин. Перспективним є напрямок створення хімічної модифікації наявних антибіотиків, що включають активні групи, стійкі до дії ферментів бактеріальної клітини. Прикладами таких препаратів є напівсинтетичні пеніциліни – метицилін, оксацилін, ампицилін, карбеницилін.

### **Біохімічні й генетичні механізми лікарської стійкості мікроорганізмів**

Сьогодні збільшується кількість *антибіотикорезистентних мікроорганізмів*. Так, частота виявлення стійких до пеніциліну стафілококів становить уже 72-83 %; стійкість стафілококів до стрептоміцину досягає 60-70 %.

Антибіотикорезистентність, тобто стійкість бактерій до антибіотиків, обумовлена мутаціями в генах білків, що кодують синтез речовин клітинної стінки, цитоплазматичної мембрани й інших структурних компонентів бактеріальної клітини. У деяких

мікроорганізмів антибіотикорезистентність є спадковою, що пояснюється відсутністю в них «мішені» для дії даного антибіотика. Так, мікоплазми невразливі для пеніцилінів, тому що позбавлені клітинної стінки, синтез компонентів якої пригнічують антибіотики даної групи. Появі антибіотикорезистентності сприяє широке й часто безконтрольне і безпідставне застосування лікарських препаратів, а також використання їх у якості кормових домішок для посилення росту тварин.

Існує два типи лікарської стійкості – *природна* і *надбана* (у результаті мутацій, обміну R-плазмідами тощо).

*Природна лікарська стійкість* є видовою ознакою, частіше пов'язана з недоступністю антибіотика до його мішені, тобто неможливістю здійснення його механізму дії. У природних умовах, особливо в ґрунті, мікроорганізми перебувають у конкурентній боротьбі за субстрати. Антибіотики – один із селективних факторів відбору. Мікроорганізми-продуценти антибіотиків захищені від синтезованих антибіотиків генетичними механізмами (генетично детермінована стійкість, що закодована в хромосомі або обумовлена наявністю R-плазмід). Мікроорганізми в умовах спільного існування змушені виробляти стійкість до антибіотиків.

*Резистентність до антибіотиків* у мікробів може бути пов'язана з *негенетичними факторами* (низька метаболічна активність, перехід в L- форму).

Основну роль у лікарській стійкості належить R-плазмідам, здатним передаватися в інші бактерії й формувати своєрідний *генофонд лікарської стійкості* мікроорганізмів. Резистентність сучасних стафілококів до пеніциліну доходить до 100 %.

На біохімічному рівні у формуванні резистентності можуть брати участь різні механізми.

1. Руйнування молекули антибіотика (пеніциліни й інші бета-лактамі антибіотики руйнуються ферментом бета-лактамазою).

2. Модифікація структури молекули антибіотика, що призводить до втрати біологічної активності (так діють ізоферменти).

3. Зміна структури мішеней, чутливих до антибіотика (білків 70S рибосом – стійкість до тетрациклінів, стрептоміцину, макролідів, РНК-полімераз – до рифампіцину, пеніцилінзв'язуючих білків (транспептидаз) – до бета-лактамінів).

4. Утворення бактеріями «обхідного» шляху метаболізму.

5. Формування механізмів активного виведення антибіотика із клітини.

Існує ряд причин, що обумовлюють різну чутливість мікроорганізмів до *антибіотиків in vitro* і *in vivo*.

На антимікробну активність *in vitro* впливають багато факторів, у тому числі:

- рН середовища;
- компоненти середовища;
- концентрація мікроорганізмів;
- умови й час культивування.

На антимікробну активність препаратів *in vivo* також впливають різні фактори, з яких необхідно відзначити:

- фармакодинаміку препарату в організмі (швидкість усмоктування, виведення, розщеплення і т.д.);
- локалізацію мікробів у організмі (особливо внутрішньоклітинну локалізацію).

## **5. Бактерицидні речовини рослинного й тваринного походження**

### **Бактерицидні речовини рослинного походження**

Ефірні масла рослин містять фітонциди – летучі фракції цибулі й часнику діють на коків, дифтерійні, дизентерійні палички. Бактерицидні й фунгіцидні речовини виявлені в соці алое, бобів, волошки, дині, кукурудзи, хмелю, евкаліпта, хрину, лопуха, м'яти.

Прогістоцидну дію мають речовини з листя черемшини, берези, лимона, мандарина, ялівця, жовтої акації, чорної смородини.

Весняні витяжки (у вигляді масел і кристалічних речовин) найбільш активні в сосни, кедр, горобини.

#### **Бактерицидні речовини тваринного походження**

**Лізоцим** – міститься в білку курячого яйця, а також у молоці, печінці, селезінці, слині, сльозах. Проявляє літичну дію щодо патогенних мікроорганізмів, проте, менш активну ніж антибіотики.

**Екмолін** – виділений з риби. Використовується проти дизентерійної і тифозної паличок, стафілококів і стрептококів. Не токсичний, має судинорозширювальну дію.

**Інтерферон** – утворюється в клітинах, уражених вірусом. Це білок, який різко гальмує відтворення вірусів.