

Изыскание продуцентов антибиотиков среди актиномицетов, выделенных из солёного озера Большой Тамбукан (Северный Кавказ)

*М. В. ДЕМЬЯНКОВА, О. Н. СИНЁВА, Н. Н. МАРКЕЛОВА,
Н. Д. МАЛКИНА, М. О. МАКАРОВА, О. В. ЕФРЕМЕНКОВА, В. С. САДЫКОВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Резюме

Актуальность. Распространение антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов является общемировой проблемой. Одним из её решений является изыскание новых эффективных природных антибиотиков. **Цель.** Для поиска продуцентов таких антибиотиков нами проводится выделение и анализ микроорганизмов — потенциальных продуцентов антибиотиков из природных источников с экстремальными параметрами среды, ранее не исследованных в этом плане. Описано 20 изолятов актиномицетов, выделенных из литорали солёного озера Большой Тамбукан. **Материал и методы.** Идентификацию актиномицетов проводили по культурально-морфологическим признакам и по анализу гена *16S rPHK*. Антимикробную активность определяли в погружённой культуре, полученной на восьми средах различного состава. В качестве тест-штаммов использовали 13 коллекционных микроорганизмов, в том числе бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), и 10 клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* (МЛУ). **Результаты.** Из 20 штаммов 19 проявили антимикробные свойства, что составляет высокий процент потенциальных продуцентов антибиотиков (95%). В тех случаях, когда было выделено несколько штаммов одного вида (по 2–3 штамма), отмечено внутривидовое различие антимикробных спектров у *Micromonospora palomenae*, *Streptomyces badius*, *S. rubiginosohelvolus* и *S. vastus*, которое способствует конкурентоспособности и выживаемости популяции в целом. Перспективными объектами для химического исследования являются виды *S. palomenae* и *S. xinghaiensis*, у которых ранее антибиотики не были описаны. Особый интерес представляют *S. xinghaiensis* ИНА 01375 и *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402, в связи с их активностью в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью. **Заключение.** Актиномицетная флора озера Тамбукан перспективна для поиска продуцентов антибиотиков, преодолевающих резистентность патогенов.

Ключевые слова: солёное озеро Большой Тамбукан; галотолерантные актиномицеты; *Streptomyces*; *Micromonospora*; *Nocardiosis*; антимикробная активность

Для цитирования: Демьянкова М. В., Синёва О. Н., Маркелова Н. Н., Малкина Н. Д., Макарова М. О., Ефременкова О. В., Садыкова В. С. Изыскание продуцентов антибиотиков среди актиномицетов, выделенных из солёного озера Большой Тамбукан (Северный Кавказ). *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (9–10): 5–13. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-5-13>. EDN: KRLAMI.

Search for Antibiotic Producers Among Actinomycetes Isolated from the Salt Lake Bolshoi Tambukan (Northern Caucasus)

*MARIIA V. DEMIANKOVA, OLGA N. SINEVA, NATALYA N. MARKELOVA,
NATALYA D. MALKINA, MARINA O. MAKAROVA,
OLGA V. EFREMENKOVA, VERA S. SADYKOVA

Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Abstract

Background. The spread of antibiotic resistance among pathogenic microorganisms is a global problem. One solution is the discovery of new, effective natural antibiotics. **The aim of the study.** To identify producers of these antibiotics, potential antibiotic-producing microorganisms were isolated and analyzed from natural sources with extreme environmental parameters that had not previously been studied in this regard. Twenty actinomycete isolates from the littoral zone of the Salt Lake Bolshoi Tambukan are described. **Materials and Methods.** Actinomycetes were identified using cultural and morphological characteristics and *16S rRNA* gene analysis. Antimicrobial activity was determined in submerged cultures obtained on eight media of varying compositions. Thirteen collection microorganisms, including multidrug-resistant (MDR) bacteria, and 10 clinical MDR isolates of *Klebsiella pneumoniae* were used as test strains. **Results.** Of the 20 strains, 19 ex-

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: mary_bunny@mail.ru



*Correspondence to:
E-mail: mary_bunny@mail.ru

EDN: KRLAMI



hibited antimicrobial properties, representing a high percentage of potential antibiotic producers (95%). In cases where multiple strains of a single species were isolated (2–3 strains each), intraspecific differences in antimicrobial spectra were observed in *Micromonospora palomenae*, *Streptomyces badius*, *S. rubiginosohelvolus*, and *S. vastus*, which contributes to the competitiveness and survival of the population as a whole. *M. palomenae* and *S. xinghaiensis* species, for which antibiotics have not previously been described, represent promising targets for chemical research. *S. xinghaiensis* INA 01375 and *S. rubiginosohelvolus* INA 01402 are of particular interest, as they are active against clinical isolates of MDR *Klebsiella pneumoniae*. **Conclusion.** The actinomycete flora of Lake Tambukan represents a promising target for the search for antibiotic producers capable of overcoming pathogen resistance.

Keywords: Salt Lake Bolshoi Tambukan; halotolerant actinomycetes; *Streptomyces*; *Micromonospora*; *Nocardioopsis*; antimicrobial activity

For citation: Demiankova M. V., Sineva O. N., Markelova N. N., Malkina N. D., Makarova M. O., Efremenkova O. V., Sadykova V. S. Search for antibiotic producers among actinomycetes isolated from the Salt Lake Bolshoi Tambukan (Northern Caucasus). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (9–10): 5–13. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-9-10-5-13>. EDN: KRLAMI. (in Russian)

Введение

Сложная ситуация, сложившаяся в мире в связи с распространением антибиотикорезистентности, ставит задачу по разработке новых эффективных антимикробных средств [1–3]. Одним из основных подходов к решению этой задачи является поиск продуцентов новых природных антибиотиков. Актиномицеты известны как основные продуценты разнообразных биологически активных соединений, отличающихся как по химической структуре, так и по биологическому действию, причём наибольшее число продуцентов антибиотиков относится к роду *Streptomyces* [4–6]. Об интенсивности поиска новых перспективных продуцентов антибиотиков свидетельствует описание 135 новых видов стрептомицетов всего лишь за пять лет (2015–2020); химическое исследование показало, что эти виды образуют 121 ранее неизвестное антибиотическое соединение, проявляющее антибактериальную и/или антимикотическую активность [7]. Также обнадеживает динамика роста новых природных антибиотиков, проходящих стадии клинических испытаний [8–10].

Поиск продуцентов новых антибиотических соединений целесообразно проводить среди природных источников, ранее малоисследованных или вовсе не исследованных в этом плане. В частности, к таким источникам относятся, например, засоленные почвы и морские донные отложения [11–15]. Менее исследованы микробные сообщества солёных озёр, в частности озёр с биологически активными глинами, используемыми в курортных зонах. Преобладающими микроорганизмами среди прокариот солевых озёр являются цианобактерии, но также описаны микроорганизмы других групп, включая актиномицеты [16–22].

В данной работе образцы почвы были отобраны из литоральной зоны солёного озера Большой Тамбукан (Ставропольский край, Россия). **Цель исследования** — выделение актиномицетов, их описание, идентификация и анализ антибиотической активности продуцируемых веществ. Представляемые результаты являются продолже-

нием изучения микрофлоры солёного озера Большой Тамбукан, проводящегося в Институте по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе [23].

Материал и методы

Образцы почвы. Образцы почвы были отобраны в августе 2019 г. из литоральной зоны южного побережья озера Большой Тамбукан на глубине 15–20 см. Из четырёх образцов почвы было выделено в общей сложности 80 штаммов актиномицетов; в данной статье приводится описание 20 изолятов, преимущественно стрептомицетов.

Метод выделения актиномицетов из почвенных образцов. Почвенные образцы измельчали в ступке для удаления крупных комочков, затем суспендировали в стерильной воде и тщательно встряхивали в течение нескольких минут на шейкере. Полученную суспензию пропускали через ватный фильтр, готовили серию водных разведений и высевали на среду № 2 Гаузе в чашки Петри (табл. 1). После 10–12 дней инкубации при 28°C отобранные колонии пересевали в пробирки со средой № 2 Гаузе. Первичный отбор колоний проводили по морфологическим признакам.

Культуральные среды и условия культивирования актиномицетов. Для культивирования и поддержания актиномицетов также использовали следующие питательные среды: среда № 1 Гаузе, среда № 2 Гаузе, соевая среда (табл. 1) [24]. Для описания морфологических свойств актиномицетов использовали среды International Streptomyces Project: ISP2 (агар на дрожжевом и солодовом экстрактах), ISP3 (овсяный агар), ISP4 (агар с неорганическими солями и крахмалом), ISP5 (агар с глицерином и аспарагином), ISP6 (пептоно-дрожжевой агар с добавлением железа) и ISP7 (тирозиновый агар) [25]. Для определения устойчивости актиномицетов к NaCl, к питательным средам № 1 и № 2 Гаузе добавляли соль в диапазоне концентраций 0,5–12,5%. Питательные среды для глубинного культивирования актиномицетов были ранее разработаны в ИНА (см. табл. 1) [26].

Культивирование актиномицетов осуществляли при температуре 28°C. Глубинное культивирование проводили в условиях аэрирования на качалке 200 об./мин.

Методы поддержания культур микроорганизмов. Выделенные штаммы актиномицетов пересевали на свежие скошенные агаровые среды раз в два месяца и культивировали при 28°C в течение 10–12 сут. Для длительного хранения штаммы депонировали в Коллекцию Института по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе (сокращённо ИНА) и хранили в лиофилизированном состоянии при –16°.

Морфологическая идентификация актиномицетов. Для видовой идентификации учитывали окраску воздушного и субстратного мицелия, а также пигмент, выделяемый в питательную среду. Структуру спораносцев исследовали с помощью светового микроскопа Микмед-6 (ЛОМО, Санкт-Петербург, Россия).

Таблица 1. Питательные среды

Table 1. Nutrient media

Названия сред	Состав (мас./об.%)
Основные агаризованные среды для поверхностного культивирования микроорганизмов	
№ 1 Гаузе	Крахмал — 2; KNO ₃ — 1,0; K ₂ HPO ₄ — 0,05; MgSO ₄ — 0,05; NaCl — 0,05; FeSO ₄ — 0,001; агар — 2; дистиллированная вода; pH 7,0–7,2
№ 2 Гаузе	Глюкоза — 1; пептон — 0,5; триптон — 0,3; NaCl — 0,5; агар — 2; водопроводная вода; pH 7,2–7,4
Соевая	Глюкоза — 1; соевая мука — 2; NaCl — 0,5; агар — 2; водопроводная вода; pH 6,9
Питательные среды для глубинного культивирования актиномицетов	
A	Глицерин — 3,0; соевая мука — 1,5; NaCl — 0,3; мел (CaCO ₃) — 0,3; водопроводная вода, pH 7,0
B	Глюкоза — 1,0; соевая мука — 1,0; NaCl — 0,5; мел (CaCO ₃) — 0,25; водопроводная вода, pH 6,8
C	Сахароза — 2,0; соевая мука — 1,0; NaCl — 0,3; мел (CaCO ₃) — 0,3; водопроводная вода, pH 6,8–7,0
D	Глицерин — 2,0; соевая мука — 0,5; (NH ₄) ₂ SO ₄ — 0,15; NaCl — 0,3; мел (CaCO ₃) — 0,3; водопроводная вода, pH 6,8
E	Крахмал — 2,0; кукурузный экстракт — 0,3; KNO ₃ — 0,4; NaCl — 0,5; мел (CaCO ₃) — 0,5; водопроводная вода, pH 7,0–7,2
F	Сахароза — 2,1; крахмал — 0,85; гороховая мука — 1,5; NaCl — 0,5; NaNO ₃ — 0,5; мел (CaCO ₃) — 0,5; водопроводная вода, pH 7,0
G	Сахароза — 4,0; дрожжевой экстракт — 0,25; K ₂ HPO ₄ — 0,1; Na ₂ SO ₄ — 0,1; NaCl — 0,1; (NH ₄) ₂ SO ₄ — 0,2; FeSO ₄ ·7H ₂ O — 0,0001; MnCl ₂ ·4H ₂ O — 0,0001; NaI — 0,00005; мел (CaCO ₃) — 0,2; дистиллированная вода, pH 6,5–6,7
СТР (среда № 2 Гаузе без агара)	Глюкоза — 1,0; пептон — 0,5; триптон — 0,3; NaCl — 0,5; водопроводная вода, pH 7,2–7,4

Видовая идентификация актиномицетов на основе анализа 16S рРНК. Выделение геномной ДНК из биомассы актиномицетов проводили с использованием набора PowerSoil DNA Kit (MO BIO, США, номер каталога 12888-100) в соответствии с инструкцией производителя. Амплификацию гена 16S рРНК осуществляли с применением реакционных смесей: GenPak® Real-Time PCR Core (Isogen, Россия, номер в каталоге U 1011) или PCR Master Mix (ThermoScientific, номер в каталоге K0172) и использовали универсальные бактериальные праймеры: 27f (5'-AGA GTT TGA TCC TGG CTC AG-3') и 1492r (5'-TAC GGY TAC CTT GTT ACG ACT T-3') [27]. ПЦП проводили на амплификаторе Thermal Cycler 2720 (Applied Biosystems, Фостер-Сити, США) по следующей программе: 94°C — 5 мин; 30 циклов: 94°C — 1 мин, 51°C — 1 мин, 72°C — 2 мин; 72°C — 7 мин. Секвенирование выполняли с использованием универсальных бактериальных праймеров: 27f, 341f (5'-CCT ACG GGA GGC AGC AG-3'), 785f (5'-GGM TTA GAT ACC TGG TAG TCC-3'), 519r (5'-GTA TTA CCG CGG CTG CTG-3'), 907r (5'-CCG TCA ATT CCT TTG AGT TT-3'), 1492r. Определение нуклеотидных последовательностей проводили методом Сэнгера на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer 3500 (Applied Biosystems, Беверли, США) с праймерами: 27f, 341f (5'-CCT ACG GGA GGC AGC AG-3'), 1100r (5'-GGG TTG CGC TCG TTG-3'), 1492r.

Полученные последовательности выравнивали с последовательностями гена 16S рРНК референсных штаммов из баз данных GenBank (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) и Ribosomal Database Project (rdp.cme.msu.edu/) с помощью программы ClustalW в пакете MEGA7 [28]. Для построения филогенетических деревьев использовали метод neighbor-joining, также входящий в программу MEGA7. Статистическую достоверность порядка ветвления устанавливали с помощью bootstrap-анализа 10 000 альтернативных деревьев.

Анализ антимикробной активности. Для определения спектра антимикробной активности все выделенные штаммы культивировали в погружённых условиях в две стадии: получение посевного материала и ферментация. Антимикробную активность погружённой культуры оценивали методом диффузии в агар. Антибиотическую активность определяли по наличию и диаметру зон подавления роста тест-микроорганизмов. Все эксперименты повторяли от не менее трёх и до восьми раз.

Для определения спектра антибиотической активности использовали следующие коллекционные тест-штаммы: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Bacillus mycoides* 537, *Bacillus pumilus*

NCTC 8241, *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177 (ванкомицинорезистентный штамм, VRLM), *Micrococcus luteus* NCTC 8340, *Staphylococcus aureus* FDA 209P (метициллиночувствительный *S. aureus*, MSSA), *S. aureus* ИНА 00761 (метициллинорезистентный *S. aureus*, MRSA), *Mycobacterium smegmatis* VKPM Ac 1339, *M. smegmatis* mc² 155, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Aspergillus niger* ИНА 00760, *Saccharomyces cerevisiae* ИНА 01129. Дополнительно в качестве тестов использовали клинические isolаты *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Все штаммы пересеивали на скошенную агаровую среду № 2 Гаузе и инкубировали при 37°C, за исключением грибных штаммов *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* и бактериального штамма *Leuconostoc mesenteroides*, которые культивировали при 28°C.

Результаты

Идентификация актиномицетов

Видовая идентификация штаммов основывалась на двух методах — морфологическом описании признаков и генетическом анализе. Определение видов на основании анализа гена 16S рРНК показано в табл. 2. В общей сложности из 20 штаммов актиномицетов 17 идентифицированы до вида, но для шести штаммов указаны наиболее близкие виды по базе данных GenBank, учитывая, что процент совпадения менее 97%; для трёх штаммов определена принадлежность к роду *Streptomyces*.

Среди выделенных штаммов преобладали стрептомицеты (16 штаммов), также присутствовали микромонопоры (3 штамма) и один представитель рода *Nocardioopsis*, для которого засоленные почвы — характерная среда обитания [29]. У ряда штаммов совпадение последовательности ДНК с последовательностями ДНК типовых штаммов находится в диапазоне только 92,6–96,9%, но видовая идентификация была подтверждена морфологическими признаками [24, 30, 31]. Такое рас-

Таблица 2. Идентификация актиномицетов литорали озера Большой Тамбукан на основании анализа гена 16S рРНК

Table 2. Identification of actinomycetes of Lake Bolshoy Tambukan littoral zone based on the analysis of the 16S rRNA gene

Род, виды, штаммы актиномицетов	Совпадение (%)	Длина (п. н.)	GenBank
<i>Micromonospora palomenae</i> ИНА 01427	97,9	1280	OR133513
<i>M. palomenae</i> ИНА 01503	98,5	1414	OR133512
<i>M. phytophila</i> ИНА 01379	97,2	1282	OR133515
<i>Nocardiopsis prasina</i> ИНА 01501	98,9	1105	OR133516
<i>Streptomyces albidoflavus</i> ИНА 01303	98,6	1293	OR133514
<i>Streptomyces badius</i> ИНА 01496	97,1	1385	OR133504
<i>S. badius</i> ИНА 01498	96,8	1414	OR133508
<i>Streptomyces diastatochromogenes</i> ИНА 01423	96,8	882	OR133510
<i>Streptomyces microflavus</i> ИНА 01378	97,1	1324	OR133499
<i>Streptomyces rubiginosohelvolus</i> ИНА 01350	96,3*	1278	OR133503
<i>S. rubiginosohelvolus</i> ИНА 01402	96,9*	1308	OR133500
<i>Streptomyces sioyaensis</i> ИНА 01344	97,4	1271	OR133509
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01376	97,5	1267	OR133506
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01403	98,6	1286	OR133501
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01502	97,0	1381	OR133511
<i>Streptomyces vastus</i> ИНА 01302	93,2*	1289	OR133497
<i>S. vastus</i> ИНА 01327	93,5*	1272	OR133498
<i>S. vastus</i> ИНА 01377	92,6*	1419	OR133502
<i>Streptomyces xinghaiensis</i> ИНА 01375	100	1285	OR133507
<i>Streptomyces zaomyceticus</i> ИНА 01422	95,3*	1286	OR133505

Примечание. * — по совпадению ДНК наиболее близкие виды для данных штаммов.

Note. * — The closest species for these strains based on DNA matching.

Таблица 3. Сравнение роста штаммов стрептомицетов на синтетической и полноценной средах № 1 и № 2 Гаузе с различным содержанием NaCl после двух недель культивирования

Table 3. Comparison of the growth of streptomycete strains on synthetic and complete media No. 1 and No. 2 Gause with different NaCl content after two weeks of cultivation

Штамм, вид	Среда №1 Гаузе**						Среда №2 Гаузе						
	0,05	2,5	5	7,5	10	12,5	0,5	2,5	5	7,5	10	12,5	
Содержание хлорида натрия (мас./об.)*													
<i>S. albus</i> var. <i>fungatus</i> ИНА 01309	+	±	—	—	—	—	+	+	+	±	±	—	
<i>S. albidoflavus</i> ИНА 01303	+	+	+	+	±	—	+	+	+	+	+	—	
<i>S. xinghaiensis</i> ИНА 01375	+	+	+	+	±	—	+	+	+	+	±	—	

Примечание. «—» — отсутствие роста; «+» — наличие роста; «±» — слабое подрастание к концу 2 нед. культивирования; * — концентрация NaCl указана для питательной среды; ** — содержание других солей (кроме NaCl) приведено в табл. 1.

Note. «—» — the NaCl concentration is given for the nutrient medium; ** — the content of other salts (except NaCl) is given in Table 1.

хождение может быть объяснено длительной эволюцией в экстремальных условиях, что привело к накоплению мутаций в гене 16S рРНК.

Галотолерантность актиномицетов

Для оценки галотолерантности на питательную среду с разным содержанием хлорида натрия высевали штаммы из озера Тамбукан *S. xinghaiensis* ИНА 01375 и *S. albidoflavus* ИНА 01303, а также для сравнения штамм *S. albus* var. *fungatus* ИНА 01309, таксономически близкий виду *S. albidoflavus*. Штамм *S. albus* var. *fungatus* ИНА 01309 ранее был выделен из серозёмной почвы зоны Прикаспия, не отличающейся повышенной солёностью, и близкой по климату и географическому положению к озеру Тамбукан [32]. Все три актиномицета проявляют галотолерантность к 10% NaCl при росте на богатой органической среде № 2 Гаузе. На минимальной синтетической среде № 1

Гаузе штамм *S. albus* var. *fungatus* ИНА 01309 растёт при концентрации NaCl не более 2,5% (табл. 3).

Антимикробная активность

Определение спектра антимикробной активности актиномицетов. В табл. 4 суммированы результаты по антимикробной активности актиномицетов из озера Тамбукан при росте в погружённых условиях.

Из 20 штаммов антимикробная активность не выявлена только у штамма *Micromonospora palomenae* (штамма ИНА 01427). В отношении каждого из тест-штаммов хотя бы один из актиномицетов проявил антимикробную активность. Так, рост *Saccharomyces cerevisiae* ИНА 01129 подавляется только *S. albidoflavus* ИНА 01303, а рост *Mycobacterium smegmatis* VKPM Ac 1339 подавляется только *S. sioyaensis* ИНА 01344. Однако в отношении других тест-штаммов активны от 2 до 9 актиномице-

Таблица 4. Спектры антимикробной активности культуральных жидкостей актиномицетов озера Тамбукан
Table 4. Spectra of antimicrobial activity of culture liquids of actinomycetes from Lake Tambukan

Среды		<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Bacillus mycooides</i>	<i>Bacillus pumilus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i> mc ² 155	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Aspergillus niger</i>
		ATCC 6633	537	NCTC 8241	FDA 209P (MSSA)	ИНА 00761 (MRSA)	NCTC 8340	VKPM B-4177	VKPM Ac 1339	ATCC 25922	ATCC 27853	RIA 259	ИНА 00760	
<i>Micromonospora palomenae</i> ИНА 01427	—													
<i>M. palomenae</i> ИНА 01503	A, C	■	■											
<i>Micromonospora phytophila</i> ИНА 01379	B, D						■							
<i>Nocardioopsis prasina</i> ИНА 01501	B, A									■				
<i>Streptomyces albidoflavus</i> ИНА 01303	G									■				
<i>Streptomyces badius</i> ИНА 01496	G, A										■			
<i>S. badius</i> ИНА 01498	F, E													
<i>Streptomyces diastatochromogenes</i> ИНА 01423	B, E	■	■	■	■	■	■							■
<i>Streptomyces microflavus</i> ИНА 01378	E, A						■							■
<i>Streptomyces rubiginosohelvolus</i> ИНА 01350	F											■		
<i>S. rubiginosohelvolus</i> ИНА 01402	E						■							
<i>Streptomyces sioyaensis</i> ИНА 01344	D								■					■
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01376	E, D						■							■
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01403	D	■												■
<i>Streptomyces</i> sp. ИНА 01502	B, D	■	■	■		■		■		■				■
<i>S. vastus</i> ИНА 01302	F, G										■			■
<i>S. vastus</i> ИНА 01327	B, G										■	■		■
<i>S. vastus</i> ИНА 01377	B	■			■	■								■
<i>Streptomyces xinghaiensis</i> ИНА 01375	B	■	■	■	■	■	■							■
<i>Streptomyces zaomyceticus</i> ИНА 01422	F, A													■

Примечание. Диаметры зон задержки роста клинических изолятов (в мм) как показатель интенсивности антибиотической активности: □ — 0; □ — 11–15; ■ — 16–20; ■ — ≥ 20.

Note. Diameters of growth inhibition zones of the clinical isolates (in mm) as an indicator of the intensity of antibiotic activity: □ — 0; □ — 11–15; ■ — 16–20; ■ — ≥ 20.

тов. Большинство описываемых актиномицетов обладает активностью широкого антимикробного спектра. Наибольший интерес представляют актиномицеты, проявляющие активность к представителям видов патогенов из группы ESKAPE, в природных популяциях которых, по данным ВОЗ, широко распространена лекарственная устойчивость [2]: рост MRSA подавляют *S. diastatochromogenes* ИНА 01423, *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402, *Streptomyces* spp. ИНА 01403 и ИНА 01502, *S. vastus* ИНА 01377; рост *Escherichia coli* ATCC 25922 подавляют *S. badius* ИНА 01496, *S. sioyaensis* ИНА 01344, *S. vastus* ИНА 01302 и ИНА 01327; рост *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, к которому согласно нашей практике редко обнаруживаются актиномицеты-антагонисты, подавляют *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01350 и *S. vastus* ИНА 01327. В 2024 г. ВОЗ объявило о критическом уровне распространения возбудителей туберкулёза *Mycobacterium tuberculosis* с устойчивостью к известным медицинским антибиотикам [2]. В связи с этим следует отметить антибиотическую активность в отношении двух тест-штаммов *M. smegmatis* VKPM Ac-1339 и mc² 155,

используемых для поиска противотуберкулёзных средств, это: *S. sioyaensis* ИНА 01344, *M. palomenae* ИНА 01503, *Nocardioopsis prasina* ИНА 01501, *S. albidoflavus* ИНА 01303, *S. badius* ИНА 01498, *S. diastatochromogenes* ИНА 01423 и *S. vastus* ИНА 01302. Также в дальнейшем следует в первую очередь провести химическое изучение активных веществ у представителей тех видов, у которых антибиотическая активность не была описана ранее.

Исследование антимикробной активности в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Было проведено дополнительное исследование с применением в качестве тестов десяти клинических изолятов *K. pneumoniae* с МЛУ (табл. 5). Из 20 актиномицетов выявлено только два штамма — *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375, которые при глубинном культивировании в определённых средах образуют вещества, преодолевающие резистентность двух клинических изолятов *K. pneumoniae*, а именно 1164 и 1211. Рост клинического изолята *K. pneumoniae* 1211, устойчивого к 23 антибиотикам медицинского

назначения из 25, подавляют только два медицинских антибиотика: полусинтетический антибиотик тигециклин (TGC) — производное тетрациклина, и природный антибиотик бациллярного происхождения полимиксин В (PB). Клинический изолят *K. pneumoniae* 1164, устойчивый к 20 антибиотикам медицинского назначения из 25, чувствителен к полусинтетическому антибиотику амикацину — модификации канамицина (AN), природным аминокликозидам гентамицину (GM) и тобрамицину (NN), полимиксину В (PB), а также имеет промежуточную чувствительность по отношению к тигециклину (TGC). Исходя из описания антибиотиков следует, что активные вещества *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375 не могут быть тигециклином или амикацином, которые являются полусинтетическими антибиотиками. Также следует исключить полимиксин В, образуемый бактериями. Активность не следует связывать с гентамицином, поскольку патогенный изолят 1133 в отличие от изолята 1164 не реагирует на антимикробные вещества штаммов *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375, но чувствителен к гентамицину (GM). Маловероятно, что тобрамицин (NN) является тем антимикробным соединением стрептомицетов *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375, которое проявляет активность, поскольку для этих видов не описано образование GM и NN. Следовательно, *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375 можно оценивать, как перспективные объекты для химического изучения с целью обнаружения новых эффективных природных антибиотиков, активных в отношении штаммов *K. pneumoniae* с МЛЮ.

На основании полученных антимикробных спектров актиномицеты *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 (активен в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae* 1164 и 1211 с МЛЮ) и *S. xinghaiensis* ИНА 01375 (активен в отношении клинического изолята *K. pneumoniae* 1164 с МЛЮ) оцениваются как наиболее перспективные для последующего химического изучения.

Обсуждение

Анализ антимикробной активности описываемых штаммов подтвердил наше предположение, что экстремальная природная экосистема, а именно солёное озеро Большой Тамбукан, является обнадёживающим объектом для поиска продуцентов антибиотиков. Из 20 выделенных штаммов 19 образуют соединения, подавляющие рост микроорганизмов, в том числе относящихся к видам критического уровня опасности [2]. Единственный штамм ИНА 01427, у которого активность не обнаружена, относится к виду *M. palometae*, однако другой штамм этого вида, ИНА 01503,

подавляет рост грамположительных бактерий, включая антибиотикорезистентные тест-штаммы MRSA, VRLM, а также *M. smegmatis* mc² 155. Антибиотики относятся к вторичным метаболитам, и штаммы одного вида могут различаться по данному признаку, что повышает приспособляемость и выживаемость популяции в целом. Ранее было показано, что у микромонопор большое количество ферментных систем, которые предположительно могут быть связаны с биосинтезом антибиотиков [33]. Вид *Micromonospora palometae* был описан относительно недавно, а именно в 2015 г. [34], однако антибиотиков описано у этого вида не было, в связи с чем мы рассматриваем данный штамм как один из перспективных для химического изучения. Среди других штаммов также наблюдается внутривидовое различие по признаку антибиотикообразования: *S. badius* ИНА 01496 и ИНА 01498, *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01350 и ИНА 01402, *S. vastus* ИНА 01302, ИНА 01327 и ИНА 01377 (см. табл. 3).

В связи с распространением устойчивых форм грамотрицательной бактерии *K. pneumoniae*, особый интерес представляют штаммы *S. xinghaiensis* ИНА 01375 и *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402, проявившие активность в отношении клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью (табл. 5, 6). *S. xinghaiensis* был выделен из морского грунта и описан как новый вид в 2009 г. [35]. Была отмечена антимикробная активность у представителей данного вида, однако структура активных веществ не установлена [36, 37], в связи с чем важно исследовать структуру потенциально новых антимикробных веществ у данного штамма. *S. rubiginosohelvolus* описан в 1958 г. и известен как продуцент альбомицина [24]. Альбомицин активен в отношении грамотрицательных бактерий, однако образуемые активные соединения штамма *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 неактивны в отношении грамотрицательных тест-бактерий *E. coli* ATCC 25922 и *P. aeruginosa* ATCC 27853, но активны в отношении двух клинических изолятов *K. pneumoniae* (см. табл. 5). Штамм ИНА 01350 активен в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853, однако нельзя исключать, что за счёт выработки альбомицина.

Заключение

Поиск продуцентов антибиотиков среди актиномицетов литорали солёного озера Большой Тамбукан мы считаем перспективным, поскольку уже первые 20 выделенных нами актиномицетов показали, что 95% из них (19 штаммов) образуют антибиотические вещества. Наиболее перспективны штаммы, образующие биологически активные соединения, активные в отношении особо

Таблица 5. Спектры антимикробной активности 4-суточной культуральной жидкости стрептомицетов в отношении ряда штаммов *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью
Table 5. Spectra of antimicrobial activity of 4-day culture fluid of streptomycetes against a number of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains

Штамм, вид	Культуральная среда	Клинические изоляты <i>Klebsiella pneumoniae</i>									
		1133	1158	1161	1164	1182	1208	1209	1211	1252	1262
<i>S. rubiginosohelvolus</i> ИНА 01402	B	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—
	F	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—
	G	—	—	—	++	—	—	—	++	—	—
	A	—	—	—	—	—	—	—	++	—	—
<i>S. xinghaiensis</i> ИНА 01375	F	—	—	—	++++	—	—	—	—	—	—
* Устойчивость клинических изолятов к медицинским антибиотикам (из 25 изученных)		23	23	23	20	21	22	21	23	22	22
Промежуточная чувствительность		PB	PB	0	TGC	AN	AN	AN, PB	0	AN, PB	TE
Чувствительные		GM	TGC	TGC, PB	AN, GM, NN, PB	TE, TGC,	TE, PB	TE, TGC	TGC, PB	TGC	TGC, PB

Примечание. Диаметры зон задержки роста клинических изолятов (в мм) как показатель интенсивности антибиотической активности: «—» — отсутствие активности; «++» — зоны 11–15 мм; «+++» — зоны 16–20 мм; «++++» — зоны ≥ 20 мм. * — Подробная характеристика антибиотикорезистентности клинических изолятов представлена в табл. 6.
Note. Diameters of growth inhibition zones of clinical isolates (in mm) as an indicator of the intensity of antibiotic activity: «—» — no activity; «++» — 11–15 mm zones; «+++» — 16–20 mm zones; «++++» — ≥20 mm zones. * — Detailed characteristics of antibiotic resistance of clinical isolates are presented in Table 6.

Таблица 6. Чувствительность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с МЛУ в отношении 25 антибиотиков медицинского назначения*

Table 6. Sensitivity of clinical isolates of MDR *Klebsiella pneumoniae* to 25 medical antibiotics*

Антибиотики		Клинические изоляты									
		1133	1158	1161	1164	1182	1208	1209	1211	1252	1262
Амикацин	AN	R	R	R	S	I	I	I	R	I	R
Амоксициллин/ клавулановая кислота	AMC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Ампициллин/ сульбактам	SAM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Ампициллин	AM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Азтреонам	AZT	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефазолин	CZ	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефепим	FEP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефотаксим	CTX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефокситим	FOX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефтазидим	CAZ	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефтриаксон	CRO	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Цефуроксим	CXM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Ципрофлоксацин	CIP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Эртапенем	ETP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Гентамицин	GM	S	R	R	S	R	R	R	R	R	R
Имипенем	IPM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Левифлоксацин	LVX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Меропенем	MEM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Пипероциллин/ тазобактам	TZP	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Пиперациллин	PRL	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Тетрациклин	TE	R	R	R	R	S	R	S	R	R	I
Тигециклин	TGC	R	S	S	I	S	S	S	S	S	S
Тобрамицин	NN	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R
Триметоприм/ сульфаметоксазол	RLW	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Полимиксин В	PB	I	I	S	S	S	S	I	S	I	S

Примечание. * R — устойчивость; I — промежуточная чувствительность; S — чувствительность.
Note. *R — resistance; I — intermediate sensitivity; S — sensitivity.

опасных патогенов, отмеченных ВОЗ. Для первоочередного химического изучения отобраны два штамма стрептомицетов, *S. rubiginosohelvolus* ИНА 01402 и *S. xinghaiensis* ИНА 01375, активные в отношении клинических изолятов *K. pneumoniae*, не поддающихся антимикробной терапии.

Дополнительная информация

Благодарность. Авторы благодарят д. б. н. Н. И. Габриэлян за возможность проведения экспериментов с клиническими изолятами на базе Федерального национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Демьянкова М. В. — видовая идентификация, определение антимикробного спектра, проведение ферментаций, анализ литературы, написание статьи; Синёва О. Н. — выделение микроорганизмов; Маркелова Н. Н. — видовая идентификация, анализ ДНК; Малкина Н. Д. — определение антимикробного спектра; Макарова М. О. — определение антимикробного спек-

тра, редактирование статьи; Ефременкова О. В. — разработка схемы исследования, написание статьи; Садькова В. С. — постановка задачи, разработка схемы исследования, анализ данных, написание статьи.

Additional information

Acknowledgments. The authors thank D. Sc. in Medicine N. I. Gabrielyan for the opportunity to conduct experiments with clinical isolates at the V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs.

Financing. The work was carried out as part of institutional funding of the Gause Institute of New Antibiotics

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Participation of the authors. Demiankova M. V. — species identification, determination of antimicrobial spectrum, fermentation, literature analysis, writing of the article; Sineva O. N. — isolation of microorganisms; Markelova N. N. — species identification, DNA analysis; Malkina N. D. — determination of antimicrobial spectrum; Makarova M. O. — determination of antimicrobial spectrum, article reduction; Efremenkova O. V. — development of the study scheme, writing of the article; Sadykova V. S. — statement of the problem, development of the study scheme, data analysis, writing of the article.

Литература/References

1. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.
2. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
3. Ефименко Т. А., Терехова Л. П., Ефременкова О. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности патогенных бактерий. Антибиотики и химиотер. 2019; 64 (5–6): 64–68. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>. [Efimenko T. A., Terekhova L. P., Efremenkova O. V. Current state the problem of antibiotic resistance of pathogens. Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy. 2019; 64 (5–6): 64–68. doi: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100033>. (in Russian)]
4. Bérdy J. Bioactive microbial metabolites. J Antibiot (Tokyo). 2005; 58 (1): 1–26. doi: [10.1038/ja.2005.1](https://doi.org/10.1038/ja.2005.1).
5. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. J Antibiot (Tokyo). 2012; 65 (8): 385–395. doi: [10.1038/ja.2012.27](https://doi.org/10.1038/ja.2012.27).
6. Jakubiec-Krzesniak K., Rajnisz-Mateusiak A., Guspel A., Ziemska J., Solecka J. Secondary metabolites of actinomycetes and their antibacterial, antifungal and antiviral properties. Pol J Microbiol. 2018; 67 (3): 259–272. doi: [10.21307/pjm-2018-048](https://doi.org/10.21307/pjm-2018-048).
7. Donald L., Pipite A., Subramani R., Owen J., Keyzers R. A., Taufat T. Streptomyces: still the biggest producer of new natural secondary metabolites, a current perspective. Microbiol Res. 2022; 13 (3): 418–465. doi: [10.3390/microbiolres13030031](https://doi.org/10.3390/microbiolres13030031)
8. Butler M., Blaskovich M., Cooper M. Antibiotics in the clinical pipeline at the end of 2015. J Antibiot (Tokyo). 2017; 70 (1): 3–24. doi: [10.1038/ja.2016.72](https://doi.org/10.1038/ja.2016.72).
9. Butler M., Paterson D. Antibiotics in the clinical pipeline in October 2019. J Antibiot. 2020; 73: 329–364.
10. Butler M., Henderson I., Capon R., Blaskovich M. Antibiotics in the clinical pipeline as of December 2022. J Antibiot. 2023; 76: 431–473. doi: [10.1038/s41429-023-00629-8](https://doi.org/10.1038/s41429-023-00629-8).
11. Li W. J., Zhang Y. Q., Schumann P., Chen H. H., Hozzein W. N., Tian X. P. et al. *Kocuria aegyptia* sp. nov., a novel actinobacteria isolated from a saline, alkaline desert soil in Egypt. IJSEM. 2006; 56 (4): 733–737. doi: <https://doi.org/10.1099/ijms.0.63876-0>.
12. Silva F. S. P., Souza D. T., Zucchi T. D., Pansa C. C., de Figueiredo Vasconcellos R. L., Crevelin I. J. et al. *Streptomyces atlanticus* sp. nov., a novel actinomycete isolated from marine sponge *Aplysina fulva* (Pallas, 1766). Antonie Van Leeuwenhoek. 2016; 109 (11): 1467–1474. doi: [10.1007/s10482-016-0748-8](https://doi.org/10.1007/s10482-016-0748-8).
13. Meklat A., Bouras N., Mokrane S., Zitouni A., Djemouai N., Klenk H. P. et al. Isolation, classification and antagonistic properties of alkalitolerant actinobacteria from Algerian Saharan soils. Geomicrobiology Journal. 2020; 37 (9): 826–836. doi: <https://doi.org/10.1080/01490451.2020.1786865>.
14. Świecimska M., Golińska P., Nouiou I., Wypij M., Rai M., Sangal V. et al. *Streptomyces alkaliterrae* sp. nov., isolated from an alkaline soil, and emended descriptions of *Streptomyces alkaliphilus*, *Streptomyces calidiresistens* and *Streptomyces durbertensis*. Syst Appl Microbiol. 2020; 43: 126153. doi: [10.1016/j.syapm.2020.126153](https://doi.org/10.1016/j.syapm.2020.126153).
15. Veyisoglu A., Sahin N. *Streptomyces hoynatensis* sp. nov., isolated from deep marine sediment. Int J Syst Evol Microbiol. 2014; 64 (3): 819–826. doi: [10.1099/ijms.0.055640-0](https://doi.org/10.1099/ijms.0.055640-0).
16. Anufrieva E. V.; Shadrin N. V.; Shadrina S. N. History of research on biodiversity in Crimean hypersaline waters. Arid Ecosystems. 2017; 7 (1): 67–74. doi: <https://doi.org/10.1134/S2079096117010036>.
17. Arayes M. A., Nawar E. A., Sabry S. A., Mabrouk M. E. Bioactive compounds from a haloalkalitolerant *Streptomyces* sp. EMSM31 isolated from Um-Risha Lake in Egypt. Egyptian Journal of Aquatic Biology and Fisheries. 2022; 26: 307–330.
18. Cukur D., Krastel S., Schmincke H. U., Sumita M., Çağatay M. N., Meydan A. E. et al. Seismic stratigraphy of Lake Van, eastern Turkey. Quaternary Science Reviews. 2014; 104: 63–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.quascirev.2014.07.016>.
19. Growth I., Schumann P., Rainey F. A., Martin K., Schuetze B., Augsten K. *Bogoriella caseilytica* gen. nov., sp. nov., a new alkaliphilic actinomycete from a soda lake in Africa. Int J Syst Bacteriol. 1997; 47: 788–794. doi: [10.1099/00207713-47-3-788](https://doi.org/10.1099/00207713-47-3-788).
20. Jones B. E., Grant W. D., Duckworth A. W., Owenson G. G. Microbial diversity of soda lakes. Extremophiles. 1998; 2: 191–200.
21. Poyraz N., Mutlu M. Alkaliphilic bacterial diversity of Lake Van/Turkey. Biological diversity and conservation. 2017; 10: 92–103.
22. Shivilata L., Satyanarayana T. Thermophilic and alkaliphilic actinobacteria: biology and potential applications. Front Microbiol. 2015; 6: 1014. doi: [10.3389/fmicb.2015.01014](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01014).

23. Georgieva M. L., Bilanenko E. N., Ponizovskaya V. B., Kokaeva L. Y., Georgiev A. A., Efimenko T. A. et al. Haloalkalitolerant fungi from sediments of the Big Tambukan Saline Lake (Northern Caucasus): Diversity and antimicrobial potential. *Microorganisms*. 2023; 11: 2587. doi: 10.3390/microorganisms11102587.
24. Gause G. F., Preobrazhenskaya T. P., Sveshnikova M. A., Terekhova L. P., Maksimova T. S. The guide for identification of actinomycetes. Moscow: Nauka; 1983. (in Russian)
25. Shirling E. B., Gottlieb D. Methods for characterization of *Streptomyces* species. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1966; 16 (3): 313–340. doi: <https://doi.org/10.1099/00207713-16-3-313>.
26. Glukhova A. A., Karabanova A. A., Yakushev A. V., Semenyuk I. I., Boykova Y. V., Malkina N. D. et al. Antibiotic activity of actinobacteria from digestive tract of millipede *nedyopus dawydoffiae* (Diplopoda) *Antibiotics* (Basel). 2018; 7: 94. doi: 10.3390/antibiotics7040094.
27. Lane D. J. 16S/23S rRNA sequencing. In: Stackebrandt E., Goodfellow M., editors. *Nucleic Acid Techniques in Bacterial Systematics*. Chichester: John Wiley & Sons; 1991; 115–147.
28. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol Biol Evol*. 2016; 33 (7): 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
29. Bennura T., Kumara A. R., Zinjardea S., Javdekar V. Nocardiosis species: incidence, ecological roles and adaptations. *Microbiol Res*. 2015; 174: 33–47. doi: 10.1016/j.micres.2015.03.010.
30. Валагурова Е. В., Козырицкая В. Е., Иутинская Г. А. Актиномицеты рода *Streptomyces*. Киев: Наукова думка; 2003; 645. [Valagurova E. V., Kozyritskaya V. E., Iutinskaya G. A. Actinomycetes of *Streptomyces* genus. Kyiv: Naukova Dumka; 2003; 645. (in Russian)]
31. Goodfellow M., Kämpfer P, Busse H-J., Trujillo M. E., Suzuki K., Ludwig W. et al. Bergey's manual of systematic bacteriology: Volume 5: The Actinobacteria. 2nd ed. New York: Springer; 2012.
32. Кузнецов В. Д., Сабиров С., Филиппова С. Н. Изучение популяционного состава *Actinomyces tumetaceras* и *Actinomyces albus* var. *fungatus*. *Микробиология*. 1978; 47 (5): 1073–1080. [Kuznetsov V. D., Sabirov S., Filippova S. N. A study on the population composition of *Actinomyces tumetaceras* and *Actinomyces albus* var. *fungatus*. *Mikrobiologiya* = *Microbiology*. 1978; 47 (5): 1073–1080. (in Russian)]
33. Gu B., Lee J., Kim D. G., Cha Y., Oh M. K. Metabolic engineering of *Micromonospora* for exploring useful natural products and phytochemical interaction. *Metab Eng*. 2025; 92: 39–50. doi: 10.1016/j.ymben.2025.07.005.
34. Fang B., Liu C., Guan X., Song J., Zhao J., Liu H. et al. Two new species of the genus *Micromonospora*: *Micromonospora palomenae* sp. nov. and *Micromonospora harpali* sp. nov. isolated from the insects. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2015; 108 (1): 141–150. doi: 10.1007/s10482-015-0472-9.
35. Zhao X. Q., Li W. J., Jiao W. C., Li Y., Yuan W. J., Zhang Y. Q. et al. *Streptomyces xinghaiensis* sp. nov., isolated from marine sediment. *Int J Syst Evol Microb*. 2009; 59 (12): 2870–2874. doi: 10.1099/ijs.0.009878-0.
36. Kumar K. S., Anuradha S., Sarma G. R., Venkateshwarlu Y., Kishan V. Screening, isolation, taxonomy and fermentation of an antibiotic producer *Streptomyces xinghaiensis* from soil capable of acting against linezolid resistant strains. *Indian J Exp Biol*. 2012; 50 (10): 718–728.
37. Adeyemo O. M., Onilude A. A. Antimicrobial metabolites profile and inhibitory activity of *Streptomyces xinghaiensis*-OY62 isolated from soil against indicator strains. *South Asian Journal of Research in Microbiology*. 2018; 1 (3): 1–15. doi: <https://doi.org/10.9734/sajrm/2018/v1i3785>.

Поступила / Received 07.10.2025

Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Информация об авторах

Демьянкова Мария Владимировна — младший научный сотрудник, лаборатория биосинтеза антибиотиков Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-0085-1668

Синёва Ольга Николаевна — к. б. н., научный сотрудник, лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0063-4922

Маркелова Наталья Николаевна — к. б. н., зав. лабораторией, лаборатория биосинтеза антибиотиков, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Малкина Наталья Дмитриевна — к. б. н., научный сотрудник, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия ORCID ID: 0000-0002-8566-0010

Макарова Марина Олеговна — к. б. н., инженер, лаборатория мутагенеза и селекции продуцентов биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

Ефременкова Ольга Владимировна — к. б. н., зав. сектором, сектор поиска природных соединений, преодолевающих устойчивость бактерий, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Садыкова Вера Сергеевна — д. б. н., доцент, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва, Россия

About the authors

Mariia V. Demiankova — Junior Researcher, Laboratory of Antibiotic Biosynthesis, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-0085-1668

Olga N. Sineva — Ph. D. in Biology, Researcher, Laboratory for Taxonomic Study and Microorganism Cultures Collection, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0063-4922

Natalya N. Markelova — Ph. D. in Biology, Head of the Laboratory of Antibiotic Biosynthesis, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

Natalya D. Malkina — Ph. D. in Biology, Researcher, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8566-0010

Marina O. Makarova — Ph. D. in Biology, Engineer, Laboratory of Mutagenesis and Selection of Biologically Active Substance Producers, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia.

Olga V. Efremenkova — Ph. D. in Biology, Head of the Sector, Sector for Searching for Natural Compounds that Overcome Bacterial Resistance, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0003-3131-1031

Vera S. Sadykova — D. Sc. in Biology, Associate Professor, Deputy Director for Research, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia