

## ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО-СРАВНЕНИЮ С ХИМИЧЕСКИМИ АНТИБИОТИКАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ У ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ. (ОБЗОР)

С. А. Тагиева, Ф. Х. Гахраманова

*Институт микробиологии национальной академии наук Азербайджана*

Поступила в редакцию 11.06.2020 г.

**Аннотация.** В условиях ухудшение эпидемической и экологической обстановки наблюдается глобальная активация микроорганизмов - как вирусов, так и бактерий. Как известно, химические антибиотики обладают целым рядом недостатков, в том числе вызывают резистентность микробов, загрязнение окружающей среды, побочное действие на макроорганизм и так далее. В данной обзорной статье авторы анализируют возможность замены химических антибиотиков бактериоцинными препаратами. На примере препаратов бацитрацина, грамицидина, колистина и полимиксина авторы демонстрируют эффективность бактериоцинных антибиотиков. Как известно, грамицидин – производное бактерии *Bacillus Brevis* обладает бактерицидным действием Грам-положительных бактерий – стафилококков, стрептококков, гонококков и менингококков и используется как местное средство при воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек. Бацитрацин, продуцентом которого является *Bacillus Subtilis* и *Streptomyces fradiae*, служит для лечения инфекций наружных покровов. Клостридии, коринебактерии, стафилококки, гемолитический стрептококк, бледная трепонема проявляют чувствительность к этому натуральному антибиотику. Антибиотик, продуцируемый бактериями *Bacillus Subtilis* и *Bacillus polymyxa* колистин активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Несмотря на воздействие латероспоринов на бактерии *St. Aureus*, *Mycobacterium phlei* и *Corynebacterium xerosis*, а так же подавление роста дифтерийной палочки, трёх видов микобактерий, в том числе, возбудителя туберкулёза, золотистого стафилококка, пиогенного стрептококка, синегнойной палочки и сальмонеллы, антибиотики на основе латероспоринов не синтезированы. А такое эффективное средство против кишечных инфекций как коагулин используется исключительно в ветеринарии в составе пробиотиков. Приводя общий список бактериоцинов бактерий рода *Bacillus*, они указывают на широкие возможности для разработки новых антибактериальных средств, не вызывающих резистентность у микроорганизмов и не оказывающих негативное влияние на окружающую среду. На примере латероспоринов и коагулина показано, что многие бактериоцины с выраженными антибактериальными показателями могут быть использованы в качестве основы для нового поколения антибактериальных и антифунгальных средств.

**Ключевые слова:** бактерии, бактериоцин, бацитрацин, полимиксин, колистин, грамицидин, латероспорин, коагулин, пробиотик, *Bacillus*

Массивное применение различного рода анти-микробных веществ в виде лекарственных препаратов, пестицидов, дезинфектантов приводит к противодействию со стороны микроорганизмов, вынужденных защищаться, мутировать, адаптироваться к новым условиям среды обитания. Одновременно, неблагоприятная экологическая обстановка приводит к изменению патогенности микробов. Постепенно непатогенные микробы превращаются в

условно-патогенные микроорганизмы, а условно-патогенные, комменсальные микробы, в свою очередь, становятся патогенными. В связи с ухудшением экологии и изменениями в биогеоценозах простейшие, бактерии и вирусы, передающиеся трансмиссивным путём, потеряв своих традиционных хозяев-животных (например, приматов) ищут себе новые виды организмов для паразитирования и, как правило, находят их в виде человека. С другой стороны, с усилением урбанизации, комфортности жизни населения в развитых странах человеческий организм теряет

способность к самозащите в качестве иммунитета, либо проявляет извращённый иммунитет в виде аллергических реакций и аутоиммунных состояний. Одной из главных причин сложившейся ситуации является широкое, подчас неоправданное использование антибактериальных средств. Они оказывают своё действие не только в конкретном живом организме, но и выделяются с экскрементами людей и животных и отходами производства в окружающую среду, оказывая губительное воздействие на флору и фауну, а так же нормальную микрофлору воды, почвы и воздуха. Часто упускается из виду тот факт, что хотя при острых воспалительных процессах антибиотики жизненно необходимы, их назначение при хронических и затяжных формах заболеваний часто не только не приводит к излечению, но и усугубляет состояние больного. В связи с адаптацией бактерий к антибиотикам и появлением резистентных форм микроорганизмов, усилением их патогенности и ухудшения экологической ситуации на фоне неконтролируемого применения антибиотиков становится очевидным, что необходимо разработать и внедрить в повседневную практику терапии и ветеринарии новые антимикробные средства - менее токсичные и более безопасные для человека и окружающей среды. Одним из видов таких препаратов являются бактериоцины [1] - вещества, выделяемые бактериями для подавления их естественных врагов - бактерий и грибов. Бактериоцины [2] представляют собой белковые или пептидные токсины, продуцируемые бактериями для подавления роста аналогичного или близкородственного бактериального штамма [3]. Таким образом, эти компоненты дают преимущество одного вида бактерий над другими близкородственными видами. Эти вещества отличаются высокой эффективностью в низких пико- и наномолярных концентрациях и специфичностью к определённым видам бактерий. Бактериоцины Грам-положительных бактерий представляют собой пептиды, состоящие из примерно 60 аминокислотных остатков. В настоящее время большинство известных бактериоцинов не применяются в медицинской практике. Лишь единичные медицинские препараты имеют бактериоцинное происхождение. К сожалению, предпочтение отдаётся синтетическим антибиотикам. Целью настоящей статьи является анализ существующих на сегодняшний день бактериоцинных веществ и возможности замены ими классических антибиотиков.

Как известно, бактерии синтезируют и выделяют бактериоцины в случае ухудшения среды обитания и, особенно, уменьшения количества пи-

тательных веществ и оказывают бактериостатическое действие на конкурентные микроорганизмы.

В настоящее время бактериоцины в форме комменсальных бактерий и их метаболитов находят применение в терапии, ветеринарии, агрономии, пищевой промышленности. Тем не менее, вопрос о замене большинства антибиотиков бактериоцинами не рассматривается.

## ЗНАЧЕНИЕ БАКТЕРИЙ РОДА *BACILLUS* В СИНТЕЗЕ БАКТЕРИОЦИНОВ.

Известно, что наиболее активными продуцентами бактериоцинов являются бактерии рода *Bacillus*. К примеру, бактерия *Bacillus subtilis* производит более 200 антибиотиков. Антибиотики, синтезируемые *Bacillus subtilis*, по механизму действия делятся на несколько классов. В том числе:

1. основные пептиды (например, эдеин), подавляющие образование 30 S-рибосомальных комплексов и ингибирующие синтез ДНК;
2. циклические олигопептиды (например, бацитрацин), подавляющие синтез клеточных стенок патогенных бактерий;
3. линейные или циклические олигопептиды, нарушающие функции мембран — грамицидин, тироцидин и ингибирующие синтез РНК — например, тиротрицин;
4. аминогликозидные антибиотики — бутирозин.

В последние годы было обнаружено, что *Bacillus subtilis* продуцирует такие антибиотики, как атерримин, aspergillus-фактор, бацилипин, бацелизин, бацилломиксин, бациллин, бульбиформин, глобицин, датемицин, дебариоцидин, истеидин, итурин, ксантелин, микосубтилин, микобаииллин, неоцидин, обутин, петрин, полихлоросубтилин, ризобаидин, ризостониа-фактор, субтилин [4], субтенолин, субтенолизин, субтилизин, субспорин, токсимицин, трипанотоксин, фунгистатин, фунгоцин, флювомицин, эндосубтилизин, эумицин, антибиотики 49-4, 6633, 26а, В-456, 3, бацилломицин. Установлено, что «антимикробные вещества, продуцируемые *Bacillus subtilis*, обладают избирательным действием, вызывая гибель и подавление роста и размножения патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, являются нейтральными по отношению к аутохтонной полезной микрофлоре (лактобактерии, бифидобактерии и др.)»

Другие представители рода *Bacillus*, являющиеся продуцентами антибиотиков, указаны в таблице 1.

Таблица 1.

Список бактериоцинов, производимых бактериями рода *Vacillus*:

№	Виды бактерий	Бактериоцины	Спектр действия	Показания к применению в медицине
1	<i>Vacillus robutuxa</i> , <i>Vacillus Circulans</i>	Полимиксин	Грам-отрицательные бактерии кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры, синегнойная палочка.	Инфекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , тяжёлые Грам-отрицательные инфекции
2	<i>Vacillus licheniformis</i> , <i>Vacillus Subtilis</i>	Бацитрацин Бацилизины Линчформины	Клостридии, коринебактерии, стафилококки, гемолитический стрептококк, бледная трепонема, нейссерия гонорей, кислотоустойчивые бактерии.	Гнойные заболевания кожи и нагноение послеоперационных ран, вторичное нагноение, ожоги
3	<i>Vacillus cereus</i>	цивиттермицин, церексин	Фунгицидное действие на фитопатогены	-
4	<i>Vacillus laterosporus</i>	Латероспорин А, Латероспорин В	Грам-положительные и Грам-отрицательные бактерии	-
5	<i>Vacillus brevis</i>	Тирицилин, грамицидин А,В, С, J, J2, эдеин, бреволлин, бресин, бревиген, гратисин,грасейлин, комисан, мемориалин, эсеин, бресеин	грамцидин- <i>St.aureus</i> , <i>E.coli</i> , <i>B. subtilis</i> , тироцидин- <i>Pneumococcus</i>	Гнойные раны, флегмоны, карбункул, фурункул, пиодермия
6	<i>Vacillus subtilis</i>	атерримин, азрегиллус-фактор, бацилипин, бацилизин, бацилломиксин, бациллин, бульбифор-мин, глобицин, дачемидин, дебариицилин, истеидин, итурин, ксантелин, микосубтилин, микобаниллин, неоцилин, обутин, петрин, полихлоросубтилин, ризобацидин, ризостониа-фактор, субтилин, субтенолин, субтенолизин, субтилизин, субспорин, субтиллин А,В,С, токсимидин, трипанотоксин, фунгистагин, фунгоцин, флювомидин, эндосубтилизин, зумидин, антибиотики 49-4, 6633, 26а, В-456, бацилломидин	Грам-положительные и Грам-отрицательные бактерии и грибы	-
	<i>Vacillus coagulans</i>	Коагулин	<i>Enterococcus</i> , <i>Leuconostoc</i> , <i>Oenococcus</i> , <i>Listeria</i> , <i>Pediococcus</i>	-

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИОЦИДНЫХ ВЕЩЕСТВ

Из указанного списка известных бактериоцидных антибиотиков лишь немногие нашли своё применение в медицине и ветеринарии. К ним относится, например, бактериоцин бактерии *Bacillus brevis* грамицидин [5], который повышает проницаемость мембран микробной клетки для неорганических катионов за счет формирования сети каналов в липидных структурах мембраны, что обуславливает осмотическую неустойчивость клетки. Оказывает бактериостатическое (в т.ч. на *Streptococcus pneumoniae*, менингококки, гонококки, возбудителей анаэробной инфекции) и в высоких концентрациях бактерицидное (на *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus spp.*) действие. Препарат Грамицидин С (Gramisidin S) в виде сублингвальных таблеток используется при инфекционно-воспалительных заболеваниях рта и горла, таких как тонзиллит, фарингит, пародонтит, стоматит и гингивит. Препарат обладает не только бактерицидным, но и обезболивающим действием, а так же усиливает слюноотделение и, таким образом, способствует очищению слизистых оболочек от микробов и воспалительного экссудата. Растворы Грамицидина С предназначены для лечения гнойных ран, пролежней, кожных язв, ожогов, остеомиелита, ранений, эмпиемы, флегмоны, карбункула, фурункула, пиодермии и воспалительных заболеваний уха и горла. Препарат выпускается так же в виде пасты для местного лечения ран и ожогов. В связи со спермицидными свойствами грамицидиновая паста является местным контрацептивом.

Серьёзным подтверждением возможности применения бактериоцинов является ещё один бактериоцидный антибиотик, продуцируемый бактериями *Bacillus Subtilis* и *Bacillus polymyxa* колистин. Этот полипептидный циклический антибиотик оказывает бактерицидное действие на грамотрицательные микроорганизмы путем изменения структуры и функции наружной цитоплазматической мембраны. Препарат Колистин (Colistin) активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* Препарат производится в виде порошка для приготовления ингаляционных растворов. Активным компонентом порошка является колистиметат натрия. Прямым показанием для колистина считается ле-

чение инфекций дыхательных путей, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* и муковисцидоз.

Колистин, синтезированный на основе другого представителя рода *Bacillus* - *Bacillus Colistinus* высокоэффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов (кишечная и синегнойная палочки, клебсиеллы, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, энтеробактер, гемофильная палочка, бруцеллы). Препарат предназначен для лечения дизентерийной диареи. При пневмонии, эмпиеме плевры, сепсисе, менингите, бронхоэктатической болезни показаны внутривенные инъекции препарата, а при ожогах, отитах и синуситах назначается местно.

Некоторые бактериоцины в виде лекарственных средств прочно заняли определённую нишу в практике лечения инфекционных заболеваний. К таким препаратам относится производное бактерии-продуцента *Bacillus polymyxa* полимиксин. Препарат обладает очень широким спектром действия на Грам-отрицательные бактерии, кишечную палочку, сальмонеллы, шигеллы, клебсиеллы, энтеробактеры и синегнойная палочка. Некоторые авторы называют полимиксин колистином. Резистентность к этому антибиотику встречается очень редко, полимиксин потенцирует действие других антибактериальных средств, поэтому очень часто применяется параллельно с такими антибиотиками, как тетрациклин и сульфонамиды. Благодаря антиоксигенным свойствам препарат ингибирует действие эндотоксинов, поэтому назначается при эндотоксемии. Хотя он обладает определённой токсичностью, полимиксин является незаменимым средством для лечения тяжелых инфекционных процессов, вызванных Грам-отрицательными бактериями и синегнойной палочкой. Его часто назначают в комбинации с другим бактериоцином - бацитрацином, который уничтожает преимущественно Грам-положительные бактерии, поскольку препятствуют образованию основного компонента их клеточной стенки - пептидогликана и ингибирует синтез белков бактериальной клетки. Самостоятельно препарат применяется в виде ушных и глазных мазей. Бацитрацин является препаратом выбора при псевдомембранозном колите, вызванном *Clostridium difficile* при выраженной резистентности к ванкомицину. <https://www.msdevetmanual.com/pharmacology/antibacterial-agents/bacitracins>

Бацитрацин [6], продуцентом которого является *Bacillus Subtilis* совместно с другим бактериоцином - продуктом метаболизма актиномицетов



*Streptomyces fradiae* входит в состав препарата Банеоцин (Baneocin, «Сандоз») для лечения инфекций наружных покровов. Бацитрацин – это полипептидный антибиотик, который угнетает синтез клеточной стенки путем подавления кругооборота липидных переносчиков субъединиц пептидогликанов (блокада синтеза пептидогликанов). Клостридии, коринебактерии, стафилококки, гемолитический стрептококк, бледная трепонема проявляют чувствительность к этому натуральному антибиотику. Резистентность к этому антибиотику развивается крайне редко, а токсигенного влияния на ткани организма практически не обнаружено.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАТУРАЛЬНЫХ БАКТЕРИОЦИННЫХ АНТИБИОТИКОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Несмотря на высокие показатели антимикробной активности и биобезопасности, лекарственные препараты на основе абсолютного большинства бактериоцинов так и не разработаны. Наиболее перспективными в этом плане представляются производные бактерий *Bacillus laterosporus* латероспорины.

Антибактериальные свойства латероспоринов [7] были известны уже в середине 20 века, когда учёные установили воздействие латероспоринов на бактерии *St. Aureus*, *Mycobacterium phlei* и *Corynebacterium xerosis*. Было обнаружено, что данные антибиотики ингибировали рост дифтерийной палочки, трёх видов микобактерий, в том числе, возбудителя туберкулёза, золотистого стафилококка, пиогенного стрептококка, синегнойной палочки и сальмонеллы. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2073118/?page=5>

Впоследствии было подтверждено бактериостатическое действие латероспоринов на микробы, бруцеллу, протей и многие грибковые патогены [8].

Обнаружены антилистериальные свойства бактериоцина *Bacillus coagulans* [9]. Этот бактериоцин относится к семейству педиоцинов и является пептидом, состоящим из 44 аминокислотных остатков, последовательность которых сходна с таковой педиоцинов. Коагулин и педиоцин различаются только по одной аминокислоте. Установлено ингибирующее действие коагулина в отношении кишечных бактерий родов *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Listeria* и *Pediococcus*. При этом коагулин может проявлять

как бактериостатическое, так и бактерицидное действие. Данный бактериоцин в чистом виде не применяется, но различные пробиотики на основе *Bacillus coagulans* занимают прочные позиции в ветеринарной практике.

Согласно последним исследованиям, бактериоцины, или так называемые антимикробные пептиды (*antimicrobial peptides-AMP*) обладают определёнными антиканцерогенными свойствами [10]. Избирательная цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам при сохранении клеток организма хозяина является ещё одним уникальным качеством, которое может быть использовано для синтеза новых лекарственных препаратов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день открыты бактериоцинные свойства большинства бактерий *Bacillus*. Выделены их активные метаболиты, обладающие бактерицидными и фунгицидными свойствами. Ещё одним преимуществом бактериоцинов является то, что они активны в отношении бактериальных штаммов, устойчивых к классическим антибиотикам стрептомицину, хлорамфениколу, тетрациклину. Считается, что «Бактериоцины становятся оружием в борьбе с микроорганизмами благодаря специфическим характеристикам большого разнообразия структуры и функции, натуральных ресурсов и устойчивости к нагреванию» [11]. Бактериоцины малотоксичны, высокоэффективны, оказывают избирательное действие на микробы, но при этом не вызывают образования резистентных форм бактерий, не нарушают микрофлору макроорганизма и микробиоту биогеоценозов. Синтез антибиотиков на основе живых микроорганизмов является перспективным и поможет решить многие проблемы современности [12]. Но подавляющее большинство этих веществ так и остались более в теории, чем в практике, поскольку фармацевтические препараты на их основе не разработаны.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumariya R., Kumari G. A., Rajput Y., Sood S.K. // *Microb.* 2019. V. 128, pp. 171-177.
2. Robert L. Dorit, Sandra M., Royand M.A. *The Bacteriocins: Current Knowledge and Future Prospects.* Caister Academic Press .USA, 2016, p. 168.
3. Hassan M., Kjos M., Nes I., Diep D.B., Lotfipour F. // *J Appl Microbiol.* 2012. V. 113 (4), pp. 723-736.

4. Studer R.O., Hoffmann-La Roche F. Progress in medical chemistry Volume 5. London, 1967, p. 18.
5. Шемякин М.М. Химия антибиотических веществ. Москва, Гос. научно-техн. изд-во хим. лит., 1949, 181 с.
6. Квитчатая А., Лукиенко О., Оклея Д. Бактериальные инфекции кожных покровов: рациональное лечение, эффективная профилактика, фармацевтическая опека. Режим доступа: <https://www.apteka.ua/article/237143> (дата обращения: 03.08.2020)
7. Barnes Ella M., Laterosporin A., Laterosporin B. Antibiotics Produced by B. Laterosporus. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2073118/>(дата обращения: 02.08.2020)
8. Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kurylowicz W. Antibiotics: Origin, Nature and Properties. Warszawa, 1967, p. 139-140
9. Marrec C., Hyronimus B., Bressollier P., Verneuil B., Urdaci M.C. // Appl Environ Microbiol. 2000. V. 66(12), pp. 5213–5220.
10. Vaindara P., Korpole S., Grover V. // Appl Microbiol Biotechnol. 2018 V. 102(24), pp.10393-10408.
11. Shih-Chun Yang, Chih-Hung Lin, Calvin T. Sung // Front Microbiol. 2014. V. 5. P. 241.
12. Заславская М.И., Махрова Т.В., Александрова Н.А. // Перспективы использования бактериоцинов нормальной микробиоты в антибактериальной терапии (обзор). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-ispolzovaniya-bakteriotsinov-normalnoy-mikrobioty-v-antibakterialnoy-terapii-obzor/viewer> Cyberleninka, 2019 (Дата обращения 01.07.2020)

*Институт микробиологии национальной академии наук Азербайджана*

*Тагиева С. А., докторант, врач-микробиолог,*

*Гахраманова Ф. Х., доктор биологических наук, профессор*

*Institute of Microbiology, Azerbaijan National Academy of Science*

*Taghiyeva S. A., post-graduate student, doctor-microbiologist*

*Kakhramanova F. K., PhD., DSci., Full Professor*

## **ADVANTAGES OF THE USE OF BACTERIOCINES COMPARED TO CHEMICAL ANTIBIOTICS FOR THE TREATMENT OF INFECTIONS IN HUMAN AND ANIMALS (REVIEW)**

**S. A. Taghiyeva, F. K. Kahramanova**

*Institute of Microbiology of the National Academy of Sciences of Azerbaijan.*

**Abstract.** Environmental degradation and ecology issues leads to global activation of microorganisms - both viruses and bacteria. It is generally accepted, that chemical antibiotics have a number of disadvantages, including resistance to microbes, environmental pollution, side effects on the macroorganism, and so on. In the article, the authors analyze the possibility of replacing chemical antibiotics with bacteriocin drugs. Using the examples of bacitracin, gramicidin, colistin and polymyxin, in this review article the authors demonstrate the effectiveness of bacteriocin antibiotics. For instance, gramicidin, a metabolite of the bacterium *Bacillus Brevis*, has the bactericidal impact to Gram-positive bacteria - staphylococci, streptococci, gonococci and meningococci and is used as a local remedy for inflammatory diseases of the skin and mucous membranes. Bacitracin, which is produced by *Bacillus subtilis* and *Streptomyces fradiae*, is used to treat infections of the external integument. Clostridia, corynebacteria, staphylococci, hemolytic streptococcus, pale treponema are sensitive to this natural antibiotic. The antibiotic produced on the base of the bacteria *Bacillus Subtilis* and *Bacillus polymyxa* colistin is active against *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Salmonella spp.* But despite the effects of laterosporins on the bacteria *St. Aureus*, *Mycobacterium phlei* and *Corynbacterium xerosis*, as well as the inhibition of the growth of diphtheria bacillus, three

types of mycobacteria, including the causative agent of tuberculosis, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* bacilli laterosporine is neglected as excellent raw materials for syntheses of medicines. And such an effective remedy against intestinal infections as coagulin is used exclusively in veterinary medicine as part of probiotics. Giving a general list of bacteriocins of bacteria of the genus *Bacillus*, the authors indicate wide opportunities for the development of new antibacterial agents that do not cause resistance of microorganisms and do not have a negative impact on the environment. On the example of laterosporins and coagulin, it is demonstrated that many bacteriocins with pronounced antibacterial properties can be used as the basis for new-generation of antibacterial and antifungal antibiotics .

**Keywords:** bacteria, bacteriocin, bacitracin, polymyxin, colistin, gramicidin, laterosporin, coagulin, probiotic, *Bacillus*

## REFERENCES

1. Kumariya R., Kumari G. A., Rajput Y., Sood .S.K., *Microb.*, 2019, V. 128, pp. 171-177. doi: 10.1016/j.micpath.2019.01.002. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30610901/> (accessed 15 June 2020)
2. Robert L. Dorit, Sandra M., Royand M.A. *The Bacteriocins: Current Knowledge and Future Prospects*. Caister Academic Press. USA, 2016, p. 168.
3. Hassan M., Kjos M., Nes I., Diep D.B., Lotfipour F., *J Appl Microbiol.*, 2012, V. 113 (4), pp. 723-736 doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05338.x. Available at : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583565/> (accessed 10 July 2020)
4. Studer R.O., Hoffmann-La Roche F. *Progress in medical chemistry Volume 5*, London, 1967, p. 18.
5. Shemyakin M.M. *Khimiya antibioticheskikh veshchestv*. Moscow, Gos. nauchno-tekhn. izd-vo khim. lit. Publ., 1949, 181 s.
6. Kvitchataya.A., Lukienko O., Oklei D. *Bakterial'nye infektsii kozhnykh pokrovov: ratsional'noe lechenie, effektivnaya profilaktika, farmatsevticheskaya opeka*. Available at: <https://www.apteka.ua/article/237143> (accessed 03 August 2020)
7. Barnes Ella M., Laterosporin A., Laterosporin B., *Antibiotics Produced by B. Laterosporus*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2073118/> (accessed 02 August 2020)
8. Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kurylowicz W., *Antibiotics: Origin, Nature and Properties*, First English Edition, Warszawa, 1967, p. 139-140.
9. Marrec C., Hyronimus B., Bressollier P., Verneuil B., Urdaci M.C., *Appl Environ Microbiol.*, 2000, V. 66(12), pp. 5213–5220. doi: 10.1128/aem.66.12.5213-5220.2000. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11097892/> (Accessed: 22.06.2020)
10. Vaindara P., Korpole S., Grover V., *Appl Microbiol Biotechnol.*, 2018, V. 102(24), pp. 10393-10408 Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-018-9420-8> (Accessed: 15 May 2020)
11. Shih-Chun Yang, Chih-Hung Lin, Calvin T. Sung, *Front Microbiol.*, V. 2014, V. 5, P. 241. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2014.00241/full> ( Accessed: 20 June 2020)
12. Zaslavskaya M.I., Makhrova T.V., Aleksandrova N.A., *Perspektivy ispol'zovaniya bakteriotsinov normal'noi mikrobioty v antibakterial'noi terapii (obzor)*. Available at : <https://cyberleninka.ru/article/n/perspektivy-ispolzovaniya-bakteriotsinov-normalnoy-mikrobioty-v-antibakterialnoy-terapii-obzor/viewer> Cyberleninka, 2019 (accessed 01 July 2020)