

УДК 632.4.01/.08

UDC 632.4.01/.08

06.01.01 – Общее земледелие, растениеводство

06.01.01 – General agriculture, crop production

ИЗЫСКАНИЕ ПРОДУЦЕНТОВ ПРИРОДНЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ФИТОПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ

SEARCHING FOR NATURAL ANTIMICOTICS EFFECTIVE AGAINST PHYTOPATHOGENIC FUNGI

Демьянкова Мария Владимировна
Младший научный сотрудник
SPIN-код: 2460-8399
AuthorID: 1048804
mary_bunny@mail.ru

Demiankova Mariya Vladimirovna
Research assistant
SPIN-code: 2460-8399
AuthorID: 1048804
mary_bunny@mail.ru

Садыкова Вера Сергеевна
д.б.н., зав.лаб. таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов
SPIN-код: 4165-1285
AuthorID: 147321
sadykova_09@mail.ru

Sadykova Vera Sergeevna
Doctor of Biological Sciences, head of the laboratory for taxonomic study and the collection of cultures of microorganisms
SPIN-code: 4165-1285
AuthorID: 147321
sadykova_09@mail.ru

Глухова Алла Алексеевна
научный сотрудник
alglukhova@yandex.ru

Glukhova Alla Alekseevna
Research officer
alglukhova@yandex.ru

Бойкова Юлия Вадимовна
научный сотрудник
alexseybaa92@yandex.ru

Bojkova Yulija Vadimovna
Research officer
alexseybaa92@yandex.ru

Малкина Наталья Дмитриевна
к.б.н., научный сотрудник
utvar@blagoslovenie.su

Malkina Natalia Dmitrievna
Candidate of Biological Sciences, Research officer
utvar@blagoslovenie.su

Ефименко Татьяна Александровна
к.б.н., старший научный сотрудник
SPIN-код: 8821-9617
AuthorID: 902165
efimen@inbox.ru

Efimenko Tatiana Aleksandrovna
Candidate of Biological Sciences, Senior research officer
SPIN-code: 8821-9617
AuthorID: 902165
efimen@inbox.ru

Иванкова Татьяна Дмитриевна
научный сотрудник

Tatiana Dmitrievna Ivankova
Research officer

Терехова Лариса Петровна
д.б.н., ведущий научный сотрудник
SPIN-код: 9191-4573
AuthorID: 81086
terekhova@list.ru

Terekhova Larisa Petrovna
Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher
SPIN-code: 9191-4573
AuthorID: 81086
terekhova@list.ru

Ефременкова Ольга Владимировна
к.б.н., зав. сектором
SPIN-код: 9342-5542
AuthorID: 92562
ovefr@yandex.ru
ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", Россия, 119021, Москва, Большая Пироговская, 11

Efremenkova Olga Vladimirovna
Candidate of Biological Sciences, Head of Sector
SPIN-code: 9342-5542
AuthorID: 92562
ovefr@yandex.ru
*FSBI Gause Institute of New Antibiotics
Ul. Bol'shaya Pirogovskaya 11, Moscow, 119021
Russia*

Успехи в растениеводстве зависят от многих факторов, в том числе важным показателем является защита от фитопатогенных микроорганизмов. Для борьбы с фитопатогенами используют различные химические препараты, как природные, так и искусственно синтезированные. Природные соединения более экологически безопасны, в большинстве случаев менее токсичны и быстро разрушаются. Целью данной работы было изыскание штаммов актинобактерий, обладающих противогрибковой активностью и рассматриваемых нами в качестве возможных источников противогрибковых соединений сельскохозяйственного назначения. Было отобрано 10 штаммов актинобактерий, выделенных из почв разных регионов России. В условиях глубинного культивирования эти штаммы активны в отношении грибных тест-штаммов *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259 и *Aspergillus niger* INA 00760. Для определения активности отобранных актинобактерий в отношении фитопатогенных грибов, в качестве тестов использовали 6 штаммов, выделенных из пораженных растений. Методами морфологического и генетического анализа показано, что выделенные штаммы актинобактерий относятся к двум родам и представлены следующими видами: *Nocardia soli*, *Streptomyces antibioticus*, *S. bottropensis*, *S. chartreusis*, *S. chromofuscus*, *S. hydrogenans* (2 изолята), *S. lusitanus*, *S. netropsis*, *S. peucetius*; фитопатогенные грибы представлены видами: *Fusarium armeniacum* (2 изолята), *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuissima* (2 изолята), *Bipolaris sorokiniana*. В результате было установлено, что в условиях глубинного культивирования на питательных средах актинобактерии образуют вещества, которые подавляют рост всех использованных в опыте фитопатогенных тестов. У представителей видов *N. soli* INA 01217, *S. chromofuscus* INA 01211, *S. lusitanus* INA 01218, *S. netropsis* INA 01190, *S. peucetius* INA 01255 ранее противогрибковой активности описано не было, поэтому мы рассматриваем их как наиболее перспективных для химического изучения с целью обнаружения новых противогрибковых антибиотиков

Ключевые слова: АКТИНОВАКТЕРИИ, АНТИБИОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, ФИТОПАТОГЕНЫ, АНТИБИОТИКИ, ПОИСК АНТИБИОТИКОВ

Progress in crop production depends on many factors; including the important measure is the protection from pathogenic microorganisms. Various chemicals are used to control phytopathogens, such as natural and artificially synthesized ones. Natural compounds are more environmentally friendly, in most cases less toxic and quickly destroyed. The purpose of this work was to find strains of actinobacteria that have antifungal activity and are considered by us as possible sources of antifungal compounds for agricultural purposes. We selected 10 strains of actinobacteria that were isolated from typical regions of Russia. These strains were active against the fungal test strains *Saccharomyces cerevisiae* RIA 259 and *Aspergillus niger* INA 00760 when deep cultured. To determine the activity of selected actinobacteria against phytopathogenic fungi, 6 strains isolated from affected plants were used as tests. Morphological and genetic analysis methods have shown that the selected actinobacteria strains belong to two genera and are represented by the following species: *Nocardia soli*, *Streptomyces antibioticus*, *S. bottropensis*, *S. chartreusis*, *S. chromofuscus*, *S. hydrogenans* (2 isolates), *S. lusitanus*, *S. netropsis*, *S. peucetius*. Phytopathogenic fungi are represented by the following species: *Fusarium armeniacum* (2 isolates), *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuissima* (2 isolates), *Bipolaris sorokiniana*. As a result, it was found that under conditions of submerged cultivation on nutrient media, actinobacteria form substances that inhibit the growth of all phytopathogenic tests used in the experiment. The representatives of species *N. soli* INA 01217, *S. chromofuscus* INA 01211, *S. lusitanus* INA 01218, *S. netropsis* INA 01190 and *S. peucetius* INA 01255 have not been described as having antifungal activity previously, so we consider them to be the most promising for chemical research to identify new antifungal antibiotics

Keywords: ACTINOBACTERIA, ANTIBIOTIC ACTIVITY, PHYTOPATHOGENS, ANTIBIOTICS, SEARCH FOR ANTIBIOTICS

DOI: <http://dx.doi.org/10.21515/1990-4665-159-010>

Введение

Химическая защита растений - источник серьезнейшего загрязнения местности, воды и пищевых продуктов. Отказаться полностью от таких

<http://ej.kubagro.ru/2020/05/pdf/10.pdf>

мероприятий пока невозможно потому, что от вредителей, болезней и сорняков может пропасть значительная часть урожая. Современная защита растений обладает большим арсеналом средств, включающим также биологический, агротехнический, генетический методы, селекцию устойчивых к повреждениям сортов растений и многое другое.

Опасность применения пестицидов обусловлена их токсичностью как для человека и животных, так и для растений. Кроме того, они способны вызывать побочные эффекты и отдаленные последствия.

Фитопатогенные грибы наносят большой вред сельскохозяйственным культурам, и борьба с ними имеет большое практическое значение. Наряду с такими мерами, как правильно подобранная агротехника, севооборот, устойчивые сорта растений, используют разнообразные средства борьбы. К ним относятся природные противогрибковые антибиотики, эффективные в отношении фитопатогенных грибов

Антибиотики, в отличие от химических средств защиты, обладают избирательностью действия и, подавляя развитие фитопатогенных бактерий и грибов, практически безвредны для растений и животных.

Настоящая работа преследовала следующую главную цель – провести поиск продуцентов противогрибковых антибиотиков, эффективных в отношении фитопатогенных грибов, вызывающих болезни злаков.

Материалы и методы

Объекты исследования. Актинобактерии были выделены из почв Московской и Рязанской областей и депонированы Коллекции продуцентов антибиотиков ФГБНУ НИИНА. В качестве тест-объектов использовали шесть фитопатогенных грибов из коллекции РГАУ-МСХА им. К.А. Тимирязева.

Условия культивирования. Глубинное культивирование осуществляли в колбах Эрленмейера объемом 750 мл, содержащих 150 мл среды, на качалке (220 об/мин). Рост осуществляли при температуре 28°C. Ферментирование проводили в два этапа. На первом этапе для получения посевного материала колбы засеивали агаровой культурой и выращивали 4 суток. Затем полученный посевной материал вносили в колбы в количестве 5 мл. Отбор образцов для определения антибиотической активности проводили на 4 и 7 сутки.

Питательные среды для поверхностного культивирования (%):

Картофельно-глюкозный агар (КГА): картофель – 20, глюкоза – 2,5; вода водопроводная; рН натуральный.

Картофельно-морковный агар (КМА): картофель – 2, морковь – 2, агар – 2; вода водопроводная; рН натуральный.

Агаровая среда №2 Гаузе: глюкоза – 1, пептон – 0,5, триптон – 0,3, NaCl – 0,5, агар – 2; рН 7,2-7,4.

Питательные среды для глубинного культивирования (%):

Среда №2 Гаузе: глюкоза – 1, пептон – 0,5, триптон – 0,3, NaCl – 0,5; рН 7,2-7,4.

Среда А4: глюкоза – 1, соевая мука – 1, NaCl – 0,5, мел – 0,25; вода дистиллированная; рН натуральный.

Среда 5339: глицерин – 2, соя – 0,5, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 0,15, NaCl – 0,3, мел – 0,3; вода дистиллированная; рН 6,8.

Среда 6613: крахмал – 2, KNO_3 – 0,4, NaCl – 0,5, мел – 0,5; вода дистиллированная.

Среда Сах: сахароза – 2, соевая мука – 1, KNO_3 – 0,2, NaCl – 0,3, мел – 0,3; вода дистиллированная.

Среда 2663: глицерин – 3, соевая мука – 1,5, NaCl – 0,3, мел – 0,3; вода дистиллированная; рН 7

Среда 330: сахар – 2,1, гороховая мука – 1,5(2,5), мел – 0,5, NaCl – 0,5, NaNO₃ – 0,5; вода дистиллированная; pH 7

Среда AM: сахар – 4, K₂HPO₄ – 0,1, MgSO₄ – 0,1, NaCl – 0,1, (NH₄)₂SO₄ – 0,2, сухие дрожжи – 0,5, FeSO₄•H₂O – 0,0001, MnCl₂•4H₂O – 0,0001, NaI – 0,00005, CaCO₃ – 0,2; вода дистиллированная; pH 6,5-6,7.

Определение противогрибковой активности. Антибиотическую активность определяли методом диффузии в агар.

Для этого в чашки Петри с агаровой средой №2 Гаузе высевали газоном тест-культуры, прodelывали лунки диаметром 9 мм, в которые вносили по 0,1 мл культуральной жидкости исследуемых штаммов. После инкубирования в термостате в течение суток определяли антибиотическую активность по наличию и размеру зон задержки роста тест-организмов. В качестве тест-культур для определения антибиотической активности использовали коллекционные штаммы, представленные в таблице 2.

Видовая диагностика по гену рибосомальной РНК.

Для выделения ДНК использовали трехсуточную культуральную жидкость. Выделение геномной ДНК из биомассы актинобактерий осуществляли с использованием набора DNeasy PowerSoil (Qiagen, Hilden, Германия). ПЦР гена 16S рРНК проводили с использованием набора реагентов PCR Master Mix (содержит ДНК-полимеразу Taq; Thermo Scientific, Калифорния, США) и универсальных бактериальных праймеров 27f (aga gtt tga tcc tgg ctg) и 1492r (tac ggy tac ctt gtt acg act t), для грибов – ITS1f (ctt ggt cat tta gag gaa gta a), NL-4 (ggt ccg tgt ttc aag g).

ПЦР проводили в Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, США) по программе: (1) 94°C в течение 5 минут, (2) 30 циклов с чередующимися температурными интервалами 94°C в течение 1 минуты, 51°C в течение 1 минуты, 72°C для 2 мин, (3) 72°C в течение 7 мин. Анализ продуктов ПЦР

проводили с помощью электрофореза в 1% агарозном геле (с использованием TBE трис-боратного буфера) при напряженности электрического поля 7,6 В/см. Очистку продуктов ПЦР осуществляли переосаждением ДНК в мягких условиях с использованием 0,125 М ацетата аммония в 70% этаноле. Нуклеотидные последовательности определяли методом Сэнгера в генном анализаторе Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, Массачусетс, США). Программу Mega 7 использовали для сборки нуклеотидных последовательностей. Полученные последовательности сравнивали с нуклеотидными последовательностями гена 16S рРНК штаммов актинобактерий из баз данных GenBank (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) и Ribosomal Database Project (<https://rdp.cme.msu.edu/>).

Результаты исследования

В качестве потенциальных продуцентов искомым антибиотиков нами были исследованы 10 штаммов актинобактерий, депонированных в Коллекции ФГБНУ НИИНА имени Г.Ф. Гаузе, проявляющих активностью в отношении тест-штаммов двух видов грибов – *Saccharomyces cerevisiae* и/или *Aspergillus niger*.

На основании сопоставления последовательностей ДНК анализируемых штаммов-продуцентов с последовательностями в базе данных GenBank была проведена видовая диагностика (таблица 1).

Таблица 1. Видовая идентификация штаммов-продуцентов

Штамм продуцента	Длина прочтения (н.о.)	% совпадения	ID последовательности (GenBank)
<i>Nocardia soli</i> INA 01217	1355	99,4	MK496654
<i>Streptomyces antibioticus</i> INA 01148	1357	99,1	-
<i>S. bottropensis</i> INA 01214	1374	99,5	MK496651
<i>S. chartreusis</i> INA 01259	1363	100	-
<i>S. chromofuscus</i> INA 01211	1340	97,1	MK496648
<i>S. hydrogenans</i> INA 01212	1357	100	MK238399
<i>S. hydrogenans</i> INA 01215	1366	99,3	MK496652
<i>S. lusitanus</i> INA 01218	1366	95,6	MK496655
<i>S. netropsis</i> INA 01190	1356	100	MK496650
<i>S. peucetius</i> INA 01255	1360	99	-

Материал для исследования представлял культуральную жидкость актинобактерий, полученную в результате погруженного культивирования штаммов актинобактерий на питательных средах разного состава в условиях интенсивного аэрирования. Для определения антимикробного спектра действия веществ, присутствующих в культуральных жидкостях, использовали тест-штаммы грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также в отношении грибных тестов. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Антимикробные спектры культуральной жидкости исследуемых актинобактерий

Актинобактерии INA	Среды	Тест-штаммы НИИНА													
		<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ВКПМ В-4177		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> RIA 259		<i>Aspergillus niger</i> ИНА 00760	
Сутки роста:		4	7	4	7	4	7	4	7	4	7	4	7	4	7
01211	AM	0	22±1,5	0	0	0	0	0	0	0	0	17±1,2	16±1,5	22±1,5	20±1,8
	a4	0	17±1	0	23±	0	17±	0	0	0	0	16±2	15±	23±	23±

					2,1		1,5					1,5	2,1	2,1	
01212	сах	11±1	0	0	15±1	0	17±1	0	0	0	0	22±0,6	23±2,1	24±1,5	23±1,5
	330	12±2,1	0	0	22±2	0	16±1,5	0	0	0	0	26±1	24±2	27±2	26±1,5
	6613	9±1,5	0	0	24±3,5	8±1,5	0	0	0	0	0	0	0	18±1,5	0
01215	сах	0	0	0	0	13±2	15±2,1	0	0	0	0	21±1,5	22±1	21±1	27±2
	5339	0	0	0	15±1	20±2,6	17±2	0	0	0	0	28±2,1	21±0,6	23±1	25±1
	2663	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
01190	a4	0	16±1	0	0	22±1	19±1	21±1,5	22±2,6	0	0	23±1,5	21±1,5	20±2,2	18±1,5
01148	330	16±1,5	22±2,5	0	0	19±3	27±1,5	18±2	33±2,5	0	0	0	0	0	0
	5339	26±2,6	0	0	0	27±1,5	16±01	28±1,5	13±1,5	0	0	0	18±1,5	19±1	0
	2339	17±1,5	16±2,6	19±1,5	16±1,5	22±1,5	23±1,5	21±0,6	24±2,5	24±2,1	22±1	28±0,6	28±2,1	27±2,1	28±1,5
01218	6613	21±2,1	0	15±1	0	26±0,6	27±1,5	36±3,2	36±3,2	22±1,5	22±1,2	0	0	0	0
	a4	20±2,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16±1,5	17±1,2
01259	сах	0	15±1,7	12±3,1	0	0	12±1	16±2,1	12±0,6	0	0	0	0	9±1	0
	5339	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14±0,8
01214	6613	0	15±0,6	10±2	0	0	17±0,6	15±3	0	0	0	0	0	15±1,6	20±1,7
	a4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13±1,5	0	18±1,3	21±0,6
01217	330	19±1,5	22±2,5	18±4,2	0	0	0	28±2,1	0	17±1,5	0	24±2	30±3,2	17±1	32±3
	5339	18±1,5	0	0	0	0	0	27±1,2	0	0	0	0	32±2,6	0	29±1
01255	2663	16±1	18±2,1	18±2,5	0	0	19±1,5	21±1,5	25±1	0	0	0	0	0	0
	5339	22±2,6	0	27±3,5	0	0	20±2,1	28±2,1	0	0	0	0	0	17±1,7	0
	5339	0	0	0	0	0	12±0,6	0	13±1,5	0	0	0	0	17±1,2	18±1,8

Для расширения исследуемого спектра и определения антимикотического действия в качестве тест-объектов так же использовали фитопатогенные грибы, предоставленные Тимирязевской академией.

Таблица 3. Видовая идентификация фитопатогенов

Вид, штамм	длина прочтения (н.о.)	% совпадения
<i>Alternaria tenuissima</i> ИНА 01220	1084	100
<i>Al. tenuissima</i> ИНА 01221	717	100
<i>Bipolaris sorokiniana</i> ИНА 01222	686	100
<i>Fusarium armeniacum</i> ИНА 01223	1046	100
<i>F. armeniacum</i> ИНА 01224	679	100
<i>F. culmorum</i> ИНА 01225	606	100

Таблица 4. Антимикробные спектры культуральной жидкости исследуемых актинобактерий в отношении фитопатогенных тест-штаммов.

Актинобактерии, ИНА	Среды	Тест-штаммы ТСХА											
		<i>Fusarium armeniacum</i> ИНА 01223		<i>Fusarium armeniacum</i> ИНА 01224		<i>Alternaria tenuissima</i> ИНА 01220		<i>Alternaria tenuissima</i> ИНА 01221		<i>Bipolaris sorokiniana</i> ИНА 01222		<i>Fusarium culmorum</i> ИНА 01225	
Сутки роста:		4	7	4	7	4	7	4	7	4	7	4	7
01211	AM	сл	19± 1,2	сл	12± 0,6	16± 1,3	сл	14±2	14± 1,5	18± 1,6	12± 1,2	0	сл
	a4	сл	сл	0	12±1	16± 0,8	12± 0,5	18± 1,6	16± 2,1	26± 2,1	16±1	0	сл
01212	сах	20± 1,5	23± 0,3	23± 1,5	22± 1,5	22± 0,5	23±2	24± 2,1	23±1	23± 1,5	28± 1,5	16±2	0
	330	27±2	24±2	29± 2,1	22± 0,5	30± 2,6	26± 1,5	32± 2,5	27± 1,5	35± 2,6	31± 2,5	27±2	0
	6613	20± 2,1	15± 1,3	22±1	16± 0,6	16±1	сл	17± 1,5	-	0	сл	15± 1,5	сл
01215	сах	21± 2,1	0	24±1	24± 1,5	26± 1,3	24±2	26± 1,5	-	24± 2,2	30± 2,1	18± 1,3	сл
	5339	27±2	24± 0,8	25± 1,5	21± 1,3	29± 2,1	28± 1,9	38±3	-	40± 2,8	30± 1,3	22± 1,5	сл
	2663	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	сл

01190	a4	26± 2,1	20± 1,5	20±1	23± 1,5	24± 1,3	0	0	15± 1,3	0	12±1	0	17±2
01148	330	23± 1,7	0	16± 0,6	0	17± 1,7	0	0	0	0	12± 0,8	0	0
	5339	0	0	0	0	0	0	22± 2,3	16± 1,5	0	0	0	0
	5339	28± 1,9	30± 2,5	28± 0,8	20± 1,5	25± 1,5	27± 1,2	0	25± 1,5	30± 2,5	23± 2,1	16± 1,3	0
01218	6613	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	a4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
01259	сах	0	18± 0,5	0	0	0	-	сл	-	13±1	16± 1,2	0	0
	5339	0	сл	0	0	0	-	0	-	0	19± 1,5	0	0
01214	6613	0	32± 2,6	0	0	0	-	11±0, 5	-	0	0	0	0
	a4	0	34± 2,1	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0
01217	330	0	33± 1,5	0	0	14±1	-	0	-	14±2	35± 2,5	13± 1,3	0
	5339	0	34± 1,8	0	0	0	-	0	-	0	34± 1,5	0	0
01255	2663	0	0	0	0	0	-	0	-	0	0	20±2	0
	5339	0	0	0	0	0	-	0	-	17± 1,2	0	0	0
	5339	13± 0,6	20± 0,5	0	19± 0,8	0	-	0	-	12±1	20± 1,3	0	0

Примечания:

«сл» означает, что диаметр зоны активности не превышал 10 мм активности.

«-» означает, что активность не была определена.

Для изыскания новых антимикотиков, нами была проанализирована ранее опубликованная информация по антибиотикам, образуемым представителями данных видов, чтобы повысить вероятность отбора продуцентов новых соединений. В таблице 5 представлена полученная информация о синтезируемых антибиотиках штаммами продуцентов, взятая из литературных данных, которые проявили противогрибковую активность при лабораторных исследованиях.

Таблица 5. Антибиотики, образуемые актинобактериями и их активность в отношении микроорганизмов.

штамм	антибиотик		литературные источники
	название	чувствительность микроорганизмов	
<i>Nocardia soli</i>	тиолактомицин	Грамположительные бактерии	9,10
<i>Streptomyces antibioticus</i>	олеандомицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	11,12
	симоциклин	Грамположительные бактерии	13
	актиномицин Д	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, дрожжи, мицелиальные грибы	14
	боромицин	Грамположительные бактерии	15
<i>S. bottropensis</i>	боттромицин	Грамположительные бактерии	16
	олигомициновые антибиотики, 44-гомоолигомицин А (NK86-0279 II) и Б (NK86-0279 I)	Мицелиальные грибы	17
<i>S. chartreusis</i>	шартрезин	Грамположительные бактерии, в том числе возбудитель туберкулеза.	18
	кальцимицин (A23187)	Грамположительные бактерии и мицелиальные грибы	19
<i>S. chromofuscus</i>	гербоксидиен	Умеренная активность против гриба <i>Phytophthora megasperma</i> var. <i>glycine</i> .	20
	антрациклин SM-173А (=аранциамицин) и SM-173В	Грамположительные бактерии, включая <i>Mycobacterium</i> sp. и <i>Staphylococcus</i> sp.	21,22
<i>S. hydrogenans</i>	актиномицин Д	Грамположительные и грамотрицательные бактерии, мицелиальные грибы	8,23
<i>S. lusitanus</i>	цианоциклин А-Д	Цианоциклин А проявляет широкий спектр антимикробной и противоопухолевой активности.	24,25

	нафтиридономицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	26
	7-хлортетрациклин, тетрациклин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	27
	антимидин Б2	Умеренная активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий	28
	Н-десметилнафтиридономицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	29
<i>S. netropsis</i>	нетропсин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	30
<i>S. peucetius</i>	адриамицин и дауномицин	Грамположительные и грамотрицательные бактерии	и 31-33

После сравнения антимикробной активности исследуемых штаммов с опубликованными литературными данными, можно сделать следующие выводы: ряд использованных штаммов показал высокую антимикотическую активность в отношении фитопатогенных тест-штаммов, ранее не описанную в литературе. Актинобактерии *Nocardia soli* INA 01217, *Streptomyces chromofuscus* INA 01211, *S. lusitanus* INA 01218, *S. netropsis* INA 01190, *S. peucetius* INA 01255 проявили широкий спектр активности, в том числе антимикотическую активность, которая не была описана у представителей данных видов. Данные штаммы являются перспективными для дальнейшей работы по изысканию новых антибиотиков и представляют интерес для химического анализа.

Список литературы

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available online: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
2. O'Neill, J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, 2016. Available online: http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
3. Berdy, J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* 2012, 65, 385–395.
4. Ефименко, Т.А.; Терехова, Л.П.; Ефременкова, О.В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. // *Антибиотики и Химиотерапия* 2019, 64, 5-6, 64-68.
5. Glukhova, A.A.; Karabanova, A.A.; Yakushev, A.V.; Semenyuk, I.I.; Boykova, Y.V.; Malkina, N.D.; Efimenko, T.A.; Ivankova, T.D.; Terekhova, L.P.; Efremenkova, O.V. Antibiotic Activity of Actinobacteria from Digestive Tract of Millipede *Nedyopus dawydoffiae* (Diplopoda). // *Antibiotics* 2018, 7, 4, 94.
6. Valagurova, E.V.; Kozyritskaya, V.E.; Iutinskaya, G.A. Actinomycetes of *Streptomyces* genus. (in Russian) // Publisher "Scientific Book": Kiev, Ukraine, 2003, 1-645.
7. Goodfellow, M.; Kämpfer, P., Busse, H.-J.; Suzuki, K.; Ludwig, W.; Whitman, W.B. (eds.). // *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed.; Springer-Verlag, New York, USA; 2012, Volume 5, part A, 376-419, 1455-1768.
8. Demiankova, M.V.; Kalashnikova, E.A.; Glukhova, A.A.; Ivankova, T.D.; Terekhova, L.P.; Boykova, Y.V.; Efimenko, T.A.; Efremenkova, O.V. Activity of the Strain *Streptomyces hydrogenans* against Phytopathogenic Fungi. // *Open Acc J Envi Soi Sci (OAJESS)* 2018, 1, 5, 103-105.
9. Brown, M.S.; Akopiants, K.; Resceck, D.M.; McArthur, H.A.I.; McCormick, E.; Reynolds, K.A. Biosynthetic Origins of the Natural Product, Thiolactomycin: A Unique and Selective Inhibitor of Type II Dissociated Fatty Acid Synthases // *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 34, 10166-10167, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja034540i>.
10. Fulmer, T. Fatty acid synthase II (FASII) pathway. *Science-Business eXchange* 2009, 2, 11, 430–430, Available online: <https://doi.org/10.1038/scibx.2009.430>.
11. Tatsuta, K.; Gunji, H.; Tajima, S.; Ishiyama, T.; Imai, S.; Okuyama, S.; Fukatsu, S. Biosynthetic studies on oleandomycin by incorporation of the chemically synthesized aglycones. // *J. Antibiot.* 1990, 43, 909–911, Available online: <https://doi.org/10.7164/antibiotics.43.909>.
12. Vilches, C.; Hernandez, C.; Mendez, C.; Salas, J.A. Role of Glycosylation and Deglycosylation in Biosynthesis of and Resistance to Oleandomycin in the Producer Organism, *Streptomyces antibioticus*. // *J. Bact.* 1992, 174, 1, 161-165.
13. Schimana, J.; Fiedler H.-P.; Groth, I.; Submuth, R.; Beil, W.; Walker, M.; Zeeck, A. Simocyclinones, Novel Cytostatic Angucyclinone Antibiotics Produced by *Streptomyces antibioticus* Tü 6040. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities. // *J. Antibiot.* 2000, 53, 8, 779-787.
14. Hollstein, U. Actinomycin. Chemistry and mechanism of action. *Chem. Rev.* 1974, 74, 6, 625-652, Available online: <https://doi.org/10.1021/cr60292a002>.
15. Hütter, R.; Keller-Schierlein, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers, G. C. The metabolic products of microorganisms. Boromycin. // *Helvetica Chimica Acta.* 1967, 50(6), 1533–1539.
16. Waisvisz, J.M.; van der Hoeven, M.G.; van Peppen, J.; Zwennis, W.C.M. Botromycin. I. A New Sulfur-containing Antibiotic. // *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 16, 4520-4521, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01573a072>.

17. Yamazaki, M.; Yamashita, T.; Harada, T.; Nishikiori, T.; Saito, S.; Shimada, N.; Fujii, A. 44-Homooligomycins A and B, new anti-tumor antibiotics from *Streptomyces bottropensis* producing organisms, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. // *J. Antibiot.* 1992, 45(2), 171-179. Available online: <https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.171>.
18. Leach, B.E.; Calhoun, K.M.; Johnson, LeRoy E.; Teeters, C.M.; Jackson, W.G. Char-treusin, a New Antibiotic Produced by *Streptomyces chartreusis*, a New Species. // *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 16, 4011-4012, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01112a040>.
19. Wu, Q.; Liang, J.; Lin, S.; Zhou, X.; Bai, L.; Deng, Z.; Wang, Z. Characterization of the Biosynthesis Gene Cluster for the Pyrrole Polyether Antibiotic Calcimycin (A23187) in *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 // *Antim. Agent. Chem.* 2011, 55, 3, 974-982.
20. Miller-Wideman, M.; Makkar, N.; Tran, M.; Isaac, B.; Biest, N.; Stonard, R. Herboxidiene, a new herbicidal substance from *Streptomyces chromofuscus* A7847. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. // *J. Antibiot.* 1992, 45(6), 914-921.
21. Fujiwara, A.; Tazoe, M.; Hoshino, T.; Sekine, Y.; Fujiwara, M. Structural studies of an antracyclinone antibiotic SM-173B produced by *Streptomyces chromofuscus* SM-173. // Symposium on the Chemistry of Natural Products, symposium papers, 1979, 22, Abstract number 59, p. 448-455.
22. Akiko, F.; Mitsuhiko, F.; Tatsuo, H.; Yuzuru, S.; Masaaki, T. Antibiotic SM-173B. Patent US 4206129, June 3, 1980.
23. Kulkarni, M.; Gorthi, S.; Banerjee G.; Chattopadhyay, P. Production, characterization and optimization of actinomycin D from *Streptomyces hydrogenans* IB310, an antagonistic bacterium against phytopathogens. // *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2017, 10, 69-74. Available online: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2017.02.009>.
24. Hayashi, T.; Noto, T.; Nawata, Y.; Oka-zaki, H.; Sawada, M.; Ando, K. Cyanocycline A, a new antibiotic. Taxonomy of the producing organism, fermentation, isolation and characterization. // *J. Antibiot.* 1982, 35, 7, 771-777.
25. Gould, S.J.; He, W.; Cone, M.C. New Cy-anocyclines from a Cyanide-Treated Broth of *Streptomyces lusitanus*. // *J. Nat. Prod.*, 1993, 56(8), 1239-1245.
26. Kluepfel D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vezina, C. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic. // *J. Antibiot.* 1975, 28, 7, 497-502.
27. Villax, I. Process of fermentation of chlortetracycline and tetracycline antibiotics. Patent US 3401088 A. Sept., 10, 1968.
28. Han, Z.; Xu, Y.; McConnell, O.; Liu, L.; Li, Y.; Qi, S.; Huang, X.; Qian, P. Two Antimycin A Analogues from Marine-Derived Actinomycete *Streptomyces lusitanus*. // *Mar. Drugs* 2012, 10, 3, 668-676, Available online: <https://doi.org/10.3390/md10030668>.
29. Kluepfel, D.; Baker, H.A.; Piattoni, G.; Sehgal, S.N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vezina, C. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic. // *J. Antib.* 1975, 28, 7, 497-502.
30. Finlay, A.C.; Hochstein, F.A.; Sobin, B.A.; Murphy, F.X. Netropsin, a New Antibiotic Produced by a Streptomyces. // *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1, 341-343, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01145a113>.
31. Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. // *Biothecnology and Bioengineering*, 1969, 11, 6, 1101-1110, Available online: <https://doi.org/10.1002/bit.260110607>.

32. Grein, A.; Spalla, C.; Di Marco, A.; Canevazzi, G. Descrizione e classificazione di un attinomiceti (*Streptomyces peucetius* sp. nova) produttore di una sostanza attivita antitumorale: La daunomicina. (in Italian) // *G Microbiol* 1963, 11, 109–118.
33. Guilfoile P.G.; Hutchinson, C.R. A bacterial analog of the *mdr* gene of mammalian tumor cells is present in *Streptomyces peucetius*, the producer of daunorubicin and doxorubicin. // *PNAS* 1991, 88, 19, 8553-8557, Available online: <https://doi.org/10.1073/pnas.88.19.8553>.
34. Boucher, H.W.; Talbot, G.H.; Bradley, J.S.; Edwards J.E.; Gilbert, D.; Rice, L.B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! // *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48, 1, 1–12.
35. Tacconelli, E.; Magrini, N.; World Health Organisation. 2017, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Available on line: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf
36. Beardsley, J.; Halliday, C.L.; Sharon C-A Chen, S. C.-A.; Sorrell, T.C. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. *Future // Microbiol.* 2018, 13, 10, 1175–1191.
37. Fisher, M.C.; Hawkins, N.J.; Sanglard, D.; Gurr, S.J. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. // *Science.* 2018, 360, 6390, 739-742.
38. Butler, M.S.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. // *J. Antibiot.* 2011, 64, 6, 413-425.
39. Butler, M.S.; Blaskovich, M.A.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. // *J. Antibiot.* 2013, 66, 10, 571-591.
40. Butler, M.S.; Blaskovich, M.A.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. // *J. Antibiot.* 2017, 70, 1, 3-24.
41. Berdy, J. Bioactive microbial metabolites. // *J. Antibiot.* 2005, 58, 1, 1-26, Available online: <https://doi.org/10.1038/ja.2005>.
42. Baltz, R.H. Marcel Faber Roundtable: is our antibiotic pipeline unproductive because of starvation, constipation or lack of inspiration? // *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2006, 33, 7, 507-513

References

1. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Available online: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013>.
2. O'Neill, J. The Review on Antimicrobial Resistance. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations, 2016. ↪ Available online: http://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
3. Berdy, J. Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *J. Antibiot.* 2012, 65, 385–395.
4. Efimenko, T.A.; Terehova, L.P.; Efremenkova, O.V. Sovremennoe sostojanie problemy antibiotikorezistentnosti patogennyh bakterij. // *Anibiotiki i Himioterapija* 2019, 64, 5-6, 64-68.
5. Glukhova, A.A.; Karabanova, A.A.; Yakushev, A.V.; Semenyuk, I.I.; Boykova, Y.V.; Malkina, N.D.; Efimenko, T.A.; Ivankova, T.D.; Terekhova, L.P.; Efremenkova, O.V. Antibiotic Activity of Actinobacteria from Digestive Tract of Millipede *Nedyopus dawydoffiae* (Diplopoda). // *Antibiotics* 2018, 7, 4, 94.
6. Valagurova. E.V.; Kozyritskaya. V.E.; Iutinskaya. G.A. Actinomycetes of *Streptomyces* genus. (in Russian) // Publisher “Scientific Book”: Kiev, Ukraine, 2003, 1-645.

7. Goodfellow, M.; Kämpfer, P., Busse, H.-J.; Suzuki, K.; Ludwig, W.; Whitman, W.B. (eds.). // *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 2nd ed.; Springer-Verlag, New York, USA; 2012, Volume 5, part A, 376-419, 1455-1768.

8. Demiankova, M.V.; Kalashnikova, E.A.; Glukhova, A.A.; Ivankova, T.D.; Terekhova, L.P.; Boykova, Y.V.; Efimenko, T.A.; Efremenkova, O.V. Activity of the Strain *Streptomyces hydrogenans* against Phytopathogenic Fungi. // *Open Acc J Envi Soi Sci (OAJESS)* 2018, 1, 5, 103-105.

9. Brown, M.S.; Akopiants, K.; Resceck, D.M.; McArthur, H.A.I.; McCormick, E.; Reynolds, K.A. Biosynthetic Origins of the Natural Product, Thiolactomycin: A Unique and Selective Inhibitor of Type II Dissociated Fatty Acid Synthases // *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 34, 10166-10167, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja034540i>.

10. Fulmer, T. Fatty acid synthase II (FASII) pathway. *Science-Business eXchange* 2009, 2, 11, 430–430, Available online: <https://doi.org/10.1038/scibx.2009.430>.

11. Tatsuta, K.; Gunji, H.; Tajima, S.; Ishiyama, T.; Imai, S.; Okuyama, S.; Fukatsu, S. Biosynthetic studies on oleandomycin by incorporation of the chemically synthesized aglycones. // *J. Antibiot.* 1990, 43, 909–911, Available online: <https://doi.org/10.7164/antibiotics.43.909>.

12. Vilches, C.; Hernandez, C.; Mendez, C.; Salas, J.A. Role of Glycosylation and Deglycosylation in Biosynthesis of and Resistance to Oleandomycin in the Producer Organism, *Streptomyces antibioticus*. // *J. Bact.* 1992, 174, 1, 161-165.

13. Schimana, J.; Fiedler H.-P.; Groth, I.; Submuth, R.; Beil, W.; Walker, M.; Zeeck, A. Simocyclinones, Novel Cytostatic Angucyclinone Antibiotics Produced by *Streptomyces antibioticus* Tü 6040. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Activities. // *J. Antibiot.* 2000, 53, 8, 779-787.

14. Hollstein, U. Actinomycin. Chemistry and mechanism of action. *Chem. Rev.* 1974, 74, 6, 625-652, Available online: <https://doi.org/10.1021/cr60292a002>.

15. Hütter, R.; Keller-Schierlein, W.; Knüsel, F.; Prelog, V.; Rodgers, G. C. The metabolic products of microorganisms. Boromycin. // *Helvetica Chimica Acta.* 1967, 50(6), 1533–1539.

16. Waisvisz, J.M.; van der Hoeven, M.G.; van Peppen, J.; Zwennis, W.C.M. Bottromycin. I. A New Sulfur-containing Antibiotic. // *J. Am. Chem. Soc.* 1957, 79, 16, 4520-4521, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01573a072>.

17. Yamazaki, M.; Yamashita, T.; Harada, T.; Nishikiori, T.; Saito, S.; Shimada, N.; Fujii, A. 44-Homooligomycins A and B, new anti-tumor antibiotics from *Streptomyces bottropensis* producing organisms, fermentation, isolation, structure elucidation and biological properties. // *J. Antibiot.* 1992, 45(2), 171-179. Available online: <https://doi.org/10.7164/antibiotics.45.171>.

18. Leach, B.E.; Calhoun, K.M.; Johnson, LeRoy E.; Teeters, C.M.; Jackson, W.G. Char-treusin, a New Antibiotic Produced by *Streptomyces chartreusis*, a New Species. // *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 16, 4011-4012, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01112a040>.

19. Wu, Q.; Liang, J.; Lin, S.; Zhou, X.; Bai, L.; Deng, Z.; Wang, Z. Characterization of the Biosynthesis Gene Cluster for the Pyrrole Polyether Antibiotic Calcimycin (A23187) in *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 // *Antim. Agent. Chem.* 2011, 55, 3, 974-982.

20. Miller-Wideman, M.; Makkar, N.; Tran, M.; Isaac, B.; Biest, N.; Stonard, R. Herboxidiene, a new herbicidal substance from *Streptomyces chromofuscus* A7847. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical and biological properties. // *J. Antibiot.* 1992, 45(6), 914-921.

21. Fujiwara, A.; Tazoe, M.; Hoshino, T.; Sekine, Y.; Fujiwara, M. Structural studies of an antracyclinone antibiotic SM-173B produced by *Streptomyces chromofuscus* SM-173. //

Symposium on the Chemistry of Natural Products, symposium papers, 1979, 22, Abstract number 59, p. 448-455.

22. Akiko, F.; Mitsuhiro, F.; Tatsuo, H.; Yuzuru, S.; Masaaki, T. Antibiotic SM-173B. Patent US 4206129, June 3, 1980.

23. Kulkarni, M.; Gorthi, S.; Banerjee G.; Chattopadhyay, P. Production, characterization and optimization of actinomycin D from *Streptomyces hydrogenans* IB310, an antagonistic bacterium against phytopathogens. // *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2017, 10, 69-74. Available online: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2017.02.009>.

24. Hayashi, T.; Noto, T.; Nawata, Y.; Oka-zaki, H.; Sawada, M.; Ando, K. Cyanocycline A, a new antibiotic. Taxonomy of the producing organism, fermentation, isolation and characterization. // *J. Antibiot*, 1982, 35, 7, 771-777.

25. Gould, S.J.; He, W.; Cone, M.C. New Cy-anocyclines from a Cyanide-Treated Broth of *Streptomyces lusitanus*. // *J. Nat. Prod.*, 1993, 56(8), 1239-1245.

26. Kluepfel D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vezina, C. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic. // *J. Antibiot*, 1975, 28, 7, 497-502.

27. Villax, I. Process of fermentation of chlortetracycline and tetracycline antibiotics. Patent US 3401088 A. Sept., 10, 1968.

28. Han, Z.; Xu, Y.; McConnell, O.; Liu, L.; Li, Y.; Qi, S.; Huang, X.; Qian, P. Two Antimycin A Analogues from Marine-Derived Actinomycete *Streptomyces lusitanus*. // *Mar. Drugs* 2012, 10, 3, 668-676, Available online: <https://doi.org/10.3390/md10030668>.

29. Kluepfel, D.; Baker, H.A.; Piattoni, G.; Sehgal, S.N.; Sidorowicz, A.; Singh, K.; Vezina, C. Naphthyridinomycin, a new broad-spectrum antibiotic. // *J. Antib.* 1975, 28, 7, 497-502.

30. Finlay, A.C.; Hochstein, F.A.; Sobin, B.A.; Murphy, F.X. Netropsin, a New Antibiotic Produced by a *Streptomyces*. // *J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 1, 341-343, Available online: <https://doi.org/10.1021/ja01145a113>.

31. Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; Grein, A.; Orezzi, P.; Pol, C.; Spalla, C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. // *Biotechnology and Bioengineering*, 1969, 11, 6, 1101-1110, Available online: <https://doi.org/10.1002/bit.260110607>.

32. Grein, A.; Spalla, C.; Di Marco, A.; Canevazzi, G. Descrizione e classificazione di un attinomiceti (*Streptomyces peucetius* sp. nova) produttore di una sostanza attivita antitumorale: La daunomicina. (in Italian) // *G Microbiol* 1963, 11, 109-118.

33. Guilfoile P.G.; Hutchinson, C.R. A bacterial analog of the *mdr* gene of mammalian tumor cells is present in *Streptomyces peucetius*, the producer of daunorubicin and doxorubicin. // *PNAS* 1991, 88, 19, 8553-8557, Available online: <https://doi.org/10.1073/pnas.88.19.8553>.

34. Boucher, H.W.; Talbot, G.H.; Bradley, J.S.; Edwards J.E.; Gilbert, D.; Rice, L.B.; Scheld, M.; Spellberg, B.; Bartlett, J. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! // *Clin. Infect. Dis.*, 2009, 48, 1, 1-12.

35. Tacconelli, E.; Magrini, N.; World Health Organisation. 2017, Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Available on line: https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf

36. Beardsley, J.; Halliday, C.L.; Sharon C-A Chen, S. C.-A.; Sorrell, T.C. Responding to the emergence of antifungal drug resistance: perspectives from the bench and the bedside. *Future* // *Microbiol.* 2018, 13, 10, 1175-1191.

37. Fisher, M.C.; Hawkins, N.J.; Sanglard, D.; Gurr, S.J. Worldwide emergence of resistance to antifungal drugs challenges human health and food security. // *Science*. 2018, 360, 6390, 739-742.
38. Butler, M.S.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. // *J. Antibiot.* 2011, 64, 6, 413-425.
39. Butler, M.S.; Blaskovich, M.A.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. // *J. Antibiot.* 2013, 66, 10, 571-591.
40. Butler, M.S.; Blaskovich, M.A.; Cooper, M.A. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. // *J. Antibiot.* 2017, 70, 1, 3-24.
41. Berdy, J. Bioactive microbial metabolites. // *J. Antibiot.* 2005, 58, 1, 1-26, – Available online: <https://doi.org/10.1038/ja.2005>.
42. Baltz, R.H. Marcel Faber Roundtable: is our antibiotic pipeline unproductive because of starvation, constipation or lack of inspiration? // *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2006, 33, 7, 507-513