УДК 579.663

ANTIMICROBIAL PREPARATIONS ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS

T. Pirog, K. Tymoshuk, I. Kliuchka
National University of Food Technologies

Key words:
Antibiotic resistance
Natural antimicrobial compounds
Bacteriophages
Essential oils
Lectins
Bacteriocins
Surfactants

Article history:
Received 03.12.2019
Received in revised form 19.12.2019
Accepted 13.01.2020

Corresponding author:
T. Pirog
E-mail:
tapirog@nuft.edu.ua

ABSTRACT

Now antibiotics occupy a leading place in the therapy of a wide range of infectious diseases. Antibiotics are characterized by a wide spectrum of action, affecting not only pathogenic microorganisms, but also the normal human microbiota, so their use brings more harm than good. In addition, the uncontrolled use of antibiotics, non-compliance with therapeutic doses and the irrational selection of antimicrobial substances cause the spread of antibiotic resistance. Nowadays, even the newest generations of antibiotics are not able to inhibit multi-resistant strains and in-hospital pathogens.

Antimicrobial substances of natural origin, such as bacteriocins, surfactants, lectins and essential oils, as well as bacteriophages, can become a worthy substitute for antibiotics. These compounds are non-toxic and characterized by purposeful action. Most of them, besides antimicrobial action, are characterized by anti-adhesive, immunomodulatory properties, have antitumor activity, which makes them much more attractive for further study than antibiotics.

However, antimicrobial preparations alternative to antibiotics also have some disadvantages. Thus, research on phages is a complicated process, in addition, the action of bacteriophages is not fully disclosed in details. Essential oils are more likely to be replaced by antibiotics, but their effective concentration is quite high (up to several mg/ml). Lectins are less studied as antimicrobial agents compared with other substances (their anti-tumor and anti-viral effects are more studied). The most promising antimicrobial compounds are bacteriocins and surfactants — natural compounds whose effective concentrations are fairly low (several μg/ml), including in relation to multi-resistant pathogens and methicillin-resistant staphylococci, which has lost sensitivity to antibiotics.

DOI: 10.24263/2225-2924-2020-26-1-3

АЛЬТЕРНАТИВНІ АНТИБІОТИКАМ АНТИМІКРОБНІ ПРЕПАРАТИ

Т. П. Пирог, К. В. Тимошук, І. В. Ключка
Національний університет харчових технологій

Нині антибіотики займають провідне місце у лікуванні інфекційних захворювань, оскільки характеризуються широким спектром дії, впливаючи не лише на патогенні мікроорганізми, а й на нормальну мікробіоту людини, тому їх використання завдає більше шкоди, ніж користі. Крім того, неконтрольоване використання антибіотиків, недотримання терапевтичних доз і нераціональний підбір антимікробних речовин є причиною поширення антибіотикорезистентності. Натепер навіть новітні покоління антибіотиків не здатні інгібувати мультирезистентні штами та внутрішньолікарняні патогени.

Гідною заміною антибіотикам можуть стати такі антимікробні речовини природного походження, як бактеріоцини, поверхнево-активні речовини, лектини та ефірні олії, а також бактеріофаги. Наведені сполуки є нетоксичними і характеризуються цілеспрямованою дією. Більшість з них, крім антимікробної дії, характеризується антиадгезивними, імуномодулюючими властивостями, проявляє протипухлинну дію, що робить їх набагато привабливішими для подальшого дослідження.

Проте альтернативним антибіотикам антимікробним агентам притаманні й деякі недоліки. Так, дослідження фагів є достатньо складним процесом, окрім того, дія бактеріофагів нині детально нерозкрита. Ефірні олії більш імовірна заміна антибіотикам, однак їх ефективна концентрація є достатньо високою (до кількох мг/мл). Лектини, порівняно з іншими речовинами, найменше досліджені як антимікробні агенти (більш відомою є їхня протипухлинна та антивірусна дія). Найперспективнішими антимікробними сполуками є бактеріоцини та поверхнево-активні речовини — природні сполуки, ефективні концентрації яких є досить низькими (кілька мкг/мл), у тому числі й щодо мультирезистентних патогенів і метицилін-стійких стафілококів, які втратили чутливість до антибіотиків.

Ключові слова: *антибіотикорезистентність, природні антимікробні сполуки, бактеріофаги, ефірні олії, лектини, бактеріоцини, поверхнево-активні речовини.*

Постановка проблеми. Нині у всьому світі з'являється все більше фармацевтичних підприємств, розробляються технології сучасних ліків і вдосконалюються вже існуючі препарати. Чи не найбільшу нішу на фармацевтичному ринку займають антибіотики (відомо близько 6000 тис. антибіотиків) [1]. Проте, незважаючи на розмаїття цих лікарських засобів, а також на те, що антибіотики були відкриті менше 100 років тому (відкриття пеніциліну А. Флемінгом, 1928 р.), вже нині існує велика кількість резистентних мікроорганізмів, і їхня кількість щороку експоненційно зростає.

Загрозою також стає швидка поява в мікроорганізмів нових механізмів стійкості, що призводить до виникнення полірезистентних штамів, нечутливих до дії антибіотиків. Упродовж останнього десятиліття Європа зіштовхнулась із проблемою супербактерій, які набули стійкості до карбопенемів — антибіотиків останнього покоління [2; 3]. У рази збільшилась стійкість до цефалоспоринів третього покоління таких відомих збудників захворювань, як *Klebsiella pneumoniae* (понад 50% резистентних штамів), *Escherichia coli* (10—25% резистентних штамів), зросла резистентність *Staphylococcus aureus* до метициліну (понад 50% резистентних штамів) тощо [2—4]. Це свідчить про надзвичайну «кмітливість» бактерій, адже відомо, що антимікробні препарати діють на певну мішень у клітині і, як тільки вченими створюється новий антибіотик, мікроорганізми одразу ж знаходять шляхи подолання спрямованої дії «антибіотик→мішень→ клітина» [2; 3].

Такі дані дали змогу офіційним органам охорони здоров'я висунути припущення, що найближчим часом навіть прості лікарняні інфекції не будуть піддаватись лікуванню. За даними останніх досліджень, до 2050 р. кількість смертей, спричинених резистентними штамами – збудниками інфекційних захворювань, становитиме 10 мільйонів на рік [5].

Зазначимо, що останнім часом провідні фармацевтичні компанії, розуміючи невигідність розробки нових антибіотиків, почали втрачати до них інтерес, переключаючись на інші, більш рентабельні групи препаратів [2]. Так, згідно зі статистичними даними у 2000-х роках лише близько 1,6% антибіотиків розроблялись п'ятнадцятьма найбільшими фармацевтичними підприємствами. Проте станом на 2013 р. більшість провідних компаній зовсім закрили підрозділи розробки антибіотиків (Sanofi Aventis, Eli Lilly, Bristol-Myers Squibb, Roche, GlaxoSmithKline, Proctor & Gamble, Wyeth) [6].

Такі дані та статистика засвідчують необхідність пошуку альтернативних антибактеріальних препаратів, оскільки антибіотики більше не забезпечують повноцінної терапевтичної дії, а іноді замість позитивного лікувального ефекту спричиняють негативний.

Зрозумівши недосконаліть антибіотикотерапії, вчені звернули свою увагу на пошук антибактеріальних препаратів серед інших сполук. Так, дослідники зацікавились бактеріофагами, наночасточками металів, пептидами, лектинами, бактеріоцинами та поверхнево-активними речовинами (ПАР), оскільки відомо, що вони виявляють широкий спектр бактеріостатичної та бактерицидної дії і можуть стати антимікробними препаратами сучасності [7—16].

Метою дослідження є узагальнення та аналіз сучасних наукових публікацій щодо альтернативних антибіотикам антимікробних препаратів.

Викладення основних результатів дослідження. *Причини виникнення стійких до антибіотиків мікроорганізмів.* Нині можна визначити одразу кілька причин і факторів, що сприяють виникненню резистентних форм мікроорганізмів [17—23]. По-перше, перехресна стійкість. Мікроорганізми, яким притаманна стійкість до одного антибіотика, одночасно стійкі й до інших антибіотичних речовин, подібних до першого за механізмом дії. Так, мікроорганізми, що стали стійкими до тетрацикліну, одночасно набувають стійкості до хлортетрацикліну і окситетрацикліну [17]. По-друге, наявність R-факторів, або

факторів резистентності. Поширення R-факторів серед хвороботворних бактерій найбільшою мірою знижує ефективність лікування багатьма антибіотиками порівняно з іншими видами мікробної стійкості, тому що зумовлює стійкість одночасно до кількох антибактеріальних речовин [19; 20]. У популяції мікроорганізмів існують стійкі форми мікроорганізмів (приблизно одна клітина на мільйон). За наявності антибіотика основна маса клітин популяції гине (якщо антибіотик спричиняє бактерицидну дію) або припиняє розвиток (у разі бактеріостатичної дії). У той же час стійкі до антибіотика поодинокі клітини продовжують безперешкодно розмножуватися. Стійкість до антибіотика цими клітинами передається спадково, даючи початок нової, стійкої до антибіотика наступній популяції. По-третє, людський фактор [18—22].

Усе частіше антибіотики використовують для профілактики захворювань. Незважаючи на те, що неправильне застосування антибіотиків хворими вже давно визнається однією з головних причин виникнення стійких до цих ліків мікроорганізмів, все одно достатньо часто ці медикаменти призначаються легковажно. Антибіотики є сильними лікарськими засобами, що повинні призначатись для лікування лише важких захворювань і тільки відповідно до інструкції. Окрім того, невиконання стандартної схеми лікування також призводить до того, що мікроорганізми можуть сформувати певний захист і стати нечутливими до дії препарату. По-четверте, використання антибіотиків у тваринництві з метою запобігання захворюванням сільськогосподарських тварин [18—23]. Це призводить до того, що разом із м'ясом тварин людина вживає мікроорганізми, які можуть бути резистентними до антибіотиків.

Перспективні антимікробні препарати біологічного походження. Відомо, що мікроорганізми та рослини є продуцентами цінних біологічно активних речовин [24; 25]. Так, один мікроорганізм може синтезувати до 50 таких практично цінних вторинних метаболітів, яким притаманна антимікробна, хіміотерапевтична (цитотоксична, противірусна) та фармакологічна (інгібітори ферментів, імуномодулятори, імуносупресори) активність. Інформація про розмаїття таких практично важливих мікробних метаболітів узагальнена у нещодавно опублікованому огляді [26].

Серед цих продуктів мікробного походження найбільше цікавлять дослідників сполуки, для яких була встановлена антимікробна дія. На відміну від антибіотиків, яким притаманні побічні дії (лихоманка, нудота, запалення кишечнику, облисіння тощо), альтернативні їм біологічно активні речовини характеризуються високою біоактивністю та біоспецифічністю, низькою токсичністю, структурним різноманіттям [16; 24; 26].

Бактеріофаги. Бактеріофаги (фаги) — це віруси, що специфічно інфікують бактерії. Деякі вчені вважають, що саме бактеріофаги є антибактеріальними ліками XXI століття [10; 11]. Так, вже певний час досліджується можливість використання бактеріофагів у медицині та харчовій промисловості. Такий інтерес зумовлений участю бактеріофагів у геохімічних циклах, що засвідчує їх екологічну роль на планеті, а також тим, що бактеріофаги еволюціонували разом з бактеріями впродовж мільйонів років, набувши здатності до їх ефективного інфікування. Тож фаги стають потенційною зброєю у боротьбі з патогенними бактеріями [10; 11; 27—36].

Використання фагів у харчовій промисловості, сільському господарстві та медицині. У процесі виробництва харчових продуктів існує два основні шляхи їх контамінації. Один з них — це наявність патогенної мікробіоти у вихідній сировині, другий — працівники, задіяні в виробничому процесі, які можуть бути носіями шкідливих мікроорганізмів. Тому використання фагів на перших етапах виробництва може знизити можливість контамінації, а введення фагів уже в процесі виготовлення продукту запобігає реконтамінації [30].

Така стратегія була застосована для боротьби з бактеріями роду *Listeria* у виробництві сиру та представниками роду *Escherichia* під час виготовлення м'ясопродуктів, а у 2005 р. Агентство з охорони навколишнього середовища США схвалило використання фагів для ліквідації бактеріальних нальотів, що з'являються на томатах і перці [30]. Нині встановлена активність бактеріофагів щодо трьох основних людських патогенів, які зустрічаються у тварин (*E. coli* O157:H7, *Salmonella* та *Campylobacter*), що засвідчує можливість заміни антибіотикотерапії на фаготерапію [30; 34; 36].

Нещодавні дослідження вчених показали, що низькі дози бактеріофагів ефективно інгібували розвиток *Escherichia coli* у курей [30]. При цьому для передачі хвороби від однієї курки до іншої потрібно кілька днів або навіть тижнів, тому раннє лікування фагами може зупинити масштабне інфікування. Зазначимо, що це не єдине свідчення щодо здатності фагів уражати патогени у тварин [32].

Проте ефективність фаготерапії як антимікробних препаратів достатньо складно перевіряти на людях, оскільки методи введення фагів (внутрішньовенно та внутрішньочеревно) не є достовірно безпечними, доки не доведено повну апірогенність бактеріофагів. Тому поки що є небагато свідчень про застосування фаготерапії замість антибіотиків. Однак така статистика зумовлена й тим, що антибіотики свого часу почали застосовуватись без перевірки їх впливу на конкретний збудник і вважалось, що вони виліковують усі захворювання. Нині ж існує ряд методик щодо виявлення ефективності та безпечності ліків, проте не завжди є змога перевірити бактеріофаги [34].

Однак літературні дані свідчать, що в Польщі тисячі пацієнтів пройшли лікування фагами, зокрема на базі Інституту імунології та експериментальної терапії Хиршфельда у Вроцлаві від початку його заснування у 1954 р. [34]. У США фаги використовували головним чином для отримання вакцин (причому як для людей, так і для тварин). Так, наприклад, стафілококовий фаговий лізат (SPL) застосовується для захисту тварин. Дослідження безпечності лізату, проведені у 1959 р., підтвердили можливість його використання і для лікування людей [34]. Зазначимо, що найбільший інтерес до фагів і використання фаготерапії в США спостерігався у 20—30 роки. XX століття. Так, одні з перших досліджень підшкірного введення фагу проводили при Мічиганському департаменті охорони здоров'я, що дало змогу вилікувати 208 хворих на хронічний фурункульоз. Було також зареєстровано успішне лікування стафілококового менінгіту [34].

Висока ефективність фаготерапії продемонстрована в клінічних випробуваннях, проведених у 50—60 роках XX ст. [30]. 607 пацієнтів, які не реагували на традиційне лікування антибіотиками, добре перенесли фаготерапію, більш того

вона виявилась достатньо ефективною. Результати були вражаючими: 80% пацієнтів повністю одужали, 18% стали почувати себе набагато краще і лише у 2% не виявлено жодних змін. Окрім того, під час фаготерапії у пацієнтів не спостерігали ніяких побічних ефектів.

Propionibacterium acnes є одним із основних представників мікробіоти шкіри, а також мікроорганізмом, що бере участь у патогенезі акне [27]. У 2012 р. група дослідників з Лос-Анджелесу виявили фаг 11P, який ефективно інфікував клітини *P. acnes*. Окрім того, цей фаг виявив здатність вбивати також і інші бактерії, що спричиняють акне. Дослідники вважають, що саме фаги можуть допомогти у боротьбі із хворобами шкіри [27].

Окрім того, що фаги можуть застосовуватись для боротьби з планктонними (вільно існуючими) бактеріями, вони також можуть запобігати утворенню або руйнувати вже утворені біоплівки мікроорганізмів [34]. Бактеріальні біоплівки розвиваються в різноманітних місцях: від природних зон до технологічного та медичного обладнання, тому запобігання їх розвитку стає важливим завданням для вчених. Основним компонентом матриксу біоплівки є екзополісахариди, які захищають клітини від ураження. Проте було відкрито фаги, здатні руйнувати ці полімери [34]. Так, коліфаги K29 та T4 проникають у матрикс *E. coli*, спричиняючи їх лізис. *E. coli* є одним з мікроорганізмів, що утворюють стійкі біоплівки. Фаг FS1 пригнічує синтез біоплівки *Pseudomonas fluorescens* на 85% [35]. Нарешті, лізини фагів (зокрема, фагу F11) здатні інгібувати утворення біоплівки *S. aureus* та пригнічувати утворення конгломерату *E. coli* та *Staphylococcus aureus*. Загалом, вчені вважають, що в майбутньому можливим є використання фагових ферментів як самостійних препаратів, оскільки вони ефективно діють як на грам-негативні бактерії, так і на відомі грам-позитивні збудники захворювань [34; 36].

Переваги та недоліки застосування фагів в антимікробній терапії. Незважаючи на певні позитивні ефекти, притаманні фаготерапії, у світі нині ведеться активна дискусія щодо можливості їх подальшого дослідження та застосування. Так, багато вчених вважають, що фаготерапія має достатньо недоліків, щоб не бути панацеєю майбутнього.

Розглянемо доводи «за» і «проти» застосування фагів. Основні переваги бактеріофагів [35]:

- спричиняють літичну дію, тому вражена ними клітина ніколи не зможе відновитись, тоді як деякі антибіотики є бактеріостатичними, тобто пригнічують життєдіяльність клітин, що змушує уражені клітини чинити ще сильніший опір;
- вибіркове «дозування»;
- фаги складаються з нуклеїнових кислот і протеїнів, тобто є нетоксичними. Проте не можна не звернути увагу на праці, у яких йдеться про необхідність застосування високоочищених фагових лізатів, оскільки відомо, що фаги можуть вступати в реакції з імунною системою. Наприклад, очищення необхідне для запобігання анафілактичного шоку як реакцію на такі бактеріальні компоненти, як ендотоксини;
- мінімальний вплив на нормальну мікробіоту людини;

- «швидке виявлення». Так, фаги проти потенційно патогенних бактерій легко виявити, наприклад, у стічних водах та інших відходах з високою концентрацією бактерій.

Поряд з перевагами існують певні недоліки застосування фаготерапії, які можна умовно розділити на чотири групи: відбір фагів, обмеження фагів своїми господарями, «унікальність» фагів як лікарських засобів, незнання фагів [30]. Проблеми, пов'язані з використанням фаготерапії такі: поява стійких клонів, вибірковість дії бактеріофагів (неможливість використання у разі, якщо бактеріальний штам не ідентифіковано), небезпечність бактеріофагів. Водночас існують стратегії їх можливого подолання: використання спеціальних «коктейлів», що гальмують розвиток резистентності та постійний контроль появи стійких штамів; застосування бактеріофагів із широким спектром дії. Навіть у цьому разі фаги характеризуються вужчим спектром дії, ніж один антибіотик, а отже, спричиняють менш шкідливу дію на мікробіоту людини. Крім того, застосовуються методи секвенування генів для усунення можливості використання бактеріофагів, що кодують синтез токсинів, а також якісне очищення фагових лізатів [30; 35].

Ефірні олії. Ефірні олії (ЕО) — природні сполуки, які одними з найперших почали використовувати як антимікробні речовини. З огляду на це, вчені вважають їх привабливими для подальшого дослідження, розкриваючи їхні нові та корисні властивості [37]. Компонентний склад ЕО досить широкий. Так, у загальному до їх складу входить близько 500 сполук, основними з яких є: терпени (монотерпени та сесквітерпени), терпеноїди (ізопреноїди), аліфатичні й ароматичні сполуки (альдегіди та феноли), спирти, ефіри та кетони, які, в основному, відповідають за біологічну активність ароматичних і лікарських рослин, їх аромат [38]. Однак відсотковий вміст окремих компонентів ЕО нестабільний і може залежати від багатьох факторів, у тому числі виду чи сорту рослини, екологічних умов, у яких проходив ріст рослини, від методів виділення ЕО та від того, з якої частини рослини їх отримано, пори року [37; 39; 40].

Вчені зазначають, що хімічний склад і кількість компонентів у складі ЕО визначають їх механізм дії на клітини мікроорганізмів. Так, наприклад, кетон карвон та терпени фенольної природи тимол і карвакрол, що є основними компонентами ефірної олії чебрецю та орегано, інгібують транспорт електронів, змінюють транслокацію білків і синтез клітинних компонентів. Такі фізіологічні зміни призводять до лізису та загибелі клітини. ЕО багаті на альдегіди та феноли, такі як евгенол, циннамальдегід і карвакрол, гальмують активність АТФази бактеріальних клітин, генерацію аденозинтрифосфату і порушуть клітинну мембрану. Окрім внутрішньоклітинних змін, альдегіди та терпени (лимолен) в основному діють на мембрану бактерій, що супроводжується витоком цитоплазми [39—41].

Антимікробна активність ефірних олій. Однією з найважливіших властивостей усіх ЕО є їхній антимікробний ефект щодо широкого спектра мікроорганізмів. Так, олія часнику, основним компонентом якої є аліцин у концентрації 7 мкг/мл, інгібує ріст *Candida albicans* за рахунок порушення функції мембрани дріжджів, дещо вища концентрація (28 мкг/мл) зупиняє синтез ферментів, РНК, ДНК та білків у клітинах *Escherichia coli* [42].

Тимол, що міститься в олії тмину, спричиняє антимікробну дію на *Bacillus cereus* (450 мкг/мл), *Erwinia carotovora* (1600 мкг/мл) та *E. coli* (225—5000 мкг/мл) в результаті порушення синтезу ергостеролу, пошкодження клітинної поверхні та генів, що беруть участь у метаболізмі сірки відповідно [43]. Окрім тимолу, до складу ефірної олії тмину входить карвакрол, що проявляє в основному антифунгальний ефект щодо дріжджів роду *Candida*, порушуючи баланс катіонів Ca^{2+}. Наявні у складі такої олії монотерпени р-цинем та γ-терпенен активні щодо *E. coli* (2500—5000 мкг/мл) та *S. aureus* (1250—34000 мкг/мл) за рахунок зниження потенціалу їх мембран [42, 43]. Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) самої ж олії тмину щодо *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aureginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 25932 та клінічних ізолятів *C. albicans* перебуває в межах 0,25—0,5 мг/мл [44]. Такі ж компоненти (карвакрол, тимол, р-цимен, γ-терпенен) є основними складниками ефірної олії орегано, механізмом антимікробної дії подібний до олії тмину. МІК олії орегано щодо *Micrococcus luteus* ATCC 7468, *Proteus vulgaris* ATCC 13315, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Corynebacterium xerosis* IAL105 становила в середньому 0,7—2,8 мг/мл, та була у 3,5—90 разів нижчою, ніж антибіотиків хлорамфеніколу та неоміцину [45].

Широкий спектр антимікробної дії притаманний і олії чайного дерева. Остання містить чотири основні компоненти, такі як терпенен-4-ол, α- і γ-терпенен, 1,8-кінеол і терпенолен. Механізи їх антимікробної дії полягає у втраті іонів каліюі збільшенні проникненості цитоплазматичної мембрани. При цьому МІК ефірної олії чайного дерева щодо бактерій *E. coli* ATCC 8739 та *S. aureus* ATCC 6538 становила 1,08 мг/мл, а щодо *C. albicans* ATCC 10231 і *Aspergillus niger* ATCC 16404 — 2,17 і 4,34 мг/мл відповідно [46]. Значно вища антимікробна активність встановлена для олії чайного дерева, виділеної з листків і квітів: МІК щодо *S. aureus* RF 122, *S. epidermidis* MTCC 3615 та *Bacillus cereus* ATCC 11778 становила 12,5—25 мг/мл [47].

Ширший спектр дії характерний для ефірної олії кориці. Так, наявний у її складі циннамальдегід, виділений з кори дерева, у концентрації 379—1322 мкг/мл впливає на синтез АТФази у *E. coli*, інгібує гістидин карбоксилазу у *P. fluorescens* (3,15 мкг/мл), спричиняє витік та коагуляцію цитоплазми у *S. aureus* (2,1—750 мкг/мл) [43]. Мінімальна інгібуюча концентрація такої олії є значно нижчою порівняно з олією чайного дерева чи тмину. Так, МІК щодо *E. coli* O157:H7, *Yersinia enterocolitica* O9, *Proteus* spp. та *Klebsiella pneumonia* становив 12,5, 6,25, 1,5 та 3,15 мкл/мл, відповідно [37].

Встановлено ефект використання олії кориці у боротьбі з резистентними штамами *Acinetobacter baumannii*, що спричиняють пневмонію, менінгіт, хвороби сечовивідвідних шляхів. При цьому достатньо 0,5 мкл/мл розчину ефірної олії для інгібування *A. baumannii* ATCC 19606 [48]. У [49] встановлено антимікробний ефект ефірної олії кориці щодо *Acinetobacter* spp. A-06, при цьому мінімальна інгібуюча концентрація становила 625 мкг/мл.

Узагальнені дані щодо антимікробної активності ефірних олії наведено у табл.1. Ці дані засвідчують, що ефективна концентрація більшості ефірних олій є достатньо високою (до кількох мг/мл).

Таблиця 1. **Дія ефірних олій на деякі мікроорганізми**

Ефірна олія	Основний компонент	Ефективна концентрація	Тест-культура	Література
Часнику	Аліцин	7 мкг/мл	*Candida albicans*	[42]
		28 мкг/мл	*Escherichia coli*	[42]
Тмину	Тимол	450 мкг/мл	*Bacillus cereus*	[43]
		1600 мкг/мл	*Erwinia carotovora*	[43]
		225 мкг/мл	*Escherichia coli*	[43]
Орегано	Карвакрол, тимол, р-цимен	0,7—2,8 мг/мл	*Micrococcus luteus* ATCC 7468, *Proteus vulgaris* ATCC 13315, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Corynebacterium xerosis* IAL105	[45]
Чайного дерева	Терпенен-4-ол, α- і γ-терпенен, 1,8-кінеол та терпенолен	1,08 мг/мл	*Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538	[46]
		2,17 мг/мл	*Candida albicans* ATCC 10231	[46]
		4,34 мг/мл	*Aspergillus niger* ATCC 16404	[46]
Кориці	Ціннамальдегід	379—1322 мкг/мл	*Escherichia coli*	[43]
		3,15 мкг/мл	*Pseudomonas fluorescens*	[43]
		2,1—750 мкг/мл	*Staphylococcus aureus*	[43]
		0,5 мкл/мл	*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606	[48]
		625 мкг/мл	*Acinetobacter* spp A-06	[49]

Бактеріоцини. Багато грампозитивних бактерій, наприклад молочнокислі, а також деякі грамнегативні утворюють низькомолекулярні пептиди, яким притаманна антимікробна активність. Ці сполуки називають бактеріоцинами [14; 50—58]. Вони спричиняють інгібуючу дію щодо споріднених бактерій, що робить їх привабливими для використання у сільському господарстві та медицині. Бактеріоцини, як і бактеріофаги, є видоспецифічними, проте, на відміну від вірусів, визнані безпечними для застосування людиною, завдяки чому стали більш популярними об'єктами досліджень, порівняно з бактеріофагами. Встановлено, що механізм дії бактеріоцинів зумовлений утворенням пор у мембрані клітини або інгібуванням синтезу клітинної стінки бактерій. При цьому бактеріоцини адсорбуються на поверхні рецепторів бактерій, тому єдина можливість патогенів набути стійкості до бактеріоцинів — втратити здатність синтезувати рецептори [14; 50—58]. Класифікація бактеріоцинів враховує їхню хімічну структуру, термостабільність, молекулярну масу, відношення до дії ферментів, наявність модифікованих амінокислот і механізм дії [53; 59].

Бактеріоцини грампозитивних бактерій. Від бактеріоцинів грамнегативних бактерій бактеріоцини грампозитивних бактерій відрізняються двома фундаментальними властивостями. По-перше, такі бактеріоцини не обов'язково токсичні

для своїх штамів-продуцентів. По-друге, їх синтез регулюється бактеріями-продуцентами, тоді як бактеріоцини грамнегативних синтезуються за участю регулюючих систем господаря [59].

У табл. 2 наведено деякі бактеріоцини молочнокислих бактерій. Детальніше ентероцини, синтезовані представниками роду *Enterococcus*, охарактеризовані у [55]. Так, серед ентероцинів є представники: класу I (лантибіотики): Цитолізини Cyl_{α} і Cyl_{S}, Ентероцини W_{α} і W_{β}; класу II (бактеріоцини): підкласу IIa (педіоцин-подібні бактеріоцини, активні щодо представників роду *Listeria*): Ентероцини A, P, SE-K4 і MC4-1, Бактеріоцини GM-1, 31, RC714 і 43, Авіцин A, Нірацин JM79, Дурацин GL, Хірацин JM79; підкласу IIb (двопептидні бактеріоцини): Ентероцини C, 1071A, B, Xa; класу II (циклічні бактеріоцини): AS-48, Бактеріоцин 21, Ентероцин 4; класу II («нелідерні» бактеріоцини): Ентероцини L50A, L50B/62A, 62B, EJ97 і RJ-11, MR10A MR10B/(343)Ent7A Ent7B; класу II (інші бактеріоцини): Ентероцини B, 96, IT, бактеріоцин 51.

Таблиця 2. **Бактеріоцини молочнокислих бактерій** [53]

Клас	Типовий продуцент	Властивості	Представники
I	*Lactobacillus lactis* subsp. *lactis*	Містять унікальні амінокислоти лантіонін і метиллантіонін, молекулярна маса <5 кДа	Нізин, лактоцин, мерсацідин
IIa	*Leuconostoc gelidum*	Термостабільні немодифіковані катіонні гідрофобні пептиди; містять лідерний пептид з подвійним гліцином; педіоцин-подібні пептиди; <10 кДа	Педіоцин PA1, сакіцин A, лейкоцин A
IIb	*Enterococcus faecium*	Містять два пептиди, що проявляють синергічну дію; в основному катіонні пептиди	Лактоцин G, Плантаріцин A, ЕнтероцинX
IIc	*Lactobacillus acidophilus*	Впливають на проникність мембрани і формування клітинної стінки	Ацидоцин B, Ентероцин P, Рейтерін 6
III	*Lactobacillus helveticus*	Термолабільні високомолекулярні пептиди; >30 кДа	Лізостафін, Ентеролізин A, Хелветіцин J

Дані, наведені у табл. 3, засвідчують, що бактеріоцини молочнокислих бактерій спричиняють антимікробну дію не тільки на широке коло грампозитивних, а й грамнегативних бактерій. Abanoz і Kunduhoglu [57] встановили, що бактеріоцин, синтезований *E. faecalis* KT11, проявляв високу антимікробну активність також щодо стійких до ванкоміцину та/або метициліну бактерій. У [53] показано, що бактеріоцини молочнокислих бактерій виявилися активними щодо збудників інфекцій урогенітального тракту (*Streptococcus agalactiae, Gardnerella vaginalis, Candida albicans, E. coli, Staphylococcus aureus*, у тому числі й стійких до метициліну, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae*).

У [53; 54] зазначається, що в епоху резистентності до антибіотиків бактеріоцини молочнокислих бактерій можуть виявитися єдиними лікарськими засобами для деяких клінічних випадків. Проте необхідно враховувати ризик можливого горизонтального перенесення генів стійкості до антибіотиків через

молочнокислі бактерії, щоб забезпечити ефективність клінічного використання синетезованих ними бактеріоцинів.

Таблиця 3. **Антимікробна активність деяких бактеріоцинів молочнокислих бактерій** [56]

Бактеріоцин	Продуцент	Спектр антимікробної дії
Нізин	*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*	Грампозитивні бактерії, які не синтезують нізиназу
Педіоцин PA-1	*Pediococcus acidilactici*	Широкий спектр грампозитивних бактерій
Ентероцин AS48	*Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli, Salmonella enterica, Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Bacillus circulans, Corynebacterium glutamicum, Corynebacterium bovis, Mycobacterium phlei, Nocardia corallina, Micrococcus luteus, Micrococcus lysodeikticus, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Proteus inconstans, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Pseudomonas fluorescens, Pseudomonas aeruginosa*
Ентеролізин А	*Enterococcus faecalis*	*Lactobacillus sakei, Lactobacillus brevis, Lactobacillus curvatus, Lactococcus cremoris, Lactobacillus lactis, Pediococcus pentosaceus, Pediococcus acidilactici, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Listeria innocua, Listeria ivanovii, Bacillus subtilis, Bacillus cereus, Staphylococcus carnosus, Propionibacterium jensenii*

Одними з найвідоміших продуцентів бактеріоцинів є бактерії роду *Bacillus* [50; 51; 58; 60]. Так, бактеріоцин BLS P34 (продуцент *Bacillus* sp. P34) характеризувався високою антимікробною активністю щодо *Listeria monocytogenes* [60]. *B. licheniformis* синтезує антимікробний пептид P40, активність якого порівнювали з антимікробною дією бактеріоцину нізину [50]. Як тест-систему було обрано еукаріотичні клітини (нирки зеленої мавпи). Показано, що антимікробна дія P40 була у 5 разів вищою (при концентрації 0,62 мг/мл) за дію нізину. Бактеріоцин, синтезований *B. subtilis* GAS101, спричиняв антимікробну дію на *Staphylococcus epidermidis* та *E. coli*, а також за концентрації 2,88 мг/мл більш як 85% руйнував біоплівку *S. epidermidis* [58].

Бактеріоцини грамнегативних бактерій. Серед грамнегативних бактерій «лідером» із синтезу бактеріоцинів вважають штами *Pseudomonas aeruginosa*, серед яких понад 90% виділених ізолятів були здатні продукувати ці речовини. До 26% природних ізолятів *E. coli, Salmonella enterica, Hafnia alvei, Citrobacter freundii, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae*, і *Enterobacter cloacae* продукують бактеріоцини. Бактеріоцини грамнегативних бактерій поділяють в основному на коліцини і мікроцини [59; 61].

На прикладі коліцинів було досліджено механізм літичної дії цих пептидів, який включає такі етапи: прикріплення (адсорбція) коліцинів на зовнішній мембрані патогену, переміщення всередину клітини до внутрішньої мембрани та

формування каналу у мембрані. Клітини гинуть за рахунок вивільнення через утворенні канали іонів калію та розпаду АТФ [59].

Найбільш детально вивчено коліцини бактерії *E. coli*. Окрім того, коліцини синтезуються представниками родів *Pseudomonas* і *Shigella* [59; 61].

Мікроцини розглядаються окремо від коліцинів, оскільки мають меншу молекулярну масу (5—10 кДа), а також є достатньо токсичними пептидами, утворюваними *E. coli* [59]. Крім того, вони характеризуються широким спектром дії. Мікроцини не утворюються у відповідь на стресові фактори, як коліцини; а їхня дія значною мірою залежить від так званого механізму «близько-залежне інгібування»: для знищення патогену ці пептиди повинні перебувати достатньо близько від нього для адсорбції і подальшого впливу.

Антимікробні пептиди молока. Ці пептиди, які мають молекулярну масу нижче 10 кДа, можна одержати в результаті ферментативного протеолізу білків молока, органічним синтезом *in vitro*, а також *in vivo* з використанням технологій рекомбінантних ДНК [62]. Антимікробні пептиди поділяються на чотири групи залежно від джерела виділення: молоко (ізрацидін, лактоферин), сироватка (β-лактоглобулін), казеїн (к-казецидин). У табл. 4 наведено мінімальні інгібуючі концентрації пептидів молока, а у табл. 5 — генно-інженерні антимікробні пептиди.

Таблиця 4. **Антимікробна активність деяких пептидів, виділених з молока** [62]

Антимікробний пептид	Тест-культури	МІК
αs2-Казеїн f (151—181)	*Bacillus subtilis* ATCC6051	15,6 мкг/мл
	Escherichia coli NEB5α, *Escherichia coli* ATCC25922	62,5 мкг/мл
αs2-Казеїн f (182—207)	*Bacillus subtilis* ATCC6051	8,6 мкг/мл
	Escherichia coli NEB5α	68,8 мкг/мл
Лактоферин	*Escherichia coli*	125 мг/мл
	Salmonella typhimurium	250 мг/мл
	Salmonella enteritidis	125 мг/мл
	Citrobacter freundii	500 мг/мл
	Candida albicans	2,5 мг/мл

Таблиця 5. **Генно-інженерні антимікробні пептиди** [62]

Генно-інженерний пептид	Вихідний пептид	Продуцент	Інгібування росту тест-культур
Лактоферіцин B-W10 (LfcinB-W10)	Лактоферіцин Lf-(f17—41)	*Escherichia coli* BL21 (DE3)	*Staphylococcus aureus* ATCC25923
Lfcin B15-W4,10	Лактоферіцин Lf-(f17—31)	*Escherichia coli* BL21 (DE3)	*Staphylococcus aureus* ATCC25923
LFT33	Бичачий лактофе-ріцин і танатин (індуцибельний антибактеріальний пептид комах)	*Escherichia coli* BL21	Суттєве підвищення антимікробної активності порівняно з вихідним пептидом
Лактофоріцин	Залишки 113—135 протеолізованого пептону (компонент 3)	*Escherichia coli* C41 (DE3)	Даних немає

Лектини. Лектини (від лат. «legere», що означає «вибір») — клас вуглеводзв'язуючих білків, споріднених за структурою [63].

Лектини відіграють ключову роль у багатьох біологічних процесах, таких як інфекції, міжклітинні комунікації та ріст клітин. Нині відомо, що лектини можуть впізнавати та зв'язувати вуглеводи на поверхні клітин і взаємодіяти з полісахаридами клітинної стінки та/або проникати в мембрану клітин. Лектинам притаманна протипухлинна, противірусна, імуностимулювальна, антибактеріальна та антифунгальна дія [63—70].

Лектини синтезуються тваринами і рослинами [65—67] та грибами [68; 70]. У табл. 6 і 7 наведено дані про антимікробну дію лектинів рослин і тварин, які засвідчують, що ці білки проявляють антибактеріальну, антифунгальну та антивірусну активність.

Таблиця 6. **Антимікробна активність деяких лектинів рослин** [65]

Родина лектинів	Рослина, з якої виділений лектин	Спектр дії
1	2	3
Лектин рецептор кінази (LecRK)	*Arabidopsis thaliana*	Гриби: *Botrytis cinerea, Erysiphe cichoracearum, Erysiphe orontii, Blumeria graminis, Gigaspora rosea* Ооміцети: *Phytophthora infestans* Бактерії: *Pseudomonas syringae* Віруси: мозаїки ріпи та скручування листя капусти
	Nicotiana benthamiana	Ооміцети: *Phytophthora infestans*
	Oryza sativa	Гриби: *Magnaporthe grisea*
Амарантин	*Amaranthus viridis*	Гриби: *Botrytis cinerea, Fusarium oxysporum*
Калнексин/ Калретикулін	*Nicotiana benthamiana*	Ооміцети: *Phytophthora infestans*
	Arabidopsis thaliana	Бактерії: *Pseudomonas syringae*
Бересклет (Euonymus) — подібні лектини	*Oryza sativa*	Бактерії: *Xanthomonas oryzae* pv. *oryza* Гриби: *Magnaporthe grisea, Magnaporthe oryzae, Fusarium graminearum, Blumeria graminis* f. sp. Tritici, *Botrytis cinerea*
	Triticum aestivum	Ооміцети: *Phytophthora parasitica* var *nicotianae*
Джакалін — подібні лектини	*Arabidopsis thaliana*	Гриби: *Blumeria graminis* f. sp. Tritici, *Fusarium graminearum*, *Botrytis cinerea* Бактерії: *Pseudomonas syringe* pv *tabaci* Віруси: тютюнової мозаїки
	Oryza sativa	Гриби: *Magnaporthe grisea*

Таблиця 7. **Антибактеріальна активність лектинів тварин** [65]

Родина лектинів	Тварина, з якої виділений лектин	Спектр дії
Калнексин/ Калретикулін	*Marsupenaeus japonicus*	*Vibrio anguillarum*
	Branchiostoma japonicum	*Escherichia coli, Staphylococcus aureus*
	Ictalurus punctatus	*Edwardsiella ictaluri*
L-тип	*Eriocheir sinensis*	*Staphylococcus aureus, Vibrio parahaemolyticus, Aeromonas hydrophila*

Palharini із співавт. [66] встановили, що еутірукалін — лектин, виділений з *Euphorbia tirucalli* (багаторічна деревовидна рослина), проявляв цитотоксичність щодо пухлинних клітин, антимікробну та антипаразитарну активність. Цей рослинний лектин характеризувався антипроліферативною активністю для пухлинних клітин HeLa, PC3, MDA-MB-231 и MCF-7, проте не був цитотоксичним для непухлинних, таких як макрофаги і фібробласти. Еутірукалін інгібував асцитну карциному Ерліха *in* vivo, а також на 62,5% пригнічував ріст кишкової палички.

У [67; 69] показано можливість використання імуномодулюючих лектинів для стимуляції імунної відповіді проти мікробної інфекції. Лектини застосовували *in vivo* для профілактики і лікування, в результаті чого підвищувалося виживання мишей при мікробному зараженні [67], а також для пригнічення супутніх мікробних інфекцій у ВІЛ-інфікованих [69].

Зазначимо, що відомості про антимікробні властивості грибних лектинів досить обмежені. В огляді [68] підсумовано дані про протипухлинну, антипроліферативну та імуномодулюючу активність лектинів грибів, проте немає даних про їх антимікробну активність. Проте у [70] встановлено, що лектини (муцини) *Aspergillus gorakhpurensis* характеризувалися сильнішим впливом на грампозитивні бактерії, ніж на грамнегативні. Так, зони затримки росту (мм) становили: *B. cereus* — 20, *S. aureus* — 18, *E. coli* — 10 та *S. cerevisiae* — 9. При цьому майже не спостерігали антимікробної дії муцинів щодо дріжджів (окрім *S. Cerevisiae*). Це можна пояснити тим, що основним компонентом клітинної стінки грибів і дріжджів є хітин, який є полімером-β-(1,4)-N-ацетил-D-глюкозаміну, до якого лектини *A. gorakhpurensis* не є специфічними.

Нині достовірно відомо, що лектини, зокрема у раковій терапії, виявляються менш токсичними, ніж певні антибіотики. Перешкодою ж до промислового виробництва лектинів є висока вартість їх біосинтезу і низька концентрація. Тому вчені створюють рекомбінантні штами з підвищеним синтезом лектинів. Так, якщо до кінця XX ст. середня кількість синтезованих лектинів становила 0,1—5 мг/л, то нині — до 20 мг/л [70].

Мікробні поверхнево-активні речовини. Порівняно з відомими антимікробними сполуками мікробні ПАР мають ряд переваг [71]: біодеградабельність і нетоксичність, завдяки чому запобігають забрудненню навколишнього середовища і прояву алергічних реакцій, а також можливість використання в широкому діапазоні pH, температури та інших зовнішніх факторів, що зумовлено стабільністю фізико-хімічних властивостей; при цьому механізм дії, що полягає в порушенні цілісності цитоплазматичної мембрани, знижує можливість виникнення резистентних форм мікроорганізмів.

У 2019 р. ми опублікували огляд [72], в якому узагальнили літературні дані останніх років про антибактеріальну та антифунгальну активність мікробних поверхнево-активних речовин (ліпопептидів, синтезованих представниками родів *Bacillus, Paenibacillus, Pseudomonas, Brevibacillus*, рамноліпідів бактерій родів *Pseudomonas, Burkholderia, Lysinibacillus*, софороліпідів дріжджів родів *Candida* (*Starmerella*) та *Rhodotorula*), а також дані власних експериментальних досліджень антимікробної активності ПАР, синтезованих *Acinetobacter calcoaceticus* IMB B-7241, *Rhodococcus erythropolis* IMB Ac-5017 і *Nocardia vaccinii* IMB B-7405. Проведений аналіз показав, що ліпопептиди є ефективнішими антимікробними агентами порівняно з гліколіпідами. Мінімальні інгібуючі концентрації ліпопептидів, рамноліпідів і софороліпідів становлять у середньому (мкг/мл): 1—32, 50—500 і 10—200 відповідно.

Антимікробна активність поверхнево-активних речовин Acinetobacter calcoaceticus IMB B-7241, Rhodococcus erythropolis IMB Ac-5017 і Nocardia vaccinii IMB B-7405. Раніше [73] встановлено, що за хімічною природою ПАР *R. erythropolis* IMB Ac-5017 є комплексом гліко- (трегалозомоно- і диміколати), нейтральних (цетиловий спирт, пальмітинова кислота, метиловий ефір *н*-пентадеканової кислоти, міколових кислот) і фосфоліпідів (фосфатидилгліцерин, фосфатидилетаноламін). У складі ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241 виявлено гліко- і аміноліпіди, *N. vaccinii* IMB B-7405 синтезує комплекс нейтральних, гліко- і аміноліпідів [73].

У табл. 8 наведено мінімальні інгібуючі концентрації щодо бактерій і дріжджів поверхнево-активних речовин, синтезованих штамами IMB Ac-5017, IMB B-7241 і IMB B-7405 на різних вуглецевих субстратах. Ці дані засвідчують, що антимікробна активність ПАР *A. calcoaceticus* IMB B-7241, *N. vaccinii* IMB B-7405 і *R. erythropolis* Ac-5017 залежить від умов культивування продуцента. Зазначимо, що за показниками МІК досліджувані поверхнево-активні речовини не поступаються описаним у літературі.

Таблиця 8. **Дія поверхнево-активних речовин *A. calcoaceticus* IMB B-7241, *N. vaccinii* IMB B-7405 і *R. erythropolis* Ac-5017 на деякі бактерії і дріжджі**

Штам	Джерело вуглецю у середовищі культивування	Мінімальна інгібуюча концентрація (мкг/мл) щодо					
		Bacillus subtilis БТ-2	*Entero-bacter cloaceae* С-8	*Staphylo-coccus aureus* БМС-1	*Proteus vulgaris* ПА-12	*Esche-richia coli* ІЕМ-1	*Candida albicans* Д-6
1	2	3	4	5	6	7	8
A. calcoaceticus IMB B-7241	Етанол	14	56	14	14	28	Н. в.
	Гліцерин	4	2	4	Н. в.	2	2
	Відходи виробництва біодизелю	16	4	8	Н. в.	4	16
	Рафінована соняшникова олія	50	25	14	1,8	0,9	25
	Відпрацьована соняшникова олія	20	20	2,5	2,5	1,3	40
N. vaccinii IMB B-7405	Гліцерин	45	180	90	90	45	45
	Відходи виробництва біодизелю	15	120	15	60	30	30
	Рафінована соняшникова олія	20	160	80	80	10	40
	Відпрацьована соняшникова олія	18	140	70	70	9	35
R. erythropolis IMB Ac-5017	Етанол	60	240	Н. в.	Н. в.	15	>480
	Гліцерин	15,6	Н. в.	62,5	62,5	250	Н. в.
	Відходи виробництва біодизелю	62,5	Н. в.	125	31	125	Н. в.

Примітка: Н. в. — не визначали.

Висновки

Нині відомо кілька тисяч антибіотиків, і щорічно кількість нових препаратів збільшується на 4%. Проте кількість резистентних до них мікроорганізмів зростає швидше, ніж з'являються нові унікальні антибіотики. Проблема антибіотикорезистентності стимулювала пошук антимікробних сполук природного походження. Бактеріофаги, лектини, ефірні олії, бактеріоцини, мікробні поверхневоактивні речовини розглядаються дослідниками як альтернативні антибіотикам біоциди, перспективні для використання у медицині, ветеринарії, харчовій промисловості.

Література

1. Wang H. H., Schaffner D. W. Antibiotic resistance: how much do we know and where do we go from here? *Appl. Environ. Microbiol*. 2011, 77(20):7093—7095.

2. Martinez J. L, Fajardo A., Garmendia L., Hernandez A., Linares J. F., Martínez-Solano L. et al. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev*. 2009, 33(1):44—65.

3. Roberts M. C., Schwarz S., Aarts H. J. Erratum: Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Front. Microbiol*. 2012, 3:384. doi: 10.3389/fmicb.2012.00384.

4. Wei J., Wenjie Y., Ping L., Na W., Haixia R., Xuequn Z. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* through β-arrestin recruitment-induced β-lactamase signaling pathway. *Exp. Ther. Med*. 2018, 15(3):2247—2254. doi: 10.3892/etm.2018.5728.

5. Founou R. C., Founou L. L., Essack S. Y. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017, 12(12):e0189621. doi: 10.1371/journal.pone.0189621.

6. Fair R. J., Tor Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century *Perspect Medicin Chem*. 2014, 6:25—64. doi: 10.4137/PMC.S14459.

7. Carmona-Ribeiro A. M., Carrasco L. D. Novel Formulations for Antimicrobial Peptides. *Int. J. Mol. Sci*. 2014, 15(10):18040—18083. doi: 10.3390/ijms151018040.

8. Ballantine R. D., McCallion C. E., Nassour E., Tokajian S., Cochrane S. A. Tridecaptin-inspired antimicrobial peptides with activity against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Medchemcomm*. 2019, 10(3):484—487. doi: 10.1039/c9md00031c.

9. Sakkas H., Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2017, 27(3):429—438. doi: 10.4014/jmb.1608.08024.

10. Gordillo Altamirano F. L., Barr J. J. Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clin Microbiol Rev*. 2019, 32(2). pii:e00066-18. doi: 10.1128/CMR.00066-18.

11. Nasser A., Azizian R., Tabasi M., Khezerloo J. K., Heravi F. S., Kalani M. T. et al. Specification of Bacteriophage Isolated Against Clinical Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Osong Public Health Res Perspect*. 2019, 10(1):20—24. doi:10.24171/j.phrp.2019.10.1.05.

12. Coelho L. C., Silva P. M., Lima V. L., Pontual E. V., Paiva P. M., Napoleão T. H. et al. Lectins, Interconnecting Proteins with Biotechnological/Pharmacological and Therapeutic Applications. *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2017, 2017:1594074. doi: 10.1155/2017/1594074.

13. Pirog T. P., Lutsay D. A., Kliuchka L. V., Beregova K. A. Antimicrobial activity of surfactants of microbial origin. *Biotechnologia Acta*. 2019, 12(1):39—58. https://doi.org/10.15407/biotech.

14. Hols P., Ledesma-García L., Gabant P., Mignolet J. Mobilization of Microbiota Commensals and Their Bacteriocins for Therapeutics. *Trends Microbiol*. 2019. pii: S0966-842X(19)30071-X. doi:10.1016/j.tim.2019.03.007.

15. Cattoir V., Felden B. Future antibacterial strategies: from basic concepts to clinical challenges. *J. Infect. Dis*. 2019. pii: jiz134. doi: 10.1093/infdis/jiz134.

16. Betts J. W., Hornsey M., La Ragione R. M. Novel Antibacterials: Alternatives to Traditional Antibiotics. *Adv. Microb. Physiol*. 2018, 73:123—169. doi: 10.1016/bs.ampbs.2018.06.001.

17. Yap M. N. The double life of antibiotics. *Mo Med*. 2013, 110(4):320—324.

18. Thakur S., Gray G. C. The Mandate for a Global One Health "Approach to Antimicrobial Resistance Surveillance". *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2019, 100(2):227—228. doi: 10.4269/ajtmh.18-0973.

19. Hendriksen R. S., Munk P., Njage P., van Bunnik B., McNally L., Lukjancenko O. et al. Global monitoring of antimicrobial resistance based on metagenomics analyses of urban sewage. *Nat. Commun*. 2019, 10(1):1124. doi: 10.1038/s41467-019-08853-3.

20. Aslam B., Wang W., Arshad M. I., Khurshid M., Muzammil S., Rasool M. H. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect. Drug Resist.* 2018, 11:1645—1658. doi: 10.2147/IDR.S173867.

21. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog. Glob. Health*. 2015, 109(7):309—318. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000030.

22. Kolozsvári L. R., Kónya J., Paget J., Schellevis F. G., Sándor J., Szőllősi G. J. et al. Patient-related factors, antibiotic prescribing and antimicrobial resistance of the commensal *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae* in a healthy population — Hungarian results of the APRES study. *BMC Infect. Dis*. 2019, 19(1):253. doi: 10.1186/s12879-019-3889-3.

23. Su J. Q., Cui L., Chen Q. L., An X. L., Zhu Y. G. Application of genomic technologies to measure and monitor antibiotic resistance in animals. *Ann. NY. Acad. Sci.* 2017, 1388(1):121—135. doi: 10.1111/nyas.13296.

24. Demain A. L. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol*. 2014, 41(2):185—201. doi:10.1007/s10295-013-1325-z.

25. Ziemert N., Alanjary M., Weber T. The evolution of genome mining in microbes — a review. *Nat. Prod. Rep*. 2016, 33(8):988—1005. doi: 10.1039/c6np00025h.

26. Кондрашевська К. Р., Ключка І. В., Пирог Т. П.,Пенчук Ю. М. Розмаїття мікробних вторинних метаболітів. *Наукові праці НУХТ*. 2018, 24(5):44—60. http://dspace.nuft.edu.ua/jspui/handle/123456789/28429.

27. Golkar Z., Bagasra O., Pace D. G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2014, 8(2):129—136. doi: 10.3855/jidc.3573.

28. Viertel T. M., Ritter K., Horz H. P. Viruses versus bacteria-novel approaches to phage therapy as a tool against multidrug-resistant pathogens. *Antimicrob. Chemother*. 2014, 69(9):2326—2336. doi: 10.1093/jac/dku173.

29. Criscuolo E., Spadini S., Lamanna J., Ferro M., Burioni R. Bacteriophages and Their Immunological Applications against Infectious Threats. *J. Immunol. Res*. 2017, 2017:3780697. doi: 10.1155/2017/3780697.

30. Maura D., Debarbieux L. Bacteriophages as twenty-first century antibacterial tools for food and medicine. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2011, 90(3):851—859. doi: 10.1007/s00253-011-3227-1.

31. Torres-Barceló C. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. *Emerg. Microbes Infect*. 2018, 7(1):168. doi: 10.1038/s41426-018-0169-z.

32. Svircev A., Roach D., Castle A. Framing the Future with Bacteriophages in Agriculture. *Viruses*. 2018, 10(5). pii: E218. doi: 10.3390/v10050218.

33. Torres-Barceló C., Hochberg M. E. Evolutionary Rationale for Phages as Complements of Antibiotics. *Trends Microbiol*. 2016, 24(4):249—256. doi: 10.1016/j.tim.2015.12.011.

34. Lu T. K., Koeris M. S. The next generation of bacteriophage therapy. *Curr. Opin. Microbiol*. 2011, 14(5):524—531. doi: 10.1016/j.mib.2011.07.028.

35. Loc-Carrillo C., Abedon S. T. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*. 2011, 1(2):111—114. doi: 10.4161/bact.1.2.14590.

36. Seo B. J., Song E. T., Lee K., Kim J. W., Jeong C. G., Moon S. H. et al. Evaluation of the broad-spectrum lytic capability of bacteriophage cocktails against various *Salmonella* serovars and their effects on weaned pigs infected with *Salmonella typhimurium*. *J. Vet. Med. Sci*. 2018, 80(6):851—860. doi: 10.1292/ivms.17-0501.

37. Nabavi S. F., Di Lorenzo A., Izadi M., Sobarzo-Sánchez E., Daglia M., Nabavi S. M. Antibacterial Effects of Cinnamon: From Farm to Food, Cosmetic and Pharmaceutical Industries. *Nutrients*. 2015, 7(9):7729—7748. doi: 10.3390/nu7095359.

38. Dreger M., Wielgus K. Application of essential oils as natural cosmetic preservatives. *Herba Polonica*. 2013, 59(4). doi: https://doi.org/10.2478/hepo-2013-0030.

39. Krol S. K., Skalicka-Woźniak K., Kandefer-Szerszeń M., Stepulak A. The biological and pharmacological activity of essential oils in the treatment and prevention of infectious diseases. *Postepy Hig. Med. Dosw*. (Online). 2013, 67:1000—1007. doi:10.5604/17322693.1067687.

40. Semeniuc C. A., Pop C. R., Rotar A. M. Antibacterial activity and interactions of plant essential oil combinations against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Food. Drug Anal*. 2017, 25(2):403—408. doi: 10.1016/j.jfda.2016.06.00.

41. Sakkas H., Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils. *J. Microbiol. Biotechnol*. 2017, 27(3):429—438. doi: 10.4014/jmb.1608.08024.

42. Chouhan S., Sharma K., Guleria S. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils-Present Status and Future Perspectives. *Medicines (Basel)*. 2017, 4(3): pii: E58. doi: 10.3390/medicines4030058.

43. Hyldgaard M., Mygind T., Meyer R. L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *Front. Microbiol*. 2012, 3:12. doi: 10.3389/fmicb.2012.00012.

44. Jaradat N., Adwan L., K'aibni S., Shraim N., Zaid A. N. Chemical composition, anthelmintic, antibacterial and antioxidant effects of *Thymus bovei* essential oil. *BMC Complement. Altern. Med*. 2016, 16(1):418, doi: 10.1186/s12906-016-1408-2.

45. Suzuki É.Y., Soldati P.P., Chaves M.G.A.M., Raposo N.R.B. Essential oil from *Origanum vulgare* Linnaeus: an alternative against microorganisms responsible for bad perspiration odour. *J. Young Pharm*. 2015, 7(1):12—20.

46. Li W. R., Li H. L., Shi Q. S., Sun T. L., Xie X. B., Song B. et al. The dynamics and mechanism of the antimicrobial activity of tea tree oil against bacteria and fungi. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2016, 100(20):8865—8875. doi: 10.1007/s00253-016-7692-4.

47. Al-Abd N. M., Mohamed Nor Z., Mansor M., Azhar F., Hasan M. S., Kassim M. Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of *Melaleuca cajuputi* extract. *BMC Complement. Altern. Med*. 2015, 15:385. doi: 10.1186/s12906-015-0914-y.

48. Sienkiewicz M., Głowacka A., Kowalczyk E., Wiktorowska-Owczarek A., Jóźwiak-Bębenista M., Łysakowska M. The biological activities of cinnamon, geranium and lavender essential oils. *Molecules*. 2014, 19(12):20929—20940. doi: 10.3390/molecules191220929.

49. Guerra F. Q., Mendes J. M., Sousa J. P., Morais-Braga M. F., Santos B. H., Melo Coutinho H. D. et al. Increasing antibiotic activity against a multidrugresistant *Acinetobacter* spp. by essential oils of *Citrus limon* and *Cinnamomum zeylanicum*. *Nat. Prod. Res*. 2012, 26(23):2235—2238. doi: 10.1080/14786419.2011.647019.

50. Vaucher R. A., Mario L. T., Brandelli A. Investigation of the Cytotoxicity of Antimicrobial Peptide P40 on Eukaryotic Cells. *Curr. Microbiol*. 2010, 60(1):1—5. doi: 10.1007/s00284-009-9490-z.

51. Baindara P. I., Mandal S. M., Chawla N., Singh P. K., Pinnaka A. K., Korpole S. Characterization of two antimicrobial peptides produced by a halotolerant *Bacillus subtilis* strain SK.DU.4 isolated from a rhizosphere soil sample. *AMB Express*. 2013, 3(1):2. doi: 10.1186/2191-0855-3-2.

52. Ołdak A., Zielińska D. Bacteriocins from lactic acid bacteria as an alternative to antibiotics. *Postepy Hig. Med. Dosw.* (Online). 2017, 71(0):328—338.

53. Mokoena M. P. Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins: Classification, Biosynthesis and Applications against Uropathogens: A Mini-Review. *Molecules*. 2017, 22(8). pii: E1255. doi: 10.3390/molecules22081255.

54. Lopetuso L. R., Giorgio M. E., Saviano A., Scaldaferri F., Gasbarrini A., Cammarota G. Bacteriocins and Bacteriophages: Therapeutic Weapons for Gastrointestinal Diseases? *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20(1). pii: E183. doi: 10.3390/ijms20010183.

55. Ness I. F., Diep D. B., Ike Y. Enterococcal Bacteriocins and Antimicrobial Proteins that Contribute to Niche Control. In: Gilmore M.S., Clewell D.B., Ike Y., Shankar N., editors. Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection [Internet]. Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190428/.

56. Vieco-Saiz N., Belguesmia Y., Raspoet R., Auclair E., Gancel F., Kempf I. et al. Benefits and Inputs From Lactic Acid Bacteria and Their Bacteriocins as Alternatives to Antibiotic Growth Promoters During Food-Animal Production. *Front. Microbiol*. 2019, 10:57. doi: 10.3389/fmicb.2019.00057.

57. Abanoz H. S., Kunduhoglu B. Antimicrobial Activity of a Bacteriocin Produced by *Enterococcus faecalis* KT11 against Some Pathogens and Antibiotic-Resistant Bacteria. *Korean J. Food Sci. Anim. Resour*. 2018, 38(5):1064—1079. doi:10.5851/kosfa.2018.e40.

58. Sharma G., Dang S., Gupta S., Gabrani R. Antibacterial Activity, Cytotoxicity, and the Mechanism of Action of Bacteriocin from *Bacillus subtilis* GAS101. *Med. Princ. Pract*. 2018, 27(2):186—192. doi: 10.1159/000487306.

59. Похиленко В. Д., Перелыгин В. В. Бактериоцины: их биологическая роль и тенденции применения. Электронный научный журнал «*Исследовано в России*». 2011. URL: http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2011/016.pdf. С. 164—198.

60. Motta A. S., Flores F. S., Souto A. A., Brandelli A. Antibacterial activity of a bacteriocin-like substance produced by *Bacillus* sp. P34 that targets the bacterial cell envelope. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2008, 93(3):275—284.

61. Zhongqing D., Xiaojun Q., Hongyu C., Yanhua C., Chao Z., Yunfeng W. et al. Class IIa Bacteriocins: Diversity and New Developments. *Int. J. Mol. Sci*. 2012, 13(12):16668—16707. doi: 10.3390/ijms131216668.

62. Khan M. U., Pirzadeh M., Förster C. Y., Shityakov S., Shariati M. A. Role of Milk-Derived Antibacterial Peptides in Modern Food Biotechnology: Their Synthesis, Applications and Future Perspectives. *Biomolecules*. 2018, 8(4). pii: E110. doi:10.3390/biom8040110.

63. Lam S. K., Ng T. B. Lectins: production and practical applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2011, 89(1):45—55.

64. Breitenbach Barroso Coelho L. C., Marcelino Dos Santos Silva P., Felix de Oliveira W., de Moura M. C., Viana Pontual E., Soares Gomes F. et al. Lectins as antimicrobial agents. *Appl. Microbiol*. 2018, 125(5):1238—1252. doi: 10.1111/jam.14055.

65. Dias Rde O., Machado Ldos S., Migliolo L., Franco O. L. Insights into animal and plant lectins with antimicrobial activities. *Molecules*. 2015, 20(1):519—541. doi: 10.3390/molecules20010519.

66. Palharini J. G., Richter A. C., Silva M. F., Ferreira F. B., Pirovani C. P., Naves K. S. C. et al. Eutirucallin: A Lectin with Antitumor and Antimicrobial Properties. *Front. Cell Infect. Microbiol*. 2017, 7:136. doi: 10.3389/fcimb.2017.00136.

67. Jandú J. J. B, Moraes Neto R. N., Zagmignan A., de Sousa E. M., Brelaz-de-Castro M. C. A., Dos Santos Correia M. T. et al. Targeting the Immune System with Plant Lectins to Combat Microbial Infections. *Front. Pharmacol*. 2017; 8:671. doi: 10.3389/fphar.2017.00671.

68. Hassan M. A., Rouf R., Tiralongo E., May T. W., Tiralongo J. Mushroom lectins: specificity, structure and bioactivity relevant to human disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2015, 16(4):7802—7838. doi: 10.3390/ijms16047802.

69. Mazalovska M., Kouokam J. C. Lectins as Promising Therapeutics for the Prevention and Treatment of HIV and Other Potential Coinfections. *Biomed. Res Int*. 2018, 2018:3750646. doi: 10.1155/2018/3750646.

70. Singh R. S., Kaur H. P., Singh J. Purification and characterization of a mucin specific mycelial lectin from *Aspergillus gorakhpurensis*: application for mitogenic and antimicrobial activity. PLoS One. 2014, 9(10):e109265. doi: 10.1371/journal.pone.0109265.

71. Santos D. K., Rufino R. D., Luna J. M., Santos V. A., Sarubbo L. A. Biosurfactants: multifunctional biomolecules of the 21st century. *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17(3):401. doi: 10.3390/ijms17030401.

72. Pirog T. P., Lutsay D. A., Kliuchka L. V., Beregova K. A. Antimicrobial activity of surfactants of microbial origin. *Biotechnologia Acta*. 2019, 12(1):39—58. https://doi.org/10.15407/biotech.

73. Pirog T. P., Konon A. D., Sofilkanich A. P., Iutinskaia G. A. Effect of surface-active substances of *Acinetobacter calcoaceticus* IMV B-7241, *Rhodococcus erythropolis* IMV Ac-5017, and *Nocardia vaccinii* K-8 on phytopathogenic bacteria. *Appl. Biochem. Microbiol*. 2013, 49(4), 360—367. https://doi.org/10.1134/S000368381304011X.