

АНОТАЦІЯ

МАГІСТЕРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ СТУДЕНТКИ 6 КУРСУ, ГРУПИ БТ-61М
СПЕЦІАЛЬНОСТІ 162 – БІОТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОІНЖЕНЕРІЯ
СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ ПРОМИСЛОВА БІОТЕХНОЛОГІЯ
ТРОЯНОВСЬКОЇ ЛЮДМИЛИ ВІКТОРІВНИ
НА ТЕМУ « Особливості виділення та характеристика комплексу
антибіотиків *Streptomyces albus* »

Пошук нових антибіотиків є однією з провідних задач біотехнології на сьогоднішній день у зв'язку з поширенням множинної лікарської резистентності серед мікроорганізмів та ракових клітин. Актуальність роботи визначається відсутністю виробництв вітчизняних субстанцій антибіотиків та можливістю розробки такої технології з використанням результатів досліджень. Робота виконувалась на кафедрі промислової біотехнології КПІ ім. Ігоря Сікорського.

Метою роботи є розробка методу виділення та визначення нового антибіотичного препарату з *Streptomyces albus* UN 44.

Завданнями дослідження було:

1. Дослідження взаємозв'язку процесів біосинтезу антибіотику та антимікробних ферментів *S. albus* UN 44.
2. Встановлення умов виділення комплексу антибіотиків досліджуваного продуценту.
3. Підбір композицій поживних середовищ для біосинтезу антибіотиків досліджуваним продуцентом з використанням альтернативних компонентів.
4. Характеристика антибіотичного комплексу *S. albus* UN 44 та розробка методики його кількісного визначення.
5. Визначення спектру активності дослідного препарату антибіотиків щодо мікроорганізмів різних груп.

Об'єкт досліджень: антибіотичний препарат з *S. albus* UN 44 та процеси його біосинтезу і виділення. Предмет досліджень: умови біосинтезу, виділення та характеристики комплексу антибіотиків *S. albus* UN 44. В роботі використовували мікробіологічні, біотехнологічні, біохімічні та фізико-хімічні методи дослідження, а також математичні методи обробки результатів.

В результаті проведеної роботи було досліджено біосинтез ферментного та антибіотичного комплексу *S. albus* UN 44, підбрано умови виділення антибіотика. Як екстрагент обрано хлороформ у співвідношенні 2:1. Підбрано варіант поживного середовища на основі меляси зі зниженою в 1.75 рази вартістю щодо вихідного варіанту при високому рівні синтезу продукту (до 109% порівняно з контролем). Проаналізовано комплекс антибіотичних сполук *S. albus* UN 44 із використанням ВЕРХ та мас-спектрометрії. Виділено дві мінорні антибіотичні сполуки з молярними масами 285.0 та 225.2. Розроблено методику кількісного визначення антибіотика спектрофотометричним методом. Визначено спектр антимікробної дії антибіотика, що включає *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa* ATCC 9027. Розроблено стартап проект, «Впровадження технології отримання антибіотика *S. albus* UN 44 біотехнологічним способом», визначена принципова можливість її впровадження, потенційні напрями використання.

Матеріали роботи були представлені на V науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2017), опубліковано 1 тези доповідей.

АНТИБІОТИК, *STREPTOMYCES ALBUS* UN 44, ПОЖИВНЕ СЕРЕДОВИЩЕ, ВИДІЛЕННЯ, АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ, КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

Висновки:

1. Розроблено метод виділення комплексу антибіотиків з культуральної рідини *S. albus* UN 44, що включає відділення біомаси продуцента центрифугуванням, екстракцію хлороформом у співвідношенні 2:1 (екстраген:фугат) та вакуум-висушування.
2. Показано здатність продуцента *S. albus* UN 44 до утилізації альтернативних компонентів живлення та підібрано поживного середовища на основі меляси (20 г/л) зі зниженою в 1,75 разів вартістю, використання якого дає підвищує рівень синтезу продукту на 9% щодо вихідного варіанту.
3. В результаті дослідження процесів біосинтезу антибіотику та антимікробних ферментів *S. albus* UN 44 встановлено їх прямий зв'язок. При культивуванні на різних досліджених поживних середовищах максимум накопичення ферментів та антибіотиків співпадає, що дає змогу оптимізувати надалі одночасно умови синтезу обох метаболітів та методи контролю їх біосинтезу.
4. Аналіз отриманого зразку комплексу антибіотичних сполук *S. albus* UN 44 із використанням високоефективної рідинної хроматографії та мас-спектрометрії дозволив визначити в його складі дві сполуки з молекулярними масами 285.0 та 225.2, антибіотична активність яких була підтверджена.
5. З використанням напрацьованого зразку сухого антибіотичного препарату та враховуючи встановлені раніше його фізико-хімічні характеристики розроблено спектрофотометричний метод його кількісного визначення, що може бути використаний на різних етапах розробки технології і виробництва продукту.
6. Показано провідну високу антифунгальну активність антибіотику *S. albus* UN 44 та визначено його мінімальну інгібуючу концентрацію щодо штамів різних таксономічних груп: 10 мкг/мл щодо *Candida albicans* ATCC 10231, 200 мкг/мл щодо *Bacillus subtilis* ATCC6633 та 500 мкг/мл щодо *P. aeruginosa* ATCC 9027.
7. Проведено маркетинговий аналіз стартап-проекту «Впровадження технології отримання антибіотику *S. albus* UN 44 біотехнологічним способом» та визначена принципова можливість її ринкового впровадження та потенційні напрями використання.

Список використаних джерел:

1. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп./ Н. С. Егоров – М.: Изд-во МГУ; Наука, 2005. – 528 с.
2. Шемякин М. М. Химия антибиотических веществ/ М.М. Шемякин, А.С.Хохлов. – М.: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1949. – 460 с.

3. Tanaka Y. Activation of secondary metabolite–biosynthetic gene clusters by generating rsmG mutations in *Streptomyces griseus* / K. Y. Tanaka, S. Tokuyama, K. Ochi // *The Journal of Antibiotics* – 2009 – Vol.62 – P. 669–673
4. Waksman S. A. Isolation of antibiotic substances from soil microorganisms with special reference to streptothricin and streptomycin / S. A. Waksman, E. Bugie, A. Schatz. // *Proc. Staff Meetings Mayo Clinic* – 1944. – Vol.19. – P. 537 – 548.
5. Waksman S.A. Streptomycin: background, isolation, properties, and utilization/ S.A.Waksman// *Science* – 1953. – Vol.118 (3062). – P.259 – 266.
6. Heilman F. R. Streptomycin in the treatment of experimental tularemia/ F. R. Heilman // *Proc. Staff Meetings Mayo Chic.* – 1944 . – Vol.19. – P. 553 – 558.
7. Murray J. F. A century of tuberculosis / J. F. Murray // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol.169(11). – P. 1181 – 1186.
8. Graf E. Elloxazinones A and B, New Aminophenoxazinones from *Streptomyces griseus* Acta 2871/ E. Graf, K. Schneider, G. Nicholson[et al.] // *J. Antibiot.* – 2007. – Vol.60(4) – p.277–284
- 9.Niraula N. P. Biotechnological doxorubicin production: pathway and regulation engineering of strains for enhanced production / N. P. Niraula, J. K. Sohng, L. N. Kim // *Appl. and Environ. Microbiol.* – 2010. – Vol.87 (4). – P. 1187–1194.
10. Kunnari T. J. Anthracyclines from a genetically engineered *Streptomyces galilaeus* mutant / T. J. Kunnari, K. P. Ylihonko, J. M. Hakkala // *Journal of organic chemistry.* – 2003. – Vol. 65 (10). – P. 2851–2855.
- 11.Lambert M. Genetically modified strains producing anthracycline metabolites useful as anti–cancer drugs / M. Lambert, K. Ylihonko // *Appl. and Environ. Microbiol.* – 2006. – Vol. 69 (2). – P. 540–543.
12. Zitouni A. Mutactimycin PR, a New Anthracycline Antibiotic from *Saccharothrix* sp. SA 103 / A. Zitouni, F. Mathieu, A. Lebrihi // *Journal of Antibiotics.* – 2005. – Vol. 6. – P. 367–372.
13. Henkel T. Landomycins, new angucycline antibiotics from *Streptomyces* sp. I. Structural studies on landomycins A–D / T. Henkel, J. Rohr, J.M. Beale, L. Schwenen // *J. Antibiot.* – 1990. – Vol. 43. – P. 492–503.
14. Ostash B. Chemistry and biology of landomycins, an expanding family of polyketide natural products / B. Ostash, A. Korynevskaya, R. Stoika, V. Fedorenko // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1040–1051.
15. Crow, R.T. Landomycin A inhibits DNA synthesis and G1/S cell cycle progression/ R.T. Crow; B. Rosenbaum; R. Smith [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – Vol.9 – P. 1663–1666
16. Ostash B. Chemistry and Biology of Landomycins, an Expanding Family of Polyketide Natural Products / B. Ostash, A. Korynevskaya, R. Stoika, V. Fedorenko// *Mini–Reviews in Medicinal Chemistry* – 2009. – Vol.9 – P. 1040–1051.
17. Latosińska J. N. Anticancer drug discovery – from serendipity to rational design / J. N. Latosińska, M. Latosińska. – INTECH Open Access Publisher, 2013. – 216 p.
18. Galm U. Antitumor antibiotics: Bleomycin, Eneidiynes and Mitomycin / U. Galm, M. H. Hager, S. G. Van Lanen [et al.] // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol.105. – P. 739 – 758.
19. Potts B.C. Marizomib, a Proteasome Inhibitor for All Seasons: Preclinical Profile and a Framework for Clinical Trials / B.C. Potts, M.X. Albitar [et al.] // *Curr Cancer Drug Targets.* – 2011.– Vol. 11(3) – P. 254–284.

20. Fenical W. Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052) / W. Fenical, P. R. Jensen, M. A. Palladino, K. S. Lam, G. K. Lloyd, B. C. Potts // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol.17(6) – P. 2175–2180.
21. Kwon H.C. Marinomycins A–D, antitumor–antibiotics of a new structure class from a marine actinomycete of the recently discovered genus *Marinispora* / H.C. Kwon, C. A. Kauffman, P.R. Jensen, W. J. Fenical // *Am. Chem Soc.* – 2006. – Vol.128 – P. 1622–1632.
22. Kanoh K. Mechercharmycins A and B, cytotoxic substances from marine derived *Thermoactinomyces* sp. YM3–251/ K Kanoh, Y Matsuo, K Adachi, H. Imagawa // *J. Antibiot.* – 2005. – Vol. 58 – P. 289–292.
23. Мацелюх Б. П. Одержання і характеристика мутантів *Streptomyces globisporus* 1912, дефектних по біосинтезу ландоміцину Е / Б. П. Мацелюх, В. Я. Лаврінчук // *Мікробіол. журн.* – 1999. – Т. 61(Vol. 4). – С. 23–27.
24. Громико О. Отримання і характеристика стрептоміцин–резистентних мутантів продуцента протипухлинного антибіотика ландоміцину Е *Streptomyces globisporus* 3–1/ О.Громико, Л.Басілія, Н.Кириченко, В.Федоренко // *Вісник Львівського університету* – 2000. – Vol. 26.
25. Громико О. Мутанти *Streptomyces nogalater* ІМЕТ43360 з підвищеним рівнем синтезу протипухлинного антибіотика ногаламіцину / О. Громико, Н. Кириченко, В. Федоренко // *Вісник Львівського університету* – 2004. – Vol. 35. – P. 121–127.
26. Cho G. Caryolan–1–ol, an antifungal volatile produced by *Streptomyces* spp., inhibits the endomembrane system of fungi / G.Cho, J.Kim [et al.] // *Open biol.* – 2017. – Vol. 7 (7). – [Електронний ресурс] Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.170075>
27. Nara A. Characterization of bafilomycin biosynthesis in *Kitasatospora setae* KM–6054 and comparative analysis of gene clusters in Actinomycetales microorganisms / A. Nara [et al.] // *The Journal of Antibiotics* – 2017. – P.1–9.
28. Solans, M. Production of phytohormones by root–associated saprophytic actinomycetes isolated from the actinorhizal plant *Ochetophila trinervis* // M. Solans, G. Vobis [et al.] // *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2011. –Vol. 27. – P. 2195–2202.
29. Anitha A. Degradation of fungal cell walls of phytopathogenic fungi by lytic enzymes of *Streptomyces griseus*./ A.Anitha , M. Rabeeth // *Afr. J. Plant Sci.* – 2010. – Vol.4. – P. 61–66.
30. Zacky, F. A. Investigating the bioactivity of cells and cell–free extracts of *Streptomyces griseus* towards *Fusarium oxysporum* f. sp. cubense race 4./ F. A. Zacky, A. S. Y Ting// *Biol. Control* – 2013. – Vol. 66. – P. 204–208.
31. Osada, O. Reveromycin A, a new antibiotic which inhibits the mitogenic activity of epidermal growth factor / O. Osada, O. Koshino, K. Isono// *J. Antibiot.* – 1991. – Vol.44. –P. 259–261.
32. Osada H. Chemical and biological studies of reveromycin/ H. Osada // *A. J. Antibiot.* – 2016. – Vol.69. –P. 723–730.
33. A. Lyu Reveronycins A and B from *Streptomyces* sp. 3–10: antifungal activity against plant pathogenic fungi in vitro and in a Strawberry food model system // A. Lyu, H. Liu [et al.] // *Frontiers in microbiology* – 2017. – Vol.8. – P. 1 – 14.

34. Ikeda H. Control of avermectin biosynthesis in *Streptomyces avermitilis* for the selective production of a useful component/ H. Ikeda, S.Omura //The journal of antibiotics – 1995. – Vol.48(7). – P. 549 – 562.
35. Иванова Т.С. Эффективность биопрепаратов в борьбе с галловой нематодой в защищенном грунте / Т.С. Иванова, А.К. Вялых, М.С Соколов., О.А. Монастырский // Агрохимия – 1990. – №3. – С. 101–106.
36. Ісаєнко В.І. Розроблення нового покоління антипаразитарних препаратів на основі екстрактів авермектинів/ В.І. Ісаєнко, О.В. Веренко // Агроекологічний журнал. – 2003. – Vol.2. – С.54–57.
37. Белявская Л. А. Биологически активные вещества препарата Аверком/ Л. А. Белявская, В.Е. Козырицкая, Е.В. Валагурова., Г.А. Иутинская // Микробиол. Журнал – 2012. – Т. 74, (3). – С. 10–15.
- 38.Петрук Т.В. Спонтанна та індуктивна мінливість *Streptomyces avermitilis* – продуценту авермектинів / Т. В. Петрук, В. Є. Козирецька, О. В. Валагурова [та ін.] // Наукові записки. – Тернопіль, 2003. – N.1 (20). – С.46–50.
- 39.Пат. 69639 Україна, МПК C12N 1/20, C12P 17/02, C12P 17/18, C12P 19/62 (2006.01),C12R 1/465 (2006.10). Штам *Streptomyces avermitilis* – продуцент авермектинів, речовин антипаразитарної дії / Іутинська Г. О., Козирецька В. Є., Валагурова О. В. [та ін.] ; заявник та патентовласник Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного Національної академії наук України. – Vol. 2003109795 ; заявл. 31.10.03 ; опубл. 15.08.06, Бюл. Vol. 8.
40. Kim M. Engineered biosynthesis of milbemycins in the avermectin high-producing strain *Streptomyces avermitilis* / M. Kim , W. Cho [et al.] // Microb Cell Fact – 2017. – Vol. 16(9). – P. 1 –16.
41. Ghorbel S. *Streptomyces flavogriseus* HS1: Isolation and Characterization of Extracellular Proteases and Their Compatibility with Laundry Detergents/ S. Ghorbel, M. Kammoun [et al.] // BioMed Research International – 2014. –Vol. 2014. – P. 1–8.
42. Green D. M. Wilms' tumour/ D. M. Green //European Journal of cancer – 1997. – Vol. 33(3). – P. 409–418.
43. Rill R. L. Sequence-Specific Actinomycin D Binding to Single-Stranded DNA Inhibits HIV Reverse Transcriptase and Other Polymerases/ R. L. Rill, K. H. Hecker// Biochemistry – 1996. – Vol. 35 (11). – P. 3525–3533.
44. Wei Z. Identification and characterization of *Streptomyces flavogriseus* NJ-4 as a novel producer of actinomycin D and holomycin/ Z. Wei, C. Xu [et al.] // PeerJ – 2017. – [Електронний ресурс] Режим доступу: doi: 10.7717/peerj.3601
45. Тодосійчук Т. С. Аналіз специфічності готових форм антимікробних препаратів з *Streptomyces albus* / Т. С. Тодосійчук, О. В. Покас // Восточно-Европейский журнал передовых технологий – 2015.– 4/6(76). – С. 58 – 62.
46. Тодосійчук Т.С. Поліваріантна біотехнологія препаратів–антисептиків на основі мікробних бактеріолізину: дис. на здоб. ступ. докт. тех. наук.: 03.00.20 – біотехнологія. / Т.С. Тодосійчук. – К.,2016. – 370 с.
47. Климишин Д. О. Вплив умов культивування на рівень синтезу аранціаміцину штамом *Streptomyces echinatus* DSM40730 / Д. О. Климишин // Біологія тварин. – 2010. – Т.12 (1). – С. 329–333.
48. M. U. Kiranmayi Optimization of Culturing Conditions for Improved Production of Bioactive Metabolites by *Pseudonocardia* sp. VUK-10/ Kiranmayi M. U. Et al // Mycobiology – 2011. – Vol.39(3). – P. 174–181.

49. Vasavada S.H., Thumar J.T., Singh S.P. Secretion of a potent antibiotic by salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete *Streptomyces sannanensis* strain RJT-1 / S.H. Vasavada, J.T. Thumar, S.P. Singh // *Curr. Sci.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1393–1397.
50. Ripa F. A., Nikkon F., Zaman S., Knodkar P. Optimal Conditions for Antimicrobial Metabolites Production from a New *Streptomyces* sp. RUPA-08PR Isolated from Bangladeshi Soil / F. A. Ripa, F. Nikkon, S. Zaman[et al.] // *Mycobiology* – 2009. – Vol. 37(3). – P. 211–214.
51. Arasu M. V. Nutritional requirements for the production of antimicrobial metabolites from *Streptomyces*/ M. V. Arasu [et al.] // *African Journal of Microbiology Research* – 2017. – Vol. 8(8). – P. 750–758.
52. Wu X. Iso-migrastatin titer improvement in the engineered *Streptomyces lividans* SB11002 strain by optimization of fermentation conditions/ X. Wu [et al.] // *Biotechnology and bioprocess engineering* – 2010. – Vol.15. – P. 664–669.
53. Meng S. Enhancement of antibiotic productions by engineered nitrate utilization in actinomycetes/ S. Meng, H.Wu [et al.] – [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/316569225_Enhancement_of_antibiotic_productions_by_engineered_nitrate_utilization_in_actinomycetes
54. Попова Е. Д. Подбор и оптимизация питательных сред для культивирования актиномицетов – продуцентов антибиотиков/ Е. Д. Попова// Сборник по результатам XXXVII заочной научной конференции *International Research Journal* – 2015. – С. 11 – 13.
55. Ram L. Optimization of Medium for the Production of Streptomycin By *Streptomyces griseus*/ L.Ram // *International Journal of Pharmaceutical Science Invention* – 2014. – Vol.3 (11). – P. 1 – 8.
56. Пат. US20080193986A1 США. МПК C12R1/04. Mutant strain of *Amocolatopsis orientalis* and process for preparing vancomycin hydrochloride / Sang Young Kim Do Sun Kim Hyung Moo Jung Jung Kul Lee.; заявник і патентоутримувач BioNgene Co Ltd. – Vol. 2008/0193986 A1; заявл. 01.03.07 ; опубл. 14.08.08.
57. Дехтяренко Н. В. Розроблення Поживних Середовищ На Основі Гідролізатів Сойового Борошна Для Культивування Представників Роду *Lactobacillus*/ Н. В. Дехтяренко, О.М. Дуган // *Наукові вісті НТУУ “КПІ”*. – 2012. — Vol.3. –P.24 – 29.
58. Paul A. K. Determination of Optimum Conditions or Antibiotic Production by *Streptomyces galbus*/ A.K. Paul, A.K. Benerjee// *Folia Microbiol.* – 1983. – Vol. 28 –P. 397 – 405.
59. Basak K. Utilization of Carbon and Nitrogen Sources by *Streptomyces kanamyceticus* for Kanamycin Production/ K. Bazak, S.K. Majumdar // *Antimicrobial agents and chemotherapy* – 1973. – Vol.4 (1). – P. 6–10.
60. Жерносекова И. В. Биосинтетические характеристики мутантного штамма *Streptomyces recifensis* var. *lyticus* 2p-15 в присутствии экзогенных аминокислот/ И. В. Жерносекова [та ін.] // *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія. Екологія.* – 2008. – Vol. 16. – P.78 – 83.
61. Falzone M. Nutritional control of antibiotic production by *Streptomyces platensis* MA7327: importance of L-aspartic acid/ M. Falzone [et al.] // *The Journal of Antibiotics* – 2017. – P. 1–4.

62. Bundale S. Optimization of Culture Conditions for Production of Bioactive Metabolites by *Streptomyces* spp. Isolated from Soil/ S. Bundale [et al.] // *Advances in Microbiology* – 2015. – Vol. 5. – P. 441–451.
63. Narayana K. Optimization of Antimicrobial Metabolites Production by *Streptomyces albidoflavus* / K. Narayana, M. Vijayalakshmi // *Research Journal of Pharmacology* – 2008. – Vol.2. – P. 4–7.
64. Hassan, M.A. Physiological Factors Affecting the Production of an Antimicrobial Substance by *Streptomyces violatus* in Batch Cultures/ M.A. Hassan, M.Y. El-Naggar, W.Y Said // *Egyptian Journal of Biology* – 2004. – Vol. 3 – P. 1–10.
65. Ch A. I. Optimization of media composition for the production of gentamycin by *Micromonospora echinospora* MTCC 708 using Response Surface Methodology / A. I. Ch [et al.] // *International Journal of Modern Engineering Research* – 2012. – Vol.2(3). – P.1267–1272.
66. Coisne S. Actinorhodin production by *Streptomyces coelicolor* A3(2) in iron-restricted media/ S Coisne, M Bechet, R. Lett Blondeau. // *Appl. Microbiol.* – 1999. – Vol. 28. – P. 99– 202.
67. Owen GA. Zinc-responsive regulation of alternative ribosomal protein genes in *Streptomyces coelicolor* involves *zur* and *sigmaR*./GA Owen [et al.]// *J. Bacteriol* – 2007. – Vol. 189. – P. 4078– 4086.
68. Mervyn J. Bibb Regulation of secondary metabolism in streptomycetes/ J. Bibb Mervyn// *Current Opinion in Microbiology* – 2005. – Vol. 8, Issue 2, –P. 208–215.
69. Григорєва М.А. Оптимізація складу поживних середовищ для біосинтезу ферментного комплексу продуцентом р. *Streptomyces*/ М. А. Григорєва, В.В. Ключко, Т.С. Тодосійчук // *Наукові вісті НТУУ “КПІ”* – 2008. – Vol.3. –P.111 – 118.
70. Т. С. Тодосійчук Альтернативні компоненти поживних середовищ для актиноміцетів – продуцентів біологічно активних речовин/ Т.С. Тодосійчук [et al]// *Наукові вісті НТУУ “КПІ”* – 2012 – Vol.3 –P.74 – 79
71. Mangamuri U. K. Optimization of the cultural parameters for improved production of antimicrobial metabolites by *Streptomyces gulbargensis* DAS 131 / U. K. Mangamuri, V. Muvva, S. Poda [et al.] // *British Journal of Pharmaceutical Research.* – 2014. – 4 (9). – P. 1130–1145.
72. Mangamuri U. K. Optimization of Culturing Conditions for Improved Production of Bioactive Metabolites by *Pseudonocardia* sp. VUK–10/ U. K. Mangamuri, P.Sudhakar [et al.] // *Mycobiology* – 2011. – Vol.39(3). – P. 174–181.
73. Sujatha P. Studies on a new marine streptomycete BT–408 producing polyketide antibiotic SBR–22 effective against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*/ P Sujatha, K.V. Bapi Raju, T.Ramana // *Microbiol Res.* – 2005. – Vol.160(2). – P.119– 26.
74. Vijayakumar R. Optimization of Antimicrobial Production by a Marine Actinomycete *Streptomyces afghaniensis* VPTS3–1 Isolated from Palk Strait, East Coast of India / R. Vijayakumar [et al.] // *Indian J. Microbiol.* – 2012. – Vol.52(2). – P.230–239.
75. Velho–Pereira S. Optimization of an anti *Staphylococcus* antibiotic produced by tropical soil dwelling *Streptomyces parvulus*/ S. Velho–Pereira, N. M. Kamat // [Електронний ресурс] Режим доступу: <https://doi.org/10.1101/060392>

76. Bundale S. Optimization of culture conditions for production of bioactive metabolites by *Streptomyces* spp. isolated from soil / S. Bundale, D. Begde, N. Nashikkar [et al.] // *Advances in Microbiology*. – 2015. – Vol. 5. – P. 441–451.
77. Harikrishnan H. Enhanced production of phenazine-like metabolite produced by *Streptomyces aurantiogriseus* VSMGT1014 against rice pathogen, *Rhizoctonia solani*/ H. Harikrishnan // *J. Basic Microbiol.* – 2016. – Vol. 56. – P. 153–161.
78. Indupalli M. D. Evaluation of Antimicrobial Potential of *Saccharomonospora oceani* VJDS-3: A Study on optimization of Fermentation Parameters / M.D. Indupalli, V.Murva, R.K. Munaganti // *Journal of Pharmacy and Biological Sciences* – 2016. – Volume 11(2). – P. 45–51.
79. Wang X. Optimization of the Fermentation Process of Actinomycete Strain Hhs.015 / X. Wang [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology* – 2010 – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/141876>
80. James P. D. A. The Effects of Temperature on Growth and Production of the Antibiotic Granaticin by a Thermotolerant Streptomyce/ P. D. A. James, C. Edwards // *Journal of General Microbiology* – 1989. – Vol. 135. – P. 1997–2003.
81. Yen H. W. The effects of viscosity and aeration rate on rapamycin production in an airlift bioreactor by using *Streptomyces hygroscopicus*/ H. W. Yen, Y. L. Li // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* – 2014 – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtice.2014.01.014>
82. Yen H. W. Effects of dissolved oxygen level on rapamycin production by pellet-form of *Streptomyces hygroscopicus*/ Yen H. W., H. P. Hsiao // *Journal of Bioscience and Bioengineering* – 2013 – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiosc.2013.03.011>
83. Kandula S.K. Production, purification and characterization of an antimicrobial compound from marine *Streptomyces coeruleorubidus* BTSS-301/ S. K. Kandula, R. Terli // *Journal of pharmacy research* – 2013. – Vol. 7. – P.397 –403.
84. Тодосійчук Т. С. Розроблення умов глибинного біосинтезу антибіотика ландоміцину А/ Т.С. Тодосійчук, В.О. Федоренко, М.В. Молочко, О.М. Громико// *Наукові вісті НТУУ "КПІ"* – 2017. – Vol.3. – С.82 – 88.
85. Kontro M. pH effects on 10 *Streptomyces* spp. growth and sporulation depend on nutrients/ M. Kontro[et al] // *Letters in Applied Microbiology* – 2005. – Vol. 41. – P. 32–38.
86. Raytapadar S. Production of an antifungal antibiotic by *Streptomyces aburaviensis* IDA-28 / S. Raytapadar, A. K. Paul // *Microbiol. Res.* – 2001. – Vol.155. – P.315 – 323.
87. Liang J. Effects of cultivation conditions on the production of natamycin with *Streptomyces gilvosporeus* LK-196 / J. Liang, Z. Xu, T. Liu // *Enzyme and Microbial Technology*. – 2008. – 42. – P. 145–150.
88. Souagui Y. Optimization of antifungal production by an alkaliphilic and halotolerant actinomycete, *Streptomyces* sp. SY-BS5, using response surface methodology /Y. Souagui et al // *Journal de Mycologie Médicale* – 2015. – Volume 25(2). – P. 108–115.
89. Sangvi G. V. Isolation and partial purification of erythromycin from alkaliphilic *Streptomyces werraensis* isolated from Rajkot, India/ G.V. Sangvi, Cheviriya D., Gosai S. [et al.]// *Biotechnology Reports* – 2014. – Vol. 1–2 . – P. 2–7.

90. Anuradha S. Fermentation, isolation, purification and characterization of an antitubercular antibiotic from *Streptomyces luridus* MTCC 4402 / S. Anuradha, K.S. Kumar, S. Brama, V. Kishan // *Indian Journal of Experimental Biology* – 2016. – Vol. 54. – P. 577–585.
91. Bizuye A. Isolation and screening of antibiotic producing actinomycetes from soils in Gondar town, North West Ethiopia / A. Bizuye, F. Moges, B. Andualem // *Asian Pac J Trop Dis.* – 2013 – Vol. 3(5) – P. 375–381.
92. Jarallah E. M. Extraction and Purification of Antimicrobial agent Produced from Actinomycetes Isolated from Agriculture Soils/ E. M. Jarallah, N. H. Rahman // *Journal of Babylon University (Pure and Applied Sciences)* – 2014. – Vol. 22 (2). – P. 749 – 758.
93. Shetty P. R. Production of polypeptide antibiotic from *Streptomyces parvulus* and its antibacterial activity / P.R. Shetty, S. K. Buddana, V. B. Tatipamula [et al.] // *Braz J Microbiol.* – 2014. – Vol. 45(1). – P. 303–312.
94. Boubetra D. Taxonomy and chemical characterization of new antibiotics produced by *Saccharothrix* SA198 isolated from a Saharan soil/ D. Boubetra, N. Sabaou, A. Zitouni [et al.]// *Microbiological Research* – 2013. –Vol.168. – P. 223–230.
95. Houssam M. A. Biochemical studies on antibiotic production from *Streptomyces* sp.: Taxonomy, fermentation, isolation and biological properties/ M. A. Houssam // *Journal of Saudi Chemical Society* – 2015. – Vol. 19 (1). – P. 12 – 22.
96. Atta H.M. Sparsomycin antibiotic production by *Streptomyces* sp. AZ–NIOFD1: taxonomy, fermentation, purification and biological activities / H.M. Atta, S.M. Dabour, S.G. Desoukey // *American–Eurasian J. Agric. & Environ. Sci.* – 2009. – Vol. 5(3). – P. 368–377.
97. Brian P. W., Curtis H. J., Hemming G. Gladiolic Acid, an Antibiotic Substance Produced by *Penicillium gladioli* McCull. & Thom / P. W. Brian, P. J. Curtis, H. G. Hemming // *Nature* — 1946. – May 25. – P.157–697.
98. Fedeniuk R. W. Theory and methodology of antibiotic extraction from biomatrices / R. W. Fedeniuk, P. J. Shand // *Journal of Chromatography A* – 1998. – Vol. 812. – P. 3–15.
99. Kumar K. S. Screeneng, isolation, taxonomy and fermentation of an antibiotic producer *Streptomyces xinghaiensis* from soil capable of acting against linezolid resistant strains // K. S. Kumar, S. Anoradha, G. R. Sarma [et al.]// *Indian Journal of Experimental Biology* – 2012. – Vol. 50. – P. 718–728.
100. Higginbotham S. J. Identification and characterisation of a *Streptomyces* sp. isolate exhibiting activity against methicillin–resistant *Staphylococcus aureus*/ S. J. Higginbotham, C. D. Murphy // *Microbiological Research* – 2010. – Vol.165. – P. 82 – 86.
101. Sajid I Purification and identification of bioactive angucyclinones from *Streptomyces matensis* BG5, isolated from the rhizosphere of *Rosa indica* L. / I. Sajid, K. A. Shaaban, S. Hasnain // *Prep Biochem Biotechnol.* – 2013. – Vol. 43(1). – P. 22–32.
102. Arasu M. V. Antibacterial and antifungal activities of polyketide metabolite from marine *Streptomyces* sp. AP–123 and its cytotoxic effect./ M. V. Arasu, V. Duraipandiyam, S. Ignacimuthu // *Chemosphere.* – 2013. – Vol. 90(2). – P. 479–87.
103. Vandell V., Kero F., Gairloch E., Cherrier M., Williams L., Jones R., Senior A.Extraction of Mycophenolic Acid and Mycophenolic Acid Metabolite from Serum

- Using Supported Liquid Extraction (ISOLUTE® SLE+) Prior to LCMS–MS Analysis/ V. Vandell, F. Kero, E. Gairloch [et al.] // [Електронний ресурс] – режим доступу до джерела: www.biotage.com
105. Birch A. J., Kocor M. 173. Studies in relation to biosynthesis. Part XXII. Palitantin and cyclopaldic acid / A. J. Birch, M. Kocor // *J. Chem. Soc.* – 1960. – P. 866–871.
106. Madrigal C., Tadeo J. L., Melgarejo. Relationship between flavipin production by *Epicoccum nigrum* and antagonism against *Monilinia laxa* / P. C. Madrigal, J. L. Tadeo, P. Melgarejo // *Mycol. Res.* – 1991. – Vol. 95 (12). – P. 1375–1381.
107. Thirumurugan D. Characterization and structure elucidation of antibacterial compound of *Streptomyces* sp. ECR77 isolated from east coast of India. / D. Thirumurugan, R. Vijayakumar // *Curr Microbiol.* – 2015. – Vol.70(5). – P. 745–55.
- 108 Gorajana A. Resistoflavine, cytotoxic compound from a marine actinomycete, *Streptomyces chibaensis* AUBN1/7. / A Gorajana, M Venkatesan, S Vinjamuri [et al.] // *Microbiol Res.* – 2007. – Vol. 162(4). – P. 322–327.
109. Fourati–Ben Fguira L. Purification and structure elucidation of antifungal and antibacterial activities of newly isolated *Streptomyces* sp. strain US80 / L. Fourati–Ben Fguira, S. Fotso, R. Ben Ameer–Mehdi [et al.] // *Res Microbiol.* – 2005. – Vol.156(3) – P. 341–347.
110. El–Gendy M. M. Essramycin: A First Triazolopyrimidine Antibiotic Isolated from Nature / M. M. El–Gendy, M. Shaaban, K.A. Shaaban [et al.] // *J Antibiot (Tokyo).* – 2008. – Vol.61(3). – P.149–157.
111. Блинов Н. О. Бумажная хроматография антибиотиков/ Н.О. Блинов, А.С. Хохлов – М: «Наука», 1970. – 364 с.
112. Жадан Т. А. Проблемы и методы анализа пестицидов/ Т. А. Жадан, О.А. Шевцова, А.В.Гайнутдинов // *Системи обробки інформації* – 2008. – Vol.5 (72). – P.163–166.
113. Roy R.N. Dibutyl phthalate, the bioactive compound produced by *Streptomyces albidoflavus* 321.2 / R.N. Roy, S. Laskar, S.K. Sen // *Microbiological Research* – 2006 – Vol. 161 – P. 121–126
114. Мінаєва В. О. Хроматографічний аналіз: Підручник для студентів вищих навчальних закладів./ В. О. Мінаєва – Черкаси: Вид. від. ЧНУ імені Богдана Хмельницького, 2013. – 284 с
115. Schulz D. Abenquines A–D: aminoquinone derivatives produced by *Streptomyces* sp. strain DB634/ D. Schulz, P. Beese, B. Ohlendorf [et al.] // *The Journal of Antibiotics* – 2011. – Vol. 64. – P. 763–768.
116. Wohlleben W. Antibiotic drug discovery / W. Wohlleben, Y. Mast, E. Stegmann [et al.] // *Microb Biotechnol.* – 2016. – Vol. 9(5). – P. 541–548.
117. Berendsen B. J. A. LC–MS residue analysis of antibiotics, what selectivity is adequate? : PhD thesis./ B. J. A Berendsen. – Wageningen, 2013. – 352 с.
118. Beck J. High Resolution LC–MS for Screening and Quantitative Analysis of Antibiotics in Drinking Water Using an Orbitrap and Online Sample Preparation/ J. Beck, C. Yang, D. Ghosh [Електронний ресурс] Режим доступу: planetorbitrap.com
119. Kim D. G. Bahamaolides A and B, Antifungal Polyene Polyol Macrolides from the Marine Actinomycete *Streptomyces* sp. / D. G. Kim, K. Moon, S. H. Kim [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2012. – Vol. 75. – P. 959–967.
120. Jose P. A. New Dimensions of Research on Actinomycetes: Quest for Next

- Generation Antibiotics /P. A. Jose, B. Jha // Front. Microbiol. – 2016. – Vol. 7 –Article 1295.
121. Cruz M. Production of Ramoplanin and Ramoplanin Analogs by Actinomycetes / M. Cruz, I. González, C. A. Parish [et al.] // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – Article 343.
122. Ho C. S. Electrospray Ionisation Mass Spectrometry: Principles and Clinical Applications/ C. S. Ho, C. W. K. Lam, M. H. M. Chan [et al.] // Clin Biochem Rev – 2003. – Vol. 24. – P. 3 – 12 .
123. Ji Z. Identification of Streptothricin Class Antibiotics in the Earlystage of Antibiotics Screening by Electrospray Ionization Mass Spectrometry / Z. Ji, S. Wei, J. Zhang [et al.] // J. Antibiot. – 2008. –Vol. 61(11). – P. 660–667.
124. Huang Y. Simultaneous extraction of four classes of antibiotics in soil, manure and sewage sludge and analysis by liquid chromatography–tandem mass spectrometry with the isotope–labeled internal standard method / Y. Huang, M. Cheng, W. Li [et al.] // Analytical Methods. – 2013. – Vol. 5. – P. 3721–3731.
125. Vertesy L. 3874 H1 and H3, Novel Antifungal Heptaene Antibiotics Produced by Streptomyces sp. HAG 003874 / L. Vertesy, W. Aretz, E. Ehlers // The journal of antibiotics – 1998. – Vol. 51 (10). – P. 921 – 928.
126. Betina V. A systematic analysis of antibiotics using paper chromatography/ V. Betina // Journal of Chromatography – 1964. – Vol. 15. –P. 379–392.
127. Vartak A. Isolation of a new broad spectrum antifungal polyene from Streptomyces sp. MTCC 5680 / A.Vartak , V. Mutalik, R. R. Parab [et al.] // Lett Appl Microbiol. – 2014. – Vol. 58(6). – P. 591–596.
128. Naik S. R. Fermentation, Isolation, Purification and Biological Activity of SJA–95, a Heptaene Polyene Macrolide Antibiotic Produced by the Streptomyces sp. Strain S24 / S. R. Naik, S. K. Desai, R. K. Nanda [et al.]// Arzneimittel–Forschung (Drug Research) – 2007. –Vol. 57(3). – P. 171–179.
129. Singh V. Isolation, Screening, and Identification of Novel Isolates of Actinomycetes from India for Antimicrobial Applications / V. Singh, S. Haque, H. Singh [et al.] // Front. Microbiol. – 2016. – Vol. 7. – Article 1921.
130. Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology. Volume VII/ edited by F.F.Nord – New York: Interscience publishers, Inc – 1947. – 665 P.
131. Крешков А.П. Основы аналитической химии/А. П. Крешков – М:«Химия», 1970. – 472 с.
132. ГОСТ 5903-89 Изделия кондитерские. Методы определения сахара. Издание официальное/ Москва, Стандартинформ. – 2012. – [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://internet-law.ru/gosts/gost/19452/>
133. Слюсаренко Т.П. Лабораторный практикум по микробиологии пищевых производств: Лабораторный практикум/ Т.П. Слюсаренко. – М.: Легкая и пищевая пром-сть, 1984. – 208 с.
134. Грачева И.М. Технология микробных белковых препаратов, аминокислот и жиров/ И.М. Грачева, Н.Н. Гаврилова, Л.А. Иванова – Учебное пособие, – М.: Пищевая промышленность, 1980. – 448 с.
135. Климишин Д. О. Вплив умов культивування на рівень синтезу аранціаміцину штамом *Streptomyces echinatus* DSM40730/ Д.О. Климишин // Біологія тварин. – 2010. – т. 12, №1. – С. 329 – 333

136. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии/ А. Г. Касаткин. – М:«Химия»,1973. – 752 с.