

DOI: 10.15593/2224-9400/2022.2.03

Научная статья

УДК 579.61

В.А. ЦыплюкУфимский государственный нефтяной
технический университет, Уфа, Россия**СОВРЕМЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
БИОСУРФАКТАНТОВ В МЕДИЦИНЕ**

Проведены многочисленные исследования по характеристике и применению микробных биосурфактантов. Низкая токсичность, совместимость с окружающей средой и высокая биоразлагаемость делают их привлекательным выбором для использования в разных областях промышленности. Вследствие структурной новизны, разнообразных свойств и универсальности биосурфактанты широко используются в биотехнологии. Биосурфактанты, такие как гликолипиды или липопептиды, способны повреждать клеточные мембраны и ингибировать пролиферацию раковых клеток, что в конечном итоге приводит к лизису клеток посредством путей апоптоза. В качестве молекул доставки лекарств биосурфактанты могут найти многообещающее применение в биомедицинской области. Сурфактин, липопептидный биосурфактант, обладает инсектицидным, антимикробным, противоопухолевым и антимикоплазменным действием.

В настоящее время потенциальное коммерческое применение биосурфактантов в медицине становится все более востребованным ввиду того, что они экологически безопасные и нетоксичные. Антибактериальная, противогрибковая и противовирусная активность биосурфактантов делает их подходящими молекулами для применения в борьбе со многими заболеваниями, а также в качестве терапевтических средств. Кроме того, они являются ценными антиадгезивными агентами против нескольких патогенов, что делает возможным их использование в качестве антиадгезионных покрывающих агентов медицинских материалов для введения. Это приводит к снижению большого числа внутрибольничных инфекций без использования синтетических лекарств и химических веществ. В этом обзоре рассматриваются медицинские и терапевтические перспективы применения биосурфактантов разных типов.

Ключевые слова: биосурфактанты, антимикробная активность, противовирусная активность, антиадгезионные покрытия, лечебные средства.

V.A. SyplyukUfa State Petroleum Technological University,
Ufa, Russian Federation**MODERN APPLICATION OF BIOSURFACTANTS IN MEDICINE**

Numerous studies have been conducted on the characterization and application of microbial biosurfactants. Low toxicity, environmental compatibility and higher biodegradability make them an attractive choice for use in a variety of industries. Structural novelty, diverse properties, and versatility make biosurfactants an attractive group of compounds

for potential use in a wide range of industrial and biotechnological applications. Biosurfactants such as glycolipids or lipopeptides are able to damage cell membranes and inhibit cancer cell proliferation, which ultimately leads to cell lysis through apoptotic pathways. As drug delivery molecules, biosurfactants may find promising applications in the biomedical field. Surfactin, a lipopeptide biosurfactant, exhibits interesting properties such as insecticidal, antimicrobial, antitumor and antimycoplasmal activity.

Currently, the use and potential commercial use of biosurfactants in medicine is becoming increasingly popular due to the fact that they are environmentally friendly and non-toxic. The antibacterial, antifungal and antiviral activities of biosurfactants make them suitable molecules for use in the fight against many diseases, as well as therapeutic agents. In addition, they are valuable anti-adhesion agents against several pathogens, which makes them suitable for use as anti-adhesion coating agents for medical administration materials. This leads to a reduction in a large number of nosocomial infections without the use of synthetic drugs and chemicals. This review examines the medical and therapeutic perspectives of various types of biosurfactants.

Keywords: *biosurfactants, antimicrobial activity, antiviral activity, anti-adhesive coatings, therapeutic agents.*

К биосурфактантам относят микробные соединения, обладающие выраженной поверхностной и эмульгирующей активностью. Биосурфактанты разнообразны по химической структуре. Среди наиболее изученных типов можно выделить гликолипиды, липопептиды, полисахаридно-белковые комплексы, фосфолипиды, жирные кислоты и нейтральные липиды. Разные группы биосурфактантов обладают разной активностью и физико-биохимическими функциями. Кроме того, эти молекулы можно адаптировать для различных применений путем изменения субстрата или условий роста. Хотя большинство биосурфактантов считаются вторичными метаболитами, некоторые из них могут играть важную роль в выживании микроорганизмов, продуцирующих биосурфактанты, путем облегчения переноса питательных веществ или взаимодействием микроб – хозяин, или в результате действия их как биоцидные агенты. Функции биосурфактантов включают увеличение площади поверхности и биодоступности гидрофобных водонерастворимых субстратов, связывание тяжелых металлов, бактериальный патогенез, кворум-чувствительная регуляция и образование биопленок. Биосурфактанты представляют собой амфипатические молекулы с гидрофильными и гидрофобными фрагментами, которые распределяются на границе раздела жидких фаз и имеют разную степень полярности и водородных связей, таких как границы раздела между нефтью и водой или воздухом и водой. Это свойство объясняет их широкое использование в экологических целях. Большая часть работ по применению биосурфактантов была сосредоточена на их использова-

нии в экологических целях благодаря их разнообразию, безопасности для окружающей среды, пригодности для крупномасштабного производства и селективности. Несмотря на их потенциал и биологическое происхождение, степень изученности биосурфактантов в области биомедицины низкая и требует более тщательного изучения. Некоторые биосурфактанты являются подходящими альтернативами синтетическим лекарствам и противомикробным агентам и могут использоваться в качестве безопасных и эффективных терапевтических средств [1–20].

Микробные поверхностно-активные вещества имеют ряд преимуществ перед химическими поверхностно-активными веществами. Среди них более низкая токсичность, более высокая способность к биологическому разложению и эффективность при экстремальных температурах или значениях pH.

В данной работе была поставлена задача изучить применение различных биосурфактантов в области медицины, а также предоставить обзор активности биосурфактантов и механизмов взаимодействия, которые можно было бы использовать в дальнейшем при разработке альтернативных лекарств, линий терапии или биоматериалов.

1. Механизмы взаимодействия биосурфактантов. Биосурфактанты представляют собой микробные амфифильные и полифильные полимеры, которые склонны взаимодействовать с границей раздела фаз в гетерогенной системе, определяемой как поверхность раздела. Для всех межфазных систем известно, что органические молекулы из водной фазы имеют тенденцию иммобилизоваться на границе твердого тела. Там они в конечном итоге образуют кондиционирующую поверхность, которая изменяет свойства (смачиваемость и поверхностную энергию) исходной поверхности. Кроме того, свойства поверхности субстрата определяют состав и ориентацию молекул, кондиционирующих поверхность в течение первого часа воздействия. Примерно через четыре часа достигается определенная степень однородности, и состав адсорбированного материала становится независимым от субстрата [21].

Из-за амфифильной природы биосурфактантов в возможной адсорбции заряженных биосурфактантов на поверхности раздела участвуют не только гидрофобные, но и целый ряд других взаимодействий. Ионные условия и pH являются важными параметрами, если необходимо исследовать взаимодействие ионных биосурфактантов с поверхностями раздела. Положительно заряженные поверхности биоматериала оказывают противомикробное действие на прикрепляющиеся грамотрицательные бактерии, но не на грамположительные. Кроме то-

го, молекулярная структура поверхностно-активного вещества влияет на его поведение на границах раздела.

2. Физико-химические свойства биосурфактантов.

Поверхностное натяжение. Основная роль биосурфактантов заключается в уменьшении поверхностного натяжения на границах раздела (воздух/жидкость, жидкость/жидкость, твердое тело/жидкость), где биосурфактанты поглощаются из-за их двоякой природы, т.е. гидрофильной и гидрофобной. Молекулы воды или масла на границе раздела замещаются молекулами поверхностно-активного вещества, затем происходит уменьшение межмолекулярных сил между молекулами растворителя, что снижает межфазное или поверхностное натяжение.

Головная группа и гидрофобный компартмент биосурфактантов участвуют в снижении межфазного натяжения. Одним из перспективных применений биосурфактантов является увеличение транспорта малорастворимых углеводов к микробам.

Адсорбция биосурфактантов на границе твердое тело/жидкость может применяться в различных областях. Для границ раздела твердое тело/жидкость обычно используется изотерма Ленгмюра. Биосурфактанты увеличивают гидрофобность клеток, что, в свою очередь, снижает поверхностное натяжение бактериальных клеток в воде.

Биосурфактант и самосборка. Выше критической концентрации (ККМ) мицеллы образуются из поверхностно-активных веществ в водном растворе. Формирование мицеллы – это равновесный процесс. Взаимодействия Ван-дер-Ваальса, а также гидрофобные и водородные связи являются основными причинами склонности биосурфактантов к самосборке. Концентрация биосурфактанта, температура, рН, содержание соли и давление модулируют форму или размер мицелл. Силы отталкивания между головными группами ограничивают число ассоциаций мицелл. Следовательно, более крупные мицеллы не видны за пределами ККМ даже при более высокой концентрации поверхностно-активного вещества, однако это увеличивает количество мицелл [22].

Эмульгирующая активность. Эмульсии представляют собой кинетически стабилизированные неравновесные системы. Стабильность, структура и внешний вид эмульсий зависят от состава, компонентов и условий их приготовления (например, температуры и давления) и процессов (тип оборудования, продолжительность смешивания, подводимая энергия). Такие механизмы, как флокуляция, расслоение, коалесценция, коагуляция, могут со временем разрушать эмульсии. Поверхностно-активные вещества повышают стабильность эмульсий.

Они могут образовывать самособирающиеся структуры, которые лучше стабилизируют эмульсии через электростатические и стерические барьеры. Когда присутствуют электростатические эффекты, стабильность эмульсии становится более сложной. Если рН изменяется, то можно наблюдать ионизацию и протонирование карбоксильных групп в рамнолипидах. Преобладает ионизированная карбоксильная группа с отрицательным зарядом при рН выше 5,6.

3. Применение биосурфактантов в медицинской промышленности. С точки зрения фармацевтического и медицинского потенциала особый интерес представляют гликолипиды и липопептиды. Большинство низкомолекулярных биосурфактантов высвобождаются внеклеточно. Они имеют широкое применение в подразделениях по трансплантации и производству препаратов.

Биосурфактант как противоопухолевый/противораковый агент.

Уже исследованы апоптоз и блокирование роста мышечных клеток В16 (злокачественная меланома) под действием гликолипидов [23]. В фазе суб-G0/G1 наблюдалось накопление клеток В16 при воздействии увеличивающейся концентрации липидов маннозилэритрита (ЛМЭ). Наблюдалась конденсация хроматина и фрагментация ДНК.

Wickerhamiella domercqiae продуцирует софоролипидный биосурфактант, воздействие которого на клетку Н7402 (клетки рака печени человека) приводит к апоптозу за счет активации каспазы-3, блокированию клеточных циклов и повышению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме [24]. Воздействие софоролипидов на клетки карциномы поджелудочной железы приводит к их цитотоксической активности. Было определено влияние различных софоролипидов на клеточные линии рака пищевода человека [25].

Биосурфактант моноолеин, экстрагированный из гриба *Exophiala dermatitidis* SK80, эффективно ингибировал пролиферацию лейкоза (U937) и клеточных линий рака шейки матки (HeLa) дозозависимым образом [26]. Биосурфактант, извлеченный из *Acetivobacter indicus* М6, ингибировал размножение А549 (клеток рака легких) на фазе G1 и подтвердил свою противоопухолевую активность [27].

Исследователи [28] изучали профили фосфолипидов как в раковых, так и в здоровых тканях шейки матки. Они обнаружили, что уровень фосфатидилхолина был выше (примерно в пять раз) в раковой ткани, чем в здоровой. Было выдвинуто предположение, что присутствие фосфолипидов может изменить проницаемость мембран раковых клеток.

Биосурфактанты как агенты доставки лекарств. В случае пассивной иммунизации для доставки лекарств могут подойти биосурфактанты. Из-за побочных эффектов и ограниченной доступности противогрибковых препаратов лечение кандидоза представляется затруднительным. В биомедицинской и сельскохозяйственной промышленности в настоящее время используются мицеллы, липидные частицы, микросферы и везикулярные системы (ниосомы, липосомы, сфингосомы и виросомы).

Микроэмульсии представляют собой изотропные смеси масла и воды. Они прозрачные и термодинамически стабильные. Для стабилизации системы часто используют межфазную пленку из молекул поверхностно-активных веществ (ПАВ) в сочетании с ко-ПАВ [29]. В последнее время в качестве более экологичной альтернативы синтетическим поверхностно-активным веществам набирает обороты использование биосурфактантов как матриц для синтеза наночастиц.

ЛМЭ-А представляет собой гликолипидный биосурфактант, и его липосомы могут повышать эффективность трансфекции генов в культуре клеток млекопитающих. Ниосомы также использовались в качестве систем доставки лекарств. В исследовании [30] потенциал ниосомы SL-AmB сравнивали с коммерческой. Биопленка, обработанная ниосомой, содержала меньше гиф грибов. Однако обработка биопленки фосомой (AmB) приводила к почкующимся клеткам. У *Candida albicans* одним из важнейших факторов вирулентности являются псевдогифы/настоящие гифы. Выяснилось, что SL-AmB может подавлять экспрессию генов гиф, вмешиваясь в экспрессию своих генов.

Заживление ран и дерматологические применения. Липопептид, выделенный из *B. subtilis* SPB1, способен заживлять раны крыс [31].

В эксперименте *in vivo* был продемонстрирован потенциал биосурфактанта гликолипида в заживлении ран у крыс. Другое исследование показало, что липопептиды из *Acinetobacter junii* B6 усиливают гистопатологическую ремиссию и активность по удалению свободных радикалов [32]. Гликолипидные биосурфактанты софоролипиды, выделенные из дрожжей *Starmerella bombicola* и очищенные, способны ингибировать рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*.

Биосурфактант, выделенный из *C. lipolytica* UCP 0988 (дрожжи), проявляет антиадгезивную активность в отношении *E. coli* по сравнению с другими пробиотическими бактериями *L. helveticus* и *L. Paracasei* [33]. Рамнолипиды и лактонные софоролипиды ингибируют оральные патогены.

ны (*Actinomyces naeslundii*, *Neisseria mucosa*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sanguinis*) как в планктонных, так и в оральных биопленках.

Были исследованы антиадгезивные и антимикробные свойства гликолипида, полученного из *Lactobacillus pentosus* (РЕВ), и его активность сравнивалась с гликолипидами, выделенными из *Lactobacillus paracasei* (РАВ). Как РЕВ, так и РАВ проявляли антимикробную активность в отношении *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae*, *C. albicans* и *Streptococcus pyogenes*. Содержание липидов в биосурфактанте РАВ было ниже, чем в биосурфактанте РЕВ. Гликолипиды, полученные из *Lactobacillus helveticus*, проявляли повышенный антимикробный потенциал в отношении *S. epidermidis* и *E. coli*. Эти свойства предполагают возможность применения биосурфактанта в медицине.

Потенциальное антимикробное применение. Антимикробные липопептиды, продуцируемые пробиотиками *Bacillus*, способны подавлять рост патогенных бактерий, присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Бесклеточный биосурфактант был выделен из *Lactobacillus spp.* и он обладал широким спектром антимикробной активности в отношении *B. cereus*, *E. faecalis*, *Escherichia coli* и *Salmonella spp.* [34]. Бесклеточный биосурфактант из *Lactobacillus rhamnosus* ингибировал рост бактерий, вызывающих инфекции мочевыводящих путей. Биосурфактанты, выделенные из *B. licheniformis* VS16 и *B. subtilis* VSG4, ингибировали рост различных грамположительных и грамотрицательных бактерий [35]. Аналогичным образом, биосурфактанты из *L. lactis* и *B. licheniformis* проявляли антимикробную активность в отношении патогенных метициллинрезистентных *S. aureus* и *E. coli*. *Corynebacterium xerosis* NS5 продуцирует новый липопептидный биосурфактант кориксин, который способен разрушать биопленки *Pseudomonas aeruginosa* (30 %), *E. coli* (66 %), *Streptococcus mutans* (80 %) и *S. aureus* (82,5 %).

Липопептидный биосурфактант морской культуры *Bacillus circulans* был эффективен против *Alcaligenes faecalis*, *Proteus vulgaris* и других патогенов, устойчивых к лекарствам. Сурфактин, фенгицин С и итурин А, выделенные из штамма *B. subtilis* EA-CB0015, эффективны против грибка *Mycosphaerella fijiensis*. ЛМЭ, продуцируемый *Pseudozyma aphidis*, способен проявлять бактерицидное и бактериостатическое действие на споры и вегетативные клетки *Bacillus cereus*. Минимальная ингибирующая концентрация ЛМЭ против клеток *B. cereus* составляет 1,25 мг/мл, а минимальная бактерицидная концентрация тех же бактерий – 2,50 мг/мл [36].

Биополимер хитозана использовался в сочетании с рамнолипидными биосурфактантами в качестве противомикробного вещества. Эта комбинация обладала низкой токсичностью и была высокоэффективна против наночастиц биопленок *S. aureus* и *S. epidermis*, сочетающих биополимер хитозан с биосурфактантом рамнолипидом.

В исследовании [37] были синтезированы равномерно диспергированные наночастицы серебра (AgНЧ) в обратных мицеллах липопептидного биосурфактанта. Эти наночастицы продемонстрировали заметный ингибирующий эффект против штаммов *B. subtilis* CN2 и *P. aeruginosa* CB1 в дозозависимом снижении жизнеспособности клеток и потере целостности мембраны. Гликолипидный биосурфактант, продуцируемый *Planococcus maritimus*, способен ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra.

Софоролипидные биосурфактанты были выделены из *Candida albicans* SC5314 и *Candida glabrata* CBS138. Изолированный софоролипидный биосурфактант был эффективен против *S. aureus* MTCC9886, *B. subtilis* MTCC44, *E. coli* MTCC723 и *P. aeruginosa* MTCC 424. Анализ методом проточной цитометрии показал, что биосурфактанты в концентрации 60 мг/л убивают 65,8 % *B. subtilis*. Синтетические поверхностно-активные вещества и сурфактин усиливают антимикробную активность терпинен-4-ола в отношении *S. mutans*, который известен способностью вызывать кариес.

Исследовались и противогрибковые свойства биосурфактантов. Биосурфактант, выделенный из *P. aeruginosa* JS29, тестировали на эффективность в борьбе с антракнозом. Результаты продемонстрировали значительное снижение заболеваемости грибковыми спорами. Кроме того, при анализе отделенных плодов было обнаружено, что биосурфактант может эффективно ингибировать рост грибка в различных условиях хранения. *Planococcus halotolerans* ПТР55 и *P. rifietoensis* ПТР53 продуцируют рамнолипидные биосурфактанты, способные подавлять рост различных бактерий. Эти биосурфактанты высвобождают внеклеточную ДНК и белковое содержимое в концентрации 40 мг/мл [38].

Lactococcus lactis способен продуцировать полициклический пептид – низин. Софоролипиды и низин проявляют ингибирующую активность в отношении *Staphylococcus aureus*.

Другие применения биосурфактантов в медицине. Известно, что *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus* и *E. coli* образуют биопленки на ранах, медицинских имплантатах и промышленных поверхностях. Выделенные

с поверхности клеток *Lactobacillus rhamnosus* и *Lactobacillus jensenii* биосурфактанты проявляют антибактериальную активность в отношении этих бактерий в концентрациях от 25 до 100 мг/мл. Микроскопический анализ показывает, что биосурфактанты повреждают либо клеточную стенку, либо клеточную мембрану *A. baumannii* и *S. aureus*.

В исследовании [39] использовали наноэмульсии для приготовления рекомбинантного защитного антигена *Bacillus anthracis* (rPA) против сибирской язвы. Для приготовления использовали наноэмульсию соевого масла и воды. Сформулированная наноэмульсия была стабильной и функционировала как эффективный адъювант слизистой оболочки, вызывая устойчивые, длительные и точные клеточные ответы без какого-либо отрицательного эффекта.

Проводились исследования антиоксидантных и связанных с ними биологических свойств липопептидного биосурфактанта, выделенного из *Acinetobacter junii* B6 [40]. Крыс ранили в депилированную грудную область и обрабатывали биосурфактантом. Доза биосурфактанта 5 мг/мл показала лучшую гистопатологическую ремиссию рубцовых ран. Благодаря механизму биотрансформации совместное культивирование *B. amyloliquefaciens* и *B. clausii* эффективно удаляло окситетрациклин (76,6 %) и хлортетрациклин (88,9 %).

Софоролипиды проявляют спермицидную, антибактериальную и анти-ВИЧ активность. Кроме того, они проявляют противовоспалительную, антимикробную, противораковую и иммуномодулирующую активность в отношении хронических воспалительных состояний и септического шока. *L. brevis* CV8LAC продуцирует бесклеточный биосурфактант, который предотвращает прилипание *C. albicans* к силиконовым эластомерным дискам медицинского назначения.

Заключение. Таким образом, хотя рынок биосурфактантов расширяется, их использование ограничивается несколькими специализированными областями применения. Благодаря низкой токсичности, биодоступности, исключительным физико-химическим характеристикам и происхождению из возобновляемых ресурсов биосурфактанты являются подходящей альтернативой своим химическим аналогам. Некоторые микробные поверхностно-активные вещества проявляют антибактериальные, противогрибковые, противовирусные, противораковые, антибиопленочные и антиадгезивные свойства, что указывает на их большой потенциал для применения в биомедицинской и медицинской промышленности. На сегодняшний день их основные области

применения ограничиваются биоремедиацией. Несмотря на огромный потенциал биосурфактантов в этой области, их использование все еще остается ограниченным, возможно, из-за их высокой стоимости производства и отсутствия информации об их токсичности для человека.

В дополнение к растущему спросу на биомедицинские применения биосурфактантов необходимо дальнейшее изучение их взаимодействия с различными компонентами микроэмульсий. Их использование в качестве адьюванта в составах микроэмульсий еще не изучено должным образом. Отсутствие адекватных медицинских исследований по использованию биосурфактантов является проблемой в области доставки лекарств. Немногие биосурфактанты соответствуют критериям систем регулирования лекарственных средств. Следовательно, необходимы обширные исследования в этой области, чтобы изучить потенциал применения биосурфактантов для коммерческой эксплуатации.

Список литературы

1. Gerard J., Lloyd R., Barsby T. Antimycobacterial cyclic depsipeptides produced by two pseudomonads isolated from marine habitats // *Journal of Natural Products*. – 1997. – № 60. – P. 223–229.
2. Rodrigues L.R., Banat I.M., Van der Mei H.C. Interference in adhesion of bacteria and yeasts isolated from explanted voice prostheses to silicone rubber by rhamnolipid biosurfactants // *Journal of Applied Microbiology*. – 2006. – № 100. – P. 470–480.
3. Lang S., Wullbrandt D. Rhamnose lipids—biosynthesis, microbial production and application potential // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 1999. – № 51. – P. 22–32.
4. Maier R., Soberon-Chavez G. *Pseudomonas aeruginosa* rhamnolipids: biosynthesis and potential applications // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2000. – № 54. – P. 625–33.
5. Vollenbroich D., Pauli G., Ozel M. Antimycoplasm properties and applications in cell culture of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis* // *Applied and Environmental Microbiology*. – 1997. – № 63. – P. 44–49.
6. Vollenbroich D., Ozel M., Vater J. Mechanism of inactivation of enveloped viruses by the biosurfactant surfactin from *Bacillus subtilis* // *Biologicals*. – 1997. – № 25. – P. 289–297.
7. Kameda Y., Ouchira S., Matsui K. Antitumor activity of *Bacillus natto* V. Isolation and characterization of surfactin in the culture medium of *Bacillus natto* KMD 2311 // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1974. – № 22. – P. 938–944.
8. Bernheimer A., Avigad L. Nature and properties of a cytolytic agent produced by *Bacillus subtilis* // *The Journal of General and Applied Microbiology*. – 1970. – № 61. – P. 361–409.

9. Sheppard J.D., Jumarie C., Cooper D.G. Ionic channels induced by surfactin in planar lipid bilayer membranes // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 1991. – № 1064. – P. 13–23.

10. Itokawa H., Miyashita T., Morita H. Structural and conformational studies of [Ile7] and [Leu7] surfactins from *Bacillus subtilis* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* – 1994. – № 42. – P. 604–607.

11. Naruse N., Tenmyo O., Kobaru S. Pumilacidin, a complex of new antiviral antibiotics: production, isolation, chemical properties, structure and biological activity // *The Journal of Antibiotics.* – 1990. – № 43. – P. 267–280.

12. Ahimou F., Jacques P., Deleu M. Surfactin and iturin A effects on *Bacillus subtilis* surface hydrophobicity // *Enzyme and Microbial Technology.* – 2001. – № 27. – P. 749–754.

13. Besson F., Peypoux F., Michel G. Characterization of iturin A in antibiotics from various strains of *Bacillus subtilis* // *The Journal of Antibiotics.* – 1976. – № 29. – P. 1043–1049.

14. Thimon L., Peypoux F., Wallach J. Effect of lipopeptide antibiotic, iturin A, on morphology and membrane ultrastructure of yeast cells // *FEMS Microbiology Letters.* – 1995. – № 128. – P. 101–106.

15. Tanaka Y., Takashi T., Kazuhik U. Method of producing iturin A and antifungal agent for profound mycosis // *Biotechnology Advances.* – 1997. – № 15. – P. 234–250.

16. Mittenbuhler K., Loleit M., Baier W. Drug specific antibodies: T-cell epitope-lipopeptide conjugates are potent adjuvants for small antigens in vivo and in vitro // *International Immunopharmacology.* – 1997. – № 19. – P. 277–287.

17. Jenny K., Kappeli O., Fietcher A. Biosurfactants from *Bacillus licheniformis*: structural analysis and characterization // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 1991. – № 36. – P. 5–13.

18. Lin S., Carswell K., Sharma M. Continuous production of the lipopeptide biosurfactant of *Bacillus licheniformis* JF-2 // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 1994. – № 41. – P. 281–285.

19. Yakimov M., Timmis K., Wray V. Characterization of a new lipopeptide surfactant produced by thermotolerant and halotolerant subsurface *Bacillus licheniformis* BAS50 // *Applied and Environmental Microbiology.* – 1995. – № 61. – P. 1706–1718.

20. Grangemard I., Wallach J., Maget-Dana R. Lichenysin: a more efficient cation chelator than surfactin // *Biotechnology and Applied Biochemistry.* – 2001. – № 90. – P. 199–210.

21. Rodrigues L.R., Banat I.M., Teixeira J.A. Biosurfactants: Potential applications in medicine // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2006. – № 9. – P. 1–10.

22. Naughton P., Marchant R., Naughton V., Banat I. Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries // *Journal of Applied Microbiology.* – 2019. – № 127. – P. 12–28.

23. Zhao X. Treatment of mouse melanoma cells with phorbol 12-myristate 13-acetate counteracts mannosylerythritol lipid-induced growth arrest and apoptosis // *Cytotechnology*. – 2000. – № 33. – P. 123–130.

24. Chen J. Sophorolipid produced from the new yeast strain *Wickerhamiella domercqiae* induces apoptosis in H7402 human liver cancer cells // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2006. – № 72. – P. 52–59.

25. Bioactivities of Sophorolipid with different structures against human Esophageal Cancer cells / L. Shao, X. Song, X. Ma, H. Li, Y. Qu // *Journal of Surgical Research*. – 2012. – № 173. – P. 286–291.

26. Chiewpattanakul P. Bioproduction and anticancer activity of biosurfactant produced by the dematiaceous fungus *Exophiala dermatitidis* SK80 // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2010. – № 20. – P. 1664–1671.

27. Evaluation of anti-cancer, anti-microbial and anti-biofilm potential of biosurfactant extracted from an *Acinetobacter indicus* M6 strain / A.P. Karlapudi, T.C. Venkateswarulu, S. Krupanidhi, K.K. Rohini // *Journal of King Saud University*. – 2020. – № 32. – P. 223–227.

28. Preetha A. Surface activity, lipid profiles and their implications in cervical cancer // *Journal of Surgical Research*. – 2005. – № 1. – P. 180–186.

29. Csizmazia E. Ibuprofen penetration enhance by sucrose ester examined by ATR–FTIR *in vivo* // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2012. – № 17. – P. 125–128.

30. Khan R., Irichhaiya R. Niosomes: a potential tool for novel drug delivery // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. – 2016. – № 46. – P. 195–204.

31. Zouari R., Hamden K., Feki A.E. Protective and curative effects of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant on high-fat-high-fructose diet induced hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and deterioration of liver function in rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – № 84. – P. 323–329.

32. Ohadi M., Forootanfar H., Rahimi H. R. Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6 // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2017. – № 18. – P. 900–908.

33. Sharma D., Saharan B. S. Functional characterization of biomedical potential of biosurfactant produced by *Lactobacillus helveticus* // *Plant Biotechnology Reports*. – 2016. – № 11. – P. 27–35.

34. Augustin M., Hippolyte M. T. Screening of biosurfactants properties of cell-free supernatants of cultures of *Lactobacillus spp.* isolated from a local fermented milk (Pendidam) of Ngaoundere (Cameroon) // *International Journal of Applied Engineering Research*. – 2012. – № 2. – P. 974–985.

35. Antioxidant, antibacterial, and anti-adhesive activities of biosurfactants isolated from *Bacillus* strains / S.S. Giri, E.C. Ryu, V. Sukumaran, S.C. Park // *Microbial Pathogenesis*. – 2019. – № 132. – P. 66–72.

36. Antibacterial activity and mannosylerythritol lipids against vegetative cells and spores of *Bacillus cereus* / Q. Shu, Y. Niu, W. Zhao, Q. Chen // *Food Control*. – 2019. – № 106. – P. 711.

37. Bezza F.A., Tichapondwa S.M., Chirwa E.M.N. Synthesis of biosurfactant stabilized silver nanoparticles, characterization and their potential application for bactericidal purposes // *Journal of Hazardous Materials*. – 2020. – № 393. – P. 219–222.

38. Rhamnolipids from *Planococcus spp.* and their mechanism of action against pathogenic bacteria / V.K. Gaur, V. Tripathi, P. Gupta, N. Dhiman, R.K. Regar, K. Gautam, J.K. Srivastava, S. Patnaik // *Bioresource Technology*. – 2020. – № 307. – P. 123–206.

39. Bielinska A.U., Janczak K.W., Landers J.J. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against *Bacillus anthracis* spore challenge // *Infection and Immunity*. – 2007. – № 75. – P. 4020–4029.

40. Ohadi M., Forootanfar H., Rahimi H.R. Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6 // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. – 2017. – № 18. – P. 900–908.

References

1. Gerard J., Lloyd R., Barsby T. Antimycobacterial cyclic depsipeptides produced by two pseudomonads isolated from marine habitats. *Journal of Natural Products*, 1997, no. 60, pp. 223–229.

2. Rodrigues L.R., Banat I.M., Van der Mei H.C. Interference in adhesion of bacteria and yeasts isolated from explanted voice prostheses to silicone rubber by rhamnolipid biosurfactants. *Journal of Applied Microbiology*, 2006, no. 100, pp. 470–480.

3. Lang S., Wullbrandt D. Rhamnolipids—biosynthesis, microbial production and application potential. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1999, no. 51, pp. 22–32.

4. Maier R., Soberon-Chavez G. Pseudomonas aeruginosa rhamnolipids: biosynthesis and potential applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2000, no. 54, pp. 625–33.

5. Vollenbroich D., Pauli G., Ozel M. Antimycoplasma properties and applications in cell culture of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 1997, no. 63, pp. 44–49.

6. Vollenbroich D., Ozel M., Vater J. Mechanism of inactivation of enveloped viruses by the biosurfactant surfactin from *Bacillus subtilis*. *Biologicals*, 1997, no. 25, pp. 289–297.

7. Kameda Y., Ouchira S., Matsui K. Antitumor activity of *Bacillus natto* V. Isolation and characterization of surfactin in the culture medium of *Bacillus natto* KMD 2311. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1974, no. 22, pp. 938–944.

8. Bernheimer A., Avigad L. Nature and properties of a cytolytic agent produced by *Bacillus subtilis*. *The Journal of General and Applied Microbiology*, 1970, no. 61, pp. 361–409.

9. Sheppard J.D., Jumarie C., Cooper D.G. Ionic channels induced by surfactin in planar lipid bilayer membranes // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1991. - № 1064. – P. 13–23.

10. Itokawa H., Miyashita T., Morita H. Structural and conformational studies of [Ile7] and [Leu7] surfactins from *Bacillus subtilis*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1994, no. 42, pp. 604–607.

11. Naruse N., Tenmyo O., Kobaru S. Pumilacidin, a complex of new antiviral antibiotics: production, isolation, chemical properties, structure and biological activity. *The Journal of Antibiotics*, 1990, no. 43, pp. 267–280.

12. Ahimou F., Jacques P., Deleu M. Surfactin and iturin A effects on *Bacillus subtilis* surface hydrophobicity. *Enzyme and Microbial Technology*, 2001, no. 27, pp. 749–754.

13. Besson F., Peypoux F., Michel G. Characterization of iturin A in antibiotics from various strains of *Bacillus subtilis*. *The Journal of Antibiotics*, 1976, no. 29, pp. 1043–1049.

14. Thimon L., Peypoux F., Wallach J. Effect of lipopeptide antibiotic, iturin A, on morphology and membrane ultrastructure of yeast cells. *FEMS Microbiology Letters*, 1995, no. 128, pp. 101–106.

15. Tanaka Y., Takashi T., Kazuhik U. Method of producing iturin A and antifungal agent for profound mycosis. *Biotechnology Advances*, 1997, no. 15, pp. 234–250.

16. Mittenbuhler K., Loleit M., Baier W. Drug specific antibodies: T-cell epitope-lipopeptide conjugates are potent adjuvants for small antigens *in vivo* and *in vitro*. *International Immunopharmacology*, 1997, no. 19, pp. 277–287.

17. Jenny K., Kappeli O., Fietcher A. Biosurfactants from *Bacillus licheniformis*: structural analysis and characterization. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1991, no. 36, pp. 5–13.

18. Lin S., Carswell K., Sharma M. Continuous production of the lipopeptide biosurfactant of *Bacillus licheniformis* JF-2. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 1994, no. 41, pp. 281–285.

19. Yakimov M., Timmis K., Wray V. Characterization of a new lipopeptide surfactant produced by thermotolerant and halotolerant subsurface *Bacillus licheniformis* BAS50. *Applied and Environmental Microbiology*, 1995, no. 61, pp. 1706–1718.

20. Grangemard I., Wallach J., Maget-Dana R. Lichenysin: a more efficient cation chelator than surfactin. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2001, no. 90, pp. 199–210.

21. Rodrigues L.R., Banat I.M., Teixeira J.A. Biosurfactants: Potential applications in medicine. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, no. 9, pp. 1-10.

22. Naughton P., Marchant R., Naughton V., Banat I. Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries. *Journal of Applied Microbiology*, 2019, no. 127, pp. 12–28.

23. Zhao X. Treatment of mouse melanoma cells with phorbol 12-myristate 13-acetate counteracts mannosylerythritol lipid-induced growth arrest and apoptosis. *Cytotechnology*, 2000, no. 33, pp. 123–130.
24. Chen J. Sophorolipid produced from the new yeast strain *Wickerhamiella domercqiae* induces apoptosis in H7402 human liver cancer cells. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, no. 72, pp. 52–59.
25. Shao L., Song X., Ma X., Li H., Qu Y. (2012) Bioactivities of Sophorolipid with different structures against human Esophageal Cancer cells. *Journal of Surgical Research*, 2012, no. 173, pp. 286–291.
26. Chiewpattanakul P. Bioproduction and anticancer activity of biosurfactant produced by the dematiaceous fungus *Exophiala dermatitidis* SK80. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2010, no. 20, pp. 1664–1671.
27. Karlapudi A.P., Venkateswarulu T.C., Krupanidhi S., Rohini K.K. (2020) Evaluation of anti-cancer, anti-microbial and anti-biofilm potential of biosurfactant extracted from an *Acinetobacter indicus* M6 strain. *Journal of King Saud University*, 2020, no. 32, pp. 223–227.
28. Preetha A. Surface activity, lipid profiles and their implications in cervical cancer. *Journal of Surgical Research*, 2005, no. 1, pp. 180–186.
29. Csizmazia E. Ibuprofen penetration enhance by sucrose ester examined by ATR–FTIR *in vivo*. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2012, no. 17, pp. 125–128.
30. Khan R., Irichhaiya R. Niosomes: a potential tool for novel drug delivery. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2016, no. 46, pp. 195–204.
31. Zouari R., Hamden K., Feki A. E. Protective and curative effects of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant on high-fat-high-fructose diet induced hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and deterioration of liver function in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, no. 84, pp. 323–329.
32. Ohadi M., Forootanfar H., Rahimi H.R. Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, no. 18, pp. 900–908.
33. Sharma D., Saharan B. S. Functional characterization of biomedical potential of biosurfactant produced by *Lactobacillus helveticus*. *Plant Biotechnology Reports*, 2016, no. 11, pp. 27–35.
34. Augustin M., Hippolyte M. T. Screening of biosurfactants properties of cell-free supernatants of cultures of *Lactobacillus spp.* isolated from a local fermented milk (Pendidam) of Ngaoundere (Cameroon). *International Journal of Applied Engineering Research*, 2012, no. 2, pp. 974–985.
35. Giri S.S., Ryu E.C., Sukumaran V., Park S. C. Antioxidant, antibacterial, and anti-adhesive activities of biosurfactants isolated from *Bacillus* strains. *Microbial Pathogenesis*, 2019, no. 132, pp. 66–72.
36. Shu Q., Niu Y., Zhao W., Chen Q. Antibacterial activity and mannosylerythritol lipids against vegetative cells and spores of *Bacillus cereus*. *Food Control*, 2019, no. 106, pp. 711.

37. Bezza F.A., Tichapondwa S.M., Chirwa E.M.N. Synthesis of biosurfactant stabilized silver nanoparticles, characterization and their potential application for bactericidal purposes. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, no. 393, pp. 219-222.

38. Gaur V. K., Tripathi V., Gupta P., Dhiman N., Regar R. K., Gautam K., Srivastava J.K., Patnaik S. Rhamnolipids from *Planococcus spp.* and their mechanism of action against pathogenic bacteria. *Bioresource Technology*, 2020, no. 307, pp. 123-206.

39. Bielinska A.U., Janczak K.W., Landers J.J. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against *Bacillus anthracis* spore challenge. *Infection and Immunity*, 2007, no. 75, pp. 4020–4029.

40. Ohadi M., Forootanfar H., Rahimi H. R. (2017) Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2017, no. 18, pp. 900–908.

Об авторе

Цыплюк Виктория Александровна (Уфа, Россия) – магистрант кафедры «Биохимия и технология микробиологических производств» Уфимского государственного нефтяного технического университета (450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; e-mail: vcypluk@mail.ru).

About the author

Viktoriya A. Cypluk (Ufa, Russian Federation) – Undergraduate Student of the Department of Biochemistry and Technology of Microbiological Production, Ufa State Petroleum Technological University (1, Kosmonavtov str., Ufa, 450064; e-mail: vcypluk@mail.ru).

Поступила: 23.05.2022

Одобрена: 27.06.2022

Принята к публикации: 20.09.2022

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад. 100 %.

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом:

Цыплюк, В.А. Современное применение биосурфактантов в медицине / В.А. Цыплюк // Вестник ПНИПУ. Химическая технология и биотехнология. – 2022. – № 3. – С. 31–46.

Please cite this article in English as:

Cypluk V.A. Modern application of biosurfactants in medicine. *Bulletin of PNRPU. Chemical Technology and Biotechnology*, 2022, no. 3, pp. 31-46 (In Russ).