

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МИКРОБНОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ В БЕЛАРУСИ

А.Г.Лобанок, Н.И.Астапович, Л.И.Стефанович, Н.Ф.Шоломицкая

Институт микробиологии НАНБ, концерн «Белбиофарм»

Биотехнология является одним из приоритетных направлений научно-технического прогресса, позволяющим на основе современных достижений в области микробиологии, биохимии, молекулярной биологии, геномной и клеточной инженерии максимально использовать потенциальные возможности целенаправленно созданных живых систем (прежде всего микроорганизмов) для повышения жизненного уровня людей на основе решения производственно-технологических, экологических и социально-экономических проблем как на ближайшую перспективу, так и в стратегическом плане. По заключению экспертов ООН в XXI веке биотехнология будет определять развитие человечества во всех сферах его деятельности и, в первую очередь, в получении продуктов питания, медицинских препаратов, в сельском хозяйстве, экологии, энергетике.

В течение 90-х годов в Беларуси произошел резкий спад в микробиологической промышленности, причем пик отраслевого кризиса пришелся на 1993-1995 годы. До этого периода в республике предприятиями отрасли выпускалось более 450 тыс. тонн микробиологического кормового белка из углеводородного и растительного сырья, более 180 тонн кормовых аминокислот, 30 тонн рибофлавина, большие объемы спирта этилового, фурфурола, углекислоты, дубильного экстракта и т.д. Снижение темпов производства и обеднение ассортимента выпускаемой продукции обусловлены значительным ростом стоимости привозного сырья, энергоресурсов, известными экологическими проблемами, падением спроса на некоторые виды продукции (особенно на зарубежных рынках), несовершенством отдельных технологических процессов, а также отсутствием технологической мобильности основного оборудования. В то же время в республике накоплен и сохраняется до настоящего времени значительный научный и технологический потенциал, созданный за время интенсивного развития микробной биотехнологии и ее производственной базы, что позволяет рассматривать ее как один из приоритетов национальной экономики с высоким инновационным потенциалом.

Актуальность проблемы развития биотехнологии для Беларуси обусловлена необходимостью:

- существенного увеличения эффективности экономики и повышения уровня жизни и благосостояния населения;
- эффективного использования существующей и вновь создаваемой производственно-технологической базы;

- проведения эффективной научно-технической, производственно-технологической и инновационной политики в области биотехнологии для повышения конкурентоспособности на зарубежных рынках;
- гармонизации используемой нормативно-правовой базы, проведения мероприятий по стандартизации, сертификации, а также защиты и вовлечения объектов интеллектуальной собственности в хозяйственный оборот в области биотехнологии.

Согласно Постановления СМ РБ (№ 139 от 27.02.97г.) биотехнология отнесена к приоритетным направлениям создания и развития новых и высоких технологий на период до 2010 г. и призвана сыграть существенную роль в построении социально-ориентированной экономики республики. Однако ее развитие возможно только при использовании относительно низких параметров энерго- и материалоемкости микробиологических производств, их экологичности и потенциальной возможности работать на отечественных, местных источниках сырья.

Беларусь располагает ограниченными сырьевыми и энергетическими ресурсами. Поэтому относительно низкая энергоемкость и материалоемкость биотехнологических производств, а также возможность использования местного, в том числе непищевого сырья, обуславливают перспективность развития биотехнологии в республике. Экологический фактор, с учетом загрязнения окружающей среды химическими веществами и последствий Чернобыля, является дополнительным аргументом в пользу развития в республике биотехнологии как приоритетной отрасли народного хозяйства. Наиболее перспективные направления микробных биотехнологий для Беларуси: создание биопрепаратов для сельского хозяйства (средства защиты растений, препараты, повышающие плодородие и урожайность сельскохозяйственных растений, пробиотики для сельскохозяйственных животных и птицы, консерванты для заготовки кормов) с использованием микроорганизмов; создание препаратов для пищевой и текстильной промышленности, лекарственных препаратов и диагностических средств, биотехнологии для защиты окружающей среды и ряд других.

Институт микробиологии НАН Беларуси целенаправленно проводит фундаментальные и прикладные исследования в области микробной биотехнологии в интересах экономики страны. Прогресс в биотехнологии в значительной степени определяется наличием коллекции микроорганизмов как биотехнологических объектов. Институт микробиологии является организатором создания Белорусской коллекции непатогенных микроорганизмов (научная коллекция типовых и промышленно ценных непатогенных микроорганизмов Института микробиологии НАН Беларуси), которая постановлением СМ РБ № 758 от 11.06.2002 г. объявлена научным объектом, являющимся национальным достоянием.

Коллекция непатогенных микроорганизмов Института микробиологии НАНБ является центральным хранилищем в Беларуси штаммов микроорганизмов, способным обеспечивать учебные, научно-исследовательские организации и промышленность республики культурами, имеющими действительный или потенциальный научный и практический

интерес и как объекты биотехнологии являются собственностью государства. Фонд коллекции включает представителей мицелиальных и дрожжевых грибов, бактерий и бактериофагов. Кроме того, поддерживаются более 200 изолятов бактерий и около 60 изолятов дрожжевых и мицелиальных грибов, выделенных из различных регионов Беларуси, которые по мере идентификации будут включены в коллекционный фонд. По решению Национального центра интеллектуальной собственности коллекции - единственной организации в республике - дано право депонирования микроорганизмов как объектов биотехнологии в целях патентной процедуры. Коллекция осуществляет также депонирование объектов биотехнологии, полученных в процессе выполнения ГНТП "Промышленная биотехнология". В настоящее время подготовлена документация для СМ РБ о придании коллекции статуса Международного депозитария.

Развитию и приоритетному применению микробных биотехнологий в народном хозяйстве Беларуси посвящена Государственная программа фундаментальных исследований **"Разработка научных основ биотехнологических процессов: селекция и создание коллекции непатогенных микроорганизмов как биотехнологических объектов; генетическая и клеточная инженерия растений и микроорганизмов; микробный синтез биологически активных соединений и использование микроорганизмов в промышленности, сельском хозяйстве и охране окружающей среды"** ("Биотехнология"). Координирующая организация - Институт микробиологии НАН Беларуси.

Целями программы являются: изучение регуляции микробного синтеза биологически активных соединений, разработка биотехнологических методов получения исходного материала для получения новых форм и сортов растений, культивирование клеток растений, животных, разработка биотехнологий новых средств защиты растений, получение препаратов для профилактики и лечения сельскохозяйственных животных, изучение регуляции микробиологических процессов в почве с целью поддержания экологического равновесия, сохранения плодородия почвы и повышения урожайности сельскохозяйственных растений с помощью разрабатываемых новых биопрепаратов, создание научных основ технологий для утилизации загрязнений природной среды и ресурсосбережения, функционирование коллекции непатогенных микроорганизмов.

За последние годы учеными республики получен ряд новых результатов.

Так, разработан метод получения ферментного препарата глюкозооксидаза для клинической диагностики, терапии, пищевой и химической промышленности. Проведенные в Минском диагностическом центре МЗ РБ и в УП "Минский НИИ радиоматериалов" испытания показали, что отечественная глюкозооксидаза может быть использована в качестве реагента для определения глюкозы в биологических жидкостях фотометрическим методом, на анализаторе фирмы "Бекман", а также в биосенсорах "Глюкосен", в портативных экспресс-анализаторах глюкозы "Глюкометр", что позволит заменить применяемые в настоящее время препараты импортного производства.

Институт микробиологии явился инициатором создания нового поколения биологически активных добавок (БАД). Сырье для их получения - целебные(съедобные) грибы шиитаке, рейши, вешенка и др., которые издавна используются в лечебных целях в странах Юго-Восточной Азии. Достаточно напомнить, что препарат "лентинан", полученный из плодовых тел гриба шиитаке, входит в число важнейших онкостатических препаратов мира; препарат на основе полисахаридов гриба рейши включен в Японии в список важнейших противоопухолевых средств.

Совместно с УП "Диалек" разработана и освоена в производстве пищевая добавка на основе глубинного мицелия японского гриба шиитаке. Добавка представляет уникальный комплекс белков, аминокислот, липидов, витаминов, микро- и макроэлементов, углеводов, в т.ч. полисахаридов, пигментов, антиоксидантов, обладает способностью связывать и выводить из организма радионуклиды, тяжелые металлы (особенно свинец и кадмий) и другие экзо- и эндотоксины. БАД "Диалентин" может быть использована как для коррекции химического состава пищи, так и в качестве лечебно-профилактического средства для повышения иммунитета, снижения уровня холестерина в крови, нормализации артериального давления, в качестве адаптогенного средства для уменьшения отрицательного воздействия неблагоприятной экологической обстановки. Препарат обладает выраженным антиоксидантным и гепатопротекторным действием.

Создание в республике новых БАДов положило начало отечественным препаратам подобного типа, доступным не только широким слоям населения, но и которые могут найти широкое использование и в мире современного спорта как альтернатива применению допинг-препаратов, что особенно важно для развития массовой физической культуры.

БАДы и углеводно-энергетические смеси на основе лекарственных грибов являются также основой создания нового для республики направления - производство энерготоников и напитков профилактического действия.

В Институте микробиологии разработана оригинальная лабораторная технология получения полусинтетического нуклеозида - ВИРАЗОЛА, обладающего активностью против широкого спектра вирусов растений. Препарат имеет хорошую перспективу для применения в технологии получения безвирусного посевного материала картофеля. Например, по данным Белорусского НИИ защиты растений, применение Виразола в технологии оздоровления картофеля на основе метода апикальных меристем повышает эффективность оздоровления до 90-95%, позволяет отказаться от трудоемкого и малоэффективного метода термотерапии и сократить сроки оздоровления.

Экспериментально обоснован подход к получению высокомолекулярных полинуклеотидов, которые содержат фармацевтически важные нуклеозиды и предположительно будут сочетать свойства индукторов интерферона и «депоформ» лекарственных субстанций. Этот подход включает в себя политрансформацию азотистого основания с использованием клеток специальных штаммов бактерий и дрожжей в соответствующий нуклеозид-5'-дифосфат и полимеризацию последнего под действием бактериальной полинуклеотидфосфорилазы.

На основе изученных закономерностей трансформации нуклеиновых кислот и их компонентов ферментами микроорганизмов разработана схема комплексной химико-ферментативной переработки ДНК и РНК в ряд ценных соединений и созданы высокоэффективные биотехнологии получения таких соединений как: природные нуклеозиды и нуклеотиды, представляющие собой сырье для производства лекарств, витаминов и вкусовых добавок; аденарабинозид и бромвинилдезоксигуанидин - аналоги субстанций известных зарубежных препаратов, применяемых для лечения герпетических инфекций; гуанинарабинозид - соединение, перспективное для лечения Т-лейкозов и т.д.

Совместно с ИБОХ разработан химико-ферментативный подход к получению биологически активных модифицированных компонентов нуклеиновых кислот, основанный на сочетании микробного и тонкого органического синтеза. Полученные данные позволяют прогнозировать и оценивать перспективы биотехнологического получения хозяйственно важных нуклеозидов и нуклеотидов. Разработана схема комплексной химико-ферментативной переработки ДНК и РНК в ряд ценных биологически активных соединений, представляющих собой сырье для производства лекарств и витаминов, разработаны оригинальные химико-ферментативные технологии получения Лейкладина и Виразола - высокоэффективных отечественных аналогов зарубежных препаратов, применяемых для терапии лейкозов и эндогенных гепатитов. Препарат Лейкладин в настоящее время успешно проходит клинические испытания.

Успешное развитие фундаментальных исследований в области микробной биотехнологии позволяет оказывать влияние на развитие отдельных отраслей народного хозяйства (сельское хозяйство, медицина, пищевая промышленность) и обновить ассортимент выпускаемой продукции. Конкретным шагом в развитии биотехнологических направлений являются Государственные научно-технические программы: "Промышленная биотехнология", "Лекарственные средства" и др., в рамках которых происходит объединений усилий фундаментальной и отраслевой науки с имеющимся производственным потенциалом концерна "Белбиофарм". В рамках программы технологии разрабатываются с учетом потребностей отрасли и с привязкой к конкретным предприятиям концерна. Значительный успех в практической реализации фундаментальных разработок в области микробной биотехнологии обеспечивается комплексностью проводимых исследований с вузами и рядом различных учреждений республики. Так, фундаментальные исследования, проводимые с ИБОХ, позволили внедрить в производство ОАО "Белмедпрепараты" высокоэффективный отечественный препарат "Лейкладин", предназначенный для лечения лейкозов.

В последние годы разработан и внедрен ряд препаратов для сельского хозяйства. Значительное внимание уделяется получению препаратов, повышающих урожайность растений и плодородия почв и являющихся альтернативой минеральным удобрениям. Так, на Бобруйском гидролизном заводе внедрена технология получения бактериального препарата "Ризобактерин-С".

В рамках расширения региональных научных связей и эффективности внедрения научных разработок даны предложения Гомельскому облисполкому по внедрению экологически безопасных технологий использования в растениеводстве биологических препаратов Ризобактерина-С и Фитостимифоса, альтернативных минеральным удобрениям.

Для колхозов, совхозов и фермерских хозяйств совместно с Минсельхозпродом РБ, Департаментом образования, науки и кадров, БСХА, РУП "Институт почвоведения и агрохимии НАН Беларуси" разработаны и утверждены рекомендации "Применение diaзотрофных и фосфатмобилизирующих бактериальных препаратов при возделывании основных сельскохозяйственных культур".

Микробиологические методы борьбы с вредителями и болезнями сельскохозяйственных культур наиболее удачно вписываются в интегрированные системы защиты растений: они эффективны, избирательны, безопасны для природы и человека. Однако производство в Республике Беларусь соответствующих препаратов отсутствовало.

Концерном "Белбиофарм" совместно с предприятиями отрасли и белорусскими учеными проводится работа по организации производства новых высокоэффективных экологически безопасных биопрепаратов для защиты растений от вредителей и болезней на основе местных штаммов микроорганизмов, в том числе:

- Бацитурин - биоинсектицид на основе *Bacillus thuringiensis*, предназначенного для борьбы с паутинным клещом, репной белянкой, капустной молью, колорадским жуком в открытом и защищенном грунте (ИнМи НАНБ и Новополоцкий ЗБВК);

- Миколина - высокоактивного бактериального препарата на основе клеток и эндоспор *Bacillus mycoides* 683 для защиты картофеля и капусты от болезней (ИЭБ НАНБ и БРУП "Гидролизный завод");

- Фрутина - высокоэффективного препарата для защиты плодовых культур от болезней (ИнМи НАНБ и Новополоцкий ЗБВК);

- Лигнорин - экологически безопасного препарата на основе штамма триходермы с высокой антибиотической активностью для защиты овощных культур от болезней (БелНИИЗР и Пинский РУП "Энзим");

- Бактогена - препарата на основе штамма бактерий *Bacillus subtilis* КМБУ для защиты растений от бактериозов, корневых гнилей, аскохитоза, мучнистой росы, серой и белой гнили, кладоспороза и обладающий стимулирующей рост растений активностью (БГУ и БРУП "Гидролизный завод").

Освоение в 2003 году опытно-промышленного производства биопестицидов фрутин и бацитурин для защиты плодовых культур от болезней и овощных культур от вредителей позволит рекомендовать их для использования в плодоводстве и овощеводстве закрытого грунта.

Организация производства новых отечественных микробиологических средств защиты растений и биоудобрений на предприятиях концерна будет способствовать получению экологически чистой сельскохозяйственной продукции и, как следствие, сохранению здоровья населения, а также

улучшению условий труда в сельском хозяйстве и охране окружающей среды вследствие существенного уменьшения пестицидного пресса на биоценозы.

В целях улучшения кормовой базы животноводства на Новополоцком заводе БВК Институт микробиологии проводит работы по повышению эффективности использования дрожжей для обогащения микробным белком зернового сырья при производстве кормовой добавки "Провит" (Пост. СМ РБ № 23 от 10.06.03г.).

На Пинском заводе кормовых витаминов идет освоение технологии производства глубинного посевного мицелия *Pleurotus* sp. для получения съедобных грибов в хозяйствах АПК Беларуси. Здесь же отрабатывается технология получения ферментного препарата пектиназа Г20х, предназначенного для использования в различных процессах переработки растительного сырья. Ферментный препарат обеспечивает повышение выхода фруктовых и овощных соков до 25% и их осветление, увеличивает выход гомогенизированных соков и пюре для детского и диетического питания на 12-18%. Препарат увеличивает до 31% выход эфирных масел, экстрактивных и других биологических веществ из растительного сырья. В виноделии препарат увеличивает скорость фильтрации сусла, улучшает качество, осветляет и стабилизирует его. Производство ферментного препарата, в настоящее время закупаемого за рубежом, планируется на Пинском РУП "Энзим".

Изомеризация глюкозы во фруктозу, катализируемая глюкозоизомеразой, является самым крупномасштабным процессом, основанным на использовании ферментных технологий. Производство глюкозо-фруктозных сиропов из крахмалсодержащего сырья, в избытке имеющегося на товарном рынке Беларуси, чрезвычайно важно для получения альтернативного источника сахара. Глюкозо-фруктозные сиропы обладают рядом положительных фармакологических свойств, по сладости не уступают сахарозе, и могут быть использованы в лечебном и диетическом питании. В настоящее время на Дрогичинском БГП «Экзон» налаживается выпуск глюкозных сиропов. Разработка технологии получения ферментного препарата глюкозоизомеразы, выполняемая Институт микробиологии НАНБ в рамках программы «Промышленная биотехнология», и ее освоение в производстве необходимы для получения глюкозо-фруктозных сиропов в Беларуси.

Важную роль микробная биотехнология играет в охране окружающей среды. Так, за последние годы:

- внедрен ряд биотехнологий на основе использования микроорганизмов деструкторов ксенобиотиков в биоценозах природных и производственных сред (активный ил, сточные воды, почва) для очистки их от токсических органических соединений (эфирные фталевые кислоты, нефть и продукты ее переработки) на производственном объединении "Химволокно", г. Могилев; на Кусковском химзаводе, г. Москва; нефтепроводе "Дружба", г. Новополоцк; акционерном межхозяйственном предприятии "Копыльское"; государственном предприятии "Веска", г. Червень; производственном объединении "Ивацевичдрев"; станкостроительном заводе, г. Барановичи; в совхозе "Роговский", Минская область;

- совместно с УП "Промышленные экологические системы" на Бобруйском кожевенном комбинате, на предприятии "Фандок" введены в эксплуатацию абсорбционно-биохимические установки по очистке от летучих органических соединений вентвоздуха, удаляемого из нитрокамеры и пульверизационной кабины отделочного производства. Социальная и экологическая эффективность внедрения обеспечивается улучшением условий труда рабочих и охраной окружающей среды от загрязнения летучими органическими соединениями (ацетон, этилацетат, толуол и др.);

- в г. Новополоцке внедрены рекомендации по эффективному способу борьбы с биообрастаниями скважин, труб, фильтров и емкостей системы пищевого обеспечения. Разработка способствует повышению качества питьевой воды и снижению затрат на ремонт и замену трубопроводов.

Перспектива развития микробных биотехнологий направлена на укрепление внутреннего рынка республики, расширение ассортимента промышленной продукции, сокращение импорта, устранение зависимости от цен на привозное сырье и энергоносители.

В результате реализации на предприятиях микробиологической промышленности в республике будет организовано производство новых биологических препаратов для сельского хозяйства; фармацевтических, пищевых и лечебно-профилактических препаратов и добавок; ферментных препаратов для пищевой и легкой промышленности; организовано производство новых видов кормовых белковых продуктов для животноводства. Поступление указанных препаратов на внутренний рынок республики позволит:

- удовлетворить потребности растениеводства в эффективных недорогих препаратах для защиты растений от вредителей и болезней; в стимуляторах роста растений; сократить импорт аналогичных препаратов из-за рубежа;

- снизить или полностью исключить применение химических средств и, тем самым, уменьшить химическую нагрузку на окружающую среду, а также освободить средства, направляемые на реализацию защитных экологических мероприятий;

- удовлетворить потребности животноводства в кормовых добавках, лечебных и профилактических препаратах;

- сократить применение минеральных удобрений в земледелии, уменьшить их импорт за счет использования отечественных биологических удобрений;

- удовлетворить потребности отечественной пищевой промышленности в ферментных препаратах;

- пополнить рынок Республики Беларусь новыми лечебными и лечебно-профилактическими препаратами и биопродуктами;

- эффективно использовать вторичные сырьевые ресурсы;

- внедрить современные биоэкологические мероприятия в различных отраслях народного хозяйства.