АКАДЕМИЯ НАУК КАЗАХСКОЙ ССР
ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ

Л. А. ВЕТЛУГИНА, Е. Т. НИКИТИНА

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Издательство «НАУКА» Казахской ССР

АЛМА-АТА · 1980

УДК 576.8, 615. 33. 012. 6

Ветлугина Л. А., Никитина Е. Т. Противогрибковые полиеновые антибиотики. Алма-Ата: «Наука» КазССР, 1980. —248 с.

В монографии обобщены сведения о продуцентах, биосинтезе, выделении, химической очистке, свойствах, структуре и механизме действия противогрибковых полиеновых антибиотиков.

На основе анализа данных мировой литературы и собственных исследований авторы показали актуальность поиска и изучения полиеновых антибиотиков, так как расширяются области их практического применения в медицине, ветеринарии, фитопатологии для борьбы с патогенными грибами и протозойными инфекциями, в терапии опухолей и при нарушениях холестеринового обмена.

Обобщенные в монографии данные могут служить справочным материалом при поиске новых представителей описанного класса природных соединений, что повысит эффективность поисковой работы.

Книга предназначена для микробиологов и биохимиков, работающих в области изыскания и изучения новых антибиотиков, и широкого круга специалистов медико-биологического и сельскохозяйственного профиля.

Ил. 24, табл. 57, библ. 1073.

Ответственный редактор

доктор биологических наук В. А. ЦЫГАНОВ

В $\frac{21007-116}{407(07)-80}$ 87.80.2003000000

ПРЕДИСЛОВИЕ

Химическая деятельность микроорганизмов чрезвычайно разнообразна. Они способны осуществлять все известные типовые реакции ферментативной химии и синтезировать самые различные химические соединения, обладающие биологической активностью. Из продуктов микробного синтеза огромное значение имеют антибиотики — мощные антимикробные агенты, нашедшие широкое применение в медицине, ветеринарии и в различных отраслях народного хозяйства.

В последние десятилетия в нашей стране и за рубежом наблюдается увеличение заболеваний, вызываемых дерматомицетами, дрожжеподобными и плесневыми грибами (Кашкин, 1958, 1967; Ариевич, Степанищева, 1964; Королева, 1964; Некачалов, Кокушина, 1965; Лещенко, 1967; Ариевич и др., 1971; Лещенко и др., 1973; Vanbreuseghem, Larsh, 1977). Патогенные грибы не щадят ни одной ткани в организме человека и животных. Описаны грибковые поражения центральной нервной системы, больших полушарий мозга и мозжечка, легких, желудочно-кишечного тракта, костной системы, кровяного русла, кожи и ее придатков. Грибковые поражения растений также отличаются разнообразной локализацией, большой вредоносностью и распространением как в период вегетации, так и в период покоя.

В терапии микозов важную роль приобрели противогрибковые антибиотики. Среди них наиболее многочисленную группу составляют полиены, обладающие высокой эффективностью как при поверхностных, так и при глубоких микозах.

В настоящее время известно более 200 полиеновых антибиотиков и их производных, однако из-за высокой токсичности значительная часть их не нашла практического применения. Лечение генерализованных кандидозов, эпидермофитии, плесневых микозов до сих пор встречает большие, часто непреодолимые трудности. Медицинская и ветеринарная практика, а также служба защиты растений испытывают нужду в высокоактивных и малотоксичных препаратах, способных подавить все разнообразие форм грибного паразитизма.

Интерес к антибиотикам полиеновой природы возрос в связи с выявлением их противоопухолевой и противовирусной активности (Gordon, Schaffner, 1968; Россолимо и др., 1969; Rubissow, 1970; Шорин и др., 1971; Mondovi e. a., 1971; Бажанов, 1972; Яременко и др., 1975, 1977; Гатчина, 1976; Fuska, Proksa, 1976; Majuk e. a., 1977; Терешин, Экземпляров, 1978), а также способности снижать уровень холестерина в крови и благоприятно влиять на процесс жировой дистрофии печени (Schaffner, Gordon, 1968; Климов и др., 1971; Михайлец и др., 1972б; Нестерова, Слободская, 1976; Терешин, Экземпляров, 1978). Полиеновые антибиотики все чаще используются в исследованиях по молекулярной биологии при изучении механизмов избирательной проницаемости клеточных мембран и других вопросов.

Поэтому во всем мире ведутся интенсивные поиски новых полиеновых антибиотиков. Об эффективности этой работы свидетельствует тот факт, что подавляющая часть их (более 150) была открыта за последние 15—20 лет.

Сведения о полиенах, появившиеся до 1960 г., обобщены в одном из разделов монографии М. М. Шемякина и др. (1961), в последующие годы — в соответствующих главах монографий H. Umezawa (1964, 1967), П. Н. Кашкина и др. (1970), T. Korzybski и др. (1977). Полиенам посвящен ряд обзоров (Oroshnik, Mebane, 1963; Berdy, 1972; Mechlinski, 1973; Hamilton-Miller, 1973; Thomas, 1976; Martin, McDaniel, 1977; Gale, 1977) и монография (Tereshin, 1976), изданные за рубежом. Однако указанные работы не отличаются полнотой. Значительная часть сведений об антибиотиках полиеновой природы разбросана в периодической печати. Обобщение материала о полиенах, на наш взгляд, облегчит в дальнейшем идентификацию вновь выделенных антибиотиков и их продуцентов, будет способствовать повышению эффективности поисковой работы, развитию исследований по химии и практическому использованию полиеновых антибиотиков.

При подготовке этой книги мы стремились с максимальной полнотой осветить вопросы, касающиеся видовой принадлежности продуцентов (использовались названия, принятые в оригиналах), методов получения, физико-химических свойств, структуры и биологической активности всех известных в настоящее время полиеновых антибиотиков. В книгу помещены также сведения о распространении продуцентов, новейших тенденциях поисковой работы, путях интенсификации биосинтеза полиеновых антибиотиков и механизме их действия.

Считаем своим приятным долгом выразить благодарность ответственному редактору книги доктору биологических наук, профессору В. А. Цыганову и кандидату химических наук Ю. Д. Щенину за помощь, оказанную авторам при подготовке книги к изданию.

Глава I

МАКРОЛИДНЫЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Макролидные антибиотики составляют большой класс антибиотических веществ, характеризующихся наличием макроциклического лактонного кольца. Они подразделяются на антибактериальные (группа эритромицина) и противогрибковые полиеновые антибиотики. Последние имеют ряд конъюгированных двойных связей (от трех до восьми), наличием которых и объясняются различия между этими двумя группами не только в отношении спектра биологической активности, но и механизма действия.

Для большинства полиенов характерна высокая активность по отношению к патогенным грибам, дрожжам и малая активность или отсутствие ее по отношению к бактериям. Некоторые полиены (охрамицин, антибиотик MYC-4, тетрагексин, эндомицин А, тетраенины) подавляют рост грибов и бактерий. Сравнительно недавно у полиеновых антибиотиков обнаружена противоопухолевая и антивирусная активность. Противоопухолевая активность выявлена у алиомицина (Umezawa, 1967), филипина (Mondovi e. a., 1971), лиеномицина (Шорин и др., 1971), люцензомицина (Mondovi e. a., 1971), трихомицина (Miyamura, Niwayama, 1959), триенина (Aszalos e. a., 1968), антибиотика 661 (Россолимо и др., 1969), антивирусная — у филипина (Majuk e. a., 1977) и метилового эфира амфотерицина В (Jordan, Seet, 1978).

Большинство полиенов токсичны и поэтому не пригодны для внутреннего введения, а могут применяться только местно. Однако были найдены малотоксичные антибиотики, оказывающие лечебное действие на животных. Широкое применение в медицине нашли нистатин, леворин, кандидин, амфотерицин В, микогептин, кандицидин, трихомицин, пимарицин, перимицин.

В последние годы химия полиеновых антибиотиков интенсивно изучается. К настоящему времени исследована структура значительного числа полиенов: тетрина, пимарицина, нистатина, люцензомицина, римоцидиина, лагозина, филипина, чейнина, ауренина, микотицина, флавофунгина, рофламикоина, кандидина, амфотерицина В, микогептина, трихомицина, леворина, лиеномицина, перимицина и др. Все изученные антибиотики этого класса имеют макроциклическую структуру, включающую не менее 20 углеродных атомов, замкнутую лактонной группировкой. Вероятно, большинство полиеновых антибиотиков по своему строению принадлежит к общему типу ненасыщенных макролидов, имеющих макроциклическое лактонное кольцо. Несмотря на сходство строения молекулы, полиеновые антибиотики имеют и отличия: многие из них содержат аминосахар микозамин, а некоторые имеют еще и вторую азотсодержащую часть — ароматические кетоны (п-аминоацетофенон или N-метил-п-аминоацетофенон). Перимицин содержит аминосахар перозамин, лиеномицин — L-рамнозу, антибиотик 67-121С — дисахарид О-β-D-маннопиранозил-(1→4)-D-микозамин, нистатин A_3, кандидинин, полифунгин В — 2,6-дидезокси-L-рибогексапиранозу, ганнибалин — нейтральный сахар. Описаны также немакролидные полиеновые антибиотики: фумагиллин (Edle, Hanson, 1951), вариотин (Yonehara e. a., 1959; Takeuchi, Yonehara, 1969), лимокроцин (Brockmann e. a., 1969), α- и β-липомицины (Kunze e. a., 1972; Schabacher, Zeeck, 1973), олефицин (Horváth e. a., 1973), алтамицин А (Барашкова и др., 1976), подавляющие бактерии и не действующие на грибы и дрожжи.

Полиены наиболее удобно классифицировать по спектрам поглощения (Oroshnik e. a., 1955; Oroshnik, Mebane, 1963). Благодаря наличию характерных хромофоров все полиеновые антибиотики имеют типичный УФ-спектр с тремя главными максимумами. В зависимости от положения УФ-максимумов они разделяются на следующие группы[1], соответствующие числу сопряженных связей в молекуле антибиотика:

Группа	Максимумы, нм		
1 — триены	257—268	267—278	278—288
2 — тетраены	290—293	303—305	312—320
3 — пентаены	317—325	331—341	348—359
4 — гексаены	335—342	356—362	376—380
5 — гептаены	358—369	376—384	399—408
6 — октаены[2]	375—380	397—402	420

Полиеновые антибиотики представляют собой сложные смеси весьма близких, но не идентичных веществ. Сочетания

[1] В эту классификацию не укладываются пентаены типа флавофунгина и гексаены типа дермостатина, так как в силу определенных структурных особенностей они имеют необычный для полиенов УФ-спектр с двумя максимумами.

[2] Принадлежность этой группы к полиеновым макролидам полностью не доказана.

тетраенов и гексаенов (Цыганов, Голяков, 1960), пентаенов и тетраенов (Конев, Цыганов, 1966), гептаенов и пентаенов (Рудая и др., 1961) сравнительно легко могут быть дифференцированы уже при исследовании экстрактов из мицелия с помощью спектрофотометрии. Анализ полиенов внутри групп довольно затруднителен. Существующие способы разделения комплексов основываются на противоточном распределении. Однако этот способ трудоемок, длителен, дорогостоящ. Метод тонкослойной хроматографии недостаточно разработан. Обнадеживающие результаты в последнее время получены при разделении смеси полиеновых макролидов дисковым электрофорезом на полиакриламидном геле (Голубева и др., 1978) и высокоразрешающей жидкостной хроматографией (Mechlinski, Schaffner, 1974).

ТРИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Триеновые антибиотики — более малочисленная группа, сведения о которой появились сравнительно недавно. Первый антибиотик ММ 8, имеющий три сопряженных двойных связи, описан J. J. Armstrong и др. (1965). Затем появились сведения о других триеновых антибиотиках (табл. 1). Все триены представляют собой малостабильные аморфные порошки, характеризующиеся максимумами в области 257—268, 267—278 и 278—288 нм. Триены интересны с точки зрения структурных особенностей, отличающих их от других полиеновых макролидов. Хотя микотриенин содержит два атома азота, в нем не определены ни аминосахар, ни аминофенол. Бумажной и тонкослойной хроматографией в молекуле некоторых триеновых антибиотиков (микотриенин, хромотриенин, триен из *Act. robefuscus*) обнаружена аминокислота аланин. Протицин отличается от других полиенов содержанием фосфора.

Спектр действия триенов различен. Одни подавляют рост грибов и дрожжей (ММ 8, микотриенин, рапамицин, хромотриенин), другие — рост бактерий (резистафилин, протицин, аурантинин). Из-за низкой стабильности и высокой токсичности эти антибиотики практического применения пока не нашли. Обнадеживающие результаты получены при лечении рапамицином экспериментальных кандидозов (Baker e. a., 1978).

ТЕТРАЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Тетраеновые антибиотики — довольно многочисленная группа, содержащая свыше 40 антибиотических веществ. Один из них, нистатин, широко применяется для лечения различных грибковых заболеваний. Практическое использование в медицине нашел также пимарицин. Большинство тетраенов растворяются в диметилформамиде, пропиленгликоле, уксусной

Таблица 1

Основные свойства триеновых антибиотиков

Название и суммарная формула антибиотика	Продуцент	Состояние вещества, т. пл., °C	УФ-спектр, максимумы, нм ($E^{1\%}_{1 см}$)	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Основная литература
Антибиотик ММ 8	*Streptomyces* sp. ACC 1293	Аморф.	262(550), 272(730), 283 (535)	—	Armstrong e. a., 1965
Аурантинин $C_{35}H_{54}O_9$	*Bacillus aurantinus*	Аморф., 139—140	268(500), 278(630), 287(580)	+126(с 1 MeOH)	Nishikiori e. a., 1978
Микотриенин $C_{36}H_{50}N_2O_8$	*Streptomyces* sp. E 88	Аморф., 149—150	262(648), 272(852), 282(651) в MeOH	—	Coronelli e. a., 1967
Протицин $C_{31}H_{45}O_7P$	*Bacillus licheniformis*	—	264(395), 272(510), 284(415)	—	Neseman e. a., 1972; Vertesy, 1972
Рапамицин	*Str. hygroscopicus* NRRl 5491	Крист., 183—185	267(417), 277(514), 288(416)	—58,2(MeOH)	Vézina e. a., 1975; Sehgal e. a., 1975, 1976
Резистафилин $C_{24}H_{34}N_2O_7$	*Str. antibioticus* NK-869	Крист., 91—92	230(748), 267(пл.), 275(750), 285 (пл.) в MeOH	+65(с 1 MeOH)	Aizawa e. a., 1971
Триен	*Act. robefuscus* 131-1	Аморф.	260, 270, 282 в MeOH	—	Полторак и др., 1974
Триен	*Streptomyces* sp.	Аморф.	—	—	Мазунина, 1976
Триенин	*Streptomyces* sp. 3725	Аморф. 163—165	257(332), 267(390), 278(332)	—	Aszalos e. a., 1968
Хромотриенин (антибиотик 141-18)	*Act. chromogenes* var. *trienicus* 141-18	Аморф.	261(453), 270(570), 282(445)	—	Полторак и др., 1972; Виноградова и др., 1973

кислоте, низших спиртах и не растворяются в воде и во многих органических растворителях. Известны и водорастворимые тетраены: тетрины, систомикозин, протоцидин и эндомицин. Природа тетраенов различна. Ареномицин, нистатин, пимарицин, тетрины, этрускомицин обладают амфотерными свойствами. Ауреофусцин — слабое основание, а систомикозин — нейтральное соединение.

Тетраены классифицируют по наличию в молекуле аминосахара микозамина (Hamilton-Miller, 1973). Микозамин-содержащую подгруппу тетраеновых антибиотиков составляют ареномицин В, амфотерицин А, антибиотик РА-166, нистатин, пимарицин, римоцидин, тетрины, этрускомицин, тетрамицин, юнамицин. Антибиотики нистатин A_3 и полифунгин В наряду с микозамином содержат нейтральный сахар и составляют, таким образом, новую подгруппу тетраеновых антибиотиков (Боровски и др., 1977). Однако большинство тетраенов не могут быть классифицированы по этому признаку, так как у них не изучена углеводная часть. Полностью исследована структура, кроме стереохимии, только у 10 антибиотиков. Ниже детально описываются их свойства. Некоторые тетраены отличаются структурными особенностями. Например, люцензомицин и пимарицин содержат эпоксидные группы, а в молекуле тетрагексина сочетаются тетраеновый и гексаеновый хромофоры.

Недостаточно охарактеризованы в химическом отношении такие антибиотики, как 18-45, 18-80, 17.732, А-5283, I_4В, РА-86, антимикоин, хромин и др. Не исключено, что некоторые из них идентичны другим антибиотикам тетраеновой группы. K. L. Rinehart и др. (1971) предполагают, что этрускомицин и антибиотик РА-166 идентичны. Доказано, что полифунгин А идентичен нистатину (Porowska e. a., 1972), геликсины А, В — эндомицинам А, В (Vining, Taber, 1957). Последние не являются главными компонентами эндомицинового комплекса (Блинов и др., 1967), описанного под названием «эндомицин» (Gottlieb, Carter, 1956) и включающего в свой состав помимо полиенов антифунгальные неполиеновые антибиотики (Johnson, Dietz, 1971; Bergy, Hoeksema, 1972). Свойства тетраенов неустановленного строения описываются в таблице 2.

Ареномицин В. Его продуцентом является *Act. tumemacerans* var. *griseoarenicolor* (Цыганов и др., 1973в). Биосинтез антибиотика осуществляют на соевой среде следующего состава (г/л): соевая мука — 10, глюкоза — 10, NaCl — 5, $CaCO_3$ — 1; рН 6,8. Антибиотик выделяют из мицелия двукратной экстракцией тремя объемами метанола при исходном рН. Объединенные экстракты упаривают досуха. Остаток промывают ацетоном и сушат в вакуум-эксикаторе. Полученный сырец обрабатывают 10-кратным объемом насыщенного водно-метанольного раствора соды. Раствор отфильтровыва-

Таблица 2

Основные свойства тетраеновых антибиотиков

Название и суммарная формула антибиотика	Продуцент	Состояние вещества, т.пл., °C	УФ-спектр максимумы, нм ($E^{1\%}_{1см}$)	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Основная литература
1	2	3	4	5	6
Абхазомицин	*Act. badiocolor* var. *abhasus*	Аморф.	291(500), 304(820), 318(650)	+120(с 0,5 ДМФА)	Барашкова и др., 1975
Акитамицин (тойямицин)	*Str. akitaensis*, *Str. toyamaensis*	Крист., разл. 180	291(600), 303(700) 319(640), в 80% МеОН	+158(ДМФА) +88 (МеОН)	Soeda, Fujita, 1959a; Fujita, 1959; Japan. Pat. N 3849, 1960 (цит. по Arai Mikami, 1969)
Альботетрен	*Act. albus sterilis*	Аморф.	290(650), 303(900), 318(840)	+30(0,1н. HCl+МеОН)	Котенко и др., 1970
Амфотерицин А $C_{46}H_{73}O_{19}N$	*Str. nodosus*	Крист., разл. выше 170	291(580), 304(870), 319(800) в МеОН	+93(А с ОН) −9,9(0,1н. HCl+МеОН) +32(ДМФА) +163 (Ру)	См. амфотерицин В
Антибиотик 18-45	*Actinomyces* sp.	Аморф.	290, 303, 318	—	Силаев, Тохтамуратов. 1965; Тохтамуратов Силаев, 1967
Антибиотик 18—80	»	Аморф.,	290, 303, 318,	—	Силаев, Тохтамуратов 1965; Тохтамуратов, Силаев, 1967
Антибиотик 7071-RP	Близкий к *Str. kitasatoensis*	Крист., разл. 275—280	291(562), 304(863), 318(783)	+90(с 1 МеОН) +80(с Ру)	Despois e. a., 1956
Антибиотик 17.732	*Str. ornatus*, *Str. erumpens*	—	—	—	Calot, Cercos, 1963
Антибиотик А-7	*Streptomyces* sp. Ac_7	Аморф., разл. 148	290(900), 304(800), 318(600)	+60(с 0,2 МеОН)	Chakrabarti, Chandra, 1976

Антибиотик А-5283	*Streptomyces* sp.	Крист.	220(230), 276(380), 289(700), 302(1200), 317(1120)	+218(с 0,5 ДМФА)	Backus, Dann, 1957 (цит. по Umezawa, 1967)
Антибиотик AC_2435	•	Крист., 160 (разл.)	288, 305, 320,	+40 (с 2 MeOH)	Pal, Nandi, 1964
Антибиотик ВН 890	*Str. misionensis*	—	289—290, 302, 318	—	Martin e. a., 1972
Антибиотик I_4B	*Str. fungicidicus*	Аморф.	288, 303, 311	—	Taguchi, Nakano, 1957 (цит. по Arai, Mikami, 1969)
Антибиотик MYC-4	*Streptomyces* sp. HA-MYC-4	Аморф., выше 300	290(312), 304(457), 320(406) в 80% MeOH	—	Thirumalachar, 1971
Антибиотик Р-42Б	*Act. tumemacerans*	Аморф.	274, 290, 304, 318,	—	Тохтамуратов, Силаев, 1965
Антибиотик PA-86	*Str. rimosus*	Крист., разл. 230—235	279, 291, 304, 318 в 80% MeOH	—	Brit. Pat. 719878, 1954 Fr. Pat. 1063828, 1955
Антибиотик PA-166 $C_{35}H_{53}N_{14}$	*Streptomyces* sp.	Крист., разл. выше 260	291(715) 304(1098), 319(990) в 80% MeOH	+257(с 0,2 ДМФА) +275(с 0,2 Py) +191(ДМФА+ +0,1н. HCl)	Koe e. a., 1958 English, McBride, 1958
Антибиотик RP-9971	*Str. gaseariensis*	Крист., разл. 265	292(512), 306(790), 321(695)	+292(Py)	Fr. Pat. 2620 (цит. по Цыганову и др., 1973в)
Антибиотик Т-2636	*Str. rochei* var. *volubilis*	—	—	—	Fugono e. a., 1970
Антимикоин А (антибиотик С-381)	*Str. aureus*	—	291, 305, 318 в EtOH	—	Raubitschek e. a., 1952; Waksman e. a.; 1952; Waksman, 1961
Ауреофусцин $C_{25}H_{37}O_{10}N$	*Str. aureofuscus*	Крист.	290, 303, 318	+247(с 0,4 MeOH) +253(ДМФА) +298(Py)	РЖБ, 1976, 5Л 368

1	2	3	4	5	6
Гуамицин	*Str. guanamiceticus*	—	289, 305, 320		Machado Fernandes de Albuqueque e. a., 1969; Décio de Andrade e. a., 1971
Плюмбомицин А	*Act. plumbeus*	Аморф., разл. 130	278(550), 290(850), 303(1150), 319(960)	+38(с 0,46 Py)	Барашкова, 1970; Цыганов и др., 1972а
Плюмбомицин В	»	Аморф., разл. 180	278(350), 290(630) 303(920), 319(810)	+96(с 0,57 Py)	Барашкова, 1970; Цыганов и др., 1972а
Протоцидин $C_{29}H_{46}NO_{13}$	*Streptomyces* sp. N 964-A	Крист., разл. выше 120	277, 290(460), 303(700) 318(630) в 80% MeOH	+37,6 (Py)	Sakamoto, 1957; Arima e. a., 1960
Систомикозин	*Str. viridosporus*	Аморф. разл. выше 130	218(215), 292(257) 306(340), 320(295) в H_2O	—	Brit. Pat. N 712547; Ehrlich e. a., 1955
Тетрагекснн	*Streptomyces* sp.	Аморф.	290(420), 304(616), 318 (630), 360(466) 368(440) в MeOH	—	Craveri e. a., 1962а, 1965, 1974
Татраенин А	*Str. fragmentans*	»	290, 303, 318 в MeOH	—	Thirumalachar e. a., 1971
Тетраенин В	*Str. fragmentans* var. *aguatica, Chainia cinnamomea*	»	290, 303, 318 в MeOH	—	Thirumalachar e. a., 1971; Rahalkar e. a., 1972
Тетрамедин	*Act. mediocidicus*	Аморф. выше 250	219—220, 292, 304, 318 в 80% MeOH	—	Цыганов и др., 1973б
Тетрамикоин А	*Chainia grisea*	Аморф.	290, 303, 318	—	Rahalkar e. a., 1972
Тетрамикоин В	*Chainia grisea* var. *fusca*	»	260, 303, 318	—	»
Флавовиридомицин	*Act. flavoviridis* var. *fungicidicus*	»	278(305), 291(510) 304(800), 318(680) в MeOH	+56(с 0,5 ДМФА)	Мицкевич и др., 1973

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5	6
Хромин	*Streptomyces* sp. С-6, близкий *Str. antibioticus*	Крист., разл. 140—150	292,5(760), 305(1090), 320(960) в EtOH	—	Wakaki e. a., 1952, 1953
Эндомицин А (геликсин А)	*Str. endus* (разновидность *Str. hygroscopicus*) *Streptomyces* sp. *Str. hygroscopicus* var. *enhygrus*	Аморф.	292, 308, 320 в EtOH	—	Gottlieb e. a., 1951; Smeby e. a.; 1952; Tresner, Backus, 1956; Vining, Taber, 1957; Johnson, Dietz, 1971
Юнамицин	*Str. fungicidicus*	Крист., разл. 148—150	279(пл.), 290(643), 304(1010), 319(875) в MeOH	—92(с 1 80% MeOH—HCl +79,2 (с,1 ДМФА)	Matsuoka, 1960; Matsuoka, Umezawa, 1960

ют, доводят до нейтрального pH и упаривают в вакууме. Остаток промывают ацетоном и сушат. Для дальнейшей очистки применяют препаративную тонкослойную хроматографию на силикагеле в системе н-бутанол—ацетон—вода (4:5:1) и противоточное распределение в системе н-пропанол—этилацетат — 0,1 н. ацетат аммония pH 7,0 (1:3:3) при 50 переносах. Из пиковых трубок выделяют препарат, который после переосаждения из метанола эфиром имеет $E_{1cm}^{1\%}$ = =1170 при 303 нм.

Противоточным распределением сырца в системе н-амиловый спирт—изоамиловый спирт — цитратно-фосфатный буфер pH 6,0 (12:17:29) при 200 переносах установлено (Цыганов и др., 1973в), что суммарный препарат состоит из двух компонентов — А и В с К соответственно 1,3 и 7,3 в соотношении 1:10. Очищенный антибиотик, наоборот, содержал только основной компонент В.

Сопоставление ареномицина В методом противоточного распределения с известными тетраенами показало, что он отличается по К от нистатина, этрускомицина, римоцидина, тетрамицина, но близок к амфотерицину А.

Ареномицин В представляет собой светло-желтый аморфный порошок, плавящийся с разложением при 240°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 291, 303 и 319 нм ($E_{1cm}^{1\%}$ соответственно 740, 1170 и 980), $[\alpha]_D$ +180° (с 0,2 в диметилформамиде); +114°

(с 0,3 в кислом 50% метаноле). Препарат хорошо растворим в диметилформамиде, пиридине, уксусной кислоте, умеренно — в спиртах, воде и водном ацетоне, не растворим в углеводородах, эфире, хлороформе.

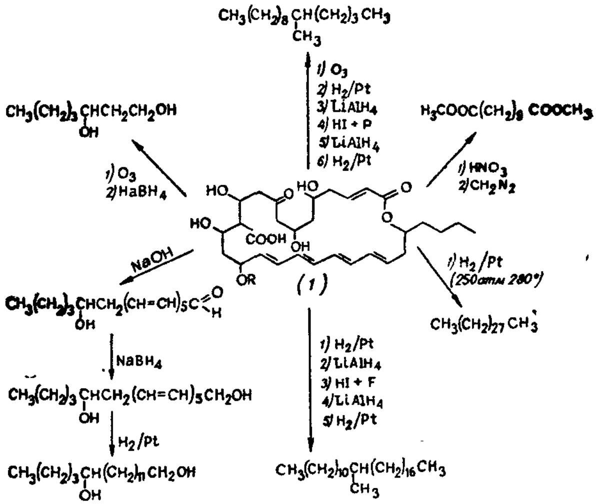


Схема 1

По данным элементного анализа, ареномицин В имеет брутто-формулу $C_{36}H_{55}NO_{13}$. Хроматографией на бумаге кислотного гидролизата и спектром ЯМР триацетата сахара установлено, что молекула ареномицина В содержит аминосахар микозамин. Потенциометрическое титрование показало, что препарат содержит свободную карбоксильную группу. Строение аглюкона ареномицина В (1) доказано химическими превращениями антибиотика, приведенными на схеме 1 (Шенин и др., 1973). Структуру ареномицина В можно представить как 4,5-деэпокси-5-оксиэтрускомицин.

Ареномицин В обладает активностью в отношении грибов и дрожжей. Ниже приведен антимикробный спектр ареномицина В (по Цыганову и др., 1973в):

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
1	2
Candida albicans	12,50
Gryptococcus neoform.	6,50
Achorion schönleinii	12,50
Epidermophyton K.-W.	25,00

Microsporum lanosum	25,00
Trichophyton gypseum	12,50
Trichophyton rubrum	3,12
Hormodendrum pendrosoi	12,50
Aspergillus fumigatus	6,25
Penicillium granulatum	6,25
Scopulariopsis brevicaulis	25,00
Alternaria humicola	6,25
Botrytis cinerea	6,25
Nocardia madurae	100,00
Actinomyces globisporum	100,00
Escherichia coli	50,00
Staphylococcus aureus	50,00

Люцензомицин (этрускомицин, антибиотик 1163 F. I.) образуется *Str. lucensis* (Arcamone e. a., 1957). Антибиотик извлекают (Arcamone, Perego, 1959) из культуральной жидкости и мицелия бутанолом, экстракты объединяют, упаривают в вакууме и антибиотик осаждают эфиром. Сырец промывают ацетоном, а затем — водным изопропанолом, после чего обрабатывают раствором $CaCl_2$ в абсолютном метаноле. Полученный комплекс разлагают водой — и антибиотик выпадает в виде кристаллов.

Люцензомицин представляет собой бесцветные кристаллы, разлагающиеся при температуре выше 150°. $\lambda_{макс}$ 290, 304—305, 318 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 850, 1390, 1170), $[\alpha]_D$+296° (в пиридине), +49,8° (в MeOH—HCl). Антибиотик растворим в диметилформамиде, пиридине, ледяной уксусной кислоте, умеренно — в водных низших спиртах, плохо — в метаноле и воде, не растворим в ацетоне, хлороформе, эфире, бензоле и других неполярных растворителях. Соли антибиотика растворяются в метаноле при кислой и щелочной реакциях. В сухом состоянии антибиотик хорошо сохраняется, его водные растворы наиболее устойчивы при pH 7,0. Брутто-формула $C_{36}H_{57}NO_{14}$. Люцензомицин — гомолог пимарицина, в отличие от которого имеет при C_{25} бутильную группу вместо метильной (Gaudiano e. a., 1966a, b, c).

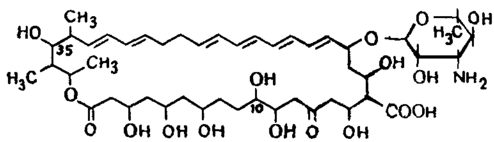
Антибиотик обладает значительной активностью в отношении многих грибов, патогенных дрожжей и простейших (Arcamone, Perego, 1959; Graessle e. a., 1962). Он подавляет рост грибов в следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida albicans* — 2,5, *Debaryomyces* sp. — 5—10,0, *Epidermophyton floccosum* — 25, *Sabouraudites gypseum* — 100, *Histoplasma capsulatum* — 25, *Torulopsis neoformans* — 100, *Glenosporella* sp. — 100, *Trichophyton* sp. — 25—100. *Trichomonas vaginalis* угнетает при концентрации 5—20 мкг/мл, *Endamoeba histolytica* — 200 мкг/мл. Люцензомицин активен in vivo при лечении инфекций, вызванных у мышей *Candida albicans* и у крыс — *Endamoeba muris*. LD_{50} для мышей при внутривенном введении составляет 44,6 мг/кг, при внутрибрюшинном — 37,1 мг/кг и при пероральном — 1,263 г/кг.

Нистатин (микостатин, фунгистатин, фунгицидин), впервые описанный E. L. Hazen, R. Brown (1950), является наиболее важным антибиотиком тетраеновой группы и ему посвящено несколько сот работ. Сведения о нем до 1960 г. обобщены в монографии М. М. Шемякина и др. (1961). Нистатин образуется *Streptomyces noursei* на питательной среде с глюкозой и триптоном. Описано несколько методов выделения и очистки антибиотика (цит. по Шемякину и др., 1961). Его экстрагируют либо из мицелия метанолом или пиридином, либо из культуральной жидкости изопропанолом. Нистатин очищают кристаллизацией из 70% водного ацетона при 50° с последующим противоточным распределением в двухфазной системе бутанол—метанол—вода—гексан (50:50:35:15). Позднее был предложен еще один способ выделения нистатина (Трахтенберг и др., 1977). Антибиотик извлекают из влажного мицелия насыщенным в метаноле, этаноле или изопропаноле раствором $CaCl_2$. Нистатин переходит в раствор в виде хлоркальциевого комплекса, который разрушают прибавлением к раствору двух объемов воды. Выпадающий в осадок нистатин фильтруют, многократно промывают водой и сушат в вакууме.

Противоточным распределением в системе н-амиловый спирт—изоамиловый спирт — цитратно-фосфатный буфер рН 5 установлено (Шенин и др., 1967, 1968), что нистатин состоит из двух компонентов: нестабильного A_1 (основной) и стабильного A_2. Стабильность образцов нистатина зависит от компонентного состава. Методом дискового электрофореза на полиакриламидном геле показано (Голубева и др., 1978), что нистатиновый комплекс представляет собой смесь четырех компонентов — A_1, A_2, A_3 и В.

Нистатин — кристаллический бледно-желтый порошок, разлагающийся без плавления выше 160°. Спектр поглощения характеризуется максимумами при 292, 304,5, 318 нм ($E^{1\%}_{1см}$ 570, 850, 780) в этаноле, $[\alpha]^{25}_{D}$ —10° (в ледяной АсОН), +21° (в пиридине), +12° (в диметилформамиде), —7° (в 0,1 н. HCl—MeOH). Антибиотик хорошо растворим в пропиленгликоле, диметилформамиде, уксусной кислоте, умеренно — в низших спиртах и диоксане, практически не растворяется в воде и во многих органических растворителях. Он мало стабилен, легко теряет активность в присутствии кислорода воздуха и прн облучении светом. Водные растворы его быстро инактивируются, особенно при кислых и щелочных рН среды. Калиевые и натриевые соли антибиотика растворяются в воде, но они нестойкие. Получено водорастворимое производное нистатина путем солюбилизации его с помощью ПВП (Наумчик, Вайнштейн, 1968).

Изучено химическое строение нистатина A_1, молекула которого состоит из аминосахара микозамина и агликона нистатинолида. Строение микозамина (3,6-дидезокси-3-амино-D-манноза) установлено J. D. Dutcher и др. (1963), D. R. Walters и др. (1967), его стереохимия — M. H. Saltza и др. (1961, 1963). Ранее предложенная A. J. Birch и др. (1964a, b) структура нистатина A_1 была исправлена M. Ikeda и др. (1967). Окончательно строение нистатина (2) установлено независимо двумя группами исследователей (Manwaring e. a., 1969b; Chong, Rickards 1970; Borowski e. a., 1971b). Суммарная формула нистатинолида A_1—$C_{41}H_{64}O_{14}$ и нистатина A_1—$C_{47}H_{75}O_{17}N$. В отличие от нистатина A_1 нистатин A_3 имеет дополнительный нейтральный сахар — 2,6-дидезокси-L-рибогексапиранозу в положении C_{35} (Боровски и др., 1977; Zielinski



(2)

e. a., 1979b). Полифунгин В, образуемый *Str. noursei* var. *polifungini* (Kotiuszko e. a., 1971, 1972), отличается от нистатина A_3 отсутствием гидроксильной группы при C_{10} (Боровски и др., 1977).

Для определения антибиотика кроме микробиологических методов предложены спектрофотометрический (Корчагин, Савушкина, 1963) и колориметрический (Корчагин, Коробицкая, 1963).

Нистатин в небольших концентрациях (1,5—13 мкг/мл) подавляет рост многочисленных патогенных грибов и сапрофитов (цит. по Шемякину и др., 1961; Гольдберг, 1957; Brown, Hasen, 1957), но не действует на бактерии и актиномицеты при концентрациях до 100 мкг/мл. Он обладает также значительной амебоцидной активностью. Нистатин оказывает лечебное действие при экспериментальном заражении животных *Candida albicans, C. stellatoidea, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans.* Установлено отсутствие резистентности к нистатину у грибов рода *Candida* и других in vitro и in vivo. LD_{50} нистатина составляет при подкожном введении мышам 120, а при внутрибрюшинном — 78 мг/кг. При ежедневном введении per os нистатина мышам в дозе 15 и 20 мг/кг в течение соответственно 85 и 46 дн. и собакам в дозе 1 г/кг длительное время токсических явлений не наблюдалось. Нистатин плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта, и значительная часть его выводится из организма в неизмененном виде.

Применению нистатина в медицинской практике посвящено значительное количество работ, ранние из которых обобщены в обзорах Л. Е. Гольдберг (1957), В. А. Шорина, Л. Е. Гольдберг (1957), Е. Н. Лазаревой (1959). Препарат эффективен в терапии различных грибковых заболеваний: кандидомикоза кожи, слизистых оболочек, желудочно-кишечного тракта и мочеполовых органов, кокцидиоидомикозов и различных дерматомикозов (цит. по Навашину, Фоминой, 1974), а также при кишечном амебиазе. Нистатин назначают только per os или местно. При местном применении токсических явлений не наблюдалось. После приемов внутрь иногда возникали тошнота или рвота. Препарат используют в качестве добавок к тетрациклинам, неомицину и другим антибиотикам, способствующим развитию нежелательных дрожжевых грибов в желудочно-кишечном тракте.

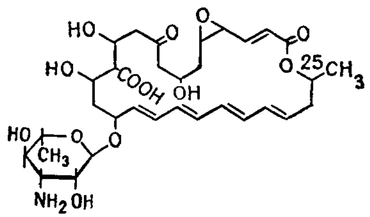
Пимарицин[3] (теннецетин). Пимарицин, образуемый *Str. natalensis,* был описан A. P. Struyk и др. (1958). Его экстрагируют из мицелия низшими спиртами, гликолями или формамидом и очищают осаждением водой из метанольного раствора. В 1959 г. из культуральной жидкости *Str. chattanoogensis* экстракцией н-бутанолом выделен антибиотик теннецетин (Burns, Holtman, 1959). Экстракт концентрируют в вакууме и осаждают эфиром. Полученный желтый порошок промывают 5% раствором бикарбоната натрия и остаток перекристаллизовывают из 80% водного метанола.

Сравнение свойств пимарицина и теннецетина показало, что они идентичны (Divekar e. a., 1961). Пимарицин представляет собой бесцветные кристаллы, разлагающиеся примерно при 200° (Struyk e. a., 1958). УФ-спектр характеризуется максимумами при 290, 303 и 318 нм ($E^{1\%}_{1 см}$ соответственно 710, 1100, 1020) в метаноле, $[\alpha]_D$ +180° (с 0,5 в диметилсульфоксиде). Антибиотик растворяется в метилпирролидоне (12%), диметилформамиде (5%), формамиде (2%), в пропилен- и диэтиленгликоле, трудно — в воде (0,01%) и метаноле (0,2%), не растворяется в высших спиртах, эфирах, углеводородах, кетонах, диоксане и циклогексаноле. В кристаллическом состоянии пимарицин весьма устойчив. Его водные растворы разрушаются под действием света. При добавлении антиоксидантов (например, аскорбиновой кислоты) устойчивость растворов повышается.

Химическое изучение пимарицина начато в 1958 г. В молекуле пимарицина было установлено наличие аминогруппы и карбоксильной группы, что обусловливает его амфотерный характер. В состав молекулы входит аминосахар микозамин. Для пимарицина предложена структурная формула (Patrick

[3] В последних работах (Brik, 1976) пимарицин называют натамицином (из *Str. natalensis).*

е. а., 1958а, b), которая в дальнейшем была уточнена двумя группами исследователей (Golding e. a., 1966; Ceder e. a., 1964a, 1967). Таким образом, в результате многолетних исследований были окончательно определены суммарная ($C_{33}H_{47}O_{14}N$) и структурная (3) формулы пимарицина (Ceder e. a., 1963, 1964a, b, c; Ceder, 1964a, b, c; Golding e. a., 1966; Ceder, Hansson, 1967).



(3)

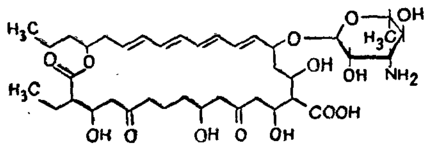
Пимарицин подавляет рост многих грибов и дрожжей, патогенных для человека при концентрации 1—10 мкг/мл, а также фитопатогенных и плесневых грибов при тех же концентрациях (Struyk e. a., 1958; Naranjo, Hidalgo, 1960; Raab, 1967). Как и многие полиены, он действует на простейших, в частности на *Trichomonas vaginalis*. Наименее чувствительны к антибиотику грибы родов *Trichophyton* и *Pythium*.

Токсичность пимарицина при однократном применении невелика (Struyk e. a., 1958). LD_{50} для крыс составляет 1,5 г/кг при употреблении per os, 0,2 г/кг — при внутрибрюшинном, 2,0 г/кг — при внутримышечном и 5,0 г/кг — при подкожном введениях. По данным F. S. Barr (1959), токсичность антибиотика несколько выше: LD_{50} составляет 125 мг/кг при внутрибрюшинном, 180 мг/кг — при подкожном введениях мышам. Имеются сведения (Lynch e. a., 1960), что он токсичен при длительном применении.

В терапии пимарицин используется только местно (цит. по Raab, 1967). В дерматологии пимарицином успешно лечат различные микозы, в гинекологии — монилиаз (кандидоз) вагины. Микозы легких излечивают аэрозолями антибиотика.

Римоцидин (антибиотик PA 85). Римоцидин выделен в 1951 г. из культуры *Str. rimosus* — продуцента окситетрациклина (Davisson e. a., 1951, 1960). В 1954—1955 гг. появились работы, в которых описывалось вещество из того же микроорганизма под названием антибиотик PA 85 (Brit. Pat. № 718021; Davisson e. a., 1955). Судя по ряду свойств, антибиотики, вероятно, идентичны. Римоцидин извлекают из мицелия экстракцией бутанолом и получают в виде сульфата, образующего кристаллогидрат при кристаллизации из водного метанола. Из культуральной жидкости его выделяют адсорбцией на окиси алюминия или активированном угле с последующим элюированием смесью бутанола с гексаном. Кристаллический сульфат римоцидина плавится с разложением при 151°, $[\alpha]_D^{25}$ +75,2° (с 1 в метаноле). Соли римоцидина плохо растворяются в воде и ацетоне, хорошо — в низших спиртах. УФ-спектр натриевой соли римоцидина в 85% метаноле характеризуется максимумами при 279, 291, 304, 318 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 333, 650, 1000, 920).

Молекула антибиотика состоит из сахара D-микозамина и агликона. В 1976 г. L. Falkowski и др. пересмотрена ранее предложенная (Cope e. a., 1965, 1966a) частичная структурная формула агликона римоцидина и установлена полная структура (4) антибиотика.



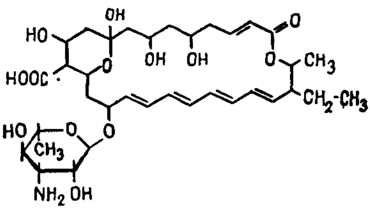
(4)

Антибиотик активен в отношении некоторых грибов и дрожжей при концентрации 1,6 мкг/мл, подавляет рост *Cand. albicans* при концентрации 3—5 мкг/мл. Известны его протистоцидные свойства (Seneca e. a., 1952). LD_{50} антибиотика для мышей при внутривенном введении составляет 30 мг/кг.

Тетрамицин образуется культурой *Str. noursei* var. *jenensis* JA 3789 (Dornberger e. a., 1971) на среде следующего состава (%): соевая мука — 2, глюкоза — 2, хлорид натрия — 0,5, карбонат кальция — 0,3. Антибиотик экстрагируют из культуральной жидкости н-бутанолом. Экстракт концентрируют и антибиотик осаждают эфиром. Для очистки получают триэтиламинсульфатную соль, при нейтрализации растворов которой антибиотик выпадает в осадок.

Тетрамицин представляет собой бесцветные иглы, плавящиеся с разложением при температуре около 260°. $\lambda_{макс}$ 290, 304, 318 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 750, 1200, 1090) в 80% метаноле, $[\alpha]_D$+89° (с 0,5 в диметилформамиде), +9,5° (с 0,5 в пиридине), +84° (с 0,2 в 80% метаноле). Он растворим в диметилформамиде, пиридине, уксусной кислоте, умеренно — в водных спиртах, водном ацетоне, не растворим в воде, бензоле, хлороформе и эфире.

При детальном изучении масс, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектров, а также химической деградации установлена структура этого антибиотика (Dornberger e. a., 1979). Тетрамицин — это 28-членный макролактон, гликозидносоединенный с аминосахаром микозамином (5). Суммарная формула соответствует $C_{34}H_{53}NO_{14}$.



(5)

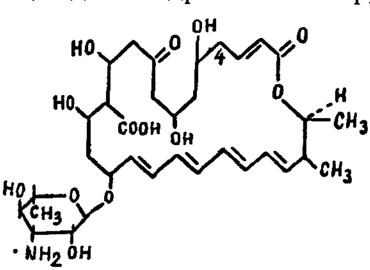
Антибиотик подавляет рост грибов при концентрации 7,8—31,3 мкг/мл и дрожжей при 7,8—15,6 мкг/мл. LD_{50} антибиотика при внутривенном введении мышам составляет 50 мг/кг.

Тетрин. Антибиотический комплекс извлекают из мицелия *Streptomyces* sp. 111155-2 (Hugh Le Noir Pote, 1959) экстракцией н-бутанолом. После упаривания экстракта остаток растворяют в третичном бутаноле и высушивают. Из сырца противоточным распределением выделяют тетрины А и В (Rinehart e. a., 1963, 1964).

Тетрин А — кристаллическое вещество, разлагающееся без плавления при температуре выше 350°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 290, 303 и 318 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 812, 1150, 1109), $[\alpha]^{21}_{D}$ +8,3° (с 0,72 в пиридине). Антибиотик растворим в пиридине, разбавленных щелочах и минеральных кислотах, слабо — в низших спиртах, не растворим в ацетоне, эфире и воде.

Тетрин В — кристаллическое вещество, плавящееся выше 360°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 290, 303, 318 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 801, 1128, 1089), $[\alpha]^{24}_{D}$ +43,5° (с 0,14 в метаноле). Легко растворим в смеси этанола и воды, диоксана и воды, хорошо — в воде, диоксане, спиртах, пиридине, слабо — в ацетоне, не растворим в эфире и хлороформе.

Суммарная формула тетрина А — $C_{34}H_{51}NO_{13}$, а тетрина В — $C_{34}H_{51}NO_{14}$. На основании спектральных исследований, химических превращений и изучения продуктов деградации установлены структуры тетрина А (6) (Pandey e. a., 1971) и тетрина В (Rinehart e. a., 1971). Тетрин В отличается от тетрина А наличием еще одной гидроксильной группы у C_4.



(6)

Антибиотик обладает широким противогрибковым спектром действия (Gottlieb, Pote, 1960). Он активен в отношении грибов, патогенных для животных, паразитов растений и сапрофитных грибов. Тетрин не оказывает токсического действия на большинство растений в концентрациях 250—1000 мкг/мл, а на растения сои даже в концентрации 2000 мкг/мл.

ПЕНТАЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Это многочисленная группа полиеновых антибиотиков, содержащая свыше 50 антибиотических веществ. Сведения о них обобщила Л. Я. Северинец (1964, 1965, 1970).

Ранее пентаеновые антибиотики разделяли на две группы: пентаены и метилпентаены (Oroshnik, Mebane, 1963). Л. Я. Северинец (1970) выявила значительное разнообразие колебательной структуры хромофоров пентаеновых антибиотиков и предложила делить их на 5 спектральных групп (табл. 3).

1. Адеопентаены (от «adeo» — именно, лат.). Термин введен взамен названия «пентаены», данного W. Oroshnik. Они имеют трехпиковый спектр с максимумами при 318, 332, 350 нм, $\frac{E_{350}}{E_{332}}=0{,}9—1{,}1$.

2. ДДМ-пентаены — антибиотики с депрессией длинноволнового максимума в УФ-спектре. УФ-спектр антибиотиков этой группы отличается от УФ-спектра адеопентаенов соотношением экстинкций главного и среднего максимумов, $\frac{E_{350}}{E_{332}}=0{,}77—0{,}8$.

3. Метилпентаены. В УФ-спектре наблюдается батохромный сдвиг максимумов на 5—8 нм относительно спектров предыдущих групп; максимумы при 324, 340, 358 нм, $\frac{E_{358}}{E_{340}}=0{,}9—1{,}1$. Такой сдвиг максимумов в спектре вызван наличием метильного заместителя у крайней двойной связи пентаенового хромофора.

4. Карбонил-конъюгированные пентаены (α-оксикетопентаены) — группа антибиотиков с необычным для полиенов двухпиковым спектром поглощения с максимумами при 261—262 и 362—364 нм (рис. 1). В α-положении к пентаеновому хромофору расположен лактонный карбонил. Кето-группа, являясь шестой сопряженной двойной связью, способствует батохромному смещению УФ-спектра. Полярность карбонильного сопряжения изменяет характер электронного спектра поглощения, нарушает его тонкую структуру.

5. β, δ-Дикетопентаены. В УФ-спектре антибиотиков этой группы кроме максимумов при 318, 332 и 350 нм имеется плато при 366—369 нм.

Таблица 3

Классификация пентаеновых антибиотиков (Северинец, 1970; дополнено нами)

Группа	Рисунок Уф-спектра	Кислотно-основные свойства	Сахар	Антибиотик
1	2	3	4	5
Адеопентаены	Симметричный	Амфотерные	Микозамин	Капацидин
			»	Ректнлавендомицин
			»	Эйроцидины А, В
			»	2814 Р (микопентены)
			L-рамноза	Лиеномицин
			—	Гангтокмицин
			—	Дистамицин В
			—	Квинквамнцин
			—	Пентаен g_3
			—	Фунгихроматин
		Кислые	—	Алиомицин
		Нейтральные	Нет	Пентанейцин
	Ступенчатый	Амфотерные	Микозамин	Пентафунгнн
			—	PA 153
			—	58
			—	1579
ДДМ-пентаены	Симметричный	Амфотерные	Нейтральный	Ганнибалин
Метилпентаены	Симметричный	Нейтральные	Нет	Ауреннн
			»	Дурамицин
			»	Кабицидин
			»	Ксантолицин
			»	Молдцидин В
				Пентаен 661
				Руброхлорин
			»	Филипиновый комплекс (I—IV)
			»	
			»	Фунгихромин (лагозин, когомицин)
			»	
			»	Чейнин
		Амфотерные	Есть	Молдцидин А
		Кислые	—	Ономицин
	Ступенчатый	Нейтральные	Нет	Пентамицин
		Кислые	—	Неопентаен

1	2	3	4	5
Карбонил-конъюгированные пентаены	—	Нейтральные	Нет	Брунефунгин
			»	Микотицин А (флавофунгин)
			»	Микотицин В
			»	Розеофунгины А, В
			»	Рофламикоин
			»	Сургумицин
			»	Флавопентин
β,δ-Дикетопентаены	Симметричный	Амфотерные	—	Генимицин

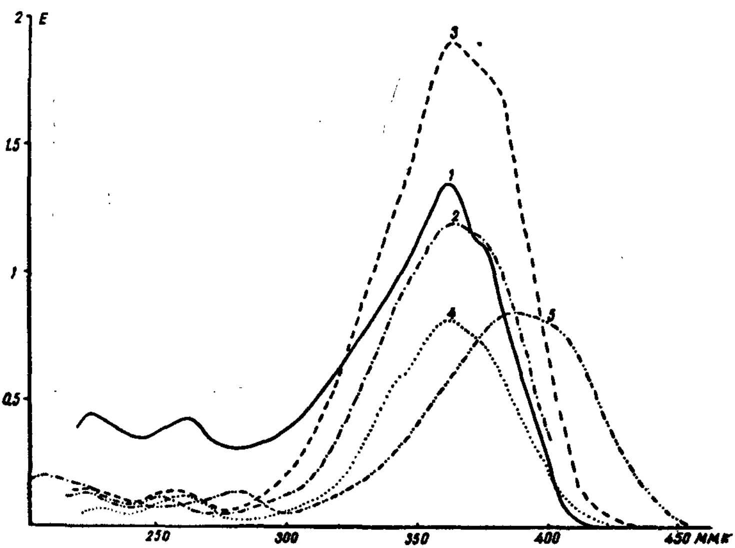


Рис. 1. УФ-спектры розеофунгина (*1*), микотицина (*2*), флавофунгина (*3*), флавомикоина (*4*) и дермостатина (*5*). Концентрация (мкг/мл): *1* — 15; *2* — 14,36; *3* — 22; *4* — 9,48; *5* — 12

ДДМ-пентаены и β, δ-дикетопентаены впервые описала Л. Я. Северинец (1968а, 1970).

Внутри перечисленных групп пентаеновые антибиотики классифицированы по соотношению длинноволнового и среднего максимумов на симметричные ($\frac{E_{гл.}}{E_{ср.}} < 1$) и ступенчатые ($\frac{E_{гл.}}{E_{ср.}} > 1$), а также по кислотно-основным свойствам (см. табл. 3). Большинство антибиотиков группы адеопентаенов ха-

Таблица 4

Классификация пентаеновых антибиотиков (Hamilton-Miller, 1973; дополнено нами)

Группа	Подгруппа	Антибиотик
„Классические„ пентаены	Микозаминсодержащие пентаены	Капацидин Пентафунгин Ректилавендомицин Эйроцидины А, В 2814 Р (микопентены)
	Пентаены, содержащие L-рамнозу	Линомицин
	Пентаены, содержащие азот в неопределенной форме	Алиомицин Гангтокмицин НА-106 НА-135 НА-145 НА-176 РА 153 Пентаен из *Str. effluvies* 58 616 1579
Метилпентаены	**Пентаены, не содержащие** сахар	Ауреин Дурамицин Кабицидин Ксантолицин Неопентаен Пентаен из *Str. sanguineus* Пентаен 661 Пентамицин (молдцидин В) Руброхлорин Филипиновый комплекс (I—IV) Фунгихромин (лагозин, когомицин) Чейнин
	Пентаены, содержащие сахар	Молдцидин А
Лактон-конъюгированные пентаены		Бруиефунгин Микотицин А (флавофунгин) Микотицин В Розеофунгины А, В Рофламикоин Сургумицин Флавопентин

рактеризуется амфотерными свойствами, метилпентаены и карбонил-конъюгированные пентаены, как правило, — нейтральными.

J. M. T. Hamilton-Miller (1973) делит все пентаеновые антибиотики на три спектральные группы: «классические», метилпентаены и лактон-конъюгированные (табл. 4). Дальнейшую классификацию внутри указанных групп автор проводит по наличию или отсутствию гликозидносвязанных сахаров. «Классические» пентаены подразделяются на микозаминсодержащую подгруппу и группу антибиотиков, имеющих азот в неопределенной форме. Метилпентаены также разделены на две группы: у пентаенов первой подгруппы углеводы не обнаружены, антибиотики второй подгруппы содержат сахар. Описан представитель нового типа пентаенов — лиеномицин, содержащий аминогруппу, присоединенную к углеродному скелету агликона, и сахар L-рамнозу, что позволяет выделить его в отдельную подгруппу.

Наиболее изучены в химическом отношении метилпентаены. Предложены полные структурные формулы ауренина, лагозина, фунгихромина, филипина, чейнина, когомицина. Даны суммарные формулы и установлены некоторые элементы структуры кабицидина, молдцидина А, пентамицина, пентацидина и др. В последнее время достигнуты успехи в исследовании химии адеопентаенов и α-оксикетопентаенов. Полностью определены структуры флавофунгина, микотицина, брунефунгина, флавопентина, рофламикоина и частично розеофунгина. Из адеопентаенов предложены структуры лиеномицина и аглюконов эйроцидина и ректилавендомицина. Некоторые антибиотики (№ 58, А-228, Т-2636 М, алиомицин и др.) недостаточно изучены в химическом отношении, возможно, они идентичны другим пентаенам.

Свойства пентаенов неустановленного строения кратко даны в таблице 5. В связи с научными интересами авторов все известные карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики описаны в настоящей книге с достаточной полнотой.

Адеопентаены

Лиеномицин впервые был получен из культуры *Act. diastatochromogenes* var. *lienomycini* (Гаузе и др., 1971). Позднее М. А. Свешникова и др. (1973) выделили новый продуцент антибиотика, отнесенный к виду *Act. vendargensis*.

Оптимальной для образования лиеномицина является среда следующего состава (%): глюкоза — 2—3, соевая мука — 2, NaCl — 0,3, $CaCO_3$ — 0,3 (Гаузе и др., 1971).

К культуральной жидкости для лучшей фильтрации мицелия добавляют 0,5% алюмокалиевых квасцов (pH 5,0). Отфильтрованный мицелий промывают водой и антибиотик экстрагируют 55—60% водным ацетоном. Водно-ацетоновый экстракт дважды обрабатывают метиленхлоридом. Водный раствор подщелачивают до pH 7,0—7,2 и охлаждают. Осадок

Таблица 5

Основные свойства пентаеновых антибиотиков неустановленного строения

Группа	Название и суммарная формула антибиотика	Продуцент	Состояние вещества, т. пл., °C	Уф-спектр, максимумы, нм $(E^{1\%}_{1см})$	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Основная литература
1	2	3	4	5	6	7
Адеопентаены	Алиомицин	*Str. acidomyceticus*	Аморф.	321, 330, 350	—	Igarashi e. a., 1956
	Антибиотик №58	*Str. fasciculus*	Крист., выше 250	317(753), 332(1200), 349(1238) в NaOH—MeOH	+302(Py) +206(MeOH)	Chas. Pfizer a. Co., 1960
	Антибиотик 1579	*Streptomyces* sp.	Аморф. 250 (разл.)	332(1132), 350(1138)	+253±6 (CH_3COOH)	Pat. DBR № 1018, 430, 1967 (цит. по Мицкевич и др., 1975)
	Антибиотик 2814-Р (микопентаены)	*Streptomyces JA 2814, Streptoverticilium mycoheptinicum*	Аморф.	318(680), 333(1000) 351(970) в MeOH	+30 (с 0,25 ДМФА) —200(0,1н. HCl)	Thrum, 1960 a, b; Северинец, 1964, 1978
	Антибиотик А-228	*Streptomyces* Ds-41	Аморф.	291, 304, 318(457), 332(700), 350(695) в водн. EtOH	—	Ball e. a., 1956
	Антибиотик НА-106	*Sv. cinnamoneum* var. *sparsum*	Аморф., 200—203 (разл.)	323(824), 338(1222), 357(1155)	—	Thirumalachar, Rahalkar, 1970
	Антибиотик НА-135	*Sv. sporiferum*	Аморф., 155—157 (разл.)	317(824), 332(1154), 348(1187)	—	Thirumalachar, Rahalkar, 1970
	Антибиотик НА-145	*Sv. cinnamoneum* var. *albosporum*	Аморф., 185—188 (разл.)	322(530), 338(739), 358(668)	—	Thirumalachar, Rahalkar, 1970

1	2	3	4	5	6	7
Адеопентаены	Антибиотик НА-176	*Sv. cinnamoneum* var. *lanosum*	Аморф., 160—162 (разл.)	322(854), 338(1260), 357(1187)	—	Thirumalachar, Rahalkar, 1970
	Антибиотик ЛИА-0371	*Streptoverticillium* sp.	177-178 (разл.)	302(445), 318(998), 331(760), 349(1620)	−40(с 0,25 0,1 н. HCl) +58 (с 0,25 0,1 н. NaOH)	Венедиктов, 1972
	Антибиотик PA 153 $C_{37}H_{61}NO_{14}$	*Streptomyces* sp.	Крист., 200(разл.)	303, 317(845), 332(1400), 349(1445) в 80% MeOH	+353(с 0,2 0,1 н. HCl—ДМФА) +398(с 0,2 Py) +296(с 0,2 ДМФА)	English, McBride, 1958; Koe e. a., 1958
	Гангтокмицин	*Str. gangtokensis*	Аморф. 75(разл.)	317(670), 332(960), 348(840)	−13 (Py)	Shibata e. a., 1965
	Дистамицин B	*Str. distallicus*	Аморф.	318, 333(820), 350	+42 (ДМФА)	Societa Farmaceutici Italia, 1961 (цит. по Arai, Mikami, 1969)
	Капацидин $C_{54}H_{85}N_2O_{18}$	*Streptomyces sp.*	»	318(773), 332(1039), 350(936)	−34,4 (с 0,2 MeOH) −45 (Py) −54 (ДМФА)	Brown, Hazen, 1960
	Квинквамицин	*Str. lavendulae*	»	320, 334, 350	—	Arai, Koyama, 1960 (цит. по Umezawa, 1967)
	Кокандомицин	*Streptoverticillium albireticuli* var. *kokandum*	Аморф., 250(разл.)	318(722), 333(1200), 350(1180)	−160 (с 0,5 MeOH) −150 (с 0,08 ДМФА) −30 (с 1 Py)	Коиев и др., 1977

Продолжение таблицы 5

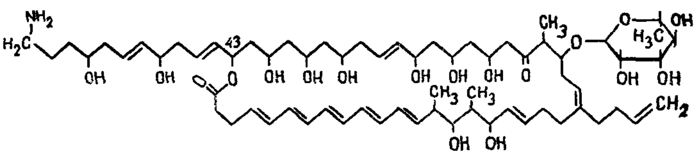
Адеопентаены	Пентаен	*Str. effluvius*	Аморф., 250(разл.)	—	—	Lindner e. a., 1957 (цит. по Hamilton-Miller, 1973)
	Пентаен g_8	*Str. anandii*	Аморф.	318, 333, 350 в MeOH	—	Batra, Bajaj, 1966
	Пентанейцин	*Streptoverticillium* sp.	175-177	318(896), 332(1475), 350(1435)	—	Северинец и др., 1970б
	Пентафунгин $C_{41}H_{74}NO_{17}$	*Str. antimycoticus*	Крист., 170-260(разл.)	303(335), 319(815), 334(1040), 353(1070) в MeOH	+163 (c 1 Py) +136 (c 1 MeOH) +111 (c 1 CH_3COOH)	Horváth e. a., 1964; Bérdy, Horváth, 1965
	Фуманомицин	*Act. lavendobrunneus*	Крист.	302(310), 318(660), 332(1050), 350(1015)	+212 (c 0,33 ДМФА) +272 (c 0,11 MeOH) +175 (c 0,12 0,1 н. HCl)	Цыганов и др., 1973а
ДДМ-пентаены	Фунгихроматин	*Streptomyces* sp.	Аморф.	318, 333(1550), 352	—	Tytell e. a., 1955
	Ганнибалин	*Streptomyces* sp.	»	319(845), 332(980), 349(742)	—	Северинец, 1970
	Антибиотик 661	*Act. cinnemomeus*	Крист.	323(1300), 338(1400), 357(1250) в EtOH	—	Россолимо и др., 1969
Метилпентаены	Антибиотик Т-2636 M	*Str. rochei* var. *volubilis*	»	310(пл.), 324(816), 341(1294), 358(1251)	−210(c 0,5 EtOH)	Higashide e. a. 1971; Harada e. a., 1971
	Дурамицин	*Str. durhamensis*	Аморф., 194-200	321, 337, 355 в MeCN	−70(MeCN)	Gordon, Lapa, 1966

1	2	3	4	5	6	7
Метилпентаены	Кабицидин $C_{35}H_{60}O_{13}$	*Str. gougerotii*	Крист., 225	320, 339, 354 в MeOH	—135 (MeOH)	Nakazawa e. a., 1958
	Ксантолицин	*Act. xantholiticus*	Крист., 219-221	324(940), 340(1475), 358(1382)	—265(ДМФА)	Северинец, Соловьев, 1963; Коиев, Цыганов, 1963; Северинец, 1964; Соловьев, Северинец, 1965
	Молдцидин А $C_{42}H_{81}NO_{19}$	*Str. griseofuscus*	Крист., разл. 180-230	324(520), 338(850), 358(830) в MeOH	—29(MeOH)	Arishima, Sakamoto, 1961b; Sakamoto, 1959b; Sakamoto e. a., 1962
	Неопентаен	*Streptomyces* sp.	Крист., 205-210 (разл.)	332(900), 338(1330), 356(1380)	—196,5 (c 0,35 MeOH)	Bhate e. a., 1964
	Ономицин-1 $C_{43}H_{76}O_{17}$	Близкий к *Str. fungicidicus*	Аморф., 240 (разл.)	322, 336, 356	+70,5 (MeOH) +15 (AcOH)	Taguchi, 1960
	Пентамицин (молдцидин В) $C_{35}H_{60}O_{13}$	*Str. penticus (pentaticus)*, *Str. griseofuscus*	Крист., 236-237 (разл.)	322(899), 338 (1450), 356(1500) в MeOH	—240 (c 1 Py)	Umezawa e. a., 1958, 1959; Ogawa e. a., 1960; Sakamoto e. a., 1962
	Пентацидин $C_{31}H_{50}O_{10}$	*Act. higroscopicus*	Крист., 220-225 (разл.)	322, 338, 356	—200 (c 0,2 MeOH) —296 (c 0,8 ДМФА)	Фролова и др., 1975
	Руброхлорин	*Act. aureoverticillatus*	Аморф.	322(350), 339(550), 358(540)	—	Северинец, Котенко, 1965; Северинец, 1970
β,δ-дикетопентаены	Генимицин $C_{43}H_{75}O_{14}$	*Act. candidus*	»	317(830), 331(1245), 349(1020)	+19 (MeOH)	Северинец, 1968а; Северинец и др., 1970а

отделяют, промывают водой, затем органическими растворителями и сушат в вакууме (Бражникова и др., 1971).

Лиеномицин — препарат кремового цвета; растворяется в слабых растворах кислот и щелочей, а также в водных спиртах, диметилформамиде, пиридине, уксусной кислоте; не растворяется в ацетоне, хлороформе, этилацетате, бензоле, эфирах. $\lambda_{макс}^{MeOH}$ 317, 333, 349 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 925, 1050, 860). В ИК-спектре лиеномицина обнаружены следующие полосы поглощения: 845, 885, 925, 980, 1015, 1135, 1395, 1550, 1630, 1715, 2870, 2940, 3030, 3400 см$^{-1}$; $[\alpha]_D^{17}$ —27,3° (с 1 в метаноле). При хранении в ампулах под азотом лиеномицин теряет 10—15% активности в течение первых двух месяцев.

Структурные исследования показали (Pawlak e. a., 1979), что лиеномицин относится к новому типу полиеновых макролидов. В его молекуле (7) содержится 44-членное макролактонное кольцо, шесть изолированных двойных связей, гликозидносвязанный сахар L-рамноза и аминогруппа, присоединенная к углеродному скелету лиеномицинолида. Суммарная формула соответствует $C_{67}H_{107}NO_{18}$.



(7)

Лиеномицин помимо типичной для полиенов антифунгальной активности проявляет антибактериальную и противоопухолевую, кроме того, не требует у чувствительных микроорганизмов наличия стеринов в составе мембран клеток. Приведем антимикробный спектр лиеномицина по М. Г. Бражниковой и др. (1971):

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Staphylococcus aureus 209	4,5
Staphylococcus aureus УФ-2	1,0
Sarcina lutea	2,0
Escherichia coli К-13	37,0
Saccharomyces cerevisiae	9,0
Candida albicans	2,0
Bac. subtilis	2,0
Bac. mycoides	2,0

LD_{50} лиеномицина для белых мышей при однократном внутривенном, внутрибрюшинном, подкожном и пероральном введении составляют соответственно 1,9, 2,5, 11,6 и 129 мг/кг (Филиппосьянц и др., 1971). При многократных инъекциях токсических и смертельных доз у животных страдает в основном функция почек.

Лиеномицин обладает выраженной противоопухолевой активностью в отношении экспериментальных опухолей у мышей и перевиваемой опухоли Брауна-Пирса у кроликов (Шорин и др., 1971). Наиболее эффективен он при лечении мышей с асцитными формами опухолей: карцинома Эрлиха, саркома 37, лимфаденоз НК/ЛИ и лимфаденоз L-5178.

Ректилавендомицин, выделенный из культуры *Act. rectilavendulae* var. *pentaenicus,* отнесен к группе эйроцидина (Мицкевич и др., 1975). Биосинтез антибиотика осуществляют на среде (%): соевая мука — 2, глицерин — 2,5, $(NH_4)_2SO_4$ — 0,5, $CaCO_3$ — 0,4, pH 6,8. Ректилавендомицин извлекают из мицелия экстракцией метанолом. После отгонки растворителя остаток обрабатывают горячим метанолом. Раствор отфильтровывают и к фильтрату добавляют равный объем эфира. Осадок промывают водой, ацетоном, затем сушат в вакууме.

Ректилавендомицин — желтый кристаллический порошок, не имеющий четкой температуры плавления, растворим в диметилформамиде, пиридине, уксусной кислоте, умеренно — в метаноле и не растворим в эфире, хлороформе и углеводородах. $[\alpha]_D^{25}$ — 36 (в пиридине). Противоточным распределением в системе растворителей хлороформ — метанол — боратный буфер pH 8,2 (2:2:1) показано, что в отличие от антибиотика 2814-Р и капацидина ректилавендомицин является однокомпонентным. По коэффициенту распределения (K=6,7) он отличается от антибиотика ЛИА-0371 (K=0,75), эйроцидина (K=1,0), компонентов 2814-Р (K=1,42 и 4,33) и капацидина (K=0,86 и 9,00), отсутствием серы — от антибиотиков А-228 и алиомицина, отсутствием активности в отношении грамположительных бактерий — от пентаена g_8.

Элементный состав ректилавендомицина следующий (%): C 58,77; H 8,10; N 2,30. Его молекула содержит остаток микозамина. Для агликона антибиотика предложена структура (8), установленная на основании химических превращений, приведенных на схеме 2 (Шенин, Львович, 1976).

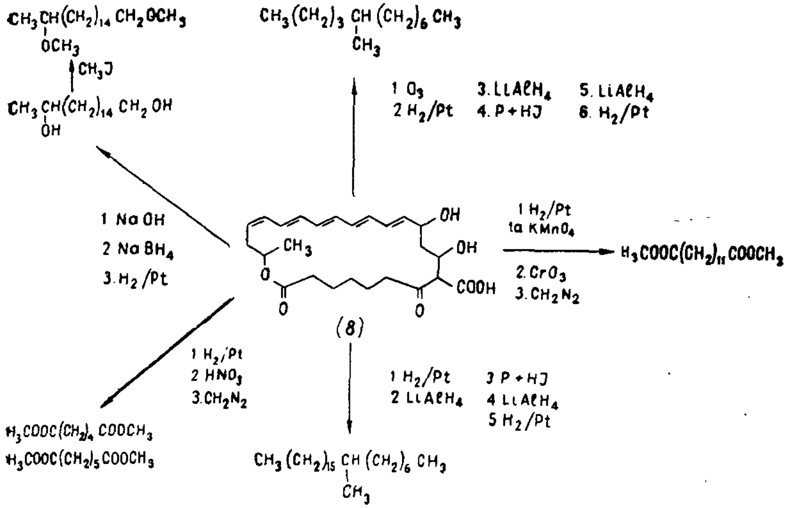


Схема 2

Ниже приводим данные по антимикробной активности ректилавендомицина (цит. по Мицкевич и др., 1975):

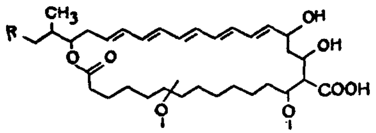
Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Candida albicans	0,390
Candida tropicalis	1,570
Cryptococcus neoformans	0,390
Achorion schönleini	0,785
Epidermophyton K.-W.	3,140
Microsporum lanosum	3,140
Trichophyton rubrum	6,250
Aspergillus fumigatus	0,625
Aspergillus niger	0,625
Hormodendrum pedrosoi	0,390
Penicillium granulatum	0,785
Scopulariopsis brevicaulis	3,140
Botrytis cinnerea	0,196
Fusarium solani	0,390
Act. globisporus	1,670

Эйроцидин образуется *Str. albireticuli* (Nakazawa, 1955; Japan Pat. № 4995, 1956) и *Str. eurocidicus* (Osato e. a., 1955). K. Maeda и др. (1956) описали *Streptomyces* sp. шт. 991-А2, близкий к *Str. cellulosae,* который продуцирует антибиотик из группы эйроцидина.

Эйроцидин извлекают из культуральной жидкости бутанолом, а из мицелия — метанолом. При упаривании экстрактов он выпадает в виде желтой массы, не плавящейся при нагревании до 300°. Антибиотик очищают (Horii e. a., 1970) противоточным распределением в системе пиридин — этилацетат — вода (3,5:6,5:8,3), $K=0{,}82$; при этом получают белое или кремовое кристаллическое вещество.

Антибиотик растворим в водных растворах кислот и щелочей, а также в водных органических растворителях и не растворяется в воде, эфире, ацетоне, этилацетате и этиленгликоле. $[\alpha]_D^{15}$ —200° (с 0,25 в 0,1 н. HCl) и +22° (с 0,25 в 0,1 н. NaOH); $\lambda_{макс}$304, 318, 332, 350 нм в 80% метаноле; $\nu_{макс}^{KBr}$ 1710 см$^{-1}$.

Эйроцидин — амфотерное соединение, pK_a 5,8 (—COOH) и 9,0 (—NH_2) в 66% диметилформамиде. Изучение структуры (Horii e. a., 1970) показало, что он представляет смесь двух пентаенов — эйроцидинов A и B. Молекула антибиотика содержит аминосахар микозамин. Установлено частичное строение агликонов эйроцидинов A (9а) и B (9б). Суммарные формулы эйроцидинов: $C_{40}H_{65}NO_{15}$ для A и $C_{39}H_{65}NO_{15}$ для B.



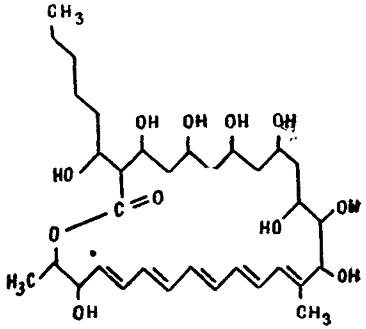
(9а): $R=CH_3$
(9б): $R=H$

Эйроцидин подавляет рост грибов и дрожжей при следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida tropicalis, Trichosporon beigelli, T. utilis* — 6,3; *Saccharomyces sake, Cryptococcus neoformans* — 3,1; *Candida albicans, Aspergillus niger* и *Sporotrichum beurmani* — 12,5; *Trichophyton rubrum* — 25. LD_{50} для мышей составляет 22—36 мг/кг при внутрибрюшинном введении (Okami e. a., 1954b).

Метилпентаены

Ауренин образуется *Act. aureorectus* (Фролова и др., 1967; Тайг и др., 1969). Биосинтез ауренина осуществляют на органической среде с кукурузным экстрактом. Антибиотик экстрагируют из мицелия ацетоном, экстракт упаривают в вакууме. При стоянии из водного остатка выпадает желтый аморфный осадок, который отфильтровывают, промывают петролейным эфиром и сушат в вакууме. Сырец обрабатывают кипящим ацетоном, фильтраты объединяют и оставляют на 18 ч при 4°. Выпавший осадок перекристаллизовывают из метанола.

Ауренин — кристаллическое вещество светло-желтого цвета, плавящееся при 226—230°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 322, 338, 356 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 898, 1423, 1385); $[\alpha]_D$ —296° (с 0,5 в диметилформамиде). Т. А. Ушакова и др. (1968, 1970, 1971) предложили структуру ауренина $C_{33}H_{54}O_{11}$ (10). В препаратах антибиотика обнаружен минорный компонент — гомоауренин, отличающийся от ауренина наличием оксигептильной боковой цепочки вместо оксигексильной.

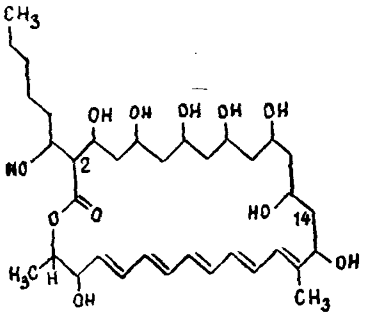


(10)

Филипин образуется *Str. filipensis* (Whitefield e. a., 1955; Gottlieb, Amman, 1958). Его выделяют из влажного мицелия экстракцией бутанолом или этилацетатом. Экстракт отделяют, частично упаривают в вакууме и антибиотик осаждают петролейным эфиром. Для дальнейшей очистки осадок промывают хлороформом и петролейным эфиром.

Филипин представляет собой желтые кристаллы, существующие в двух модификациях. Одна форма переходит в другую при 147°, вторая форма плавится с разложением при 195—205°. Антибиотик хорошо растворим в пиридине и диметилформамиде, растворим в низших спиртах, этилацетате, уксусной кислоте и не растворим в воде и хлороформе. $\lambda_{макс}^{EtOH}$ 322, 338, 356 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 910, 1360, 1330); $[\alpha]_D^{22}$ —148,3° (с 0,89 в метаноле). Препарат окисляется на воздухе и теряет активность (Rickards e. a., 1970). В атмосфере азота он в 50—100 раз устойчивее, чем на воздухе. Спиртовые растворы антибиотика стабильны лишь при большом разведении. В водно-метанольных растворах он медленно разрушается при pH от 2 до 11.

Структуру антибиотика изучали B. Berkoz, C. Djerassi (1959), C. Djerassi и др. (1961), M. L. Dhar и др. (1960, 1964), O. Ceder, R. Ryhage (1964), B. T. Golding и др. (1964). Установлено, что филипин ($C_{35}H_{58}O_{11}$) имеет структуру 14-дезоксилагозина (11).



(11)

Дальнейшие исследования показали, что филипин — это смесь, по крайней мере, 4 компонентов — филипинов I, II, III, IV (Bergy, Eble, 1968). Масс-спектрометрически доказано, что главный компонент, филипин III (53%), имеет ранее определенную структуру, филипин IV — изомер III, филипины II и I содержат, соответственно, на одну или две гидроксильные группы меньше, чем филипин III (Pandey, Rinehart, Jr., 1970).

Филипин активен против ряда грибов, патогенных для человека, животных и растений (табл. 6).

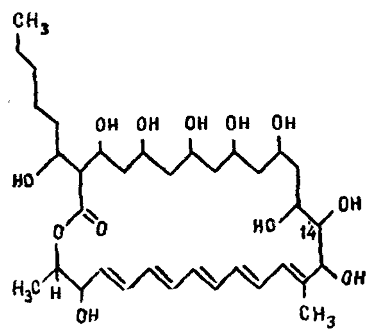
Таблица 6

Антифунгальный спектр филипинового комплекса и компонентов I, II, III и IV (цит. по Bergy, Eble, 1968)

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл				
	кристаллич. комплекс	I	II	III	IV
Nocardia asteroides	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Blastomyces dermatitidis	1	10	1	1	10
Coccidioides immitis	1	100	1	10	10
Geotrichum sp.	10	>1000	10	10	100
Hormodendrum compactum	10	>1000	10	10	10
Phialophora verrucosa	10	>1000	10	10	
Cryptococcus neoformans	1	100	1	1	10
Histoplasma capsulatum	10	100	1	1	100
Sporotrichum schenckii	10	>1000	10	10	100
Monosporium apiospermuni	10	>1000	10	10	100
Trichophiton rubrum	10	>1000	10	10	100
Microsporum canis	10	>1000	10	10	
Trichophiton interdigitale	10	>1000	10	10	100
Candida albicans abbott	10	>1000	10	10	10
Trichophyton violaceum	10	>1000	10	10	
Trichophyton asteroides	10	>1000	100	10	10
Trichophyton mentagrophytes UC 4797	10	>1000	100	10	10
Trichophyton mentagrophytes UC 4860	10	>1000	10	10	10

Фунгихромин (лагозин, когомицин) образуется *Str. cellulosae* (Tytell e. a., 1955) и *Streptoverticillium cinnamomeum* var. *cinnamomeum* (Robison e. a., 1971). Антибиотик выделяют из культуральной жидкости экстракцией этилацетатом, а из мицелия — метанолом, этанолом или ацетоном. Экстракты объединяют, упаривают в вакууме, после чего из концентратов при —20° в течение 10—12 ч выпадает осадок. После многократной перекристаллизации из метанола получают бледно-желтые кристаллы с температурой плавления 205—210°. Антибиотик легко растворим в низших спиртах, ацетоне, пиридине и диметилформамиде. УФ-спектр фунгихромина имеет максимумы при 322,5, 338,5, 357 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 815, 1265, 1200); $[\alpha]_D$ —176° (с 0,25 в метаноле). Брутто-формула $C_{35}H_{58}O_{12}$.

В 1962 г. была предложена (Cope, Johnson, 1958; Cope e. a., 1962) структура фунгихромина (12).



(12)

Фунгихромин подавляет рост различных грибов при следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida albicans* — 6,25—12,5, *Aspergillus niger* — 3,12—25,0, *Blastomyces dermatitidis* — 0,78, *Trichophyton mentagrophytes* — 12,4—50,0, *Microsporum audouini* — 6,25—12,5, *Ascochyta linicola* — 10,0, *Fusarium oxysporum* — 10,0, *Alternaria solani* — 10,0, *Botyrosphaeria ribis* — 10,0.

Ту же химическую формулу имеют пентаеновые антибиотики — лагозин (антибиотик А 246) и когомицин, выделенные из *Str. roseoluteus* (Ball e. a., 1957; Dhar e. a., 1958; Bessel e. a., 1961) и *Str. fradiae* (Pozsgay e. a., 1975) соответственно. Однако наблюдаются небольшие различия в удельном вращении и в кривых дисперсии оптического вращения (табл. 7), которые, по мнению авторов, могут быть обусловлены разницей в абсолютной конфигурации одного или более хиральных центров.

Таблица 7

Некоторые физико-химические свойства фунгихромина, лагозина, когомицина и их пергидропроизводных

Антибиотик	Т. пл., °C	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Основная литература
Фунгихромин	205—210	—176 (с 0,25 MeOH) 284,5 (ДМФА)	Cope, Johnson, 1958; Cope e. a., 1962
Пергидрофунгихромин	166	—	
Лагозин	230—240 (разл.)	—160 (с 0,25 MeOH) 279,5 (ДМФА)	Dhar e. a., 1959, 1960, 1964; Golding e. a., 1964; Berry,
Пергидролагозин	160—162	+3,5 (с 1,98 MeOH)	Whiting, 1964
Когомицин	190—210 (разл.)	—157 (с 0,25 MeOH)	Pozsgay e. a., 1975
Пергидрокогомицин	157—167	+1,76 (с 2 MeOH)	

Чейнин образуется культурой, относящейся к роду *Chainia* (Gopalkrishnan e. a., 1968). Антибиотик извлекают из мицелия бутанолом, экстракт частично упаривают, при этом выпадают кристаллы. Дальнейшую очистку осуществляют перекристаллизацией из 60% этанола. Бесцветные кристаллы чейнина желтеют на воздухе и плавятся с разложением при 222—224°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 324, 338 и 357 нм ($E^{1\%}_{1 см}$ соответственно 840, 1315, 1276); $[\alpha]^{25}_D$ —112,2° (с 0,16 в метаноле). Препарат весьма стабилен при высоких температурах.

Чейнин $C_{33}H_{54}O_{10}$ (Панди и др., 1970; Pandey e. a., 1972) отличается от филипина боковой цепочкой при C_2 (н-бутильная группа в чейнине, α-окси-н-гексильная — в филипине). Масс-спектрометрически установлено, что сырец чейнина — это смесь 93% чейнина, 4% норчейнина и 3% гомочейнина. Предполагается близость структуры аналогов чейнину.

Чейнин активен в отношении ряда фитопатогенных грибов, возбудителей микозов человека и почвенных грибов (Gopalkrishnan e. a., 1968). Белые мыши переносят внутрибрюшинное введение антибиотика в дозе 50 мг/кг. Он не токсичен для семян и проростков растений.

Карбонил-конъюгированные пентаены (α-оксикетопентаены)

Пентаеновую природу хромофора антибиотиков этой группы впервые установил профессор Р. Богнар в 1965 г. на примере флавофунгина. Для выявления полиеновой природы хромофора у карбонил-конъюгированных пентаенов в литературе описано несколько способов: восстановление карбонильной группы алюмогидридом лития (Wasserman e. a., 1967; Северинец, 1970; Ветлугина, Дзюбанова, 1973), измерение спектров поглощения при температуре жидкого азота (Schlegel, Thrum, 1971), определение спектров поглощения перацетилпроизводных антибиотиков в циклогексановых растворах (Pozsgay, 1975) и спектров люминесценции при низкой температуре (Кулалаева, 1977).

Первичную идентификацию карбонил-конъюгированных пентаенов на ранних этапах изучения можно проводить хроматографическим методом, так как установлено (Ветлугина, Дзюбанова, 1974а), что они имеют одинаковые характерные «хроматографические спектры» (рис. 2) при хроматографировании в стандартном наборе систем растворителей, предложенном Н. О. Блиновым и А. С. Хохловым (1970).

К признакам, позволяющим дифференцировать отдельные

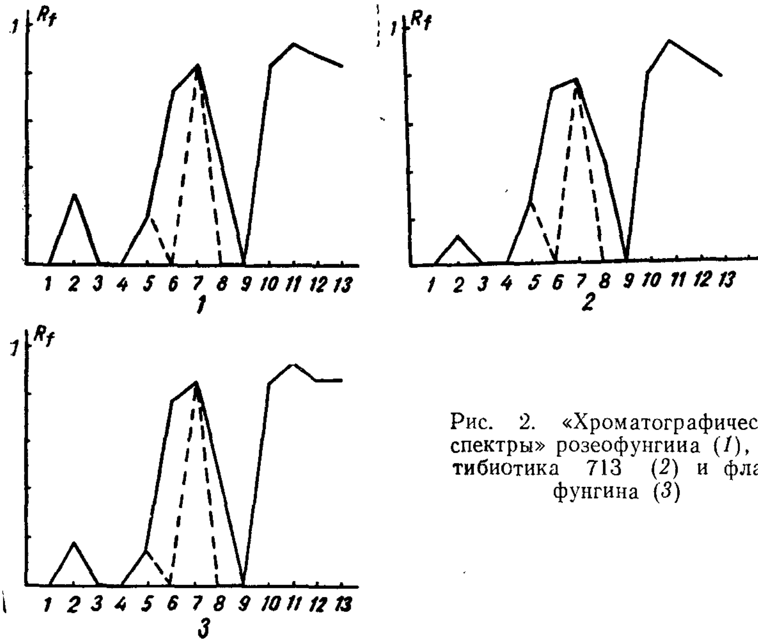


Рис. 2. «Хроматографические спектры» розеофунгина (*1*), антибиотика 713 (*2*) и флавофунгина (*3*)

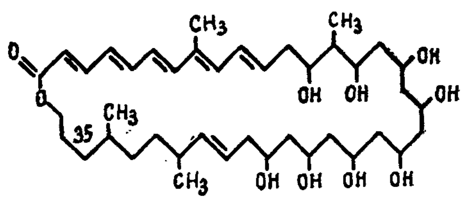
представители карбонил-конъюгированных пентаенов, относятся различия в ИК-спектрах, в подвижности при хроматографии на бумаге (Schlegel, Thrum, 1971) и в коэффициентах распределения (Северинец, Конев, 1974) в специально подобранных системах растворителей, а также в спектрах люминесценции (Полторак и др., 1978).

Группу карбонил-конъюгированных пентаенов составляют микотицин, являющийся смесью двух соединений (1:1) — микотицина A и его гомолога — микотицина B, флавофунгин, состоящий из тех же компонентов в соотношении 10:1, брунефунгин, флавопентин, рофламикоин, розеофунгины A и B, соргумицин, антибиотики 713 и A-23/791. Антибиотики 713 и A-23/791 недостаточно изучены в химическом отношении, поэтому трудно судить об их новизне. Сведения о пентаенах этой группы обобщены в обзорах Л. А. Ветлугиной (1978) и В. А. Полторак (1978).

Б р у н е ф у н г и н образуется культурой *Act. brunneofungus* (МГУ) 2—4 (Красильников и др., 1971). Его экстрагируют из мицелия н-бутанолом, упаривают в вакууме и осаждают гексаном (Полторак и др., 1976; Кулалаева и др., 1976). Сырец очищают препаративным противоточным распределением (K=0,78) в системе растворителей, предложенной для пентаенов (Северинец, Конев, 1974).

Антибиотик представляет собой желтый аморфный порошок. Электронный спектр поглощения имеет максимумы: главный при 364 нм ($E^{1\%}_{1см}$ 800) и дополнительный при 262 нм ($E^{1\%}_{1см}$ =130). Брунефунгин обладает яркой желтой люминесценцией при возбуждении УФ-светом (Полторак, 1971; Полторак и др., 1973). Максимум спектра люминесценции в метаноле составляет 550 нм. В ИК-спектре антибиотика (таблетки с KBr) присутствует полоса поглощения с максимумом при 1100 $см^{-1}$. Препарат в сухом виде при комнатной температуре сохраняет активность в течение года. В спиртовых растворах падения активности не наблюдалось в течение трех месяцев.

Полиеновая природа хромофора брунефунгина выявлена определением спектра люминесценции при низкой температуре. Брунефунгин — индивидуальное соединение с молекулярной массой 720. Суммарная формула антибиотика $C_{41}H_{68}O_{10}$. Он является представителем нового типа карбонил-конъюгированных пентаенов и содержит метильную группу в цепи сопряженных двойных связей (Кулалаева и др., 1976а; Кулалаева, 1977). Ниже приводится структурная формула брунефунгина (13).



(13)

Антибиотик подавляет рост некоторых мицелиальных и дрожжеподобных грибов при следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida albicans* — 12,5, *Candida tropicalis* — 6,25, *Trichophyton gypseum* — 6,25, *Aspergillus niger* — 6,25, *Horeuodendron* — 6,25.

Микотицин получен в 1954 г. (Burke e. a.) из мицелия *Streptomyces ruber*. Биосинтез осуществляют на среде следующего состава (%): бактопептон — 2, глюкоза — 2, Na_2HPO_4 — 0,2, KCl — 0,02, $MgSO_4$ — 0,02, NaCl — 0,02, pH 6,5—7,0. Антибиотик экстрагируют из мицелия теплым 95% этанолом и кристаллизуют из этого раствора при добавлении воды. Можно извлекать микотицин метанолом и кристаллизовать из смеси ацетона с водой. После повторной перекристаллизации из метанола микотицин получен в виде тонких желтых игл с т. пл. 221—222° (Wasserman e. a., 1967).

Микотицин флюоресцирует в ультрафиолетовом свете. Он растворим в низших спиртах, пропилен- и диэтиленгликоле, серной и фосфорной кислотах, частично растворим в воде, бензоле, ацетоне и не растворим в эфире, петролейном эфире, ксилоле и хлороформе. УФ-спектр антибиотика в метаноле имеет основную полосу поглощения при 364 нм ($E^{1\%}_{1 см} = 948$) и две менее интенсивных полосы при 262 нм ($E^{1\%}_{1 см} = 79$) и 210 нм (см. рис. 1). Раствор микотицина неактивен или мало активен при pH 2—5, слабо активен при pH 6—7 и наиболее активен при щелочной реакции. Препарат чувствителен к свету и воздуху. Он быстро инактивируется под действием света. При хранении его в закрытых флаконах в темноте при комнатной температуре большая часть активности теряется в течение 2—3 нед. При хранении антибиотика в вакууме активность сохраняется до 13 мес. ИК-спектр микотицина (таблетки с KBr) показывает полосы при 3400 (широкая, OH), 1695 (C=C), 1570 (сопряженные связи C=C) и 1010 $см^{-1}$; $[\alpha]^{22}_D$ +63,4° (0,48 в диоксане).

Структура микотицина установлена H. H. Wasserman и др. (1967). В качестве примера основных путей раскрытия строения полиенов этого ряда ниже описываем этапы изучения структуры микотицина. Наличие пентаеновой системы, сопряженной с карбонильной группой, показано УФ-спектром микотицина — широкие полосы при 262 и 364 нм. При каталитическом гидрировании микотицин дает додекагидромикотицин с т. пл. 138,2—138,8°. При восстановлении карбонильной группы микотицина алюмогидридом лития получено вещество, имеющее УФ-спектр с максимумами при 303, 317, 328 и 349 нм, характерный для сопряженных пентаеновых систем, таких как додека-2,4,6,8-пентаен. Ацетилирование микотицина Ac_2O в пиридине дает октаацетилмикотицин с т. пл. 155,5—156°. При озонолизе антибиотика с последующим каталитическим гидрированием и омылением образуется гликолевая кислота. Это подтверждает сопряжение двойной связи с карбонильной группой. При омылении додекагидромикотицина и последующей этерификации с галогенфенацилгалоидными соединениями образуются соответствующие эфиры, анализ которых показывает, что микотицин является лактоном.

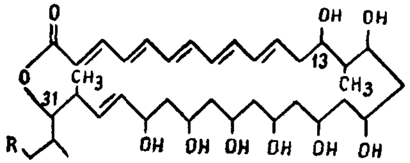
При определении углеродного скелета микотицина использован обычный метод, впервые примененный при исследовании антибиотика фунгихромина (Cope e. a., 1962). Додекагидромикотицин восстанавливают алюмогидридом лития до поли-

Таблица 8

Активность микотицина против различных микроорганизмов (Burke e. a., 1954)

Тест-организм	Штамм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Cryptococcus neoformans	ATCC 10226	6—8
Candida albicans	ATCC 10261	6—10
Blastomyces dermatitidis	ATCC 10225	2—4
Histoplasma capsulatum	ATCC 10229	1—2
Sporotrichum schenckii	ATCC 10213	1—3
Hormodendrum pedrosoi	ATCC 9475	7—10
Coccidioides immitis	Conant 2150	2—3
Trichophyton mentagrophytes	ATCC 9972	5—7
T. mentagrophytes	Harvard 16	6—9
T. rubrum	ATCC 9806	3—5
Microsporum audouini	ATCC 10216	2—3
M. canis	ATCC 9084	4—7
M. gypseum	Harvard 22	8—10
Bacillus subtilis	—	>100
Escherichia coli	—	>100
Staphylococcus aureus	—	>100
Mycobacterium phlei	—	>100
Streptococcus hemolyticus	—	>100
Salmonella typhi	—	>100
Leishmania donovani	—	>100
Tryphanosoma tropica	—	>100
Endamoeba histolytica	—	>100

ола, затем тозилируют и вновь восстанавливают. После хроматографии на окиси алюминия углеводородную фракцию каталитически гидрируют и газовой хроматографией выделяют два углеводорода — $C_{36}H_{74}$ и $C_{37}H_{76}$, которые представляют собой углеродный скелет двух очень близких микотицинов — А и В. Изучение продуктов озонолиза антибиотика позволило показать строение боковой цепи, положение изолированной двойной связи и гидроксильных групп. Таким образом, микотицин — это смесь двух полиоксиполиеновых макролидов, микотицина А ($C_{36}H_{58}O_{10}$; **14а) и его гомолога, микотицина В** ($C_{37}H_{60}O_{10}$; 14б).



(14а): R=H; (14б): R=CH_3

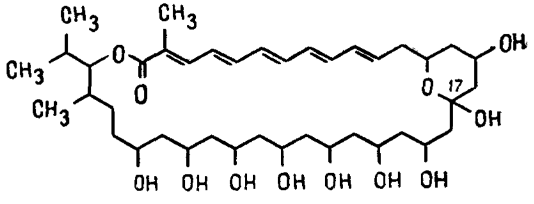
Для анализа микотицина используют методы серийных разведений и разведения на агаре, тест-организмы *Sporotrichum schenskii* и *Cryptococcus neoformans*. Предложен также спектрофотометрический способ (Burke e. a., 1954).

Микотицин подавляет рост различных грибов и дрожжей, особенно дерматофитов, и не действует на различные виды бактерий и простейших (табл. 8). Токсичность антибиотика достаточно высока. LD_{50} при внутрибрюшинном введении мышам составляет приблизительно 10—20 мг/кг.

Рофламикоин (флавомикоин) образуется *Str. roseoflavus* Arai 1951 var. *jenesis* (Schlegel, Thrum, 1968). Биосинтез антибиотика осуществляют на глюкозо-соевой среде следующего состава (%): глюкоза — 2, соевая мука — 2, хлорид натрия — 0,5, углекислый кальций — 0,3. Рофламикоин экстрагируют из мицелия метанолом или бутанолом и кристаллизуют из водных растворов метанола, ацетона или этанола в виде желто-зеленых игл, которые плавятся при 161—163°.

Антибиотик растворим в полярных органических растворителях, но не растворим в воде и неполярных растворителях. Он чувствителен к воздействию воздуха и света. При его хранении большая часть активности теряется в течение 1—2 недель. УФ-спектр рофламикоина характеризуется максимумами при 263 и 363 нм ($E_{1 см}^{1\%}$ соответственно 150 и 860); $[\alpha]^{23}$ —45±2° (с 1 в диоксане) и —4±2° (с 4 в пиридине). ИК-спектр показывает полосы при 750, 850, 940, 1010, 1100, 1235, 1440, 1580, 1620, 1705, 2940, 3020 и 3400 (широкая) $см^{-1}$.

Строение рофламикоина начали изучать в 1968 г. (Schlegel, Thrum, 1968, 1971), однако полностью оно установлено в 1979 г. (Schlegel e. a., 1979). При восстановлении рофламикоина алюмогидридом лития в тетрагидрофуране при —20 и —40° получено вещество, обладающее типичным пентаеновым спектром с максимумами при 305, 320, 337 и 355 нм. Таким образом, в этом антибиотике так же, как в микотицине, доказан новый тип хромофора, т. е. сопряжение пентаена с карбонильной группой. В отличие от микотицина рофламикоин содержит α-метилзамещенную полиеновую цепь и циклическую гемикетальную структуру, образованную кето-группой при C_{17}. Положение кето-группы и других кислородных функций установлено на основании масс-спектральных данных перметилированных гексадекагидропроизводных рофламикоина и их тридейтериевых аналогов. Рофламикоин — первый представитель нового типа структуры (15), характеризующейся сопряжением метилпентаена с лактонной карбонильной группой и наличием гемикетальной структуры. Суммарная формула соответствует $C_{40}H_{66}O_{12}$.



(15)

Ниже приводится антибиотическая активность рофламикоина по R. Schlegel и др. (1971):

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Saccharomyces cerevisiae	16
Hansenula anomala SG 908	31
Candida albicans SG 916	31
Candida albicans SG 942	31
Candida krusei SG 937	31
Candida tropicalis SG 938	62
Aspergillus niger	16
Trichophyton mentagrophytes var. *interdigitale* SG 955	16
Microsporum gypseum SG 956	16
Microsporum canus SG 959	4
Euglena gracilis	2,5
Polytoma uvella	1
Paramecium caudatum	5
Tetrahymena vorax	5
Trichomonas vaginalis	12
Trypanosoma equiperdum	25
Entamoeba invadens	25
Entamoeba histolytica	5

Таким образом, антибиотик подавляет (Thrum e. a., 1970; Sçhlegel e. a., 1971) патогенные и непатогенные дрожжи, нитчатые грибы, дерматофиты и простейшие. LD_{50} при внутрибрюшинном введении мышам составляет 24 мг/кг.

Флавопентин выделяют из мицелия *Act. flavus* (RIA) 703 и *Act. kanamyceticus* (RIA) 690 экстракцией н-бутанолом. упаривают и осаждают гексаном с последующей очисткой противоточным распределением (K=1) (Полторак, Кулалаева, 1974; Полторак и др., 1976; Кулалаева и др., 1977, 1978).

Флавопентин — желтый аморфный порошок, обладающий яркой желтой люминесценцией при фотовозбуждении. УФ-спектр характеризуется максимумами при 362 нм ($E^{1\%}_{1см}=840$) и 261—262 нм ($E^{1\%}_{1см}=140—170$). Спектр люминесценции имеет максимум при 530 нм (в метаиоле). В ИК-спектре (таблетки с KBr) присутствует полоса поглощения с максимумом при 1100 $см^{-1}$.

Молекулярная масса флавопентина 718. Суммарная формула $C_{41}H_{66}O_{10}$. Полностью установлена структура флавопентина (Кулалаева и др., 1976; Кулалаева, 1977), отличающаяся от брунефунгина наличием второй изолированной двойной связи при C_{35}—C_{36}.

Антибиотик подавляет рост мицелиальных и дрожжеподобных грибов при следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida albicans* — 12,5, *Candida tropicalis* — 6,25—25, *Trychophyton gypseum* — 6,25, *Aspergillus niger* — 6,25, *Horeuodendron* — 3,14—6,25.

Флавофунгин получен венгерскими исследователями в 1957 г. (Uri, Békési, 1958; Uri e. a., 1960, 1961, 1962a, b) из мицелия *Str. flavofungini* SA — IX/3. Продуцентами флавофунгина является также культура, близкая к *Str. flavofungini* шт. 2381 (Морозов, Барашкова, 1967), *Act. albilanatus* (Жукова и др., 1975б; Полторак, 1977) и *Act. flavus* (RIA) 464 (Кулалаева, 1977).

Биосинтез осуществляют на среде следующего состава (%): глюкоза — 2, пептон — 0,25, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$—0,05, Na_2HPO_4 — 0,05, KH_2PO_4 — 0,05 (Uri e. a., 1961). Флавофунгин экстрагируют из мицелия теплым этилацетатом и кристаллизуют из водного метанола или этанола в виде ярко-желтых длинных игл.

Препарат разрушается при температуре, превышающей 210°, без выраженной точки плавления. Антибиотик хорошо растворяется в уксусной кислоте, пиридине, диоксане и диметилформамиде, ограниченно — в низших спиртах, этилацетате и других сложных эфирах, очень плохо — в воде и хлороформе и практически не растворяется в эфире, петролейном эфире, сероуглероде, гексане и бензоле. УФ-спектр флавофунгина в этаноле характеризуется максимумами при 261 нм ($E^{1\%}_{1см}$ 126) и 364 нм ($E^{1\%}_{1см}$ 869) (см. рис. 1); $[\alpha]^{20}_{D}$ —95° (с 4 в пиридине); —76° (в метаноле). Инфракрасный спектр антибиотика представлен на рисунке 3. Препарат очень нестоек. Под действием воздуха и света он быстро разлагается,

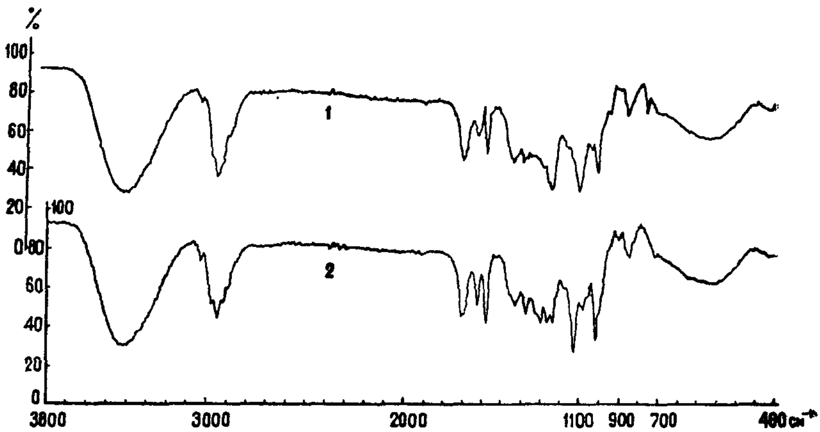


Рис. 3. ИК-спектры розеофунгина (*1*) и флавофунгина (*2*)

теряя свою биологическую активность. Так, на воздухе в течение одной недели флавофунгин теряет 50% первоначальной активности.

Структура флавофунгина установлена Р. Богнаром и др. (Bognar, 1960, 1966; Богнар и др., 1965; Bognar e. a., 1970, 1972). Антибиотик флавофунгин имеет ту же химическую формулу, что и микотицин. Однако имеются различия в их удельном вращении и рентгенограммах порошков. Расхождение их в оптических свойствах могут быть объяснены либо различным содержанием компонентов (у флавофунгина компоненты А и В находятся в соотношении 10:1), либо отличиями в абсолютной конфигурации одного или более асимметрических центров.

Флавофунгин активен в отношении дерматофитов, фитопатогенных и плесневых грибов, а также патогенных и непатогенных дрожжей и дрожжеподобных грибов (Uri, Békési, 1958; Uri e. a., 1961; Ferenczy e. a., 1962). Ниже приводится антифунгальный спектр действия флавофунгина по J. Uri и др. (1961):

Антибиотик обладает цитостатическим действием: при концентрации 5 мг/мл оказывает резкий подавляющий эффект на культуру фибробластов и Hela карциному (Valyi-Nagy e. a., 1961). Флавофунгин ингибирует прорастание эндоспор бактерий (Vas Károly, Proszt Gizella, 1960).

LD_{50} антибиотика при внутривенном введении мышам, крысам, кроликам и кошкам составляет 1,83, 2,5—5,5, 4,0—6,0 и 4,0 мг/кг, при внутрибрюшинном — 40—50, при подкожном — 200—300 и при приеме внутрь — соответственно 500, 750, 750 и 1000 мг/кг (Kelentey e. a., 1959).

Г. Пулей, Р. Биттера (1961) испытывали возможность применения флавофунгина в пищевой промышленности, в

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл
Histoplasma capsulatum	10
Blastomyces brasiliensis	10
Blastomyces dermaticidie	10
Trichophyton sulfureum	10
Trichophyton violaceum	10
Sporotrichum schonkii	10
Hormodendrum compactum	10
Cryptococcus neoformans	10
Phialphora verrucosa	10
Candida albicans 8	100
Trichophyton rubrum	10
Trichophyton gypseum	10
Trichophyton metagri	100
Alternaria solani	10
Botrytis allii	10
Neocosmospora vasinfecta	10
Fusarium oxysporum	10
Pythium debarynum	10
Rhizopus nigricans	10
Penicillium steoklii	100
Aspergillus niger	100
Penicillium frequentans	100
Penicillium citrinum	100
Penicillium finiculosum	100
Aspergillus nidulans	100
Penicillium soppi	10
Aspergillus terrous	100
Aspergillus fumigatus	100
Paecilomyces varioti	100
Aspergillus flavus-oryzae-Gruppe	100
Hormodendron sp. (Wehmayer)	100
Mucor Mucedo	100
Penicillium oxalicum	100
Saccharomyces cerevisiae	100
Schisosaccharomyces octosporus	100
Pullularia pollulans	100
Cladosporium (Hormodendron) cladosporoides	100
	100
Endomyces fibuliger	100
Margarinomyces bubaki	100
Oospora lactis	100
Penicillium digitatum	100

частности для подавления плесневения корки сыра. При обработке сыра 0,5% водной суспензией или 0,5% спиртовым раствором флавофунгина перед парафинированием плесневение корки сыра полностью задерживается на 20—22 сут. Полученные положительные результаты подтверждены опытами в производственном масштабе.

Р о з е о ф у н г и н образуется культурами розовых актиномицетов (шт. ИМВ 1, 2, 3), отнесенных Е. Т. Никитиной (1968) к новой разновидности *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*. Культуры актиномицетов были изолированы в 1964 г. из темно-каштановой почвы Алма-Атинской пригородной зоны. Для биосинтеза антибиотика рекомендована питательная среда (Никитина, Казакова, 1969; Казакова, Никитина, 1970; Никитина, 1971а, 1975) следующего состава (%): рыбная мука — 1, пептон — 0,5, сульфат аммония — 0,2, глюкоза — 2, лактоза — 2, крахмал — 1, хлорид натрия — 0,5, мел — 0,5.

Ниже приведена схема выделения и очистки розеофунгина, разработанная Л. А. Ветлугиной (1968, 1977), Л. А. Ветлугиной и др. (1968):

Культуральная жидкость

фнльтрация нлн центрифугированние

Мнцелнй | Фильтрат

экстракция ацетоном

Ацетоновый экстракт | Мицелий

упарнвание в вакууме
экстракцня н-бутанолом

Бутанольный экстракт | Годный остаток

экстракция 0,2—1% едким натром
и водой

Бутанольиая фаза | Годная фаза (пигменты)

упарнванне в вакууме
осажденне серным эфиром

Аморфный желтый порошок

гель-фильтрацня на сефадексе LH-20
элюцня этанолом

Фракция антнбнотиков | Фракцня пигментов

упарнванне в вакууме

Аморфный лнмонно-желтый порошок

Антибиотик двукратно экстрагируют из влажного мицелия ацетоном при нейтральной реакции. Экстракты отделяют от мицелия, объединяют и растворитель отгоняют в вакууме при 30—35°. Из водного остатка антибиотик экстрагируют н-бутанолом. Бутанольный экстракт отделяют и несколько раз промывают сначала охлажденным 0,2—1% раствором едкого натра, а затем водой. Экстракт упаривают в вакууме и антибиотик осаждают 5—10-кратным объемом диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром и высушивают в вакууме. Получают аморфный порошок желтого цвета с активностью 3—7 тыс. ед/мг и $E_{1см}^{1\%}$ =500—700 при длине волны 363 нм. В дальнейшем сырец розеофунгина очищают гель-фильтрацией на сефадексе LH-20 (Ветлугина, Дзюбанова, 1977). Спиртовые элюаты, соответствующие лимонно-желтой зоне, объединяют и упаривают в вакууме. Осадок отфильтровывают, промывают несколько раз эфиром и высушивают. Получают аморфный порошок лимонно-желтого цвета, характеризующийся следующими показателями: активность 7—9 тыс. ед/мг, $E_{1см}^{1\%}$ =800—900 при длине волны 363 нм.

При хроматографировании в тонком слое нейтрального силикагеля (рис. 4) и на силуфоле в системе н-пропанол—триэтиламин—вода (2:1:1), а также на бумаге, в воде, насыщенной бутанолом, очищенный розеофунгин ведет себя как однородное вещество (Ветлугина, Дзюбанова, 1974б).

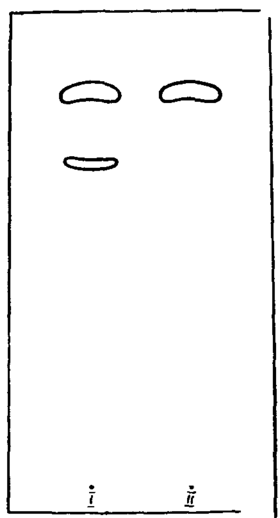


Рис. 4. Хроматографирование розеофунгина методом тонкослойной хроматографии на силикагеле в системе н-пропанол — триэтиламин — вода (2:1:1): *I* — сырец; *II* — очищенный препарат

Физико-химические свойства розеофунгина изучены Л. А. Ветлугиной (1968, 1977), Л. А. Ветлугиной, Р. М. Дзюбановой (1973, 1976, 1977). Розеофунгин — лимонно-желтый аморфный порошок, разлагающийся при температуре выше 130°. Антибиотик флюоресцирует в УФ-свете. Он хорошо растворим в пиридине, диметилформамиде и уксусной кислоте, низших спиртах, растворим в водонасыщенном бутаноле и водном ацетоне, мало или очень мало — в минеральных кислотах, воде, ацетоне, бензоле, простых и сложных эфирах и практически нерастворим в петролейном эфире, хлороформе и других хлорпроизводных углеводородах. Розеофунгин чувствителен к кислороду воздуха и свету. Однако он стабильнее, чем флавофунгин и другие представители этой группы (табл. 9) при хранении порошков на воздухе и свету. При хранении в запаянных ампулах активность розеофунгина сохраняется в течение нескольких лет. Спиртовые растворы анти-

Таблица 9

Стабильность некоторых карбонил-конъюгированных пентаенов

Антибиотик	Снижение оптической плотности растворов антибиотиков при длине волны 363±2нм, %							Литература
	Сутки							
	1	2	4	9	17	30	60	
Розеофунгин	0	7	11	15	18	19	20	Ветлугина, 1977
Флавофунгин	0	6	9	11	23	81	85	Богиар и др., 1965
Рофламнкоин	0	18	30	48	70	—	92	Schlegel, Thrum, 1971

биотика (pH 7—8) относительно устойчивы. УФ-спектр в этаноле имеет два максимума поглощения: при 263 нм ($E^{1\%}_{1см}$ = =127) и 363 нм ($E^{1\%}_{1см}$ =900) (см. рис. 1). Антибиотик оптически активен; $[\alpha]^{23}_{D}$ —52° (с 0,25 в пиридине), —68° (с 0,25 в метаноле), —27° (с 1 в диоксане). ИК-спектр розеофунгина (таблетки с KBr): 750, 850 (С—Н), 945, 1010, 1100, 1240 (С—О—С), 1390, 1440, 1580 (сопряженные связи С=С), 1620 (С=С), 1705 (С=О), 2945 (С—Н), 3030, 3420 (широкая, ОН) $см^{-1}$ (см. рис. 3).

Розеофунгин — нейтральное вещество. С концентрированной серной кислотой он дает красно-фиолетовое окрашивание, изменяющееся до коричневого. Реакция с хлорным железом отрицательная. Слабо восстанавливает раствор Фелинга. В масс-спектре ацетилированного антибиотика обнаружены пики двух молекулярных ионов с m/e (массовыми числами) 936 и 950, приблизительно равной интенсивности. Исходя из этих данных можно сделать вывод, что антибиотик представляет собой смесь двух компонентов (1:0,75) — розеофунгина А и его гомолога, розеофунгина В, отличающихся на одну CH_2-группу. На основании элементного анализа и молекулярной массы, определенной масс-спектрометрическим методом, предложены суммарные формулы розеофунгинов: $C_{38}H_{68}O_{10}$ (А) и $C_{39}H_{70}O_{10}$ (В). Получен гексаацетат розеофунгина — желтый аморфный порошок, не обладающий биологической

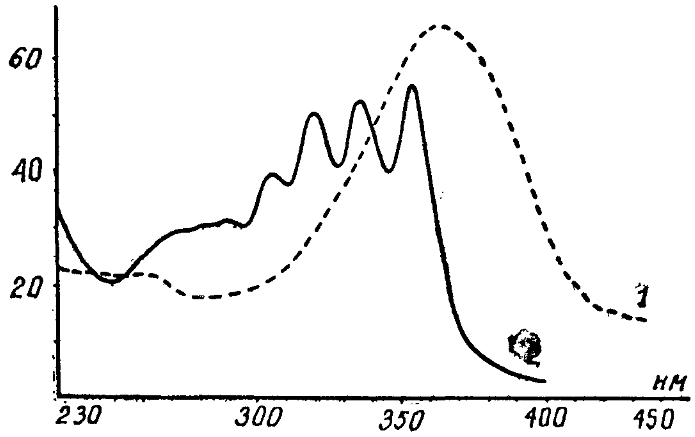
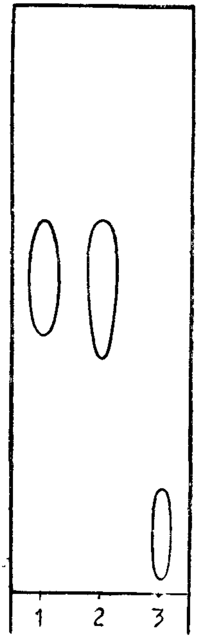


Рис. 5. УФ-спектры розеофунгина (*1*) и продукта его восстановления (*2*)



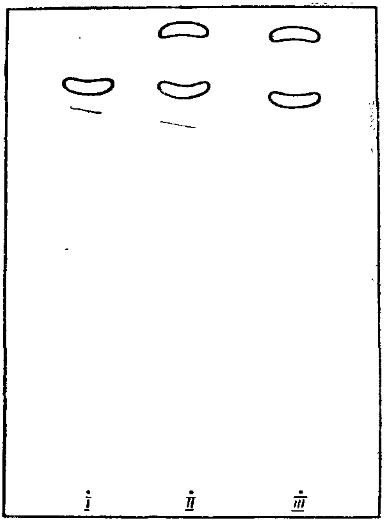


Рис. 6. Сравнение антибиотика А-23/791 (*1*), розеофунгина (*2*), флавофунгина (*3*) методом хроматографии на бумаге в системе хлороформ — тетрагидрофуран — формамид (10:10:1). Бумага Ленинградская марки «С», предварительно импрегнированная 20% раствором формамида в ацетоне

Рис. 7. Сравнение розеофунгина (*I*), флавофунгина (*II*) и антибиотика 713 (*III*) методом тонкослойной хроматографии на силикагеле в системе хлороформ — метанол — вода (65 : 25 : 4) активностью. ИК-спектр ацетата (таблетки с KBr): 750, 950, 1030, 1100, 1250, 1380, 1440, 1635, 1750, 2880 и 2940 $см^{-1}$. Полиеновый антибиотик розеофунгин содержит пентаеновый хромофор, сопряженный с лактонной карбонильной группой, что доказано восстановлением карбонила розеофунгина алюмогидридом лития (рис. 5).

По сходству УФ-спектра розеофунгин отнесен к группе карбонил-конъюгированных пентаеновых антибиотиков. На основании сравнения физико-химических свойств (табл. 10) и путем прямого сопоставления препаратов бумажной (рис. 6) и тонкослойной хроматографией (рис. 7) установлено, что розеофунгин отличается от всех представителей этой группы и является новым антибиотиком (Ветлугина, 1977).

Антибиотическую активность розеофунгина определяют методом серийных разведений с использованием в качестве тест-культур *Cand. albicans* и *Trich. gypseum* (Никитина, Каркинбаева, 1970) и диффузионным методом, в качестве тест-организма применяется *Cand. guilliermondii* (Никитина, 1971б).

Розеофунгин обладает высокой активностью по отношению к грибам и почти не действует на бактерии. Ниже приведена противогрибковая активность антибиотика по Е. Т. Никитиной, А. Каркинбаевой (1970):

Тест-организм	Минимальная фунги-статическая концентрация, мкг/мл
Дерматофиты	
Trichophyton gypseum	0,53
Trichophyton crateriforme	0,78
Trichophyton violaceum	1,11
Epidermophyton rubrum	1,11
Epidermophyton K.-W.	0,60
Achorion Schönleini	0,60
Microsporum lanosum	0,78
Дрожжеподобные грибы	
Candida albicans	1,33
Candida guilliermondii	1,11
Candida krusei	1,11
Candida tropicalis	1,61
Candida pseudotropicalis	1,61
Candida gellaris	1,33
Фитопатогенные грибы	
Botrytis cinerea	0,78
Botrytis allii	1,11
Fusarium vasinfectum	4,01

Fusarium solani	1,33
Fusarium oxysporum var. *solani*	4,01
Fusarium f. melonis	1,61
Fusarium bulbugenum var. *blasticola*	3,90
Rhizoctonia Aderholdii	1,33
Rhizoctonia solani	1,11
Helminthosporium sativum	0,78
Alternaria humicola	1,11
Sclerotinia libertiana	1,33
Deuterophoma tracheiphila	1,11
Verticillium dahliae	0,78
Phomopsis	0,78
Другие грибы	
Aspergillius niger	4,60
Penicillium granulatum	1,33
Trichoderma lignorum	4,60
Trichoderma köningi	4,60
Trichoderma album	4,60
Trichoderma glaucum	4,60

Таким образом, наибольшей чувствительностью к розеофунгину обладают возбудители дерматомикозов, а также дрожжеподобные и некоторые фитопатогенные грибы. Установлено подавляющее действие его на возбудителей фавуса, микроспории и трихофитии в патологическом материале от больных людей. Розеофунгин по сравнению с другими полиенами этой группы более активен и менее токсичен (табл. 11). LD_{50} при внутрибрюшинном и внутривенном введении мышам равны соответственно 140 и 16,5 мг/кг (Нининченко, Балицкая, 1969; Нининченко, 1970).

Розеофунгин обладает лечебным действием при экспериментальной трихофитии кроликов и спонтанной трикофитии свинок и телят (Нининченко, Балицкая, 1967, 1968; Нининченко, 1970). Он прошел широкое производственное испытание при лечении трихофитии телят (638 голов) в животноводческих хозяйствах Алма-Атинской области: процент излечения 80—100. Антибиотик эффективен в борьбе с корневой гнилью огурцов в гидропонных условиях возделывания (Кулдыбаев, 1974).

Сургумицин. Продуцентом антибиотика является *Act. surgutus* шт. ЛИА-0166 (Северинец, 1970; Северинец, Конев, 1974). Биосинтез сургумицина осуществляют на среде следующего состава (%): соевая мука — 1, глюкоза — 1, хлорид натрия — 0,5, мел — 0,1. Мицелий отмывают водой и дихлорметаном, затем экстрагируют н-бутанолом и после концентрирования в 10 раз осаждают петролейным эфиром. Сырец очищают методом противоточного распределения в системе хлороформ—метанол—диэтиловый эфир — боратный буфер рН 7,5 (1:2:1,5:1); для главного компонента К=0,74. После

Физико-химические свойства карбонил-конъюгированных пентаенов (α-оксикетопентаенов)

Таблица 10

Антибиотик	Соотношение компонентов	Молекулярная масса	Брутто-формула	Состояние вещества, т. пл., °C	УФ-спектр, макс, нм / $E^{1\%}_{1cm}$		ИК-спектр, характерная полоса, $см^{-1}$	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Литература
Микотицин	А:В—1:1	А, 650 В, 664	А, $C_{36}H_{58}O_{10}$ В, $C_{37}H_{60}O_{10}$	Крист., 221—222	262/79	364/948	1130	+63 (0,48 диоксан)	Wasserman e. a., 1967
Флавофунгин	А:В—10:1	А, 650 В, 664	А, $C_{36}H_{58}O_{10}$ В, $C_{37}H_{60}O_{10}$	Крист., разл. выше 210	261/126	364/869	1130	—95 (4 Py) —76 (0,25 MeOH)	Bognar e. a., 1970
Антибиотик 713	—	—	—	Крист.	263/80	364/880	1130	—11 (1 MeOH —18,7 (0,48 диоксан)	Ветлугина, 1977
Розеофунгин	А:В—1:1	А, 684 В, 698	А, $C_{38}H_{63}O_{10}$ В, $C_{39}H_{70}O_{10}$	Аморф., разл. выше 130	263/127	363/900	1100	—52(0,25 Py) —68(0,25 MeOH — 27(1 диоксан	Ветлугина, 1977
Рофламикоин	—	721	$C_{41}H_{63}O_{10}$	Крист., 161—163 (разл.)	263/150	363/860	1100	—4 (4 Py) —16 (1 MeOH) —45 (1 диоксан)	Schlegel, Thrum, 1971; Schlegel e.a., 1979
Сургумицин	—	—	—	Крист. 117—119	262/150	362/800	1100	0 (4 Py) 0 (1 MeOH) 0 (3 ДМФА)	Северинец, 1970 Северинец, Конен, 1974
Брунефунгин	—	720	$C_{41}H_{68}O_{10}$	Аморф.	262/130	364/800	1100	—	Кулалаева, 1977
Флавопентин	—	718	$C_{41}H_{68}O_{10}$	»	261—262/140—170	362/840	1100	—	Кулалаева, 1977
Антибиотик А-23/791	—	—	—	»	264/110	365/650	1100	—	Ветлугина и др., 1979

перекристаллизации из 80% метанола получают кристаллы сургумицина ярко-желтого цвета с т. пл. 117—119° (разл.).

Антибиотик растворим в диметилформамиде, диметилсульфоксиде, пиридине, ледяной уксусной кислоте, 2% растворе хлористого кальция, в метаноле в количестве 3—5%, в водных низших спиртах и водном ацетоне — менее 1% и практически нерастворим в алифатических и циклических углеводородах, хлороформе, сероуглероде, эфирах и воде. Оптически не активен при концентрации 1% в метаноле, диоксане, пиридине и диметилформамиде. $\lambda_{макс}$ в метаноле 262 и 362 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 144 и 800). ИК-спектр сургумицина (таблетки с КВr) показал следующий ряд полос поглощения: 3410—3325, 3010, 2933, 2825, 1705, 1699, 1656, 1650, 1625, 1618, 1585, 1469, 1446, 1430, 1428, 1392, 1348, 1286, 1244, 1236, 1100, 1004, 960, 938, 840, 740 см$^{-1}$. В тонком слое силикагеля в системе бутанол—ацетон—вода (1:5:1) антибиотик разделяется на два

Таблица 11

Антибиотическая активность и токсичность карбонил-конъюгированных пентаенов

Антибиотик	Минимальные подавляющие концентрации, мкг/мл			Токсичность LD_{50}, мг/кг		Литература
	Бактерии	Дрожжи и дрожжеподобные грибы	Мицелиальные грибы	внутривенно	внутрибрюшинно	
Розеофунгин	100	3,1	1,5—6,2	16,5	140	Никитина, Каркинбаева, 1970; Ниниченко, 1970
Микотицин	100	6—10	5—10	—	10—20	Burke e. a., 1954
Флавофунгин	100	6—100	8—100	2,5—4	25	Uri e. a., 1958
Рофламикоин	125	31—62	4—16	—	24	Schlegel e. a., 1971
Сургумицин	—	3—30	3—30	—	63	Северинец, 1970; Конев, Северинец, 1974
Брунефунгин	2—15	6,25—12,5	6,25	—	—	Красильников и др., 1971; Кулалаева, 1977
Флавопентин	—	6,25—25	3,14—6,25	—	—	Кулалаева, 1977
Антибиотик А-23/791	—	—	6,6	—	—	Кулдыбаев, 1974

компонента с Rf 0,78 и 0,82, в системе н-пропанол—триэтиламин—вода (2:1:1) — на компоненты с Rf 0,67 и 0,71.

Сургумицин — нейтральное соединение. Элементный состав: С 61,40; 61,52 и Н 8,46; 8,58. Для доказательства наличия в молекуле карбонила в α-положении к пентаеновому хромофору проведено восстановление кетогруппы до спиртовой с помощью алюмогидрида лития. В продуктах реакции обнаружен пентаен с тонкой структурой УФ-спектра и максимумами при 317, 333, 351 нм, типичными для пентаеновых антибиотиков.

Антифунгальная активность сургумицина на дрожжи и грибы составляет 3,25—12,2 мкг/мл. LD_{50} при внутрибрюшинном способе введения мышам равняется 63 мг/кг.

Антибиотик 713. Продуцентом антибиотика является культура *Act. ruber* шт. ВНИИА 713. Биосинтез осуществляют (Никитина, 1975) на питательной среде, предложенной ранее для биосинтеза антибиотика микотицина. Антибиотик экстрагируют из мицелия ацетоном, растворитель частично упаривают и кристаллизуют из водного ацетона в виде тонких лимонно-желтых игл (Ветлугина, Дзюбанова, 1973; Ветлугина, 1977). $\lambda_{макс}$263 нм ($E^{1\%}_{1см}=80$) и 364 нм ($E^{1\%}_{1см}=880$). В ИК-спектре антибиотика (таблетки с KBr) присутствуют полосы поглощения с максимумами при 850, 1020, 1130, 1240, 1305, 1375, 1440, 1580, 1620, 1705, 2950, 3400 $см^{-1}$. Антибиотик оптически активен. $[\alpha]_D$ —18,7° (с 0,48 в диоксане), —11,1° (1 в метаноле).

По характеру УФ-спектра и «хроматографическому спектру» (см. рис. 2) антибиотик отнесен к карбонил-конъюгированным пентаенам. По ИК-спектру (характерная полоса при 1130 $см^{-1}$) и хроматографической подвижности он отличается от розеофунгина, рофламикоина, брунефунгина, флавопентина, сургумицина и сходен с микотицином и флавофунгином, различаясь с последними величиной удельного вращения (см. табл. 10).

Антибиотик А—23/791 образуется культурой *Act. roseoflavus* Arai шт. ИМВ А-23/791, выделенной из темно-каштановой почвы Алма-Атинской области (Кулдыбаев, 1974; Кулдыбаев, Сейкетов, 1976). Биосинтез антибиотика осуществляют на органической среде, предложенной для биосинтеза антибиотика розеофунгина (Никитина, 1975). Антибиотик выделяют из мицелия в виде желтого аморфного порошка ($E^{1\%}_{1см}=500—650$) по методу, разработанному для розеофунгина (Ветлугина и др., 1979). УФ-спектр антибиотика А-23/791 в этаноле характеризуется двумя максимумами: главным — при 365 нм ($E^{1\%}_{1см}=650$) и дополнительным — при 264 нм ($E^{1\%}_{1см}=110$). В ИК-спектре антибиотика (таблетки с KBr) (рис. 8) присутствуют полосы поглощения с максимумами при 750, 850, 945, 1010, 1100, 1240, 1440, 1580, 1620, 1705, 2945, 3420 (широкая) $см^{-1}$. При хроматографировании на бумаге в смеси хлороформ — тетрагидрофуран— формамид (50:50:5) R_f антибиотика составляет 0,54 (см. рис. 6).

Антибиотик подавляет рост многих фитопатогенных грибов (*Fusarium solani* var. *argillaceum*, *F. culmorum*, *F. cucumerina*, *Pythium*) при концентрации 6,6 мкг/мл (Кулдыбаев, 1974). Он эффективен в борьбе с корневой гнилью огурцов в гидропонных условиях возделывания (Кулдыбаев, 1974, 1978).

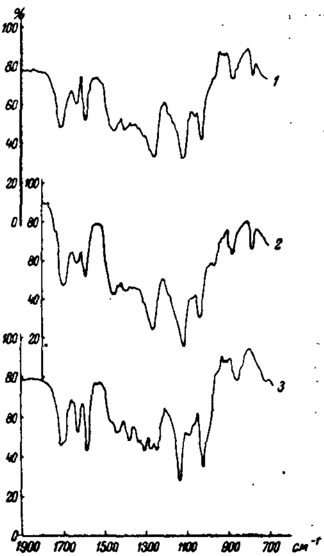


Рис. 8. ИК-спектры розеофунгина (*1*), антибиотика А-23/791 (*2*) и флавофунгина (*3*)

Сходство электронного спектра поглощения и «хроматографического спектра» позволило отнести антибиотик А-23/791 к группе карбонил-конъюгированных пентаенов (Ветлугина и др., 1979). По ИК-спектру (характерная полоса при 1100 $см^{-1}$) и хроматографической подвижности в специально подобранной системе растворителей он отличается от микотицина и флавофунгина и сходен с розеофунгином (см. табл. 10).

ГЕКСАЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Гексаены — малочисленная и малоизученная группа полиеновых антибиотиков. Всего описано около 20 антибиотических веществ (табл. 12). Из них флавоцид и фрадицин обладают слабокислыми свойствами. Дермостатин — нейтральное соединение, первый представитель группы карбонил-конъюгированных гексаенов. Большинство гексаеновых антибиотиков изучено слабо, поэтому нельзя в полной мере судить об их новизне.

Дермостатин (виридофульвин) выделен из мицелия *Str. viridogriseus* (Thirumalachar, Menon, 1962; Bhate e. a., 1962; Narasimhachari e. a., 1966). Для биосинтеза антибиотика применяют питательную среду следующего состава (%): кукурузный экстракт — 5, арахисовая мука — 3, глюкоза — 3, сульфат аммония — 0,5, хлорид натрия — 0,25, карбонат каль-

Некоторые свойства гексаеновых антибиотиков

Название и суммарная формула антибиотика	Продуцент	Состояние вещества, т. пл., °С
Антибиотик 0725—I	*Sv.* syringium	Аморф., <240 (разл.)
0725—II	»	Аморф., 170 (разл.)
0725—III	»	Аморф., <240 (разл.)
0725—IV	»	Аморф., <240 (разл.)
0725—V	»	Аморф., 190 (разл.)
Гексамицин, $C_{33-37}H_{60-69}O_{16-18}$	*Streptomyces* sp.	Аморф., 120—125
Гексафунгин	*Str. hygroscopicus* JA 5001	Аморф., 125—135 (разл.)
Гексин	*Streptomyces* sp.	Аморф., 165—175 (разл.)
Грекомицин	*Act. chromogenes* var. *graecus*	Аморф., 190—200 (разл.)
Кандигексин I	*Str.* viridoflavus IMRU 3685	Крист.
Криптоцидин, $C_{52}H_{83-86}NO_{17}$	*Streptomyces* sp.	Крист., разл. 100—115
Медиоцидин	*Str. mediocidicus*	Аморф.
Мицелин IMO	*Str. diastatochromogenes*	Крист., 214—222 (разл.)
Тетрагексин	*Streptomyces* sp. ATCC 14972	Аморф., не плавится до 250
Флавацид	*Str. flavus*	Аморф., 200 (разл.)
Фрадицин (мицелин) $C_{30}H_{34}N_4O_4$	*Str. fradiae* *Str. roseoflavus* *Str. diastatochromogenes*	Крист., выше 300
Эндомицин В (геликсин В)	*Str. endus* (разновидность *Str. hygroscopicus*) *Str. hygroscopicus* var. *enhygrus*	Аморф.

ция — 0,5 и другие элементы. Из промытого водой мицелия антибиотик двукратно экстрагируют н-бутанолом. Объединенные экстракты частично концентрируют в вакууме, охлажда-

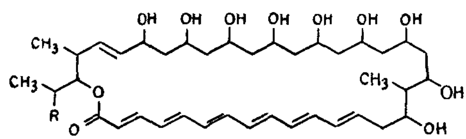
Таблица 12

Уф-спектр максимумы, нм $E^{1\%}_{1см}$	Удельное вращение $[\alpha]_D$	Основная литература
336(410), 356(750), 378(800)	—	Конев и др., 1974
335(420), 356(840), 378(900)	—	Конев и др., 1974
335(450), 356(980), 378(1050)	—	Конев и др., 1974
335(430), 356(790), 378(840)	—	Конев и др., 1974
336(445), 356(900), 379(950)	—	Конев и др., 1974
336(176), 356(233), 376(232) в MeOH	—	Eisenbrandt, 1967 Eisenbrandt e. a., 1968
308(370), 319(370), 337(503), 358(826), 378(870)	—8 (с 1 80% MeOH)	Thrum e. a., 1976
337(377), 357(523), 377(495)	—	Thirumalachar, Rahalkar, 1971
338(708), 357(990), 376(810)	+53(с 1 ДМФА)	Барашкова и др., 1977
323(300), 340(550), 357(900), 379(1000)	—	Martin, McDaniel, 1974a, b
290, 305, 320, 341(370), 358(370), 380(610) в 80% MeOH	—	Sakamoto, 1959a; Arishima, Sakamoto, 1960
339—340, 356—357, 377—378 в MeOH	—	Utahara e. a., 1954
243, 294, 335, 355, 373 в MeOH	+70 (с 1 диоксан)	Ogata e. a., 1957; Utahara e. a., 1959
290(420), 304(616), 318(630), 350(466), 368(440) в MeOH	—	Craveri e. a., 1962a, 1965, 1974
341(410), 358(630), 379(635) в EtOH	—	Takahashi, 1953; Kuroya, 1954; Japan Pat. № 1593, 1955
340, 356, 376	+65(с 1 диоксан)	Swart e. a., 1950; Hickey, Hidy, 1951; Aiso e. a., 1952b; Arai, Aiso, 1953; Ball e. a., 1957; Utahara e. a., 1959
340(170), 359(245), 378(250) в EtOH	—	Gottlieb e. a., 1951; Smeby e. a., 1952; Tresner, Backus, 1956; Vining, Taber, 1957

ют до 5° и промывают несколько раз сначала холодным 0,05 н. раствором NaOH, а затем — водой, подкисленной HCl до pH 6,5—6,8. Экстракт вновь упаривают до небольшого объема и антибиотик осаждают петролейным эфиром. Осадок промывают петролейным эфиром и высушивают. Для дальнейшей очистки сырец растворяют в горячем метаноле и добавляют активированный уголь. После фильтрации и охлаждения из маточника выпадает желтый мелкокристаллический осадок, который отфильтровывают и высушивают.

Дермостатин представляет собой золотисто-желтые мелкие кристаллы, разлагающиеся при температуре выше 187°. Он растворяется в низших спиртах, пиридине и не растворяется в бензоле, этилацетате, петролейном эфире. УФ-спектр дермостатина в метаноле характеризуется максимумами при 223, 282 и 383 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 130, 112, 1000); $[\alpha]_D$ —82° (с 0,2 в метаноле), —184° (с 1 в пиридине).

При анализе низкотемпературного (—173°) УФ-спектра дермостатина ($\lambda_{макс}$ 381, 398, 422 нм) установлено, что он имеет гексаеновую структуру. Лактонный карбонил в молекуле антибиотика сопряжен с полиеновой системой (Narasimhachari, Swami, 1968, 1970). Дермостатин — смесь двух гомологов — дермостатина A($C_{40}H_{64}O_{11}$) и дермостатина B($C_{41}H_{66}O_{11}$). Относительное количество гомологов в смеси 43:57 (%). Установлены структуры (16а, б) дермостатинов A и B (Pandey e. a., 1973), которые очень сходны с микотицинами A и B и отличаются лишь наличием дополнительных групп: —CH=CH— и —CHOHCH$_2$—



(16а):R=CH$_3$
(16б):R=CH$_2$CH$_3$

Дермостатин in vitro активен против *Cand. albicans, Cryptococcus neoformans, Torula* sp., *Saccharomyces cerevisiae, Trichopyton rubrum, T. mentagrophytes, T. violaceum, Epidermophyton floccosum, Microsporum gypseum, M. canis, Histoplasma capsulatum* при концентрации >10 мкг/мл (Thirumalachar, Menon, 1962). По другим данным (Gordee e. a., 1971), фунгистатические и фунгицидные концентрации антибиотика против *Cand. albicans* составляют 0,78—3,12 мкг/мл, а для *Microsporum gypseum, Trichophyton rubrum, T. mentagrophytes* — 5—10 мкг/мл. *Cryptococcus neoformans* и *Histoplasma capsulatum* менее чувствительны к дермостатину, чем *Blastomyces dermatitidis*.

В опытах in vivo (Gordee e. a., 1971) дермостатин, введенный мышам, зараженным *Candida albicans*, значительно повышал их выживаемость, но в меньшей степени, чем амфотерицин В. Эффективность дермостатина и амфотерицина В против *C. neoformans* и *B. dermatitidis* in vivo была аналогичной. Дермостатин не оказывал токсического действия на мышей при введении 1500 мг/кг перорально и 56 мг/кг внутрибрюшинно (Thirumalachar, Menon, 1962). Имеются сведения (Gokhale e. a., 1962; Thirumalachar, Padhye, 1967) о лечебном действии антибиотика при дерматомикозах.

ГЕПТАЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Это многочисленная группа, включающая более 60 антибиотических веществ. По схеме классификации, предложенной Э. Боровским и К. Шафнером (1961), все гептаены делятся на группы (табл. 13), в зависимости от содержащихся в них аминосахаров и ароматических аминов:

1) неароматические гептаены, содержащие один атом азота, входящий в состав микозамина;

2) ароматические гептаены, содержащие два атома азота (один содержится в микозамине, другой — в п-аминоацетофеноне);

3) ароматические гептаены, также содержащие два атома азота (один входит в состав аминосахара, второй — в N-метил-п-аминоацетофенон).

Не все гептаены могут быть классифицированы по этой схеме (см. табл. 13), так как у многих из них не изучена азотсодержащая часть молекулы. До недавнего времени был известен единственный представитель третьей группы гептаеновых антибиотиков — перимицин. Сейчас описан ряд других антибиотиков — 67-121А, 67-121С, DJ-400 B_1, содержащих в качестве ароматической части N-метил-п-аминоацетофенон. Перимицин отличается от других гептаенов наличием уникального аминосахара перозамина и отсутствием карбоксильной группы.

Из неароматических гептаенов полностью установлены структуры кандидина, амфотерицина В и микогептина. Из группы ароматических гептаенов изучена химия антибиотика DJ-400B, вацидина А, кандицидина, леворинов, трихомицинов А и В, перимицина А, флавумицина А. Эти антибиотики далее описываются подробно. Свойства остальных гептаенов даны кратко в таблице 14. Некоторые из приведенных антибиотиков (757, 2368, грубилин, гептаен из *Actinoplanes asureus* и др.) изучены недостаточно, возможно, они равноценны другим гептаенам. Антибиотики AYF-A и AYF-B близки, а возможно идентичны ауреофацину. Очень похожими антибиотиками являются кандицидин и аскозин. Высказано мнение, что антибиотики 2789 и 2339, кандицидин и трихомицин очень близки. (Khokhlova e. a., 1963). Гептаен из *Streptoverticillium echimense* близок кандимицину и ауреофунгину, анти-

Таблица 13

Классификация гептаеновых антибиотиков (Боровский, Шафнер, 1961; дополнено нами)

Группа	Сахар	Антибиотик
Неароматические гептаены	Микозамин	Амфотерицин В Антибиотик $В_к$ 217γ Антибиотик Х-63 Кандидин Микогептин Моникамицин Нурсимицин Тбилимицин
Ароматические гептаены, содержащие п-аминоацетофенон	Микозамин	Антибиотик 2339 Антибиотик 2789 Антибиотик 67-121В Антибиотик AYF-A (эйфактин А) Антибиотик AYF-B (эйфактин В) Антибиотик DJ-$400B_2$ Антибиотик ЛИА-0179 Антибиотик РА 150 Азаколютин (F-17-С) Аскозин Ауреофуигин Вацидин А Гамицин Гептамицин Кандицидин Леворины $А_0$, $А_1$, $А_2$, $А_3$, $А_4$ Леворин В Трихомицины А, В, С Флавумицин А
Ароматические гептаены, содержащие N-метил-п-аминоацетофенон	Микозамин	Антибиотик 67-121А Антибиотик DJ-$400B_1$ Кандимицин
	Перозамин	**Перимицин**
	O-β-D маннопиранозил—(1→4)-D-микозамин	Антибиотик 67-121С

биотик ЛИА-0331 — трихомицину В, гамицин — трихомицину. Необходимо отметить, что идентификация гептаеновых антибиотиков затруднена из-за сложности получения их в чистом виде и отсутствия быстрого и надежного метода дифференциации антибиотиков. Практическое использование нашли кандидин, кандицидин, амфотерицин В, микогептин, трихомицин, леворин, перимицин.

Таблица 14

Свойства гептаеновых антибиотиков

Название и суммарная формула антибиотика	Продуцент	Состояние вещества, т. пл., °С	УФ-спектр максимумы, нм ($E_{1см}^{1\%}$)	Удельное вращение, $[\alpha]_D$	Основная литература
1	2	3	4	5	6
Азаколютин (антибиотик F-17-C, антибиотик C)	*Str. cinnamomeus forma azacoluta*	Аморф.	330 (пл.), 342, 365, 383, 408 в EtOH	—	Pridham e. a., 1956; Craveri e. a., 1960, 1962b
Антибиотик 388	*Streptoverticillium echimense*	Аморф., разл. 132—135	340 (пл.) 359, 379, 402 в MeOH	+5,19 (ДМФА)	Batra e. a., 1977
Антибиотик 616	*Str. parvisporogenes*	Аморф. разл. 130—140	340(467), 358(692), 377(959), 397(808) в MeOH+H_2O	+261 (с 0,2 Py)	Chas. Pfiser a. Co., 1960
Антибиотик 757	*Streptomyces* sp. 757	Аморф.	361, 381, 404 в MeOH	—	Craveri, Giolitti, 1956
Антибиотик 0185	*Streptoverticillium griseoviridum*	»	347, 362, 382 (1520), 406 в MeOH	—	Конев и др., 1978
Антибиотик 2339	*Act. levoris*	»	361, 380, 404 в MeOH	—	Кореняко и др., 1961; Khokhlova e. a., 1963; Хохлова и др., 1963
Антибиотик 2368	*Streptomyces* sp.	»	—	—	Тохтамуратов, Силаев, 1967
Антибиотик 2789	*Act. levoris*	»	361, 380, 404 в MeOH	—	Кореняко и др., 1961; Khokhlova e. a., 1963; Хохлова и др., 1963
Антибиотик 67-121A	*Actinoplanes caeruleus*	Аморф., 185—190	342, 363, 382, 403 в MeOH	+151,6	Weinstein e. a., 1977
Антибиотик 67-121B	»	Аморф., 175—182	342, 363, 382, 403 в MeOH	+199,7	Weinstein e. a., 1977
Антибиотик 67-121C	»	Аморф., 175—180	342, 363, 382, 403 в MeOH	+143,8	Weinstein e. a., 1977

1	2	3	4	5	6
Антибиотик 1645 P_1	*Streptomyces* sp.	Аморф., разл. 130	344, 362, 383, 404 в MeOH	+220(с 0,1 Py) +200(с 0,1 MeOH—HCl	Décio de Andrade e. a., 1961
Антибиотик 2814 H	Близкий *Str. netropsis*	Аморф.	362(788), 384(1276), 406(1310) в MeOH	+347(с 0,2 ДМФА +353(Py)	Thrum, 1960 a, b
Антибиотик AE-56	*Streptomyces* sp.	»	322, 365, 388, 412 в H_2O	—	Thadée, Faivre-Amiot, 1960
Антибиотик AF-1231, $C_{85}H_{127}N_4O_{33}$	»	»	363(220), 384(285), 405(245) в MeOH	—	Arishima, Sakamoto, 1961a (цит. по Umezawa, 1967)
Антибиотик A-2	*Streptomyces* sp. Ac_2	Аморф., разл. 142	360, 380, 402	+50(с 2 MeOH)	Mukharjee, Chandra, 1975
Антибиотик AYF—A (эйфактин A), $C_{25}H_{35-37}NO_7$	*Str. aureofaciens*, *Str. viridifaciens*	Крист.	344, 363, 383(526), 409 в ДМФА	—	Kaplan e. a., 1958; Bristol Laboratories Inc., 1958
Антибиотик AYF—B (эйфактин B) $C_{25}H_{35-37}NO_7$	*Str. aureofaciens*, *Str. viridifaciens*	»	344, 363, 383(556), 409 в ДМФА	—	Kaplan e. a., 1958; Bristol Laboratories Inc., 1958
Антибиотик C-11	Близкий *Str. hachijoensis*	Аморф., выше 150	360, 380, 405	—	Takemoto e. a., 1964 (цит. по Umezawa, 1967)
Антибиотик G-83 $(C_{21}H_{34}O_8N)_n$	*Str. cariofaciens*	Аморф., 170 (разл.)	361(460), 379(580), 402(430)	+136±19 (с 0,1 ДМФА)	Farbwerke Hoechst A.-G., 1962 (цит. по Umezawa, 1967)
Антибиотик ЛИА-0179A_1	*Streptomyces* sp.	—	276(250), 288(220), 340(380), 358(720), 378(1040), 400(980),	—	Моргунова и др., 1970
Антибиотик ЛИА-0179A_2	»	—	276(75), 288(105), 340(520), 358(760), 378(1080), 400(960)	—	Моргунова и др., 1970

5—122

Антибиотик ЛИА-0179В	•	—	276(100), 288(140), 340(440), 358(700), 378(1040), 400(935)	—	Моргунова и др., 1970
Антибиотик ЛИА-0331	*Act. chromogenes*	Аморф.	358, 379, 401	—	Завьялова и др., 1970
Антибиотик РА150 $C_{54}H_{82}N_2O_{18}$	*Streptomyces* sp.	Крист., разл. выше 260	340, 358(730), 377(1033), 397(895) в 80% MeOH	+148(с 0,2 ДМФА) +294(с 0,2 Ру) —34(0,1н. HCl—ДМФА)	Koe e. a., 1958; Englich, McBride, 1958
Антибиотик Х-63	*Streptomyces* sp.	Аморф. выше 300(разл.)	363(468), 383(700), 406(656) в MeOH—ДМФА	—	Kannan e. a., 1967
Антифунгин 4915	*Str. paucisporogenes*	Крист., разл. 100	360(540), 379,5(764), 405(636) в 70% MeOH	—	Hagemann e. a., 1959, 1962 (цит. по Umezawa, 1967)
Аскозин $C_{62}H_{84}O_{20}N_2$	*Str. canescus*	Крист.	234, 240, 288, 326, 340, 358(480), 376(640), 399(540) в MeOH	+12(ДМФА) —13(0,1н. HCl—MeOH)	Hickey e. a., 1952; US Pat. № 2723216; US Pat. № 2748053
Ауреофунгин	*Str. cinnamomeus* var. *terricola*	Аморф.	359, 379, 402 в EtOH	+83,7(с 0,3 ДМФА)	Bhate, Acharya, 1964; Thirumalachar e. a., 1964
Гамицин	*Str. pimprina*	Аморф., разл. выше 160	345, 363, 383(962), 406(918) в MeOH	+216(с 0,2 Ру)	Bhate e. a., 1961; Menon, Lavate, 1961; Thirumalachar e. a., 1961; Bhate, Acharya, 1962, 1963; Maniar, Mavdikar, 1962, Divekar e. a., 1966; Deshpande e. a., 1966
Гептаен	*Actinoplanes asureus*	Аморф.	340, 358, 378, 402	—	Celmer e. a., 1977
Гептамицин	*Streptomyces* sp.	—	—	—	Henis e. a., 1957

1	2	3	4	5	6
Гептафунгин А	*Str. longisporolavendulae*	Аморф.	—	—	Kalász e. a., 1972
Гепцин	*Actinosporangium griseoroseum*	»	359, 379(800), 401 в MeOH	+90+5 (с 0,2 ДМФА)	Цыганов и др., 1970а
Гризеокарнин	*Streptoverticillium griseocarneum*	Крист., 135—145	270, 280, 340, 357, 376, 400 в MeOH	—	Campos e. a., 1974
Грубилин	*Streptomyces* sp.	Аморф.	—	—	Uri e. a., 1959
Кандимицин	*Str. ehimensis*	Крист., разл. выше 150	362, 382, 406 в MeOH	—	Shibata e. a., 1954; Japan Pat. № 8148
Криптомицин	*Act. bulgaricus*	—	—	—	Цыганов и др., 1972б
Моникамицин	*Streptoverticillium cinnamomeus* var. *monicae*	Аморф., разл. выше 210	365, 385, 410 в MeOH	+416 (с 0,25 Py)	Gupta, 1965
Неогептаен	*Streptomyces* sp.	—	—	—	Тирумалахиар и др., 1966
Нурсимицин	*Act. levoris*	—	366, 388, 412	—	Шенин и др., 1969
Партрицин	*Str. aureofaciens*	Аморф.	341, 359, 379, 401 в EtOH	—	Bruzzese e. a., 1974; Ruozi e. a., 1978
Такамицин	*Str. takataensis, Str. reticuli*	—	360, 380, 406	—	Iwashita e. a., 1962; (цит. по Umezawa, 1967); Fr. Pat. № 1425264 (цит. по Arai, Mikami, 1969)
Тбилимицин	*Act. chartreusis* var. *tbilisus*	Аморф.	369, 380, 404, 450	—	Шенин и др., 1970
Фульвомицин А	*Act. fulvoviolaceus* var. *achromogenes*	Аморф., выше 300	340, 357(867), 378(1030), 400(915) в MeOH	+140(с 0,1 Py) +191(с 0,2 ДМФА)	Цыганов и др., 1975; Кругликова, 1977
Фульвомицин В	»	»	340, 362(762), 379(840), 401(735) в MeOH	−6(с 0,1 ДМФА)	Цыганов и др., 1975; Кругликова, 1977
Фульвомицин С	»	»	340, 359(460), 382(880), 405(870) в MeOH	+530(с 02 Py) +335(с 0,2 ДМФА)	Цыганов и др., 1975; Кругликова, 1977
Эйротин А	*Str. griseus*	Аморф., 340—360 (разл.)	360, 380, 405 в EtOH	—	Soeda, Fujita, 1959; Hosoya e. a., 1959

Неароматические гептаены

Амфотерицин В образуется вместе с амфотерицином А. *Str. nodosus* Trejo (Gold e. a., 1956; Waksman, 1961; Trejo, Bennett, 1963; Жукова и др., 1976).

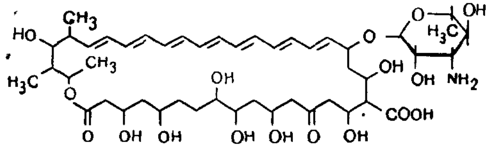
Биосинтез антибиотиков осуществляют на питательной среде с соевой мукой и глюкозой (Brit. Pat. № 795482). Разработаны и другие варианты сред (Алеева и др., 1967). Смесь амфотерицинов выделяют из культуральной жидкости экстракцией изопропанолом (при pH 10,5), а из мицелия — бутанолом, диметилформамидом или диметилсульфоксидом (Vandeputte e. a., 1956; Brit. Pat. № 795482). Для разделения смеси на компоненты А и В используют их различную растворимость. Амфотерицин В очищают переосаждением водой из смеси диметилформамида и метанола. Е. Д. Этингов (1970), Е. Д. Этингов и др. (1970, 1976а) предложили экстрагировать амфотерицин В из мицелия 2—10% раствором хлористого кальция в метаноле. Комплексное соединение антибиотика с хлористым кальцием разрушают водой. При этом выделяется амфотерицин В, нерастворимый в водно-спиртовой смеси. Сырец очищают дробным переосаждением препарата из смеси диметилформамид—вода.

Амфотерицин В — кристаллический порошок желтого цвета, не имеет четкой температуры плавления (темнеет при 150°); чувствителен к воздействию кислорода воздуха, УФ-лучей и к температуре, что обусловлено наличием в молекуле полиенового хромофора с семью сопряженными двойными связями. Антибиотик неустойчив в кислой и щелочной средах, легко инактивируется вследствие разрыва лактонной, гликозидной связей и за счет других превращений. Препарат растворим в диметилсульфоксиде, N, N-диметилформамиде, подкисленном соляной кислотой, и в системе метанол — хлорид кальция, где его растворимость растет прямо пропорционально концентрации соли кальция в растворе (Vandeputte e. a., 1956; Гилевский и др., 1972). Амфотерицин В практически не растворим в воде, углеводородах и их хлорпроизводных, эфире, ацетоне, низших спиртах, кроме метилового. Прибавление 5—30% воды к спиртам увеличивает растворимость антибиотика. УФ-спектр амфотерицина В в метаноле характеризуется максимумами при 273±1, 283±1, 346±1, 363±1, 382±1, 406±1 нм ($E_{1\,см}^{1\%}$ соответственно 80, 100, 440, 940, 1620, 880). В ИК-спектре антибиотика (таблетки с KBr) содержатся следующие основные полосы поглощения (см$^{-1}$): 3420—3350 (—OH), 3010, 2970, 2930 (—CH, CH_2), 1720—1710 (карбонил), 1700—1690 (лактон), 1600—1580 (карбоксиион), 1400, 1320, 1290, 1190, 1100, 1070, 1040, 1010, 890, 850.

Химическое изучение амфотерицина В было начато J. D. Dutcher и др. (1957) и продолжено затем E. Borowski и др. (1965a, b, c, 1967, 1970), Э. Боровски и др. (1970), А. С. Соре и др. (1966 b), W. Mechlinski и др. (1970). Амфотерицин В является амфотерным соединением, кислотно-основные свойства которого определяются наличием в молекуле карбоксильной и аминной групп. На основании изучения кислотно-основных групп антибиотика были определены (Этингов и др., 1972а, б) константы ионизации с отнесением их к соответствующим группировкам молекулы вещества:

Растворитель	pK_1—COOH	pK_2—NH_2
66% водный диметилформамид	5,5—5,9	9,9—10,0
Вода	2,28±0,04	9,67±0,06

Показана диполярная ионная природа амфотерицина В. Брутто-формула антибиотика соответствует $C_{47}H_{73}O_{17}N$. Ниже приводится структура (17) амфотерицина В. Аминосахар является пиранозидом, соединенным β-гликозидной связью с C_{19}.



(17)

Биологическую активность амфотерицина В определяют методом диффузии в агар с использованием тест-культуры *Candida utilis* (Васильева, Могилевская, 1976). Помимо микробиологического предложен поляриметрический способ определения амфотерицина В (Берштейн и др., 1970).

Амфотерицин В обладает широким противогрибковым спектром действия (Gold e. a., 1956; Экземпляров и др., 1976), подавляя в сильной степени рост плесневых, фитопатогенных, дрожжеподобных грибов и дерматофитов, а также, что особенно важно, возбудителей глубоких микозов (кокцидиоидоза, гистоплазмоза), трудно поддающихся лечению другими препаратами полиенового ряда (табл. 15). Чувствительность микроорганизмов к амфотерицину В при титровании широко варьирует. Наиболее чувствительны дрожжеподобные грибы и возбудители кокцидиоидоза и гистоплазмоза, значительно меньше дерматофиты. Имеется сообщение (Furtado e. a., 1960) о том, что амфотерицин В подавляет развитие *Leishmania brasiliensis* в минимальной концентрации — 0,01 мкг/мл. G. Jordan, E. C. Seet (1978) сообщили об антивирусном действии нового водорастворимого производного амфотерицина В — метилового эфира, влияющего на репликацию вируса обыкновенного герпеса типа 1 и 2 и вируса Синдбис. Добавление к среде сыворотки подавляет активность амфотерицина В (табл. 16). Подавляющее дейст-

Таблица 15

Антифунгальный спектр различных препаратов амфотерицина В (Экземпляров и др., 1976)

Тест-организм	МФсК, мкг/мл			
	Партия амфотерицина В (6 VII 1972)	Na соль амфотерицина В	Комплекс амфотерицина В с ДОХ Na	Комплекс амфотерицина В с ПВП
Candida albicans	0,196	0,390	0,785	0,788
Candida tropicalis	1,570	3,120	1,570	3,120
Cryptococcus neoformans	0,196	3,120	0,785	6,250
Coccidioides immitis	0,200	0,060	—	—
Histoplasma capsulatum	0,001	—	—	—
Achorion schönleinii	0,785	6,250	1,570	3,120
Trichophyton interdigitale	3,120	6,250	3,120	6,250
Microsporum lanosum	1,570	1,570	1,570	1,570
Trichophyton mentagrophytes	1,570	0,785	6,250	0,390
Trichophyton rubrum	3,120	3,120	3,120	0,785
Aspergillus fumigatus	1,570	12,500	12,500	6,250
Hormodendrum pedrosoi	3,120	12,500	6,250	12,500
Penicillium granulatum	1,570	6,250	1,570	25,000
Alternaria humicola	3,140	3,140	3,140	12,500
Botrytis cinerea	12,500	3,140	25,000	6,250
Fusarium solani	3,120	3,140	3,120	6,250
Nocardia madurae	6,250	12,500	25,000	25,000
Actinomyces globisporus	12,500	25,000	25,000	50,000
Bacterium coli	100	100	100	100
Staphylococcus aureus	100	100	100	100

Примечание. МФсК — минимальная фунгистатическая концентрация; ПВП — поливинилпирролидон; ДОХ Na — дезоксихолат Na.

Таблица 16

Биологическая активность амфотерицина В при различном содержании холестерина в среде (Экземпляров и др., 1976)

Тест-организм	МФсК, мкг/мл			
	без сыворотки	с сывороткой		
		5/75*	20/75*	20/1000*
Candida albicans	0,196	0,196	1,57	12,5
Candida tropicalis	0,390	0,785	6,25	25,0
Candida crusei	0,785	0,785	3,14	50,0

Примечание. * Числитель — процентное содержание сыворотки в инкубационной среде, знаменатель — содержание холестерина (мг%) в сыворотке, добавленной к среде.

вие холестерина пропорционально содержанию его в сыворотке.

Изучение антифунгальной активности in vivo показало, что антибиотик способен защищать животных от экспериментальных грибковых инфекций (Sternberg e. a., 1956; Steinberg e. a., 1956). Позже был опубликован еще ряд сообщений (цит. по Экземплярову и др., 1976). Амфотерицин В эффективен также при лечении мышей, зараженных *Schistosoma mansoni*. На этой основе предполагают, что он может быть использован для лечения шистомиаза у человека (Gordon, John, 1963). На экспериментальных моделях кандидоза, криптококкоза, аспергиллеза, кокцидиоидоза, гистоплазмоза и некоторых протозойных инвазий установлено (Экземпляров и др., 1976), что отечественный амфотерицин В в различных лекарственных формах при пероральном введении мышам обладает выраженным лечебным действием в большом диапазоне дозировок. Показано, что водорастворимые препараты более эффективны при их внутривенном применении.

В первых работах (Sternberg e. a., 1956; Steinberg e. a., 1956; Bartner e. a., 1958) приводились противоречивые сведения о токсичности амфотерицина В. По данным разных авторов, LD_{50} для мышей при внутривенном введении составляли от 11 до 15, при внутрибрюшинном — от 280 до 1280 мг/кг. В последнее время детально изучена токсичность отечественного амфотерицина В и его лекарственной формы с дезоксихолатом натрия (Михайлец и др., 1976). Показано, что амфотерицин В, подобно другим полиеновым антибиотикам, очень токсичен при внутривенном введении и мало токсичен при пероральном. В последнем случае кристаллический амфотерицин В не вызывает гибели мышей в дозах до 4000 мг/кг. LD_{50} для белых мышей при внутрибрюшинных инъекциях составляют 300—2000 мг/кг и зависят от чистоты препарата (Этингов и др., 1967). LD_{50} лекарственной формы антибиотика с дезоксихолатом натрия для белых мышей при внутривенном введении составляют 1400—2300 ед/кг (Михайлец и др., 1976). При изучении влияния амфотерицина В на активность коры надпочечников при внутривенных инъекциях (Думова, Полосова, 1970) отмечалось резкое увеличение количества кортикостерона и гибель некоторых крыс при дозе 400 ед/кг, уменьшение содержания гормона — при 80 ед/кг. Препарат в дозе 20 ед/кг не влиял на секрецию кортикостерона. При внутривенном введении собакам в течение 10—30 дней комплекса антибиотика с дезоксихолатом в дозе 450 и 750 ед/кг развивается почечная недостаточность, повышается количество остаточного азота в крови, азота в моче и креатина в крови (Моисеева, 1970; Михайлец и др., 1970б, 1976). Кроме того, при быстром введении наблюдаются значительные электрокардиологические и морфологические изменения в мышце сердца

(Думова, Мушкин, 1970; Думова, Спасская, 1973). Комплекс амфотерицина В с дезоксихолатом натрия сравнительно мало токсичен при ингаляционном применении аэрозолей его водных растворов (Михайлец и др., 1972а, 1976).

Амфотерицин В является в настоящее время наиболее эффективным средством для лечения глубоких и системных микозов. Он выпускается в нашей стране и за рубежом в виде различных лекарственных форм, предназначенных для местного, энтерального и парентерального применения. Комплекс амфотерицина В с дезоксихолатом натрия и фосфатным буфером выпускается за рубежом под названием «фунгизон». В СССР амфотерицин В получен в 1966 г. Отечественная лекарственная форма антибиотика для внутривенного введения (Этингова и др., 1976) аналогична американскому фунгизону. Получен также оригинальный препарат амфоглюкамин — водорастворимое производное амфотерицина В (Холодова и др., 1976; Терешин, Экземпляров, 1978), который при пероральном введении в эксперименте при различных генерализованных микозах животных значительно превосходит все другие антибиотики. Разработаны лекарственные формы амфотерицина В, в частности мазь из микронизированного порошка, для лечения больных микозами (Наумчик и др., 1976).

Применению антибиотика в медицинской практике посвящено значительное число работ (см. обзоры Жестяникова, 1959; Савельевой, 1965), а также сборник «Успехи в области изучения и производства антибиотиков» (1976). Препарат успешно применяют при некоторых грибковых заболеваниях, не поддающихся лечению нистатином (криптококкоз, гистоплазмоз, бластомикоз), а также при кандидозе, кокцидиоидозе, аспергиллезе, хромомикозе, споротрихозе.

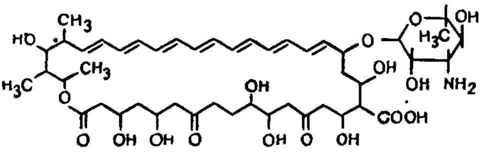
Кандидин является продуктом обмена *Streptomyces* (*Streptoverticillium*) *viridoflavus* и *Sv. olivoverticillatum* (Taber e. a., 1954; Waksman, 1961). Его выделяют из культуральной жидкости и мицелия бутанолом при pH 2,15. Бутанольный экстракт упаривают, остаток промывают петролейным эфиром, затем ацетоном и экстрагируют щелочью. После подкисления раствора до pH 3 и повторения перечисленных операций из водно-щелочного экстракта получают два препарата: кандидин А и кандидин В, представляющий собой смесь кандидина А и его натриевой соли. По другому методу (Vining, Taber, 1956), культуральную жидкость подкисляют до pH 4,5 и осадок экстрагируют 70% этанолом при 50°. Экстракт упаривают, остаток обрабатывают кипящим 70% этанолом, а не растворившийся осадок экстрагируют смесью метанола и хлороформа (5:4). Из экстракта, разбавленного водой и петролейным эфиром, выкристаллизовываются золотисто-желтые иглы.

Установлено, что антибиотик представляет собой комплекс трех биологически активных соединений: кандидина

($C_{47}H_{71}NO_{17}$), кандидинина ($C_{48}H_{72}NO_{17}$) и кандидоина ($C_{47}H_{74}NO_{17}$), обладающих сходными физико-химическими и биологическими свойствами. Основным компонентом комплекса является кандидин (Borowski e. a., 1971a).

Кандидин представляет собой золотисто-желтые игольчатые кристаллы, разлагающиеся при температуре выше 180°. УФ-спектр антибиотика в этаноле характеризуется максимумами при 360, 383, 405 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 985, 1730, 1910); $[\alpha]^{27}_{D}$ +363° (с 0,3 в диметилформамиде), +205° (с 0,3 в лед. уксусной кислоте). Препарат хорошо растворим в ледяной уксусной кислоте, пиридине, диметилформамиде, умеренно — в водных растворах низших спиртов, ацетоне и диоксане, не растворим в воде и в большинстве органических растворителей. В кислых растворах кандидин быстро разлагается, тогда как в 0,01 н. растворе NaOH его активность почти не изменяется в течение 4 ч. Полученные N-ацильные производные кандидина (Schaffner, Borowski, 1961) в отличие от исходного антибиотика образуют водорастворимые соли.

E. Borowski и др. (1964, 1971a), Л. Фалковски и др. (1970) изучили химическое строение кандидина. Антибиотик состоит из агликона кандидинолида и аминосахара микозамина. Последний в молекуле кандидина находится в алильном положении к системе сопряженных связей. Сравнение структуры кандидина (18), нистатина A_1 и амфотерицина В указывает на большое сходство между ними.



(18)

Кандидин активен in vitro в отношении грибов при следующих концентрациях (мкг/мл): *Candida albicans* — 0,5; *Trichophyton mentagrophytes* — 4,0; *Trich. tonsurans* — 0,75; *Sporotrichum schenckii* — 4,1; *Blastomyces dermatitidis* — 0,075; *Epidermophyton floccosum* — 0,41; *Microsporum canis* — 0,75. Высокой противогрибковой активностью обладают также N-ацетильные производные кандидина (Lechevalier e. a., 1961; Ragni e. a., 1961). Антибиотик токсичен. LD_{50} для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 7—36 мг/кг (Taber e. a., 1954). Имеются данные о применении кандидина для местного лечения кандидомикозов (см. обзор Гольдберг, 1957).

М и к о г е п т и н. Продуцентом является *Streptoverticilli-*

um mycoheptinicum Konev, Tsyganov, выделенный в 1963 г. из образца почвы Киргизии (Цыганов и др., 1965; Конев, Цыганов, 1967, 1973). В условиях глубинного выращивания штамм помимо микогептина синтезирует пентаеновый антибиотик 2814 Р, разделенный на компоненты: микопентен-1 и микопентен-2 (Северинец, 1978); причем содержание пентаена, как правило, в 2—3 раза превышает содержание микогептина. Сдвиг соотношения образуемых полиенов в сторону увеличения микогептина получен при снижении окислительно-восстановительного потенциала среды. Это достигалось добавлением в ферментационную среду восстановителей — гипосульфита и тиогликолевой кислоты (Сухаревич, Швецова, 1970). Для определения наличия пентаеновых примесей в образцах микогептина предложены методы прямой (Невинский и др., 1966) и дифференциальной (Берштейн, Лохина, 1972) спектрофотометрии.

Первоначально биосинтез микогептина осуществляли на среде, содержащей (%): соевую муку — 2, кукурузный экстракт — 0,5, глюкозу — 3 и углекислый кальций — 0,2. При этом выход микогептина составлял 250, пентаена — 600 мкг/мл (Цыганов и др., 1965). В дальнейшем были подобраны среды, позволившие получать микогептина 700—1100 мкг/мл.

Микогептин экстрагируют из мицелия низшими спиртами (Боровский и др., 1965; Borowski e. a., 1964/65). Разделение на пентаеновую и гептаеновую фракции основано на их различной растворимости. При концентрации экстракта до $^1/_5$ объема выпадает осадок, содержащий до 50% гептаена. Промывка такого сырца 80% этанолом или изопропанолом позволяет полностью очистить гептаен от пентаена. Для дальнейшей очистки применяют противоточное распределение.

Противоточным распределением при 600 переносах в системе метанол—хлороформ—боратный буфер pH 8,2 (2:2:1) показано, что микогептин представляет собой смесь двух гептаеновых компонентов с коэффициентами распределения 2,3 и 3,7 в соотношении 1:4 соответственно (Этингов и др., 1973). Методом дискового электрофореза микогептин был разделен на три компонента — с R_S 0,4; 0,58 и 0,98 (Голубева и др., 1978).

Микогептин (Боровский и др., 1965, 1973; Borowski e. a., 1964/65) представляет собой аморфный порошок ярко-желтого цвета, не имеющий четкой температуры плавления (темнеет при 150°). Антибиотик растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, пиридине и низших органических кислотах, слабо — в низших спиртах и не растворим в углеводородах, эфире, ацетоне, тетрагидрофуране. Добавка к органическому растворителю 5—10% воды увеличивает его растворимость. При pH 10—11 микогептин образует растворимые в воде биологически активные соли. УФ-спектр препарата характеризуется максимумами поглощения при следующих длинах волн: 347, 362, 382, 406 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 495, 940, 1600, 1800). ИК-спектр антибиотика (таблетки с KBr) имеет следующие полосы поглощения: 3420 (OH), 3020, 2930 (—CH, CH_2), 1780, 1720 (лактон), 1640, 1580 (—CH=CH—), 1515, 1505, 1460, 1390, 1320, 1300, 1280, 1220, 1180, 1105 (—C=C—) 1075, 1015, 890, 886 $см^{-1}$. Микогептин неустойчив к воздействию кислорода воздуха, УФ-света и температуры в связи с наличием в молекуле гептаенового хромофора, содержащего систему сопряженных связей. Антибиотик быстро инактивируется в щелочной и кислой средах за счет разрыва лактонной связи и отщепления микозамина. Микогептин является амфотерным соединением: содержит карбоксильную и аминную группы. На основании кривых потенциометрического титрования были вычислены константы ионизации микогептина и его производных (табл. 17). Сопоставление значений pK микогептина и его однозарядных аналогов позволяет отнести первую константу к ионизации карбоксильной группы, вторую — к ионизации аминогруппы. Выяснено, что препарат является диполярным ионом (Этингов и др., 1973).

Таблица 17

Константы ионизации микогептина и его производных (Этингов и др., 1973)

Препарат микогептина	pK_1	pK_2
Метиловый эфир микогептина	5,6	10,0
N-Ацетилмикогептин	6,6	—
Микогептин (свободное основание)	—	8,9

Микогептин имеет брутто-формулу $C_{47}H_{73}O_{17}N$. В состав молекулы антибиотика входит гликозидносвязанный аминосахар микозамин. Структура аминосахара и его пространственная конфигурация были определены методом хроматографии кислотных гидролизатов (Borowski e. a.,1964/65, 1972; Шенин, Силуянова, 1967), а также исследованием спектров ЯМР и масс-спектров триацетил- и триацетилмоносилильных производных. Показано, что микозамин имеет пиранозную форму кресла D-конфигурации. Строение аглюкона микогептина (19) установлено на основе изучения продуктов деградации антибиотика (Borowski e. a., 1972) по схеме 3, успешно использованной для доказательства структур амфотерицина B, нистатина A_1 и кандидина.

Таким образом, структура микогептина очень близка к таковой кандидина, амфотерицина B и нистатина A_1. От кандидина описываемый препарат отличается только окисленной до кетогруппы вторичной спиртовой группой при C_5 и восстановленной до вторичной спиртовой кетогруппой при C_7; от амфотерицина В — окисленными до кетогруппы вторичной спиртовой группой при C_5 и до вторичной спиртовой метиленовой

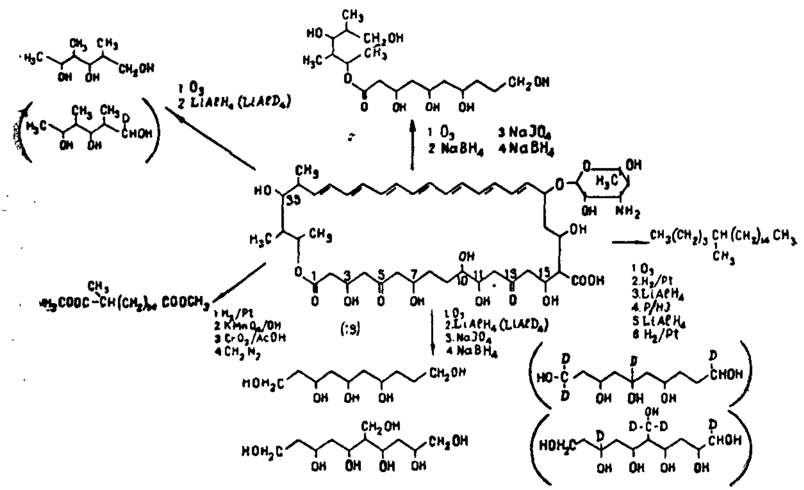


Схема 3

группой при C_7, положением вицинального гликоля при $C_{10,11}$ вместо $C_{8,9}$. Незначительного отличия в структуре микогептина (7-дигидро-5-дегидрокандидина) от таковой кандидина достаточно для проявления им биологической активности в отношении возбудителей системных микозов, сравнимой с активностью амфотерицина В, а при оральном введении микронизированного порошка антибиотика превосходящей ее.

Микогептин определяют методом диффузии в агар с использованием в качестве тест-микроба *Torula utilis* (Васильева, Фрадкова, 1973). Помимо микробиологического предложен спектрофотометрический метод количественного определения микогептина (Невинский и др., 1971) в присутствии примеси пентаена, а также поляриметрический (Берштейн и др., 1970).

Микогептин in vitro подавляет (Кокушина и др., 1973) рост дрожжеподобных, плесневых и фитопатогенных грибов, а также дерматофитов и простейших — трихомонад. Важным свойством микогептина является способность угнетать рост возбудителя кокцидиоидоза — одного из наиболее опасных и трудно поддающихся лечению грибковых заболеваний. Биологическая активность микогептина снижается при добавлении сыворотки крови, особенно с высоким содержанием в ней холестерина. Ниже приводится противомикробный спектр микогептина (Кокушина и др. 1973):

Тест-организм	Минимальная фунгистатическая концентрация, мкг/мл
Candida albicans	0,80
Candida tropicalis	3,14
Cryptococcus neoformans	0,80
Achorion schönleini	3,14
Epidermophyton Kaufmann-Wolf	1,57
Microsporum lanosum	6,25
Trichophyton gypseum	1,57
Trichophyton rubrum	3,14
Aspergillus fumigatus	1,17
Hormodendrum pedrosoi	1,57
Penicillium granulatum	0,80
Scopulariopsis brevicaulis	1,57
Coccidioides immitis	0,06—0,5*
Alternaria humicola	0,80
Botritis cinerea	3,14
Fusarium solani	1,57
Nocardia madurae	6,25
Actinomyces globisporus	6,25
Micromonospora parva	2,50
Trichomonas foetus	1,25
Bacterium coli	50,00
Staphylococcous aureus	50,00

Очень эффективен микогептин при генерализованном кандидозе и кокцидиоидозе у мышей (табл. 18); его дают per os в виде суспензии, приготовленной на 0,25% растворе карбоксиметилцеллюлозы (Кокушина и др., 1973). Эффективен препарат также при экспериментальном криптококкозе и гистоплазмозе; достаточно действен и как противотрихомонадное средство. Экспериментально установлено, что водорастворимые производные микогептина обладают выраженным лечебным эффектом при экспериментальных микозах, как при введении препаратов внутрь, так и внутривенно.

Микогептин, подобно другим полиеновым антибиотикам, обладает большой токсичностью при парентеральном введении и мало токсичен при введении внутрь (Михайлец и др., 1973). LD_{50} микогептина для белых мышей при внутрибрюшинном введении составляет 9,1±0,6 мг/кг, при пероральном — 2560±530 мг/кг. Весьма токсичны водорастворимые препараты микогептина при внутривенном введении: LD_{50} натриевой соли микогептина составляет 0,44±0,6, LD_{50} комплекса с дезоксихолатом натрия — 1,04±0,3 мг/кг.

Разработаны лекарственные формы микогептина (Наумчик и др., 1973) — таблетки по 100 000 ед. для приема внутрь.

* 5 штаммов.

и мазь для воздействия на грибковую флору слизистых оболочек и кожи. Созданы производные антибиотика — водорастворимый и тонкодисперсный комплекс микогептина с поливинилпирролидоном и дезоксихолатом натрия, а также натриевая соль микогептина.

Таблица 18

Результаты изучения химиотерапевтической активности стандартных партий микогептина при экспериментальных микозах (Кокушина и др., 1973)

Номер партии микогептина	Биологическая активность, ед/мг	Доза		Кандидоз		Кокцидиоидоз	
				Количество мышей			
		ед/кг	мг/кг	всего	пало через 10дней	всего	пало через 16дней
20370	900	20000	22,2	20	1	20	3
		50000	55,5	19	2	19	2
30370	900	20000	22,2	19	0	20	4
		50000	55,5	20	0	20	3
40470	840	20000	23,8	20	0	19	5
		50000	59,5	20	0	19	2
50570	860	20000	23,2	20	0	20	3
		50000	58,1	19	1	19	3
80570	845	20000	23,6	20	1	20	4
		50000	59,0	20	0	20	3
Без лечения	—	—	—	26	21	30	30

Микогептин — новое эффективное антимикотическое средство, выпускаемое отечественной промышленностью, для лечения больных глубокими (висцеральными, системными) микозами. Результатам использования антибиотика в медицинской практике посвящен ряд работ, обобщенных в сборнике «Микогептин и его клиническое применение» (1973) и в обзоре О. Н. Экземплярова (1977). Наиболее эффективен микогептин при кандидозе желудочно-кишечного тракта, а также при аспергиллезе и споротрихозе. Антибиотик эффективен при лечении генерализованного кандидоза и кокцидиоидоза. Микогептин применяют также при гистоплазмозе, криптококкозе и хромомикозе.

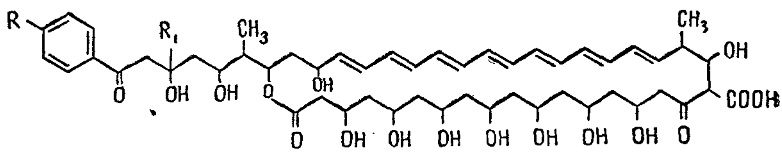
Ароматические гептаены

Антибиотик DJ-400 образуется *Str. surinam* на среде, содержащей оливковое или кокосовое масло и соевую муку. Его выделяют из мицелия экстракцией метанолом. Противоточным распределением препарат разделяют на компоненты A, B_1, B_2, C (Bohlmann e. a., 1970b). Проявляющие системы: метанол—хлороформ—боратный буфер pH 8,4 или 8 (2:2:1);

хлороформ—метанол—этанол—боратный буфер pH 8 (15:17::3:10). Компоненты A и C, очевидно, — продукты распада, в то время как B_1 и B_2 обладают антибиотической активностью. После неоднократного распределения препарата компоненты B_1 и B_2 кристаллизуют. Для очистки используют также распределительную хроматографию на целлюлозе или полиамидных кислотах.

Антибиотик представляет собой желто-коричневый порошок; он трудно растворим в органических растворителях и слабо — в воде. Чувствителен к теплу, свету, воздуху, кислотам и щелочам. $\lambda_{макс}$ для B_1: 340, 360, 380, 404 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 416, 760, 1075, 926) и для B_2: 340, 360, 380, 404 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 327, 710, 1036, 883). Препарат обладает фунгистатическим и трихомоностатическим действием.

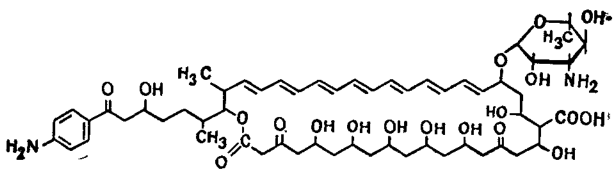
Компоненты B_1 и B_2 — это гептаены с амфотерными свойствами. Они содержат β-кетокислотные системы и аминосахар микозамин. При щелочном гидролизе компонент B_1 дает N-метил-п-аминоацетофенон, B_2 — п-аминоацетофенон. Суммарная формула компонента B_1 соответствует $C_{66}H_{96}N_2O_{22}$, B_2 — $C_{58}H_{86}N_2O_{21}$. Установлены полные структуры агликонов компонентов B_1 (20а) и B_2 (20б) (Bohlmann e. a., 1970a):



$$(20а): R{=}NHCH_3 \quad R_1{=}CH_2{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}(CH{=}CH)_2{-}CH_3$$
$$(20б): R{=}NH_2 \quad R_1{=}H$$

Ауреофацин образуется *Str. aureofaciens* (Igarashi e. a., 1956). Антибиотик получен в виде желто-коричневого порошка; растворим в низших спиртах, ацетоне, ледяной уксусной кислоте, умеренно — в хлороформе, этилацетате, эфире, не растворим в воде. $\lambda_{макс}$ 359, 380, 402.

Несмотря на то, что антибиотик описан давно, в химическом отношении он был охарактеризован до последнего времени недостаточно. E. Borowski показал, что ауреофацин состоит из четырех компонентов, из которых главный назван вацидином A. Используя методы химической деградации, специфической дейтеризации, физические методы, главным образом масс-спектрометрию метокси- и триметилсилильных производных, установлена структура (21) вацидина A (Ziminski e. a., 1979). Суммарная формула соответствует $C_{58}H_{84}N_2O_{19}$:



(21)

Ауреофацин подавляет грибы, плесени, дрожжи и *Trichomonas vaginalis* (Igarashi e. a., 1956). Токсичен. При внутрибрюшинном введении мышам LD_{50} его составляет 5 мг/кг.

Кандицидин образуется культурой *Str. griseus* (Lechevalier, 1953). Описан также новый продуцент кандицидина — *Act. griseosimilis* (Жукова и др., 1975).

Антибиотик экстрагируют из мицелия бутанолом, экстракт промывают разбавленным водным раствором $NaHCO_3$ и упаривают (Lechevalier e. a., 1953). Сырец обрабатывают смесью метанола, петролейного эфира, хлороформа, воды (3:1:3:2) с последующей лиофильной сушкой (Vining e. a., 1955). Полученный препарат разделяют на фракции А, В, С путем последовательной экстракции ацетоном и этанолом или хроматографированием на целлюлозе (Lechevalier e. a., 1953). Фракции А и В представляли собой желтые аморфные порошки, не имеющие четкой температуры плавления.

Позднее С. P. Schaffner, E. Borowski получили кандицидин в виде кристаллов (цит. по Waksman e. a., 1965). Антибиотик осаждают из культуральной жидкости при кислом pH. Сырец очищают осаждением из смеси пиридина, уксусной кислоты, воды с последующим промыванием осадка ацетоном. Дальнейшую очистку кандицидина осуществляют противоточным распределением в системе растворителей: пиридин—этилацетат—вода (3,5:6,5:8,3). Очищенный кандицидин кристаллизуют из водного тетрагидрофурана или смеси пиридина, уксусной кислоты, воды в виде маленьких иголочек или розеток. Для получения кандицидина с повышенной стабильностью, чистотой и биологической активностью предложен метод выделения (Borowski e. a., 1976), включающий промывание антибиотика в бутаноле водными растворами соединений, дающих комплексы с солями тяжелых металлов.

Кандицидин растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, пиридине и низших алифатических кислотах, не растворим в воде, спиртах, кетонах, эфирах, углеводородах и других липофильных растворителях. Нейтральные растворы кандицидина инактивируются при комнатной температуре на 50% через 24 ч. В кислой среде антибиотик еще менее устойчив. $\lambda_{макс}$ 360, 380 ($E^{1\%}_{1см}$ = 1150), 403 нм. В молекуле кандицидина содержится аминосахар микозамин, соединенный с макролактоном гликозидной связью, и п-аминоацетофенон, соединенный с ним альдольной связью (Боровский, Шафнер, 1961).

Методом противоточного распределения при 600 переносах в системе метанол—хлороформ—боратный буфер pH 8,25 (2:2:1) было проведено (Малышкина и др. 1970) сравнение кандицидина с леворином и установлено, что кандицидин представляет собой значительно более сложный комплекс, чем комплекс леворина. Сравнение главных компонентов антибиотиков показало также их различие (Боровский и др., 1967). Одновременно R. Bosshardt, H. Bickel (1968), сравнивая в аналогичных условиях очищенный кандицидин и леворин, не нашли различий в коэффициентах распределения главных компонентов. Используя пиролитическую газовую хроматографию, H. J. Burrows, D. H. Calam (1970) нашли большое сходство между кандицидином и леворином и отличие их от трихомицина. S. H. Hansen, M. Thomsen (1976) жидкостной хроматографией подтвердили эти данные и показали, что кандицидин и леворин представляют собой комплексы 7 компонентов, а трихомицин отличается от них по составу.

Недавно установлена полная структура кандицидина D и показано, что он идентичен главному компоненту левориного комплекса — леворину A_2 (Zieliński e. a., 1979b).

Кандицидин подавляет рост грибов рода *Candida* при концентрации 0,5—50 мкг/мл и других грибов, патогенных для человека (цит. по Waksman e. a., 1965). При внутрибрюшинном введении мышам LD_{50} составляет 2,1—7, при приеме per os — 90—400 мг/кг. Антибиотик эффективен при лечении мышей, зараженных *Candida albicans, Blastomyces dermatitidis, Monilia, Sporotrichum schenckii*. В середине 60-х годов появился ряд публикаций (цит. по Waksman e. a., 1965) об успешном применении кандицидина для лечения вагинитов, вызванных дрожжеподобными грибами.

Леворин. Продуцентом леворинового комплекса является культура *Act. levoris* шт. № 26/1 (Цыганов и др., 1959, 1960; Цыганов, Голяков, 1960; Голяков, 1961; Цыганов, 1970). *Act. helvoloviolaseus* ЛИА-0704 образует один из компонентов комплекса — леворин A_2 (Конев и др., 1973). *Act. levoris* помимо леворина продуцирует неполиеновый антибиотик — левористатин (Цыганов и др., 1963), близкий, а возможно, идентичный антимицину.

Биосинтез леворина осуществляют на питательных средах с соевой мукой и глюкозой (Наместникова, Львова, 1970). Состав среды № 13 (%): соевая мука — 2, глюкоза — 2, хлорид натрия — 0,5, мел — 0,1.

Для выделения леворина (Соловьев и др., 1960; Малышкина и др., 1963а; Малышкина, 1965) культуральную жидкость подкисляют соляной кислотой до pH 5,0, добавляют 2% диатомита, отфильтровывают мицелиально-диатомитовую массу, антибиотик экстрагируют из нее н-бутанолом при pH 6,0. Экстракт частично упаривают, охлаждают, осадок отфильтровывают и высушивают в вакууме. Сырец промывают нагретым до 40° сухим ацетоном, растворяют в 1—2% метанольном растворе хлорида кальция и отфильтровывают от осадка. Из фильтрата леворин осаждают двойным объемом воды, осадок отделяют и лиофилизируют. Получают порошок темно-желтого цвета с активностью 10 000—12 000 ед/мг, $E_{1см}^{1\%}$ = =250—300 при длине волны 380 нм. В дальнейшем для получения леворина была предложена улучшенная схема (Кульбах и др., 1970а). В культуральную жидкость добавляют алюмо-калиевые квасцы, затем диатомит. Мицелиально-диатомитовую массу отфильтровывают и обрабатывают двойным объемом метиленхлорида при комнатной температуре для удаления различных примесей, в том числе леваристатина. Из промытой мицелиально-диатомитовой массы леворин двукратно экстрагируют смесью (%): ацетон — 65, метиленхлорид — 7—9 и вода — 26—28. Экстракты отфильтровывают, объединяют и добавляют равный объем 0,5% водного раствора триполифосфата натрия. Применение этого комплексообразователя позволяет получить леворин высокой чистоты и стабильности. Суспензию подкисляют соляной кислотой до pH 5,2—5,4, охлаждают до 0—4° и выдерживают при этой температуре в течение 5—6 ч. Осадок леворина отделяют, промывают сначала дистиллированной водой с pH 5,2—5,4, метиленхлоридом и, наконец, сухим ацетоном, затем сушат в вакуум-сушильном шкафу при комнатной температуре. Получают высокодисперсный аморфный порошок желтого цвета с активностью не менее 25 000 ед/мг.

Леворин представляет собой аморфный порошок желтого цвета, без четкой температуры плавления. Он хорошо растворим в диметилсульфоксиде, диметилформамиде, пиридине и слабо — в низших спиртах. Растворимость в спиртах увеличивается при наличии 20—30% воды. Не растворяется в воде, хлороформе, безводном ацетоне, диэтиловом и петролейном эфирах. УФ-спектр леворина имеет три основных максимума поглощения при длинах волн 358—360, 378—380, 400—403 нм. ИК-спектр леворина содержит полосы, указывающие на присутствие в нем лактонной (1710 $см^{-1}$) и гидроксильных (3400 $см^{-1}$) группировок, а также сопряженных —C=C— связей (1000 $см^{-1}$) и ароматического амина (1250, 1530, 1600 $см^{-1}$). Леворин неустойчив к воздействию кислорода воздуха, света, влаги, температуры, а также кислот и щелочей.

Леворин обладает амфотерными свойствами; ионизируясь, он образует в кислой среде катион, а в щелочной — анион (Соловьев и др., 1960). В состав леворина входят аминосахар микозамин и ароматический кетон п-аминоацетофенон. Наличие микозамина было установлено при изучении продуктов кислотного гидролиза методом хроматографии на бумаге; ароматический кетон — при изучении продуктов щелочного гидролиза с помощью бумажной и тонкослойной хроматографии, а также на основе УФ-спектра хлороформного экстракта щелочного гидролизата. В молекуле леворина содержится свободная карбоксильная группа (Малышкина и др., 1963б; Borowski e. a., 1965/66; Малышкина, 1965).

Противоточным распределением в системе: метанол—хлороформ—боратный буфер рН 8,25 (2:2:1) леворин разделяют на два компонента — А и В (Borowski e. a., 1965/66; Малышкина, 1965; Малышкина и др., 1970). Соотношение леворинов А и В в препаратах изменяется в зависимости от штамма и метода выделения. Препарат леворина, выпускаемый промышленностью, содержит главным образом леворин А. Леворины А и В различаются по УФ-спектру, элементному составу и коэффициенту распределения (табл. 19). Максимумы поглощения леворина В батохромно смещены на 5—6 нм по сравнению с максимумами леворина А, и тонкая структура УФ-спектра леворина В менее деградирована. Это указывает на различие в строении хромофоров леворина А и В.

Таблица 19

Физико-химические характеристики леворинов А и В (Малышкина и др., 1970)

Брутто-формула	УФ-спектр		Элементный состав			Коэф. нейтрализации	Коэф. распределения	Азотсодержащая часть молекулы
	$\lambda_{макс}$	$E^{1\%}_{1см}$	C	H	N			
Леворин А, $C_{59}H_{93}O_{22}N_2$	340 358 378 400	450 790 900 800	60,43	7,89	2,38	1180	0,8	п-Аминоацетофенон, микозамин
Леворин В, $C_{62}H_{93}O_{23}N_2$	342 363 382 406	375 620 980 950	59,72	7,87	2,24	1238	7,6	»

Дальнейшие исследования показали, что леворин А представляет собой комплекс, состоящий из компонентов A_0, A_1, A_2, A_3, A_4 (Bosshardt, Bickel, 1968; Цыганов, Яковлева, 1969а, б, в, 1970). Качественный и количественный состав леворина А, образуемого разными штаммами *Act. levoris,* оказался различным (Цыганов, Яковлева, 1969б). Компоненты леворинового комплекса А отличаются (табл. 20) по своим физико-химическим свойствам (Филиппова, Шенин, 1974). Это аморфные порошки: A_0, A_1, A_2 — желтого, A_3, A_4 — оранжевого цвета; не имеют определенной температуры плавления, разлагаются при температуре выше 150°. Компонент A_4 отличается растворимостью: лучше растворим в метаноле, диметилформамиде; плохо — в 80% ацетоне.

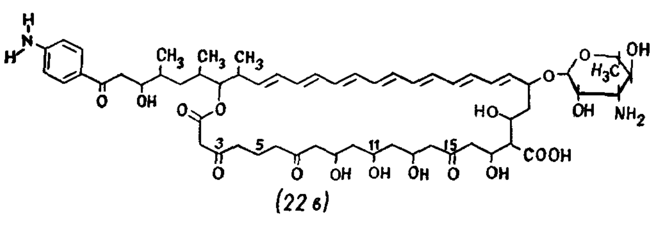
Таблица 20

Физико-химическая характеристика компонентов леворина (Филиппова, Шенин, 1974)

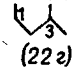
Компонент	$[\alpha]_D^{22}$	УФ-спектр $\lambda_{макс}$ в MeOH, нм $\left(E_{1 см}^{1\%}\right)$	Элементный состав C	H	N
A_0	—	234—36(270), 358(595), 378(850), 400(683)	53,6	7,55	2,68
A_1	666 (с 0,16 Ру)	234—36(181), 289(160), 360(593), 480(960), 404(876)	61,0	9,15	3,03
A_2	175 (с 0,16 Ру) 0 (с 0,16 ДМФА)	234—36(268), 358(637), 378(980), 400(823),	60,16	8,93	2,68
A_3	140 (с 0,16 Ру) 0 (с 0,16 ДМФА)	234—36(190), 358(570), 378(885), 400(770)	60,8	8,56	3,08
A_4	471 (с 0,16 Ру)	234—36(217), 228(185), 359(480), 379(710), 402(603)	66,04	7,85	2,42

Методом дискового электрофореза левориновый комплекс был разделен на 7 компонентов (Голубева и др., 1978), отличающихся по электрофоретической подвижности (R_s 0,05; 0,17; 0,3; 0,5; 0,65; 0,77; 0,9). Первые компоненты соответствуют таковым A_2, A_1, A_0, A_3, A_4, которые были выявлены противоточным распределением.

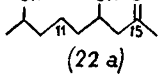
Изучение структуры углеродного скелета хромофорной части леворина начато в 1967 г. (Филиппова и др., 1967). К настоящему времени установлены полные структуры большинства компонентов леворинового комплекса (Zieliński e. a., 1979b). Масс-спектрометрическим анализом продуктов, полученных в результате специфических химических реакций, установлены структуры леворинов A_0 (22а), A_1 (22б), A_2 (22в) и A_3 (22г). Показано, что леворины — это 38-членные лактоны,



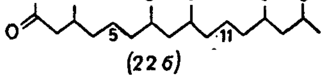
(22 в)



(22 г)



(22 а)



(22 б)

соединенные с аминосахаром микозамином и с п-аминоацетофеноном. Определено, что главный компонент комплекса леворин A_2 идентичен кандицидину D.

Амфотерный характер леворина дает возможность получать его водорастворимые производные как с основаниями, так и с кислотами. Получены натриевая соль леворина, ацильные производные леворина и их натриевые соли (Кульбах и др., 1968, 1970б; Этингов и др., 1976). Предложен способ получения водорастворимого леворина с салицилатом натрия (Резник и др., 1970) и путем солюбилизации с помощью поливинилпирролидона (Вайнштейн, Наумчик, 1970).

Биологическую активность леворина и его натриевой соли определяют (Васильева и др., 1970) методом разведений в жидких средах (тест — *Candida albicans*) и диффузией в агар (тест — *Torula utilis*). Для массовых количественных анализов антибиотика разработан спектрофотометрический метод (Розанова и др., 1970).

Леворин и его различные водорастворимые формы активны в отношении грибов и дрожжей (Кокушина и др., 1970). Наибольшую активность они проявляют по отношению к дрожжам, дрожжеподобным грибам и некоторым возбудителям глубоких микозов. В меньшей степени подавляют дерматофиты и другие патогенные грибы. Падение активности наблюдалось на средах с добавлением 20% нативной сыворотки. Титр препарата снижается пропорционально содержанию в сыворотке холестерина. Антифунгальный спектр леворинов А

Таблица 21

Антифунгальный спектр леворинов А и В (Borowski e. a., 1965/1966)

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация мкг/мл	
	леворина А	леворина В
Candida albicans	0,20	0,200
Candida tropicalis	0,05	0,200
Candida kruzei	0,05	0,200
Candida guilliermondii	0,05	0,050
Sacchar. cerevisiae	0,05	0,050
Sacchar. ellipsoideus	0,05	0,050
Torula utilis	0,05	0,025
Cryptococcus neoformans	0,05	0,025
Geotrichum	0,05	0,050
Willia	0,05	0,025
Trichoph. gypseum	0,40	0,200
Trichoph. crateriformans	0,40	0,200
Microsporum gypseum	1,60	0,800
Epiderm. K.-W.	0,40	0,200
Epiderm. rubrum	0,40	0,200
Achorion gypseum	0,20	0,200

и В (табл. 21) практически одинаков (Borowski e. a., 1965/66). Компоненты леворина А различаются по активности (табл. 22), антимикробному спектру (табл. 23) и токсичности (Цыганов, Яковлева, 1970): активность возрастает от $А_0$ к $А_3$, наименьшей токсичностью обладает $А_3$, наибольшей — $А_0$. Очевидно, биологические свойства препаратов леворина зависят от состава и соотношения компонентов комплекса.

Таблица 22

Активность компонентов $А_0$—$А_1$—$А_2$—$А_3$ в отношении Candida albicans (Цыганов, Яковлева, 1970)

Препарат	Метод диффузии в агар ($M \pm m$), ед/мл	Метод серийных разведений, мкг/мл
$А_0$	2040 ± 93	0,4—0,6
$А_1$	15900 ± 274	0,06—0,07
$А_2$	25800 ± 540	0,02—0,04
$А_3$	37100 ± 1080	0,01—0,02

Наиболее выраженный химиотерапевтический эффект получен при лечении леворином и его водорастворимыми препаратами животных с экспериментальным генерализованным кандидозом (Кокушина и др., 1970). Лечебная эффективность натриевой соли леворина повышается, если она применяется в сочетании с 4-метилурацилом (Большакова, Кокушина, 1967). Положительный эффект получен на модели локального кожного кандидоза при изучении лечебного действия левориновой мази на ланолиново-вазелиновой основе (Любимова, 1967). Установлена терапевтическая эффективность натриевой соли леворина в отношении аспергиллезной инфекции на модели висцерального аспергиллеза (Лещенко, 1973). В опытах на мышах леворин показал отчетливое противотрихомонадное действие (Жестяников, 1960).

Г. А. Михайлец и др. (1967, 1970а) доказали, что леворин и его натриевая соль обладают незначительной токсичностью при пероральном введении и выраженным токсическим действием при парентеральном (табл. 24). Малая токсичность леворина при введении его в желудок объясняется плохой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта (Лагерт, 1970). Длительное (в течение полугода) пероральное введение леворина в дозах, превышающих суточные лечебные дозы в 8—16 раз, не вызывает у подопытных животных никаких признаков токсического действия (Михайлец и др., 1970а). Вдыхание животными аэрозолей растворов натриевой соли леворина, содержащих в 1 мл до 8 мг препарата, не вызывает ника-

Таблица 23

Антимикробный спектр компонентов A_0—A_1—A_2—A_3 (Цыганов, Яковлева, 1970)

Тест-организм	Минимальная бактериостатическая концентрация, мкг/мл			
	A_0	A_1	A_2	A_3
Bacillus subtilis	5,00	5,00	5,00	5,00
Sarcina lutea	5,00	5,00	5,00	5,00
Candida albicans	0,60	0,06	0,04	0,02
Candida tropicalis	5,00	0,60	0,30	0,15
Candida Krusei	2,50	1,20	0,60	0,082
Saccharomyces cerevisiae	0,08	0,005	0,002	0,002
Torula utilis	0,08	0,04	0,02	0,005
Trichophyton gypseum	5,00	5,00	5,00	4,00
Alternaria humicola	10,00	10,00	10,00	10,00
Aspergillus niger	5,00	2,50	2,50	2,50
Fusarium solani	5,00	5,00	5,00	5,00
Pen. granulatum	0,31	0,04	0,04	0,04
Cladosporum herbarum	4,50	2,50	2,50	2,50
Epidermophyton K.-W.	5,00	5,00	5,00	5,00
Actinomyces endus	5,00	5,00	5,00	5,00
Actinomyces fladiae	10,00	10,00	5,00	10,00

Таблица 24

LD_{50} леворина и его натриевой соли для белых мышей при различных путях введения (Михайлец и др., 1970), средние данные ($M \pm m$)

Препарат	Средняя активность	Путь введения	Максимально переносимые дозы		LD_{50}	
			мг/кг	тыс. ед/кг	мг/кг	тыс. ед/кг
Леворин	33900 $\pm$910	Per os	183$\pm$35	6200$\pm$1180	1090$\pm$220	37000$\pm$7400
		Внутрибрюшинно	6,2$\pm$1,2	206$\pm$40,8	12,8$\pm$1,6	435$\pm$53
Na-леворин	27000 $\pm$1625	Per os	178$\pm$33	4800$\pm$900	930$\pm$188	25000$\pm$5100
		Внутрибрюшинно	1,78$\pm$0,17	4,8$\pm$4,5	3,1$\pm$0,2	82,6$\pm$5,8
		Внутривенно	0,99$\pm$ 0,047	26,8$\pm$1,3	1,6$\pm$0,09	43,4$\pm$2,4

ких изменений со стороны верхних дыхательных путей, легких и других внутренних органов.

Применению леворина и его натриевой соли в медицинской практике посвящено значительное число работ («Леворин и его клиническое применение». Л., 1970). Препарат оказался эффективным при паронихиях, вызванных дрожжеподобными грибами, при межпальцевых эрозиях, поражениях складок кожи, слизистых оболочек рта и гениталий кандидозного происхождения, кандидозе желудочно-кишечного тракта и кишечном кандиданосительстве. Антибиотик применяется также для лечения других висцеральных микозов, в том числе при клинической неэффективности нистатина.

Натриевая соль леворина оказалась эффективной в борьбе с вертициллезным увяданием хлопчатника путем протравки семян и опрыскивания растений водным раствором препарата.

П е р и м и ц и н (антибиотик 1968, антибиотик NC-1968, аминомицин, фунгимицин), описанный в 1956 г. под номером 1968 (Oswald e. a., 1956), образуется актиномицетом *Str. coelicolor* var. *aminophilus* (Wooldridge, 1960). В начале антибиотик получил название аминомицин, а в 1961 г. E. Borowski и др. дали ему название перимицин. Позднее антибиотик был описан еще раз под названием фунгимицин (Mohan e. a., 1963). Утвердилось название перимицин.

Перимицин образуется на средах, содержащих пептон и глюкозу. Антибиотик экстрагируют из мицелия метанолом, упаривают, остаток смешивают с метанолом или этилацетатом, кипятят в течение 5 мин и фильтруют. Осадок, выпавший из фильтрата при охлаждении, отделяют центрифугированием при —20°, промывают несколько раз этиловым эфиром и растворяют в смеси н-бутанола с водой (1:1). Раствор подщелачивают 1% раствором едкого натра до pH 10—11, бутанольную фазу отделяют и промывают водой до нейтральной реакции. Затем бутанольный экстракт концентрируют и антибиотик осаждают этиловым эфиром.

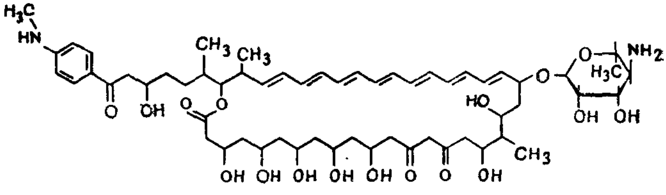
Дальнейшую очистку перимицина осуществляют противоточным распределением в системе пиридин—этилацетат—вода (3,5:6,5:8,3), K=2,2.

В 1976 г. было установлено (Kolodziejczyk e. a., 1976), что перимицин — это смесь трех активных компонентов, которые выделены противоточным распределением в системе хлороформ—метанол—этиленгликоль—фосфатный буфер pH 7 (4:2:1:1) и охарактеризованы как перимицин A: выход 70—85%, K=0,38; перимицин B: выход ≈10—15%, K=0,84; перимицин C: выход ≈5%, K=0,21.

Перимицин представляет собой золотисто-желтый аморфный порошок, не имеющий определенной температуры плавления, при нагревании темнеет с разложением. Метанольные растворы антибиотика имеют в ультрафиолете максимумы поглощения при 361, 383 и 406 нм. Перимицин растворяется в диметилформамиде, низших жирных кислотах, диметилсульфоксиде и метаноле при нагревании; растворяется в низших спиртах, пиридине, тетрагидрофуране, ацетоне и диоксане, но лишь при наличии воды; не растворяется в воде, петролейном эфире, этилацетате и бензоле.

Перимицин является гептаеном с основными свойствами.

В молекуле перимицина содержатся четыре С—CH_3-группы, две первичные аминогруппы, одна из которых принадлежит N-метил-п-аминоацетофенону, а вторая — аминосахару перозамину и отсутствует карбоксильная группа (Borowski e. a., 1961; Lee, Schaffner, 1966). В 1969 г. была изучена структура некоторых продуктов деградации антибиотика (Lee, Schaffner, 1969). В 1976 г. установлена (Kolodziejczyk e. a., 1976) полиая структура главного компонента комплекса — перимицина А (23) на основе изучения масс-спектров триметилсилильных эфиров N, N^1-диацетилперимицина А и соответствующего метоксипроизводного, а также продуктов химических превращений антибиотика. Суммарная формула соответствует $C_{59}H_{83}N_2O_{17}$. Присутствие CH_3-группы при C_{18} в перимицине А подтверждает предполагаемый биогенез СООН-группы, находящейся в соответствующем положении в других полиеновых макролидах.



(23)

Описаны N-ацетильные производные перимицина (Lechevalier e. a., 1961; Schaffner, Borowski, 1960, 1961). Установлено, что натриевая соль N-сукцинилпроизводного перимицина обладает наиболее высокой биологической активностью и лучшей растворимостью в воде.

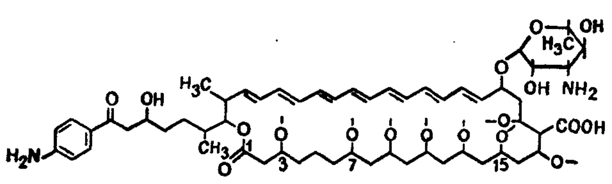
Антибиотик подавляет рост *Hansenula anomala, Aspergillus niger, Penicillium notatum* при концентрации 0,01 мкг/мл, *Saccharomyces cerevisiae, Candida albicans* — при 0,06, *Candida tropicalis, Fusarium oxysporum* var. *cubense* — при 0,3, а рост *Mucor rouxii* — при 3 мкг/мл. Изучение его токсичности на мышах показало, что LD_{50} составляет 250 мг/кг при внутривенном введении. Кролики переносят антибиотик при пероральном введении в дозе 500, при внутривенном — в дозе 100 мг/кг. Опыты на животных выявили терапевтическую эффективность перимицина при лечении гистоплазмозов, споротрихозов и кандидозов (Campbell e. a., 1956).

Трихомицин выделен в 1952 г. из мицелия и культуральной жидкости *Str. hachijoensis* Yamaguchi (Hosoya e. a., 1952). В. А. Цыганов и др. (1964) изолировали ряд новых штаммов — 1445/141, 1453/113, 1765/5, 1831/23, 2725/14, продуцирующих антибиотик трихомицин. Доказана их принадлежность к виду *Str. hachijoensis*.

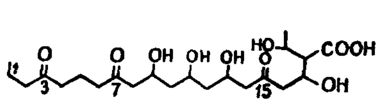
При выделении из культуральной жидкости антибиотик сорбируют на окиси алюминия и элюируют смесью пиридин—бутанол—вода (3:4:7) (Japan. Pat. № 8744, 1955). Полученный сырец очищают кристаллизацией из смеси пиридин—диоксан—вода—этилацетат (30:40:52:18). Влажный мицелий экстрагируют водным метанолом или ацетоном и затем очищают адсорбцией на окиси алюминия (Hosoya e. a., 1955b). Хроматографированием на окиси алюминия (Hosoya e. a., 1955a) и противоточным распределением (Hattori e. a., 1956) антибиотик разделяют на компоненты А, В и С, имеющие очень сходные, но не идентичные свойства. Трихомицины А и В являются главными компонентами антибиотического комплекса.

Трихомицин А представляет собой желтые пластинки, плавящиеся с разложением при температуре выше 320°. УФ-спектр характеризуется максимумами при 362, 382, 404 нм ($E^{1\%}_{1см}$ соответственно 625, 863, 750) в метаноле. Трихомицин В — желтый порошок. $\lambda_{макс}$ 358, 377, 400. Оба антибиотика растворимы в воде, пропиленгликоле, бензиловом спирте, пиридине, уксусной кислоте, а также в щелочных водных растворах метанола, этанола, ацетона, диоксана. В сухом виде трихомицин стабилен при хранении. Растворы антибиотика устойчивы к нагреванию при нейтральной реакции и быстро разрушаются при кислой реакции.

Изучение строения трихомицина А было начато H. Nakano (1961a, b), K. Hattori (1962a, b). Полные структуры трихомицинов А (24а) и В (24б) недавно были предложены другой группой исследователей (Gumieniak e. a., 1979). Обе молекулы антибиотиков содержат микозамин, гликозидносвязанный с гептаеновым хромофором, и п-аминоацетофенон, завершающий боковую цепочку 38-членного макролактонного кольца.



(24а)



(24б)

Изучению антибиотической активности и токсичности трихомицина посвящено значительное число исследований (цит. по Шемякину и др., 1961). Трихомицин сильно подавляет развитие грибов рода кандида и других патогенных грибов. Препарат обладает не только фунгистатическим, но и фунгицидным действием. Он высоко активен также в отношении простейших, в частности *Trichomonas vaginalis*. Однако трихомицин проявляет значительную токсичность. LD_{50} препарата для мышей при подкожном введении составляет приблизительно 3, при внутрибрюшинном введении — 0,27, при внутривенном — 0,28 мг/кг. Из-за высокой токсичности антибиотик может быть использован лишь для местного применения. Показана эффективность трихомицина при лечении экспериментальных микозов (Медведкова и др., 1966). При клинических испытаниях трихомицин оказался эффективным при трихомонадных заболеваниях, кандидомикозах и других грибковых заболеваниях (цит. по Гольдберг, 1957; цит. по Шемякину и др., 1961).

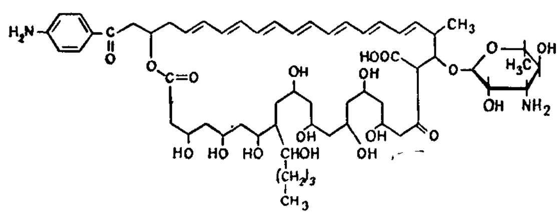
Флавумицин образуется *Act. flavus* var. *geptinicus* (Кругликова и др., 1975). Биосинтез антибиотика осуществляют на среде с соевой мукой и глицерином следующего состава (г/л): соевая мука — 20, глицерин — 25, сернокислый аммоний — 5, углекислый кальций — 4.

Антибиотический комплекс выделяют экстракцией мицелия 10-кратным объемом метанола с последующим упариванием экстракта в вакууме до образования осадка. Выпавший осадок отделяют центрифугированием, промывают ацетоном, серным эфиром и сушат в вакууме. Дальнейшую очистку сырца и разделение его на компоненты проводят методом противоточного распределения в системе метанол—хлороформ—боратный буфер рН 8,3 при 250 переносах. Антибиотический комплекс, по данным противоточного распределения, представляет собой смесь двух компонентов (А и В) с коэффициентами распределения соответственно 2,0 и 3,14; содержание компонента В в смесях не превышает 10%.

Флавумицины А и В представляют собой желтые аморфные порошки без четкой температуры плавления до 300°. Они имеют типичный для гептаеновой сопряженной системы УФ-спектр: для А с максимумами при 340, 359, 379, 401 нм ($E_{1 см}^{1\%}$ соответственно 410, 700, 1000, 850); для В 340, 359, 379, 401 нм ($E_{1 см}^{1\%}$ соответственно 310, 590, 840, 700); $[\alpha]_D^{23}$ (с 0,2) для А: +479° (в пиридине), +136° (в диметилформамиде); для В: +218° (в пиридине), +147° (в диметилформамиде). Антибиотики хорошо растворимы в пиридине и уксусной кислоте, а также в диметилформамиде и низших спиртах; нерастворимы в воде, простых и сложных эфирах, углеводородах. Константы ионизации компонента А составляют 5,08±0,09 и

9,29±0,04. Препараты являются амфолитами: образуют водорастворимые соли с основаниями и минеральными кислотами.

При хроматографии щелочных гидролизатов флавумицинов был обнаружен п-аминоацетофенон, а при хроматографировании продуктов кислотного гидролиза — аминосахар микозамин. Изучена структура флавумицина А (Кругликова, Шенин, 1976; Кругликова, 1977; Шенин, Кругликова, 1977). Брутто-формула антибиотика соответствует $C_{60}H_{91}N_2O_{19}$. Доказано, что сахар микозамин имеет конфигурацию αD 3,6-дидезокси-2-аминогексозамина. В результате изучения продуктов химической деградации флавумицина А для его агликона предложена структура (25).



(25)

Флавумицины подавляют рост дрожжей и грибов (табл. 25) и неактивны в отношении бактерий. LD_{50} при внутрибрюшинном введении животным (белые мыши) составляет

Таблица 25

Антифунгальный спектр флавумицина (Кругликова и др., 1975)

Тест-организм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	
	компонента А	компонента В
Candida albicans	0,020	0,157
Candida tropicalis	0,050	0,785
Cryptococcus neoformans	0,010	0,050
Achromobacter schonl.	1,570	6,250
Epidermophyton K.-W.	1,570	6,250
Microsporum lanosum	0,196	1,570
Trichophyton gypseum	1,570	0,785
Trichophyton rubrum	1,570	0,785
Aspergillus fumigatus	0,196	0,390
Hormodendrum pedrosoi	0,009	0,196
Penicillium granulatum	0,009	0,009
Scopulariopsis brevicaulis	1,570	1,570
Botrytis cinerea	0,196	0,390
Fusarium solani	25,000	50,000
Nocardia madurae	<100	100
Act. globisporus	<100	100

0,52 мг/кг для компонента А и 6,50 мг/кг для компонента В; LD_{50} натриевой соли для компонента А (внутривенное введение, белые мыши) составляет 0,19, для компонента В — 2,63 мг/кг. Максимальные переносимые дозы компонентов А и В составляют соответственно 0,1 и 0,5 мг/кг.

ОКТАЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Охрамицин. В 1965 г. появилось сообщение об антибиотике охрамицине, имеющем 8 сопряженных двойных связей (Japan. Pat. № 8117). Охрамицин образуется *Streptoverticillium orinoci* 1882 FI вместе с двумя другими антибиотиками — неауретином и неоантимицином (Cassinelli e. a., 1967). Биосинтез осуществляют на среде с соевой мукой и глюкозой. Антибиотики экстрагируют из мицелия 80% метанолом. Экстракт концентрируют в вакууме до $^1/_3$ первоначального объема и экстрагируют петролейным эфиром. Охрамицин, содержащийся в нижней фазе, извлекают н-бутанолом при pH 7, экстракт промывают водой, концентрируют до небольшого объема и обрабатывают пятью объемами этилового эфира. Полученный осадок очищают хроматографией на окиси алюминия и противоточным распределением и кристаллизуют из смеси пропанола с водой (9:1) в виде желто-коричневатых призм, которые плавятся при температуре около 200°. $\lambda_{макс}^{MeOH}$ 377, 397, 420 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 740, 1180, 1130); $[\alpha]_D^{23}$ +178° (с 0,5 в диметилформамиде).

Охрамицин — амфотерное соединение. В его молекуле предполагают наличие двух хромофоров — октаенового и ароматического типа. Суммарная формула $C_{46}H_{77}N_3O_{15}$. Предполагают, что охрамицин относится к группе немакролидных полиеновых антибиотиков.

Антибиотик подавляет рост грамположительных бактерий и дрожжей, слабо — грибов (табл. 26). LD_{50} (мыши, внутрибрюшинно) равна 25 мг/кг. Препарат не обладает лечебным действием при стафилококковой инфекции на мышах.

Октаен. В 1976 г. был описан еще один октаеновый антибиотик (Митрофанова, Клиф, 1976), имеющий полосы поглощения в УФ-спектре при 305, 360, 380, 402 и 420 нм. Антибиотик выделяют из влажного мицелия 80% раствором водного метанола и очищают хроматографией на нейтральной окиси алюминия. Получают препарат желтого цвета с $E_{1см}^{1\%}$ = =500. Антибиотик активен в отношении грамположительных бактерий, не активен к дрожжеподобным грибам.

Октамицин образуется наряду с пурпуромицином *Actinoplanes ianthinogenes subsp. octamycini* (Гаузе и др., 1979). Максимальное образование антибиотического комплекса наблюдалось на среде следующего состава (%): глицерин — 2, соевая мука — 1, $(NH_4)_2SO_4$ — 0,2, NaCl — 0,3, $CaCO_3$ — 0,3. Антибиотический комплекс выделяют из мицелия путем экстракции ацетоном (Бражникова и др., 1979). Экстракт упаривают в вакууме, остаток экстрагируют бута-

Таблица 26

Антибактериальная и антифунгальная активность охрамицина (Cassinelli e' a., 1967)

Тест-организм	Метод диффузии в агар (диаметр зоны ингибирования, мм)	Метод разведения, ID_{50}, мкг/мл. Сыворотка, % 0	10
Staphylococcus aureus 209 P	18	0,25	4,0
Staphylococcus aureus 153 (устойчивый к пенициллину)	18	0,3	4,0
Sarcina lutea	15	1,0	—
Bacillus subtilis	17	2,0	—
Mycobacterium phlei	16	>100,0	—
Mycobacterium ATCC 607	15	0,6	2,2
Nocardia asteroides	17	—	—
Actinomyces bostroemi	19	—	—
Escherichia coli	0	>100,0	—
Shigella flexneri Y	0	>100,0	—
Salmonella abortivoequina	0	>100,0	—
Proteus vulgaris	0	>100,0	—
Candida albicans	0	>100,0	—
Saccharomyces cerevisiae	—	>100,0	—
Saccharomyces carlsbergensis	—	25,0	—
Rhodotorula rubra	—	25,0	—
Debaryomyces neoformans	—	10,0	—
Epidermophyton floccosum	—	100,0	—
Sabouraudites gypseum	—	>100,0	—
Trichophyton mentagrophytes	—	100,0	—

нолом, комплекс осаждают гексаном. Антибиотики разделяют на колонках с водной кремниевой кислотой. Октамицин элюируют метанолом, элюат концентрируют в вакууме, осаждают гексаном и кристаллизуют из водного пропанола.

Октамицин — желтый порошок, плавится при 205—207° с разложением. Легко растворяется в водных спиртах, пиридине, диметилформамиде, уксусной кислоте, ограниченно — в спиртах, не растворяется в хлороформе, ацетоне и в воде. $[\alpha]_D^{23}$ +4,4 (с 0,5 в диметилформамиде). $\lambda_{макс}^{EtOH}$ 360, 375, 398, 420 нм ($E_{1см}^{1\%}$ соответственно 272, 392, 512, 617). Брутто-формула $C_{55}H_{99}O_{26}N$.

Антибиотик подавляет рост грамположительных микроорганизмов и не активен в отношении грамотрицательных бактерий, грибов и дрожжей. Препарат в дозе 200 мг/кг тормозит рост лимфаденоза НК/Ли на 40%, в дозе 300 мг/кг — на 78%.

Глава II

ПРОДУЦЕНТЫ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

СИСТЕМАТИЧЕСКОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ПРОДУЦЕНТОВ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Как видно из материалов, изложенных в главе I, большинство известных продуцентов противогрибковых полиеновых антибиотиков (кроме *Bacillus licheniformis* var. *mesentericus*, *Paecillomyces varioti* var. *antibioticus* и *Aspergillus fumigatus*, образующих, соответственно, триен протицин, триен вариотин и тетраен фумагиллин) являются представителями прокариотных мицелиальных организмов класса *Actinomycetes*, относящихся к родам *Actinomyces* — *Streptomyces*, *Streptoverticillium*, *Chainia*, *Actinosporangium*, *Actinoplanes*. Эти роды детально охарактеризованы в литературе (Waksman, 1967; Красильников, 1970; Cross, Goodfellow, 1973; Калакуцкий, Агре, 1977 и др.).

Использование актиномицетов в качестве продуцентов биологически активных веществ, а также выявление их роли в патологии человека, животных и растений в сильной степени стимулировало поиски и изучение новых представителей названного класса. При сопоставлении ряда классификаций (Waksman, 1961; Kuster, 1963; Калакуцкий, 1965; Красильников, 1970; Prauser, 1970; Cross, Goodfellow, 1973), опубликованных в последние 20 лет, видно, насколько интенсивно в этот период шло накопление сведений об актиномицетах. В одной из наиболее полных сводок последнего времени (Cross, Goodfellow, 1973) актиномицеты подразделяются на 10 семейств и 45 родов (табл. 27). В последующие годы описаны роды: *Excellospora* (Агре, Гузева, 1974), *Saccharopolyspora* (Lacey, Goodfellow, 1975), *Actinopolyspora* (Gochnauer e. a., 1975), *Nocardioides* (Prauser, 1976), *Nocardiopsis* (Meyer, 1976). За последние 20 лет, таким образом, актиномицетов описано значительно больше, чем за все предшествующие 80 лет их истории.

Известные классификации актиномицетов отличаются числом приведенных организмов; в них нет единства в оценке таксономической значимости признаков; значительные разно-

Таблица 27

Классификация лучистых грибков (по Cross, Goodfellow, 1973)

Семейство	Род
1	2
Actinomycetaceae	*Actinomyces* (Harz, 1877); *Agromyces* (Gledhill, Casida, 1969); *Arachnia* (Pine, Georg, 1969); *Bacterionema* (Gilmour e. a., 1961); *Bifidobacterium* (Orla-Jensen, 1924); *Rothia* (Georg, Brown, 1967)
Actinoplanaceae	*Actinoplanes* (Couch, 1950); *Amorphosporangium* (Couch, 1963); *Ampullariella* (Couch, 1963); *Dactylosporangium* (Thiemann e. a., 1967); *Pilimelia* (Kane, 1966); *Planobispora* (Thiemann, Beretta, 1968); *Spirillospora* (Couch, 1963); *Planomonospora* (Thiemann e. a., 1967); *Streptosporangium* (Couch, 1955)
Dermatophilaceae	*Dermatophilus* (Van Saceghem, 1915), syn.: *Polisepta* (Thompson, Bisset, 1957); *Geodermatophilus* (Luedemann, 1968)
Frankiaceae	*Frankia* (Brunchorst, 1886)
Micromonosporaceae	*Micromonospora* (Ørskov, 1923); *Actinomonospora* (Gastellani, de Brito, Pinto, 1959)
Mycobacteriaceae	*Mycobacterium* (Lehman, Neumann, 1896); *Mycococcus* (Krassilnikov, 1938)
Nocardiaceae	*Micropolyspora* (Lechevalier e. a., 1961); *Nocardia* (Trevisan, 1889); *Mycobacterium rhodochrous* (Overbeck, 1891; Gordon, Mihm, 1957); *Gordona* (Tsukamura, 1971)
Streptomycetaceae	*Chainia* (Thirumalachar, 1955); *Elytrosporangium* (Falcao de Morais e. a., 1966); *Intrasporangium* (Kalakoutskii e. a., 1967); *Kitasatoa* (Matsumae e. a., 1968); *Microellobosporia* (Cross et. a., 1963); *Streptomyces* (Waksman, Henrici, 1943); *Streptoverticillium* (Baldacci, 1958; *Baldacci*, e. a., 1966)
Thermoactinomycetaceae	*Thermoactinomyces* (Tsiklinsky, 1899)

1	2
Thermomonosporaceae	*Actinomadura* (Lechevalier, Lechevalier, 1970); *Microbispora* (Nonomura, Ohara, 1957), Synonims: *Thermopolispora* (Henssen, 1957); *Waksmania* (Lechevalier, Lechevalier, 1957; см. Lechevaleir, 1965); *Microtetraspora* (Theimann e. a., 1968); *Saccharomonospora* (Nonomura, Ohara, 1971); *Thermomonospora* (Henssen, 1957)
	Mycoplana (Gray, Thornton, 1928); *Oerskovia* (Prauser e. a., 1970); *Promicromonospora* (Krassilnikov e. a., 1961); *Pseudonocardia* (Henssen, 1957); *Sporithya* (Lechevalier e. a., 1967)

гласия выявляются во взглядах на определение родов и семейств. Считаем необходимым остановиться на некоторых из них, поскольку это имеет непосредственное отношение к систематическому положению продуцентов полиеновых антибиотиков.

В частности, отрицается (Waksman, 1967; Prauser, 1970) необходимость выделения в отдельные роды организмов, образующих мутовки (род *Streptoverticillium*), склероции (род *Chainia*). Такие организмы предлагается рассматривать в составе рода *Streptomyces* (*Actinomyces*). Подобную позицию в отношении мутовчатых актиномицетов занимал и Н. А. Красильников (1970), описывая их как группу «*Verticillatus*» в составе рода *Actinomyces* (табл. 28).

Некоторые исследователи не признают реальность рода *Actinosporangium* (Williams, 1970; Cross, Goodfellow, 1973), который был обособлен Н. А. Красильниковым и Юань Цзи шэн (1961) на основе способности культур образовывать псевдоспорангии — массы спор, заключенные в слизистой пленке. S. T. Williams (1970), не обнаружив при электронномикроскопическом исследовании у этих организмов пленки, охватывающей споры, пришел к выводу, что массы спор — это результат усиленного разрастания и переплетения гиф. Он предложил считать такие организмы видами рода *Streptomyces.*

Эта точка зрения нашла поддержку в последнем издании определителя Берджи (Bergey's manual, 1975), где в составе порядка *Actynomycetales,* объединяющего все актиномицеты, отсутствует род *Actinosporangium,* а также род *Chainia* (см. табл. 28).

Семейство *Actinomycetaceae* и род *Actinomyces* входят во все упомянутые нами и другие системы классификаций актиномицетов, однако в разных системах они объединяют совершенно различные организмы. В род *Actinomyces* зарубежные ученые включают анаэробные организмы, мицелий которых расчленяется на палочковидные и кокковидные фрагменты.

Классификация лучистых грибков

Порядок	Семейство	Род
	По Красильникову (1970)	
Actinomycetales	*Actinomycetaceae*	*Actinomyces* (Harz, 1877); *Proactinomyces* (Jensen, 1934); *Chainia* (Thirumalachar, 1955); *Actinopycnidium* (Krassilnikov, 1962)
	Micromonosporaceae	*Micromonospora* (Ørskov, 1923); *Microbispora* (Nonomura, Ohara, 1957); *Micropolyspora* (Lechevalier e. a., 1961); *Actinobifida* (Krassilnikov, Agre, 1964); *Promicromonospora* (Krassilnikov e. a., 1961)
	Streptosporangiaceae	*Streptosporangium* (Couch, 1955); *Microsporangium* (Shepkina, 1940); *Amorphosporangium* (Couch, 1963); *Elytrosporangium* (De Morais e. a., 1966); *Actinosporangium* (Krassilnikov, Yuan Chi-Sheng, 1961); *Intrasporangium* (Kalakoutskii e. a., 1967)
Actinoplanales	*Actinoplanaceae*	*Actinoplanes* (Couch, 1955); *Spirillospora* (Couch, 1963) *Ampullariella* (Couch, 1964); *Pilimelia* (Kane, 1966); *Kitasatoa* (Matsumae, Hata, 1968)
	Planosporaceae	*Planomonospora* (Thiemann, 1967); *Planobispora* (Thieman e. a., 1968); *Sporichthya* (Lechevalier e. a., 1968); *Dactylosporangium* (Thiemann e. a., 1967)
	Dermatophilaceae	*Dermatophilus* (Van Saceghem, 1934); *Proactinoplanes* (Colien, 1935)
	По Берджи (Berdey's manual, 1975)	
Actinomycetales	*Actinomycetaceae*	*Actinomyces, Arachnia, Bifidobacterium, Bacterionema, Rothia*
	Mycobacteriaceae	*Mycobacterium*
	Frankiaceae	*Frankia*
	Actinoplanaceae	*Actinoplanes, Spirillospora, Streptosporangium, Amorphosporangium, Ampullariella, Pilimelia, Planomonospora, Planobispora, Dactilosporangium, Kitasatoa*
	Dermatophilaceae	*Dermatophilus, Geodermatophilus*
	Nocardiaceae	*Nocardia, Pseudonocardia*
	Streptomycetaceae	*Streptomyces, Streptoverticillium, Sporichthya, Microellobosporia*
	Micromonosporaceae	*Micromonospora, Thermoactinomyces, Actinobifida, Thermomonospora, Microbispora, Micropolispora*

По мнению S. A. Waksman, A. T. Henrici (1943), именно такие организмы наиболее сходны с тем организмом, который впервые был описан C. O. Harz (1878) под названием *Actinomyces*. Н. А. Красильников (1965, 1970), Л. В. Калакуцкий (1965), Н. А. Красильников и Л. В. Калакуцкий (1965) рассматривают организмы с фрагментирующим субстратным мицелием в составе рода *Nocardia* (*Proactinomyces*), а к роду *Actinomyces* относят организмы с несептированным субстратным мицелием и спорами в цепочках на воздушном мицелии. Для последних в зарубежной литературе предложено (Waksman, Henrici, 1943) родовое название *Streptomyces*.

В связи с изложенным в литературе об актиномицетах немало несоответствий в родовых названиях одних и тех же организмов. Стремление к унификации привело к созданию нумерической таксономии (Tsukamura, 1969; Goodfellow, 1971; Курылович, Пашкевич, 1974 и др.). Показана (Konev e. a., 1979) возможность идентификации продуцентов противогрибковых антибиотиков (роды *Streptomyces, Chainia, Streptoverticillium*) с помощью численных методов.

Вопросы систематики актиномицетов не раз обсуждались на конференциях и симпозиумах (Москва, 1960 г.; Иена, 1968 г.; Мехико, 1970 г.; Лауфборо, 1972 г.; Варшава, 1976 г.), неоднократно подвергались критическому разбору в печати (Красильников, 1938, 1960, 1965, 1970; Гаузе и др., 1957; Waksman, 1961, 1967; Калакуцкий, 1965; Красильников, Калакуцкий, 1965; H. Lechevalier, M. Lechevalier, 1970; Baldacci, Locci, 1970; Prauser, 1970, Агре, Калакуцкий, 1972; Cross, Goodfellow, 1973 и др.). Претерпели изменения даже классификации одних и тех же авторов, опубликованные в разные годы. В основном это связано с постоянным пополнением сведений об актиномицетах и применением новых методов в их исследовании.

Характеризуя положение в систематике актиномицетов, сложившееся к 1965 г., Л. В. Калакуцкий (1965) отмечал выраженную тенденцию к вытеснению морфологическими критериями других (экологических, физиологических, культуральных и др.), связывая это со стремлением исследователей использовать наиболее стойкие признаки актиномицетов, такие как их строение и тип спороношения. Этот подход наглядно проявился в названиях многих семейств и родов (*Streptomyces, Micromonospora, Microbispora, Micropolispora* и др.).

В последние десятилетия морфологическое направление в систематике актиномицетов значительно расширило свои возможности за счет применения электронной микроскопии, которая применяется как для идентификации видов, так и для характеристики более крупных таксонов.

Несмотря на успехи морфологического направления, современный период в систематике актиномицетов, как и вообще в таксономии микроорганизмов, характеризуется широким использованием биохимических признаков, таких как состав и последовательность нуклеотидов ДНК, состав пептидогликана клеточной стенки, сахаров гидролизатов целых клеток, липидов, белков, используются также ИК-спектры целых клеток, серологические реакции, наличие определенных ферментов, продуктов обмена (антибиотики, пигменты) и др. Наиболее полно данные в этой области обобщили Н. С. Агре и Л. В. Калакуцкий (1972).

Большинство исследователей стремятся использовать биохимические признаки в сочетании с морфологическими и выявлять корреляцию между ними.

Названные биохимические признаки используются на различных таксономических уровнях — от построения классификационных систем до сравнения отдельных штаммов. Этот уровень в основном определяется степенью разработанности методов определения признака и доступностью их для широкого использования.

Несмотря на то, что для оценки эволюционных отношений и создания филогенетической системы микроорганизмов огромное значение отводится исследованию последовательности нуклеотидов ДНК и определению степени генетической гомологии — гибридизуемости ДНК (Белозерский, 1969; Bradley, 1970), соответствующие данные по актиномицетам еще очень недостаточны и пока находят лишь ограниченное применение в их систематике.

Имеющиеся сведения (Цыганов и др., 1966; Hill, 1966; Prauser, 1966; Yamaguchi, 1967; Цыганов, Красикова, 1968; Tsyganov e. a., 1970 и др.) свидетельствуют о том, что большинство актиномицетов имеет ДНК ГЦ-типа (процент ГЦ колеблется от 62 до 78). Подчеркивается генетическая однородность актиномицетов, представляющих кульминацию в эволюционном развитии прокариот, нуклеотидный состав которых колеблется от 25 до 75% ГЦ (Hill, 1966).

Тем не менее, данные о нуклеотидном составе ДНК помогают определить степень сходства отдельных родов и видов класса *Actinomysetes*. Представители родов *Actinomyces, Streptoverticillium, Chainia, Actinosporangium, Micromonospora, Promicromonospora* характеризуются содержанием ГЦ более 70%. У *Microellobosporia, Micropolyspora, Streptosporangium* и *Actinoplanes* оно ниже (табл. 29). Показатели специфичности, вычисленные по отношению А+Т/Г+Ц, как правило, очень близки у видов, относящихся к одному роду. При сравнении данных по составу ДНК для *Micropolyspora angiospora* с показателями специфичности ДНК другого представителя рода *Micropolyspora* — *M. brevicatena* $\left(\frac{\text{А}+\text{Т}}{\text{Г}+\text{Ц}}=0{,}51\right.$ отмечена (Цыганов, Красикова, 1968; Tsyganov e. a., 1970) бли-

Состав оснований ДНК и жирных кислот липополисахаридов

Тест-организм	Содержание оснований, мол. (%)				$\frac{А+Т}{Г+Ц}$	Средняя ошибка величины отношения $\frac{А+Т}{Г+Ц}$	Чис-
	Г	А	Ц	Т			9:0
Actinomyces coelicolor	35,0	14,9	35,2	14,9	0,42	0,011	10,1
levoris	35,0	14,4	35,7	14,9	0,41	0,005	9,7
Streptoverticillium hachijoensis	35,3	14,6	35,4	14,7	0,41	0,019	12,3
Actinopycnidium caeruleum	35,4	14,6	35,1	14,9	0,42	0,010	7,2
Chainia poonensis	35,9	14,2	36,0	13,9	0,39	0,007	11,8
violens	35,3	14,6	35,6	14,5	0,41	0,011	Нет
Actinosporangium violaceum	35,2	14,9	35,1	14,8	0,42	0,017	2,6
n. sp.	35,3	14,3	35,6	14,8	0,41	0,003	1,9
Microellobosporia flavea	34,0	16,2	33,9	15,9	0,47	0,014	1,5
cinerea	33,9	16,3	33,7	16,0	0,48	0,013	2,4
violaceae	34,1	15,8	34,3	15,8	0,46	0,008	5,6
Microechinospora grisea	34,6	15,5	34,5	15,4	0,45	0,008	4,3
Microbispora rosea	34,9	14,8	35,3	15,0	0,43	0,011	6,3
Micromonospora fusca	35,5	14,2	35,7	14,6	0,40	0,009	1,4
coerulea	Нет данных						1,1
Promicromonospora citrea	36,2	14,0	36,8	13,0	0,37	0,019	1,0
Micropolyspora brevicatena	32,9	17,2	32,9	17,0	0,51	0,013	0,8
angiospora	32,9	17,0	33,1	17,3	0,52	0,006	1,3
Streptosporangium vulgare	34,5	14,9	35,0	15,6	0,44	0,012	2,0
Actinoplanes armeniacus	34,5	15,8	34,2	15,5	0,45	0,004	1,3

зость этих видов, что подчеркивалось также при сопоставлении их морфолого-культуральных и физиологических признаков.

Коэффициент специфичности ДНК *Microechinospora grisea* оказался близким к аналогичному показателю различных представителей семейства *Actinoplanaceae*. Отношение $\frac{А+Т}{Г+Ц}$ у изученных культур родов *Streptosporangium* и *Microellobosporia* колеблется от 0,44 до 0,48 и существенно отличается от коэффициента специфичности ДНК *Micromonospora fusca* (0,40). Авторы считают этот факт дополнительным подтверждением принадлежности рода *Microechinospora* к семейству *Actinoplanaceae*. Близость состава ДНК для видов родов *Actinosporangium* и *Actinomyces* по значению коэффициента специфичности ДНК (0,42—0,41) согласуется с точкой зрения Л. В. Калакуцкого (1965) о включении рода *Actinosporangium* в семейство *Actinomycetaceae* на основе строения и способа формирования органов плодоношения.

Таблица 29

актиномицетов (по Tsyganov e. a., 1970)

ло углеродных атомов и двойных связей в жирных кислотах										
10:0	11:0	12:0	14:0	15:0	16:0 16:1	17:1	18:0 18:1 18:2	20:0	22:0	24:0
15,6	11,4	7,6	3,1	5,9	15,9	3,4	1,6			
13,2	12,3	9,8	4,1	7,6	13,4	1,8	2,4			
10,8	9,8	13,4	3,1	13,8	12,7	3,2	1,1			
11,7	12,7	15,1	8,7	18,5	9,3	15,6				
17,6	16,4	10,1	2,6	8,7	13,4	1,8	2,4			
давных										
3,7	6,7	8,5	9,6	7,7	7,3	8,3	10,4	16,7	1,1	0,9
4,1	7,9	8,6	10,3	9,8	7,5	9,7	14,8	15,6	6,1	Следы
2,7	4,0	3,2	1,8	23,2	40,6	17,6	1,7	2,3	0,8	
3,1	4,1	3,6	2,1	21,1	40,7	16,0	1,6	1,6	0,8	
2,8	7,5	5,5	Следы	22,6	37,6	10,8	3,6	2,8	0,4	
4,3	4,7	2,8	2,5	15,2	43,7	10,1				
7,5	6,7	4,3	4,2	15,8	48,5	9,8				
1,9	3,6	2,5	13,4	27,2	30,8	2,9				
1,3	2,1	2,1	12,8	25,4	34,4	4,2				
1,3	2,8	2,1	14,6	20,8	37,7	3,6				
1,1	3,1	1,1	13,6	21,4	35,8	4,8	2,7	1,1		
1,6	4,8	2,3	15,4	18,9	32,2	2,9	1,1			
1,2	6,7	9,7	8,1	9,7	14,7	13,8	12,7	8,1	6,0	8,0
1,6	4,8	2,3	15,4	18,9	32,2	16,6	2,9	1,1		

Результаты определения жирных кислот, входящих в состав липополисахаридов актиномицетов, также могут использоваться при определении систематического положения актиномицетов. Установлено (Ефимова, Цыганов, 1969; Tsyganov e. a., 1970), что в липополисахариды актиномицетов входят предельные и непредельные жирные кислоты, содержащие главным образом 8—17 углеродных атомов. Распределение изученных актиномицетов в группы по составу жирных кислот липополисахаридов (табл. 29) в определенной степени соответствует их классификации по морфологическим признакам (Красильников, Калакуцкий, 1965). Состав жирных кислот липидов может быть использован при определении культур, систематическое положение которых представляется спорным (Гузева и др., 1973).

Из всех биохимических признаков пока для построения систем классификации актиномицетов используются только данные по составу клеточной стенки (Kuster, 1968; H. Lechevalier, M. Lechevalier, 1965; 1967; 1970; Pine, 1970; Prauser, 1970). Этому в значительной степени способствовала разработка быстрых методов определения дифференцирующих компонентов клеточной стенки, а также данные о высокой стабильности этого признака, подтвержденные в различных лабораториях. В отличие от состава липидных фракций клетки, характера ИК-спектральных кривых целых клеток и других показателей дифференцирующие компоненты клеточных стенок не проявляют зависимости от условий культивирования (Cummins, Harris, 1956). Показано также (De Jong, McCoy, 1966), что в состав оболочки спор и гиф вегетативного мицелия *Streptomyces* входят одни и те же компоненты. Он не изменился также у 134 стабильных морфологических мутантов актиномицетов пяти разных родов (Šuput e. a., 1967).

Понятия о типах клеточной стенки не вполне совпадают у разных авторов (Yamaguchi, 1965; Prauser, 1970; M. Lechevalier, H. Lechevalier, 1970). Последние авторы выделяют девять типов клеточных стенок и четыре типа дифференцирующих сахаров целых клеток: А — есть галактоза и арабиноза, нет ксилозы; В — есть мадуроза (содержится в цитоплазме или в полисахариде, связанном с клеточной стенкой), нет арабинозы и ксилозы; С — нет характерных сахаров, D — есть ксилоза и арабиноза. Распределение актиномицетов на группы по типам клеточной стенки и сахарам целых клеток представлено в таблице 30.

Роды *Streptomyces, Streptoverticillium, Chainia, Actinosporangium* имеют одинаковый тип клеточной стенки, что дополняет представления об их близости, сформулированные на основе культурально-морфологической характеристики. Анализируя данные таблицы 30, можно отметить, что многие роды актиномицетов, обособленные на основании особенностей их жизненного цикла и типа спороношения, имеют различный тип клеточной стенки (например, *Streptomyces, Nocardia, Actinoplanes* и др.). Группировка актиномицетов по типу клеточной стенки соответствует также их группировке по фагочувствительности (Prauser, Falta, 1968).

Совпадение типов клеточной стенки у родов *Streptomyces* и *Actinosporangium* используется для доказательства тождества этих организмов и отрицания реальности последнего рода (Cross, Goodfellow, 1973).

Как было указано, класс *Actinomycetes* насчитывает в настоящее время 50 родов, продуценты противогрибковых полиеновых антибиотиков выявлены только среди представителей пяти родов. Создавшееся положение, по нашему мнению, отражает прежде всего то, что разные семейства и роды класса *Actinomycetes* изучены в крайней степени неравномерно и многие из них вследствие этого имеют всего по нескольку видов (роды *Actinopicnidium, Promicromonospora, Elytrosporangium* и др.). Условиям выделения и последующего культиви-

Таблица 30

Группировка актиномицетов и родственных форм по типам клеточной стенки и сахарам целых клеток (по M. Lechevalier, H. Lechevalier, 1970)

Тип клеточной стенки	Дифференцирующие сахара	Организмы
I	—	*Streptomyces* (*Streptoverticillium, Chainia, Actinopycnidium, Actinosporangium, Elytrosporangium*), *Microellobospora, Sporichthya, Intrasporangium*
II	D	*Actinoplanes, Amorphosporangium, Ampullariella, Dactilosporangium, Micromonospora*
III	B	*Actinomadura* (*madurae* — тип), *Microbispora, Streptosporangium, Spirillospora, Planomonospora, Dermatophilus*
	C	*Actinomadura* (*dassonvillei* — тип), *Thermoactinomyces, Actinobifida, Geodermatophilus*
IV	A	*Mycobacterium, Nocardia,* некоторые коринебактерии, *Micropolyspora, Preudonocardia, Thermomonospora*
V	—	*Actinomyces* (*israely* — тип), некоторые коринебактерии и *Cellulomonas* spp.
VI	—	*Actinomyces* (*bovis* — тип), *Rothia, Øerskovia, Arthrobacter*
VII	—	*Erysipelothrix,* некоторые корннебактерии
VIII	—	*Cellulomonas*
IX	—	*Mycoplana*

рования видов большинства известных родов не уделялось должного внимания, а «старые» среды и методы выделения, как отмечалось еще 15 лет назад (Калакуцкий, 1965), являлись тем селективным агентом, который большей частью приводил к выделению «старых», т. е. уже известных культур.

В связи с этим для успеха дальнейших поисков продуцентов новых антибиотиков, в том числе, возможно, и полиеновых, большое значение имеют работы по созданию селективных сред (Лаврова, 1971; Преображенская, 1972; Свешникова и др., 1976 и др.), повышающих частоту выделения редких форм актиномицетов, плохо растущих на питательных средах, обычно применяемых для выделения актиномицетов из природных субстратов.

Н. В. Лаврова (1971) показала, что добавление стрептомицина (25—100 мкг/мл) к органической среде № 2 (Гаузе), используемой для высева почвенных образцов, сильно ограничивает рост представителей рода *Actinomyces* (*Streptomyces*), принадлежащих к сериям *Griseus, Aureus, Chromogenes, Violaceus, Chrisomallus, Lavendulae — Roseus*. Наблюдается значительное подавление часто выделяемых известных видов *Act. griseus, Act. griseovariabilis, Act. griseolus, Act. aureofaciens* и др. Те же концентрации стрептомицина способствуют выделению из почвы видов серий *Albus* и *Helvolus*, а также представителей родов *Nocardia* и *Actinomadura*.

Еще более выраженным селекционирующим действием на выделение из почвы актиномадур обладает антибиотик рубомицин в концентрации 5 мкг/мл. Он резко повышает также частоту выделения представителей родов *Micropolyspora, Thermoactinomyces* и *Streptosporangium* (Лаврова и др., 1972).

Существенное значение в поиске продуцентов новых антибиотиков имеет подбор условий для наиболее полного подавления роста видов рода *Actinomyces*, среди которых выявление продуцентов принципиально новых антибиотиков стало довольно редким. Показано (Свешникова и др., 1976), что наиболее сильный подавляющий эффект на *Actinomyces* оказывает новобиоцин. Число культур рода *Actinomyces*, выросших на среде со стрептомицином, составляет 39,5% культур, выросших в контроле; на среде с ристомицином — соответственно 51,8, с брунеомицином — 46,7 с новобиоцином — только 4,1%.

Представители других родов оказались нечувствительными или малочувствительными к новобиоцину, за исключением актиномадур. На среде с этим антибиотиком их выявлено в 4 раза меньше, чем в контроле. Среда с новобиоцином благоприятна для выделения микромоноспор, нокардиоподобных организмов и культур, образующих спорангии. Особенно выраженное действие новобиоцин оказывает на выделение микромоноспор, в опыте их обнаружено почти в 30 раз больше, чем в контроле.

Установлено (Свешникова и др., 1976), что стрептомицеты и актиномадуры намного чувствительнее к новобиоцину, чем к другим антибиотикам. Оба рода близки по морфологическим и культуральным признакам. По мнению авторов, чувствительность к новобиоцину — также показатель этой близости. Основываясь на этом, можно рассчитывать на возможность выявления среди культур рода *Actinomadura* новых продуцентов противогрибковых антибиотиков. В последнее десятилетие повысилась частота выделения из почв культур рода *Actinomadura* (Лаврова, 1971; Лаврова и др., 1972; Преображенская, Свешникова, 1974; Преображенская и др., 1975; Чормонова, 1978). Среди них многие обладают противогрибковой активностью.

Выше мы указывали на неравномерную изученность организмов класса *Actinomycetes*. Однако нет оснований думать, что отсутствие среди видов того или иного рода актиномицетов — продуцентов полиеновых антибиотиков — связано только с их недостаточной изученностью. Так, род *Nocardia* Trevisan, 1889 (Syn.: *Proactinomyces* Jensen, 1932) известен и изучается с прошлого века. Интересно, что среди видов рода *Nocardia* вообще очень редко встречаются культуры с противогрибковой активностью. В последнем определителе Н. А. Красильникова (1970) описано более 200 видов этого рода, из них только четыре (*Proact. albidus, Proact. stamineus, Proact. procerus, Proact. induratus*) подавляют грибы. Редкая встречаемость среди проактиномицетов видов с противогрибковой активностью отмечалась и ранее (Соловьева и др., 1964). Интересно отметить, что при изменении *Streptomyces* в сторону сходства с *Nocardia* наблюдается потеря прежде всего противогрибковой активности и сохранение антибактериальной (Horvath e. a., 1968). Среди антибиотиков, образуемых видами рода *Nocardia* (табл. 31), только немногие (кардицин, микомицин, примокарцин) обладают противогрибковой активностью, причем они не являются полиенами.

Род *Nocardia*, как известно, объединяет бактериоподобные организмы, первичный мицелий которых распадается на бациллярные (палочковидные), кокковидные и неправильной формы фрагменты, напоминающие микобактерии и коринебактерии. Воздушный мицелий у них, как правило, отсутствует; он может быть скудным, невидимым невооруженным глазом, обычно не ветвится.

Мицелиальная стадия развития у *Nocardia*, стало быть, не выражена в такой степени, как, например, у *Actinomyces* (*Streptomyces*). И именно с этими особенностями *Nocardia* можно связать отсутствие у большинства видов противогрибковой активности, если принять гипотезу Л. В. Калакуцкого (1975)

Таблица 31

Антибиотики, образуемые проактиномицетами

Антибиотик	Продуцент	Ингибирующая активность	Литература
1	2	3	4
Азомицин	Организм, близкий к *Nocardia mesenterica* и *Str. eurocidicus*	Г+, Г−, сильно простейшие, слабо опухоли	Maeda e. a., 1953; Okamy e. a., 1954; Horie, 1956 и др.
Актиноидин	*Proact. actinoides*	Г+	Шорин и др., 1957
Антибиотик А×18	*Nocardia recifei, Str. resifensis*	Г+	De Lima e. a., 1955; De Morais e. a., 1957 (по Кожыбски и др., 1969)
Антибиотик № 446	*Nocardia mesenterica*	Г+, слабо некоторые Г−, к. б.	Ueda, Umesawa, 1955
Ауреотрицин	Актиномицет, близкий к *Str. lipmanii* и *Act. farcinicus* (*Nocardia farcinica*), *Str. cellulof-lavus*, актиномицет, принадлежащий к группе *Str. thioluteus*, *Str. pimprina*	Г+, Г−, к. б., простейшие	Umesawa e. a., 1948; Nishimura e. a., 1953; Acobori, Nakamura, 1959 и др.
Гидрооксистрептомицин	*Proact. apis*	Бактерии	По Красильникову, 1970
Гистидомицин	*Proact. histidans*	»	»
Кардицин	*Nocardia spp.*	Г+, к. б., грибы, плесени, дрожжи, вирусы, фаги	Machlowitz, 1952; Machlowitz e. a., 1953
Литмоцидин	*Proact. cyaneus antibioticus*	Г+, к. б.	Гаузе, 1946; Бражникова, 1946

1	2	3	4
Мезентерин	*Nocardia mesenterica*	Г+	Ueda, Umesawa, 1955
Мнкомицин	Актиномнцет, *Nocardia acidophilus*	Г+, Г—, *Mycobact. tuberculosis*, к. б., дрожжи, грибы	Jonson, Burdon, 1947; Celmer, Solomons, 1952
Неоиокардин	*Nocardia kuraishi*	Г+, некоторые Г—	Uesaka, 1950, 1952; Ueda, Uesaka, 1952
Нокардамин	Проактиномицет, близкий к *Nocardia flavescens*	К. б.	Stoll e. a., 1951
Нокардна-нин	*Nocardia sp.*	Г+	Bick e.a., 1952
Нокардии	*Nocardia coeliaca*	*Mycobact. tuberculosis*	Emmart, 1947; Levaditi, Herry-Eveno, 1950 (по Кожыбски и др., 1969)
Нокардору-бнн	*Nocardia narashinoensis*	Г+, слабо Г—, к. б.	Aiso e. a., 1954 и др.
Ноформицин	*Nocardia formica*	Вирусы	Harris, Woodruff, 1953—1954; McClelland, 1953—1954; Woodruff, 1953
Примокар-цин	*Nocardia fukayae*	Г+, Г—, дрожжи, опухоли	Sumiki e. a., 1960
Проактиио-мицины А, В и С	*Nocardia gardneri*	Г+	Gardner, Chain, 1942; Marston, Florey, 1949 н др.
Ристомицин	*Proact. fructiferi var. ristomycini*	Г+	Тренина, Трутнева, 1966
Ристоцитин А, В (спонтин)	*Nocardia lurida*	Г+	Grundy e. a., 1956, 1957

1	2	3	4
Рифамицин	*Nocardia mediterranei*	Г+, *Mycobact. tuberculosis*	Мезенцев, 1975; Заславская и др., 1978
Стрептокардин	Неидентифиц. актиномицет, неидентифиц. *Nocardia sp.*	Г+, Г−	Fisher e. a., 1953—1954
Формицин	*Nocardia interforma*	*Mycobacterium* 607, опухоли	Hori e. a., 1964; Ishizuka e. a., 1964
Хелокардин	*Nocardia sulphurea*	Г+, Г−	Oliver e. a., 1962

Примечание. Г+ — грамположительные бактерии; Г− — грамотрицательные бактерии; к. б. — кислотоустойчивые бактерии

о полиеновых макролидных антибиотиках как возможных компонентах поверхностного чехла воздушного мицелия, спор актиномицетов-продуцентов и их возможной роли в защите генеративных структур. Созданию этой гипотезы предшествовала серия экспериментальных работ последнего времени и анализ некоторых особенностей полиеновых макролидных антибиотиков.

При электронно-микроскопическом исследовании не образующего воздушный мицелий варианта *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* — продуцента пентаенового антибиотика розеофунгина — вокруг клеток на среде 1 с глюкозой была обнаружена широкая серая зона (Черни и др., 1972а, б). Вещество, слагающее эту зону, либо вплотную прилегало к клеткам, либо (чаще) находилось от них на расстоянии 0,05—0,1 мк. Накопление указанного материала особенно выраженным было в 7-суточных культурах; в 10—20-суточных его количество значительно убывало. При дальнейшем исследовании было установлено, что материал состоит из мельчайших трубочек (рис. 9), внешний диаметр которых равен 20 нм, внутренний 8 нм, длина 1—2 мк. Изучение этих образований не позволило отождествить их с какими-либо субмикроскопическими структурами, образуемыми актиномицетами.

Позднее трубочки были выделены в отдельную фракцию (Cherni e. a., 1974а), изучен их химический состав (Пожарицкая и др., 1974). В них обнаружены: пентаеновый антибиотик, жирные кислоты (C_{16}—C_{18}), кальций, магний и кремний. Было установлено также, что противогрибковая активность трубчатых структур выше таковой розеофунгина-сырца.

Подобный химический состав имели трубчатые структуры, образующиеся в поверхностном чехле воздушного мицелия нормально дифференцирующейся культуры *Act. roseoflavus*

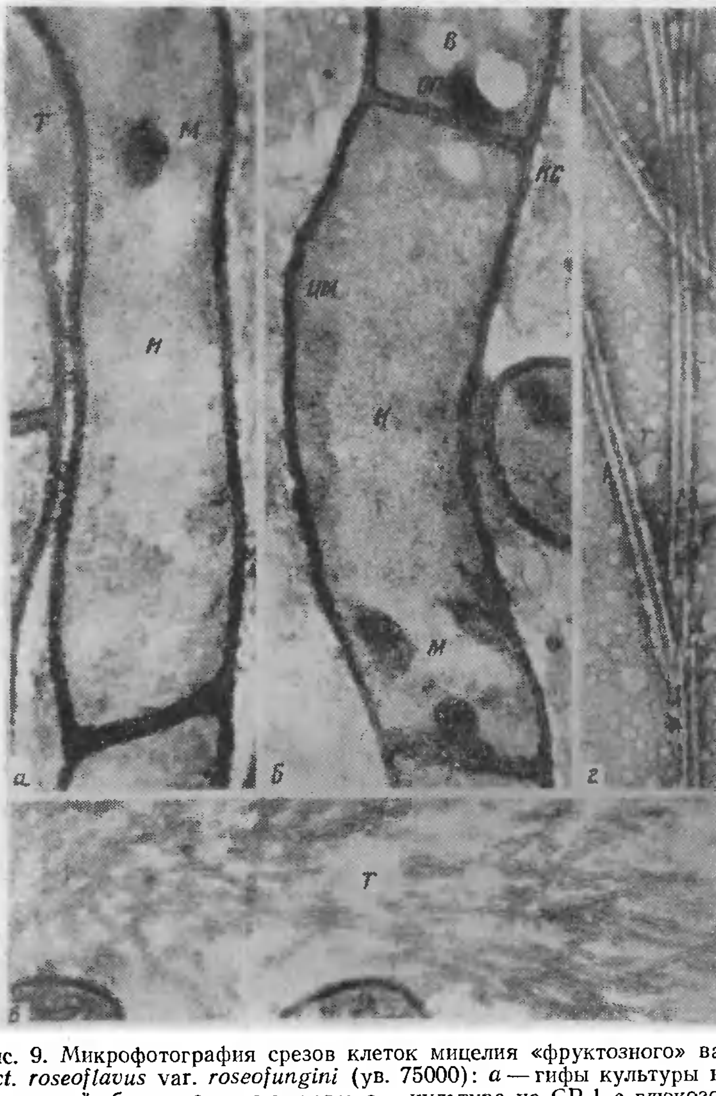


Рис. 9. Микрофотография срезов клеток мицелия «фруктозного» варианта *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* (ув. 75000): *а* — гифы культуры на СР-1 с глюкозой; *б* — на овсяном агаре; *в* — культура на СР-1 с глюкозой; вокруг клеток видно большое количество трубочек, лежащих в различных плоскостях; *г* — тонкая структура отдельных трубочек при негативном контрастировании 0,5% раствором уранилацетата (ув. 150 000); *КС* — клеточная стенка; *ЦМ* — цитоплазматическая мембрана; *М* — мембранные образования; *ОГ* — осмиефильные гранулы; *Н* — нуклеоид; *В* — вакуоль; *Т* — трубочки (Черни и др., 1972)

var. *roseofungini*. Как и в трубчатых структурах адифференцированного варианта, в качестве основного компонента в них определено антибиотическое вещество группы пентаенов (Пожарицкая и др., 1976).

Предполагается, что при нарушении нормальной дифференциации у адифференцированного варианта *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* вещества, необходимые для образования поверхностного чехла воздушного мицелия, продолжают синтезироваться, а затем секретируются из клетки и организуются в надмолекулярные комплексы вне клетки. Эта особенность культур варианта позволила выделить и охарактеризовать химический состав трубчатых структур. При нормальном развитии и дифференциации *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*

Таблица 32

Получение структур из экстрактов клеток варианта (Таптыкова и др., 1976а)

Вес сырой биомассы, г	Объем использованного ацетона, мл	Интервал концентраций экстракта, D	Соотношение объемов экстракта и воды	Получаемый тип структур
5,0	10	0,40—0,50	2:1	«Ленты», «трубки»
			1:1	»
			1:3	«Трубки»
1,5	10	0,18—0,23	1:3	»
0,7	20	0,1	1:3	«Трубки»*

* Структуры образуются в малом количестве.

сходный комплекс веществ, но в меньших количествах, выделяется из клеток, фиксируется и претерпевает дальнейшую реорганизацию на поверхности воздушного мицелия (Черни, 1977).

Была показана (Cherni e. a., 1974b; Таптыкова и др., 1976а, б) возможность получения субмикроскопических трубчатых и других структур (рис. 10) из ацетоновых экстрактов воздушного мицелия исходной культуры и клеток варианта при смешивании их с водой. Характер образующихся структур контролировался наблюдениями в электронном микроскопе, определением их противогрибковой активности и спектрофотометрическим исследованием.

Как видно из данных таблицы 32, тип образующихся субмикроскопических структур определяется концентрацией экстракта, а также соотношением объемов экстракта и воды. Образующиеся «трубки» и «ленты» имеют сходную антибио-

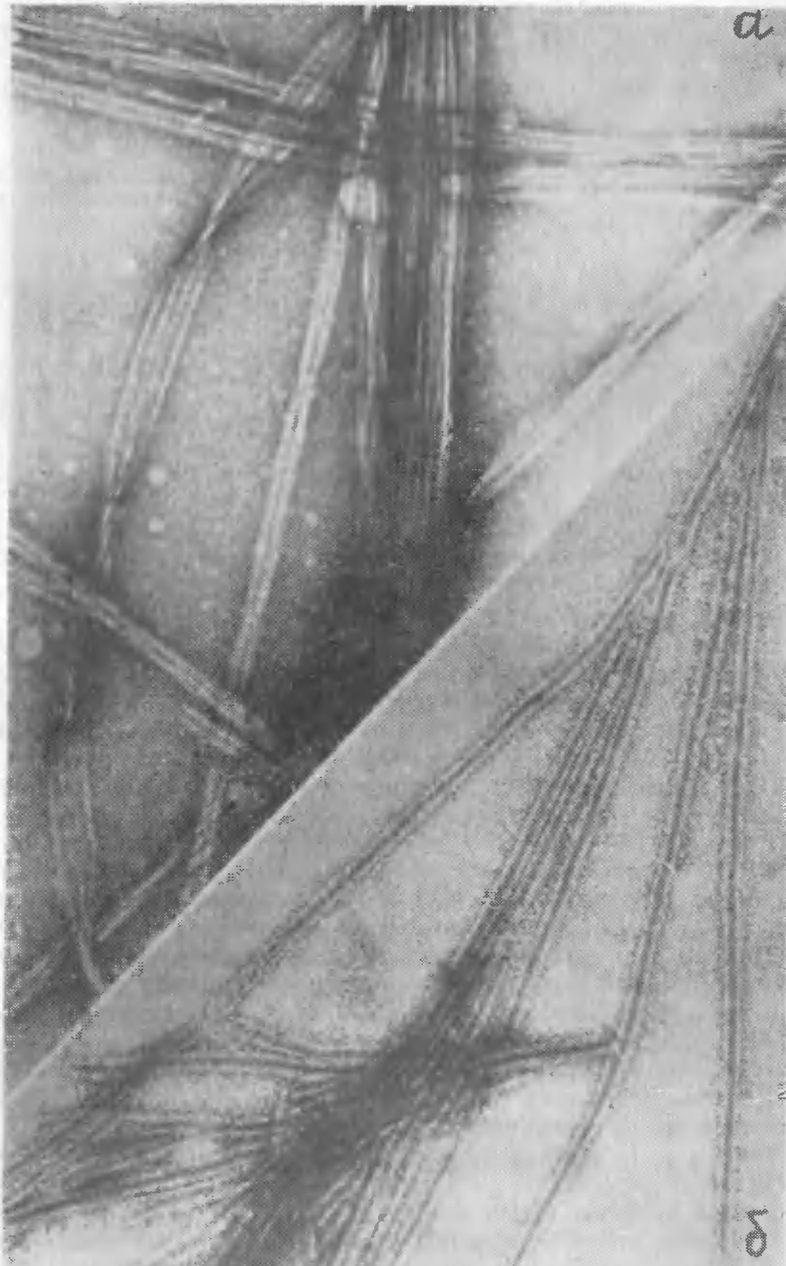


Рис. 10. Субмикроскопические трубчатые структуры: *а* — различные формы агрегатов трубчатых структур при самообразовании их in vitro при добавлении воды к ацетоновому экстракту из клеток варианта (ув. 150 000); *б* — фрагмент реорганизованного кристаллоподобного скопления трубчатых структур, ветвящихся «дихотомически»; ув. 150 000 (Cherny e. a., 1974)

тическую активность и УФ-спектр, характерный для розеофунгина (*табл.* 33).

В ходе дальнейших исследований (Герасимов и др., 1978а)

Таблица 33

Сравнительная характеристика трубчатых и лентовидных образований (Таптыкова и др., 1976а)

Тип структур	Экстрагирующий агент	Интервал концентраций экстракта D для самоорганизации	Оптимальные соотношения объемов экстракта и воды	Цвет осадка по шкале Бондарцева	Изменение окраски осадка при высушивании над $CaCl_2$ в течение 24 ч	Антибиотическая активность, ед/мг	УФ-спектр, характерный для розеофунгина, нм
«Ленты»	Ацетон, этиловый спирт	0,4—0,5	2:1 1:1	Лимонно-желтый (Л3)	Не меняется	4000	263,364
«Трубки»	Ацетон	0,18—0,5	1:3	Желтый (П5)	Краснеет	5600	263,364

проводился электронно-микроскопический анализ негативно окрашенных препаратов воздушного мицелия продуцента леворина — *Act. levoris* 64. У этого актиномицета также исследовали поверхностный чехол воздушного мицелия. В его фрагментах обнаружили желобовидные структуры диаметром 20 нм и длиной 120—300 нм, в меньшем количестве гранулярные образования: крупные диаметром 120—150 нм и мелкие — диаметром 20—30 нм.

При обработке воздушного мицелия ацетоном получили экстракты, содержащие 20,1 мкг/мл леворина. При смешивании с водой (2:1 и 1:1) и последующей инкубации при 28° в течение 16 ч авторы наблюдали появление в экстракте субмикроскопических структур в виде «гранул» диаметром 50—95 нм и в виде гибких «тяжей» диаметром 24 нм и различной длины.

В этих же условиях происходило образование структур в виде более жестких длинных «тяжей» диаметром 40—44 нм, склонных к агрегации боковыми поверхностями (рис. 11). Биологическая активность суспензий, содержащих «тяжи» и «гранулы», по *Cand. guilliermondii* составила 2800 ед/мг.

Как в работе *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*, субмикроскопические структуры, реорганизованные из ацетонового экстракта воздушного мицелия *Act. levoris*, морфологически оказались весьма сходными с гранулярными структурами, входящими в состав поверхностного чехла, однако в составе чехла преобладали желобковидные образования, которые in vitro не были получены, возможно, потому, как считают авторы, что условия их формирования специально не подбирались.

Локализация леворина в поверхностном чехле воздушного мицелия *Act. levoris* 64 свидетельствует о его возможной роли в защите генеративных клеток актиномицета от антагонистов в среде обитания.

В монографии Л. В. Калакуцкого и Н. С. Агре (1977) суммирован ряд других доказательств в пользу правильности высказанной гипотезы, в частности то, что подавляющее большинство полиеновых антибиотиков синтезируется видами, относящимися к родам *Actinomyces* (*Streptomyces*), *Chainia, Streptoverticillium,* как правило, образующим хорошо развитый субстратный и воздушный мицелий. Принятие гипотезы Л. В. Калакуцкого ориентирует на поиски продуцентов новых полиеновых антибиотиков среди наиболее дифференцированных, «высших» форм класса *Actinomycetes.* Однако наличие продуцентов полиеновых антибиотиков среди видов рода *Actinoplanes,* характеризующихся, как правило, скудным развитием воздушного мицелия, не укладывается в рамки рассмотренной гипотезы.

Открытие новых родов и семейств класса *Actinomycetes* породило надежды на выявление продуцентов новых антибиотиков. И не напрасно. В дополнение к уже приведенным сведениям можно указать, что продуценты новых антибиотиков обнаружены среди культур родов *Streptosporangium, Actinomadura, Micropolyspora, Micromonospora* и др. Однако большая часть известных в настоящее время антибиотиков, в том числе полиеновых, являются продуктами жизнедеятельности видов рода *Actinomyces* (*Streptomyces*).

К этому роду относятся аэробные организмы с обильно ветвящимся первичным (субстратным) и вторичным (воздушным) мицелием, образующие споры в цепочках и имеющие I тип клеточной стенки. Количество спор может варьировать от 5 до 50 и более. Для видов рода *Actinomyces* характерно также образование кожистых, врастающих в среду, колоний; отсутствие мути при росте на бульоне; землистый запах, который связывается с образованием геосмина (Gerber, 1968).

Касаясь определения видовой принадлежности продуцентов антибиотиков, относящихся к роду *Actinomyces,* необходимо указать, что критерии, используемые для этой цели, неоднократно обсуждались в литературе (Kuster, 1955, 1961, 1963; Baldacci, 1956; Гаузе и др., 1957; Бальдаччи, 1959; Красильников, 1960, 1961, 1970; Раутенштейн, 1960, Тешич, 1960; Waksman, 1961; Сабо, Мартон, 1962б, Ваксман, 1964; Соловьева, 1965; Преображенская, 1966; Hutter, 1967 и др.). Поскольку не было достигнуто единства мнений, число новых видов в последние десятилетия интенсивно нарастало:

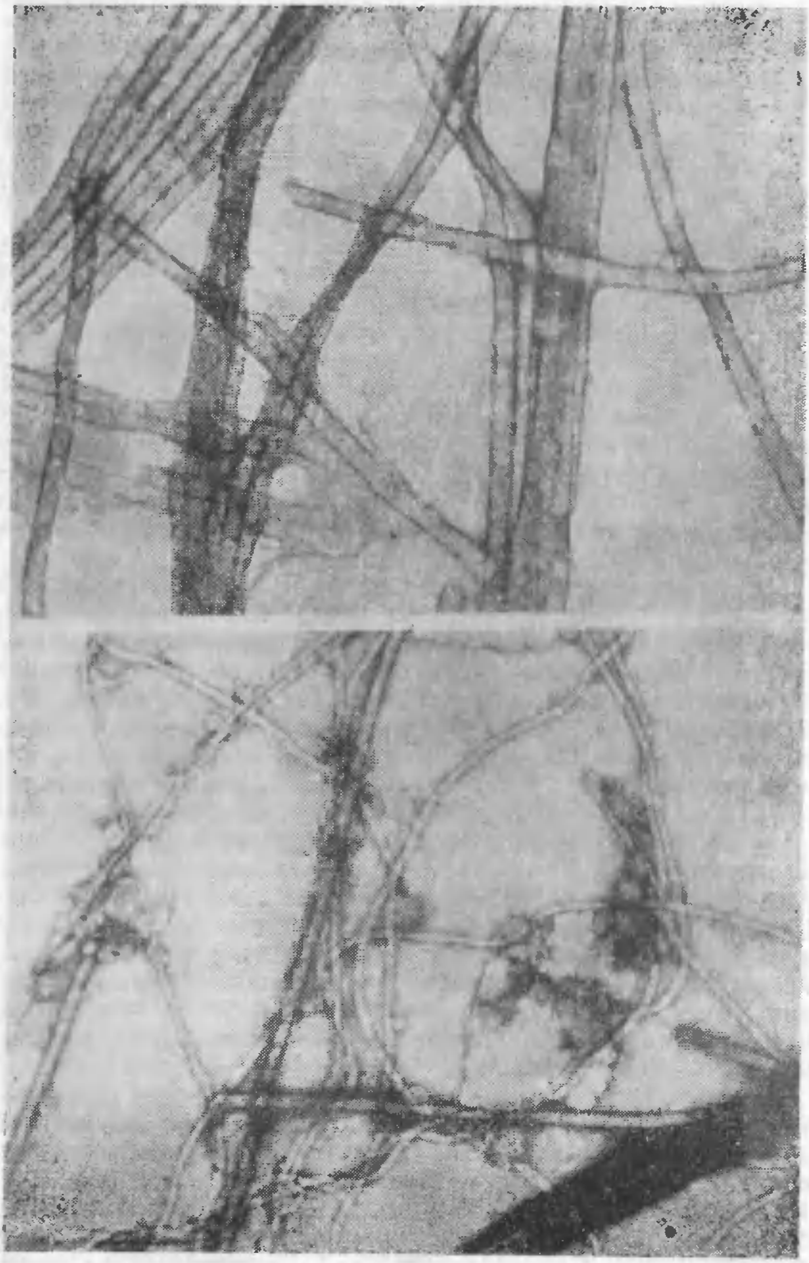


Рис. 11. Субмикроскопические (ув. 75 000) структуры, реорганизованные из ацетонового экстракта воздушного мицелия *Act. levoris* 64 в виде гранул и агрегированных тяжей (Герасимов и др., 1978)

Н. А. Красильников (1941) описал 47 видов, Н. А. Красильников (1949) — 53, S. A. Waksman, H. A. Lechevalier (1953) — 147, Г. Ф. Гаузе и др. (1957) — 108, S. A. Waksman (1961) — 251, Т. П. Преображенская (1966) — 647, D. Gottlieb, E. B. Shirling (1970) — 600, Н. А. Красильников (1970) — 820, в «Bergey's manual» (1975) описано 463 вида.

Новизна многих видов ставится под сомнение (Cross, Goodfellow, 1973), так как они часто описывались на основании незначительных отличий в антимикробной активности, пигментации и др. Хотя со времени A. Krainsky (1914) все исследователи признают необходимость описания признаков в стандартных условиях, виды рода *Actinomyces* в разных лабораториях долгое время описывали и описывают на разных средах (Красильников, 1950, 1960, Гаузе и др., 1957; Schirling, Gottlieb, 1966; Cross, MacIver, 1966; Waksman, 1967 и др.).

В настоящее время, когда в составе рода *Actinomyces* описано более 800 видов, чрезвычайно трудно тому или иному изоляту дать правильное видовое название. В создавшейся ситуации возрастает значение данных, полученных при кооперативном изучении типовых видов рода *Actinomyces* в двух международных экспериментах, где ставилась задача охарактеризовать виды сравнительно небольшим числом наиболее устойчивых признаков.

Результаты первого международного эксперимента, обобщенные E. Kuster (1961), показали, что у видов рода *Actinomyces* (*Streptomyces*) наиболее устойчивы морфология спороносцев, форма поверхности спор, цвет воздушного и субстратного мицелия, наличие растворимого пигмента, способность к образованию меланина, способность усваивать источники углерода.

На значение исследования морфологии спороносцев как важнейшего признака, связанного с размножением организма, указывали многие исследователи (Drechsler, 1919; Orskov, 1923; Красильников, 1938, 1949, 1960, 1970; Pridham e. a., 1958; Hutter, 1959; 1967; Cross, MacIver, 1966 и др.). Есть данные (Преображенская и др., 1960; Соловьева, 1965) о возможной редукции спиралей и превращении их у отдельных колоний в рассеве в прямые. Однако авторы считают этот признак достаточно устойчивым, когда имеются условия для нормального развития воздушного мицелия.

Вполне оправданным является использование в качестве ;его в систематике рода *Actinomyces* такого признака орма поверхности спор. Исследование интактных спор, [енных, негативно окрашенных препаратов и углеродных к показало (Kuster, 1953; Tresner e. a., 1961; Hutter, 1967; Преображенская и др., 1965; Преображенская, Preobrazhenskaya, 1970; Курилович и др., 1970 и др.), что этот признак достаточно разнообразен и постоянен при различных условиях культивирования. Сведения об изменчивости поверхности споровой оболочки единичны (Нгуен Тхань Дат и др., 1974).

Окраске культур также придавалось и придается значение в систематике рода *Actinomyces*. Уже в самых ранних описаниях актиномицетов учитывалась их пигментация и находила отражение в названиях культур (Krainsky, 1914 и др.). Позднее использование окраски воздушного и субстратного мицелия предлагалось в качестве диагностического признака и поддерживалось многими исследователями (Plotho, 1948; Красильников, 1950; Breed e. a., 1957; Гаузе и др., 1957; Hutter, 1959, 1967; Преображенская и др., 1960; Waksman, 1961; Сабо, Мартон, 1962б; Cross, MacIver, 1966), хотя авторы по разному использовали эти признаки в своих классификационных построениях, группируя виды в секции, серии и группы. Целесообразность таких группировок вполне оправдала себя, так как позволила в значительной степени ограничить число типовых культур, с которыми необходимо проводить сравнение при определении новых культур.

В последние десятилетия широкое развитие получили исследования, в которых авторы пытаются заменить субъективную оценку окраски актиномицетов изучением пигментов, ответственных за окраску. Этому в значительной степени способствовала разработка и широкое использование хроматографического метода, УФ, ИК-спектроскопии и люминесцентного анализа.

Во многих случаях удалось установить связь между природой образуемых пигментов и систематическим положением изученных актиномицетов (Красильников и др., 1963б, 1967а, б; Асеева и др., 1965; Преображенская, 1966; Свешникова и др., 1967; Блинов, 1968; Blinov, Khokhlov, 1970; Хохлова и др., 1970; Ветлугина и др., 1971; Кириллова, 1971; Блинов и др., 1971, 1973 и др.). Вместе с тем известны случаи, когда разные виды образуют один и тот же пигмент, а пигменты разной природы могут быть выявлены у одного вида. Так, пигменты типа продигиозина обнаружены у *Act. coelicolor, Act. longisporus ruber, Act. aurantiacus, Act. longissimus* Krass. и других организмов (Красильников, Эль-Регистан, 1966; Феофилова, 1968, 1974; Ветлугина, 1977). Подобные факты полностью пока не объяснены.

Большое значение имеет выявление (Преображенская и др., 1959; Hutter, 1959; Preobrazhenskaya, 1970) корреляции между пигментацией культур, формой поверхности спор и другими признаками. Так, окраска типа griseus и cinnamomeus всегда ассоциируется с гладкими спорами. Виды с воздушным мицелием типа azureus или prasinus, как правило, имеют споры с волосками или шипами.

Способность образовывать меланоидный пигмент учитывается при описании актиномицетов со времен M. W. Bejerink (1900). Этому признаку и теперь придают значение многие исследователи (Hutter, 1959; Kuster, 1963; Waksman, 1961; Prauser, Meyer, 1961; Преображенская, 1966; Cross, MacIver, 1966; Красильников, 1970 и др.).

Способность усваивать различные источники углерода стала описываться у актиномицетов позднее, чем меланоидный пигмент. Было показано, что эта способность в отношении небольшого числа источников углерода является довольно устойчивой и может быть использована в систематике актиномицетов (Pridham, Gottlieb, 1948; Benidict e. a., 1955; Zahner, Ettlinger, 1957; Свешникова, Максимова, 1962; Cross, MacIver, 1966; Преображенская, 1966; Красильников, 1970 и др.).

Другие физиологические признаки (коагуляция и пептонизация молока, разжижение желатины) вследствие неустойчивости и малой специфичности по решению Международного таксономического комитета были исключены из рекомендации для описания видов актиномицетов (Преображенская, 1966). Высказаны сомнения (Preobrazhenskaya, 1970) насчет ценности для систематики таких признаков как гидролиз крахмала, инверсия сахарозы, восстановление нитратов, рост на клетчатке.

По этой же причине в числе основных характеристик вида теперь не значится такой признак, как антимикробный спектр. В свое время находило поддержку мнение (Красильников и др., 1951; Красильников, 1959), что антимикробный спектр и тип образуемого антибиотика являются специфичным видовым признаком. В связи с накоплением новых данных Н. А. Красильников и др. (1963а) признали возможность образования одного и того же антибиотика разными видами актиномицетов. Это известно, например, в отношении антибиотиков типа неомицина (Waksman, Lechevalier, 1962; Преображенская и др., 1974), эхиномицинов (Иваницкая и др., 1961), актиномицинов (Waksman, Lechevalier; 1962; Максимова, Ковшарова, 1964), антибиотиков типа кандицидина и антимицина А (Кузнецов и др., 1969), окситетрациклина (Рудая и др., 1974) и др. Антибиотик тайтомицин обнаружен (Фролова и др., 1970) даже у представителей разных родов — *Actinomyces* и *Actinoplanes*. Среди актиномицетов выявлены (Чугасова и др., 1974) продуценты пенициллина N.

Как видно из ранее приведенных данных (глава I), *Str. fragmentans* и *Chainia cinnamomea* синтезируют тетраен-тетраенин; *Str. cellulosae, Streptoverticillium cinnamomeum, Str. fradiae* — идентичные пентаеновые антибиотики лагозин, фунгихромин и когомицин; *Str. diastatochromogenes, Str. vendargensis* — пентаен лиеномицин; *Str. takataensis* и *Str. reticuli* — гептаен такамицин.

Широко распространены также случаи, когда актиномицет-продуцент образует не одно, а несколько антибиотических веществ. Среди таких культур прежде всего следует назвать *Act. hygroscopicus*. Сравнительное изучение культур этого вида показало (Блинов и др., 1967) наличие у них способности к биосинтезу целого ряда антибиотиков: эндомицина (меланоспорина) и антибиотика В — неполиеновых антибиотиков, подавляющих бактерии и дрожжи; полиеновых противогрибковых антибиотиков — типа эндомицинов А и В; неполиеновых противогрибковых антибиотиков типа нонактина; антибактериальных антибиотиков группы элайофиллина. В последние годы из культур вида *Str. hygroscopicus* получены новый триен—рапамицин, превосходящий по активности против ряда клинических изолятов *Cand. albicans* амфотерицин В, нистатин и кандицидин (Sehgal e. a., 1975); два антибиотика группы вигерицина, активных против грамположительных бактерий (Tsuji e. a., 1976); антибиотики, подобные джелданамицину, нигерецину, нокардамину и лайбаномицину (De Boer, Dietz, 1976).

Act. levoris образует полиеновый противогрибковый антибиотик леворин и второе антибиотическое вещество, обладающее противогрибковым действием, но не относящееся к полиенам, — леваристатин (Цыганов и др., 1963). Компонент A_2 леворина образуется новым видом *Act. helvoloviolaceus* (Конев и др., 1973). Образование различных сочетаний полиеновых антибиотиков считается характерным для мутовчатых актиномицетов (Конев, 1964; Конев, Цыганов, 1966 и др.).

Act. mutabilis (Gause e. a., 1957) — продуцент актиномицина D — образует наряду с этим антибиотиком противогрибковый антибиотик, принадлежащий к группе пентаенов (Филиппова и др., 1973). Образование смеси антибиотиков свойственно некоторым видам рода *Actinoplanes,* в частности *Actinoplanes azureus,* продуцирующему также гептаеновый антибиотик (Celmer e. a., 1977).

Перечень подобных примеров можно продолжить, однако уже приведенных случаев достаточно, чтобы понять, как трудно было бы определять видовую принадлежность актиномицетов, если ведущее значение придавать их способности к биосинтезу того или иного антибиотика.

В последние годы новизна образуемого антибиотика часто используется как обоснование для выделения новых разновидностей известных видов. Так, актиномицет штамма ЛИА 0777 был отнесен (Мицкевич и др., 1975) к виду *Act. rectilavendulae* Krass., 1970. Но в отличие от типичных представителей этого вида штамм не угнетает рост грамотрицательных бактерий и образует новый пентаеновый антибиотик — ректилавендомицин. Различия в антибиотикообразовании и некоторых биохимических показателях позволили выделить изученную культуру в новую разновидность — *Act. rectilavendulae* var. *pentaenicus*.

По наличию мутовчатых спороносцев штамм ЛИА-0208 отнесен (Конев и др., 1977) к роду *Streptoverticillium* Baldacci (секция *Verticillium remotus*). При дальнейшем сопоставлении с видами серий *Albireticuli* и *Krissii*, образующими пентаеновые антибиотики, была показана близость определяемого штамма к *Sv. albireticuli*. Однако эта культура не образует антибиотик кокандомицин. На этом основании штамм ЛИА-0208 описан как новая природная разновидность названного вида — *Sv. albireticuli* var. *kokandum*. Подобный подход использован Л. Ф. Кругликовой и др. (1975) при описании продуцента нового гептаена флавумицина — *Act. flavus* var. *geptinicus*, а также при описании (De Boer, Dietz; 1976) *Str. hygroscopicus* — продуцента антибиотиков, подобных джелданамицину и др.

Для решения задачи, сформулированной выше, участники (более 40 специалистов из 18 стран) второго международного эксперимента (JSP) стандартными методами (Shirling, Gottlieb, 1966) на средах стандартного состава описали более 450 типовых культур рода *Actinomyces*, а также близких родов *Streptoverticillum* и *Chainia*. У всех культур изучены морфология спороносцев и спор, окраска воздушного, субстратного мицелия и среды, способность образовывать меланин и усваивать девять источников углерода.

Морфологию исследовали на средах 2 (Pridham e. a., 1956—1957), 3, 4 (Kuster, 1959) и 5 (Pridham, Lyons, 1961). Способность к образованию меланина изучали на пептон-железисто-дрожжевом агаре (среда 6 по Tresner, Danga, 1958). Усвоение источников углерода (D-глюкоза, L-арабиноза, сахароза, D-ксилоза, I-инозит, D-маннит, D-фруктоза, рамноза, раффиноза, целлюлоза) описывали на среде 9 (Pridham, Gottlieb, 1948).

Спороносцы описаны в терминах морфологических групп (Pridham e. a., 1958) в соответствии с предложениями Бальдаччи. Простые: прямые — *Rectus* (R), изогнутые — *Flexibilis* (F), незамкнутые петли — *Retinaculum* — *Apertum* (RA), спиральные — *Spira* (S). Мутовчатые: *Monoverticillatus* (MV), *Monoverticillatus* — *Spira* (MV—S), *Biverticillus* (BIV), *Biverticillus* — *Spira* (BIV—S). Споры делятся на гладкие, бородавчатые, шиповидные, волосатые.

Пигментация изучена на средах 2, 3, 4 и 5; описана окраска воздушного, субстратного мицелия и среды. Цвет воздушного мицелия и среды определяли в соответствии с цветными кругами (Tresner, Backus, 1963): красный — Red, желтый — Yellow, зеленый — Green, синий — Blue, фиолетовый — Violet, серый — Gray, белый — White; окраску субстратного мицелия — по руководству ISP (Prauser, 1964) и шкале цветов

А. С. Бондарцева (1954). По субстратному мицелию культуры относят к одной из следующих групп окрашивания (Szabo, Marton, 1964): желто-коричневая; желто-коричневая+красная (или оранжевая); желто-коричневая+синяя (или фиолетовая); желто-коричневая+зеленая.

Описание культур по приведенной схеме изложено в ряде публикаций (Gottlieb, Shirling, 1967, 1970; Shirling, Gottlieb, 1968 а, б, 1969, 1970, 1972). Этим данным, как и исследованиям R. Hutter (1967), который свел все описания к синонимам 41 вида (Cross, Goodfellow, 1973), придается большое значение. Универсальное описание эталонных культур позволит, по мнению авторов, свести несколько сот видов в относительно немногочисленные видовые группы. Группы будут содержать подгруппы, для разграничения которых могут быть применены различные дополнительные признаки (морфология погруженного роста, чувствительность к NaCl, способность гидролизовать гиппурат, вызывать распад гипоксантина и аденина, расти на средах с яичным желтком. Предлагается использовать также степень гибридизуемости ДНК (De Ley, 1970), которая у разных видов рода *Actinomyces* (*Streptomyces*) колеблется от 27 до 100%, и другие признаки.

Информация, полученная участниками ISP, уже используется для создания рабочих ключей, с помощью которых новые культуры легко могут быть идентифицированы. Первой попыткой такого рода был ключ, предложенный для определения продуцентов противогрибковых антибиотиков (Arai, Mikami, 1969). Авторы разделили все культуры на четыре секции по морфологии спороносцев:

1. Прямые или волнистые (*Rectiflexibilis*);
2. Крючковидные или растянутые спирали (*Retinaculi-aperti*);
3. Спиральные (*Spirales*);
4. Мутовчатые (*Verticilati*).

Каждая секция по хромогенности разделена на две группы, а каждая из них — на серии по цвету воздушного мицелия: белая, желтая, красная, сине-зеленая, серая. Описание видов сопровождается характеристикой антимикробного спектра образуемых антибиотиков и соответствующей литературой.

В идентификационном ключе Кюстера (Kuster, 1972) первичная группировка ведется по цвету воздушного мицелия, затем — по цвету субстратного. Другие признаки используются в следующем порядке: наличие меланина, окраска среды, морфология спороносцев, использование источников углерода. В подобной последовательности признаки используются и в ключе Нономуры (Nonomura, 1974).

К сожалению, некоторые виды, имеющие промышленное значение, не вошли в число культур, описанных в ISP. Описанию новых видов по рекомендациям ISP препятствуют затруднения с получением стандартных сред промышленного выпуска, отсутствие рекомендуемых стандартных цветовых таблиц.

В связи с этим при определении видовой принадлежности актиномицетов решающее значение, как и прежде, имеет экспериментальное сопоставление определяемых культур с близкими типовыми культурами в индентичных условиях. Такой подход помогает уточнить выводы о сходстве или различиях культур по описаниям. Так была доказана новизна многих видов, образующих полиеновые антибиотики: *Act. levoris* (Кореняко и др., 1960), *Act. brunneofungus* (Красильников и др., 1971), *Act. surgutus* (Конев, Северинец, 1974), *Act. albilanatus* (Жукова и др., 1975) и др.

Продуцент микогептина был вначале отнесен к виду *Streptomyces netropsum* (Funlay et Sobin) comb. nov. (Цыганов и др., 1965). После обособления мутовчатых актиномицетов в род *Streptoverticillium* (Baldacci 1958) он был назван *Sv. netropsum*. Дальнейшее экспериментальное сопоставление с типовой культурой *Sv. netropsum* шт. NRRL 2268 показало (Конев, Цыганов, 1967), что штамм 44В/1 отличается от типовой культуры. Он не образует спиральных спороносцев, иначе пигментирован на агаре Чапека с крахмалом, глюкозо-аспарагиновом, крахмало-аммиачном, овсяном и других агарах, не подавляет *Bact. coli communae* и *Bact. prodigiosum*. В сочетании с данными о новизне образуемого штаммом 44В/1 антибиотика микогептина (Боровский и др., 1965) указанные отличия послужили основанием для выделения штамма 44В/1 в новый вид рода *Streptoverticillium Baldacci* — *Sv. mycoheptinicum* (Конев, Цыганов, 1967). При сравнительном изучении нередко удается показать идентичность культур, описанных как разные виды, например, *Act. hachijoensis* и *Act. cinnamomeus* (Конев, 1963б); кроме того, выявить неоднородность культур, отнесенных к одному виду.

Продуцент пентаенового антибиотика розеофунгина был отнесен сначала к виду *Str. roseoflavus* (Arai, 1951). Дальнейшее экспериментальное сопоставление с *Act. roseoflavus* штаммов ИНА 3489 и 3492 (Гаузе и др., 1957), RJA 1400 и тремя штаммами *Str. roseoflavus* из зарубежных коллекций (IPV 1344, IFO 13439, ISP 5536) выявило (Никитина, 1968, 1975) неоднородность исследованных культур и их отличие от *Act. flavofungini* шт. SA 9 и *Act. ruber* шт. ВНИИА 713, образующих соответственно близкие антибиотики—пентаены флавофунгин и микотицин.

Сопоставленные культуры отличаются строением спороносцев (рис. 12, 13). Споры у всех культур вида *Str. roseoflavus* имеют гладкую поверхность (рис. 14). У штаммов 1 (1128), 3489, 3492 и 13439 встречаются овальные споры ($1{,}5 \times 1{,}0$ мк),

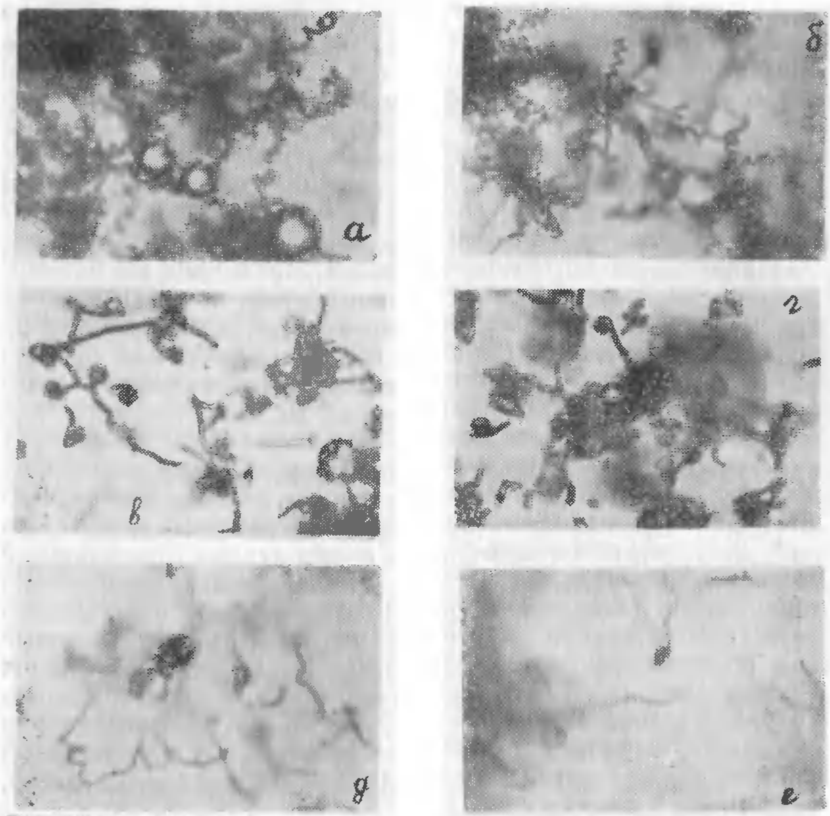


Рис. 12. Спороносцы (ув. 400): продуцент розеофунгина шт. ИМВ 1 (1128) (*а* — среда 1 Красильникова, *б* — среда Гаузе 1); *Str. roseoflavus* шт. IPV 1344 (*в* — среда 1 Красильникова, *г* — среда Гаузе 1); *Act. roseoflavus* шт. ИНА 3489 (*д* — среда Гаузе 1); *Act roseoflavus* шт. ИНА 3492 (*е* — среда 1 Красильникова); *Str. roseoflavus* шт. IFO 13439 (*ж* — овсяной агар) (Никитина, 1975)

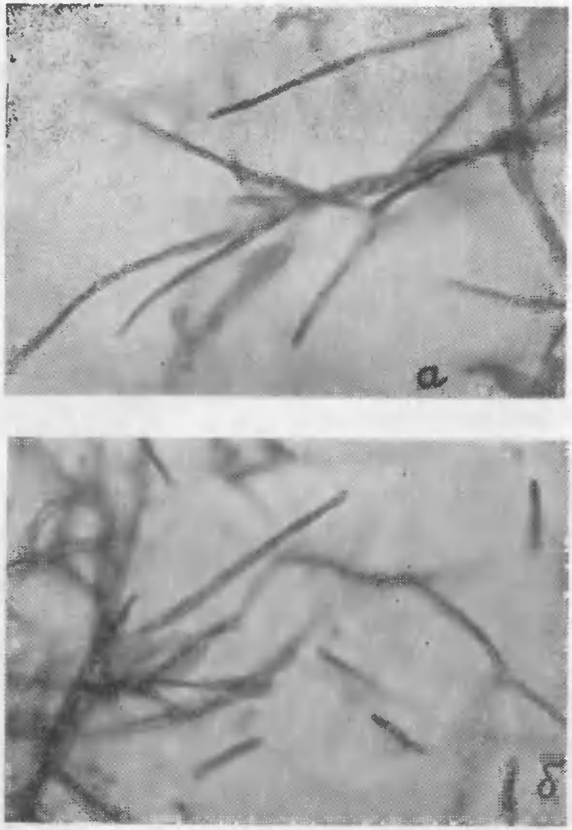
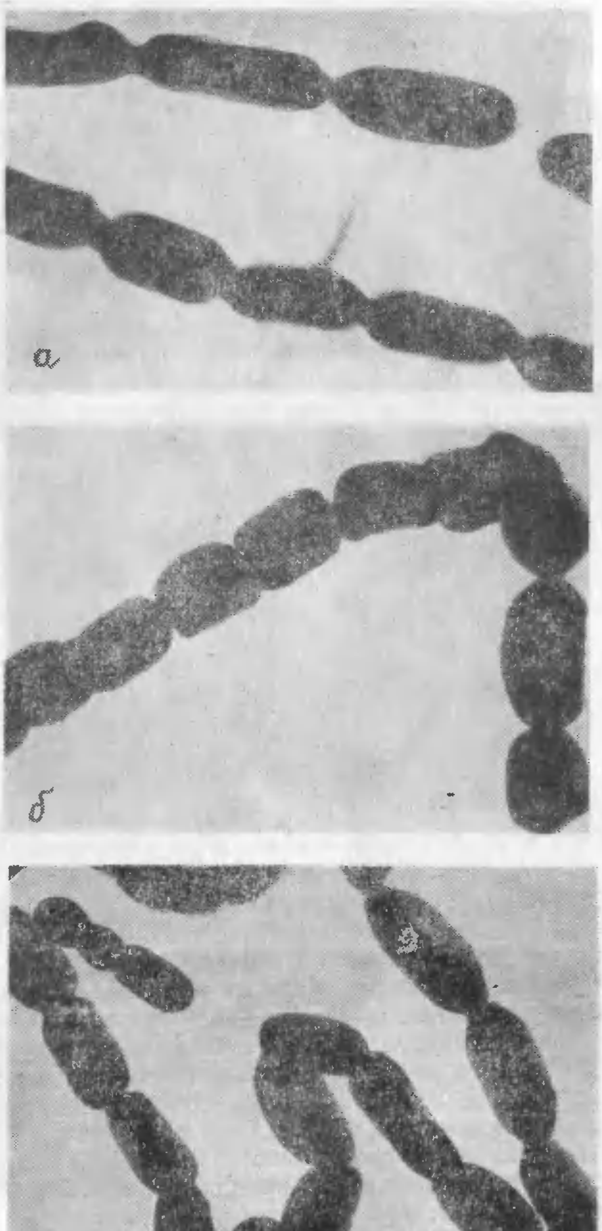


Рис. 13. Спороносцы *Act. flavofungini* шт. SA 9 (*а*) и *Act. ruber* шт. ВНИИА 713 (*б*) на среде 1 Красильникова; ув. 400 (Никитина, 1975)

но, как правило, продолговатые (2,0—3,0×1,0 мк); споры штамма 1344 обычно короче и шире (до 1,5 мк).

Продуцент розеофунгина отличается от типовых культур *Str. roseoflavus* Arai из зарубежных коллекций образованием желтого пигмента (розеофунгина), обусловливающего противогрибковую активность (рис. 15), образованием бурого растворимого пигмента на среде Ваксмана с тирозином и среде с лимоннокислым железом, наличием хорошего роста на среде с фруктозой и маннитом, отсутствием сероватой и оранжевой окраски воздушного и субстратного мицелия. На основании этого продуцент розеофунгина определен как *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* var. nov.

Способность образовывать меланин отличает продуцент розеофунгина от большинства культур, образующих антибиотики группы α-оксикетопентаенов (глава I). От продуцента


а
б
в

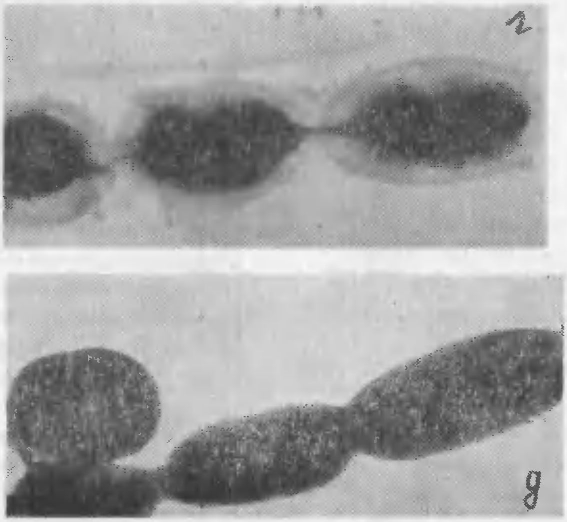
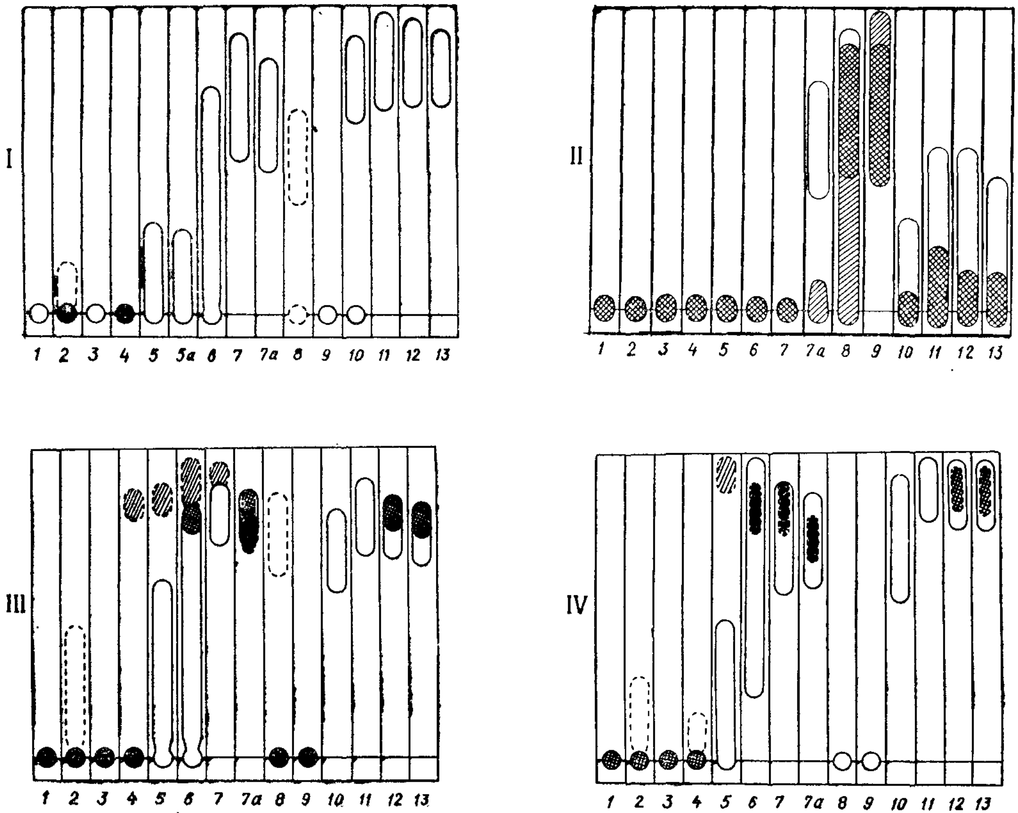


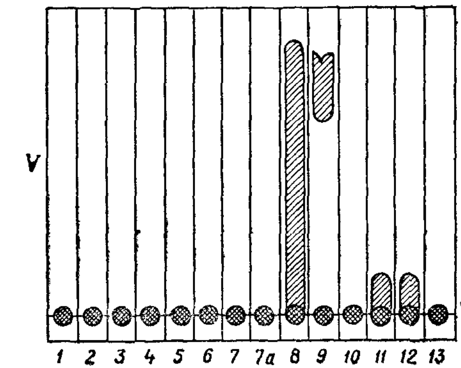
Рис. 14. Споры (ув. 180 000): *а* — продуцент розеофунгина шт. ИМВ 1 (1128); *б* — *Str. roseoflavus* шт. IPV 1344; *в* — *Act. roseoflavus* шт. ИНА 3489; *г* — *Act. roseoflavus* шт. ИНА 3492; *д* — *Str. roseoflavus* шт. IFO 13439 (Никитина, 1975)

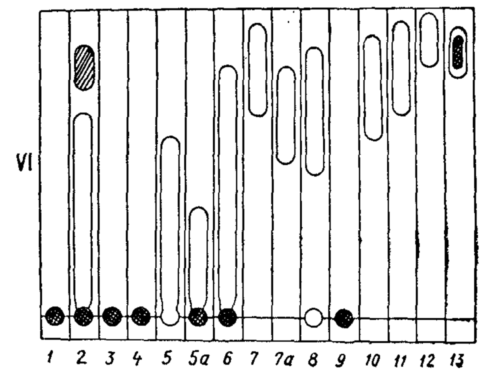
микотицина — *Str. ruber* (Burke e. a., 1954) его отличает также отсутствие красно-оранжевых нерастворимых пигментов; от продуцента флавофунгина — *Act. flavofungini* (Сабо, Преображенская, 1962), продуцентов флавофунгиноподобных антибиотиков — *Act. candidus* (Цыганов и др., 1964) и *Act. brunneofungus* (Красильников и др., 1971) — наличие розово-желтоватого мучнистого воздушного мицелия, спиральных спороносцев и характер усвоения некоторых источников углерода; от продуцента сургумицина — *Act. surgutus* (Конев, Северинец, 1974) — наличие продолговатых спор, розово-желтоватая окраска воздушного мицелия, рост на среде с сахарозой и рамнозой, антимикробный спектр; от *Act. roseoflavus* А-23/791 (Кулдыбаев, 1974) — отсутствие способности образовывать розовый, диффундирующий в среды пигмент; от *Act. albilanatus* (Жукова и др., 1975) — наличие спиральных спороносцев, отсутствие красно-оранжевых пигментов и выраженной антибактериальной активности.

На основе сходства большинства изученных признаков Е. Т. Никитина (1975) предложила к *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* отнести культуры *Act. roseoflavus* ИНА 3489 и 3492. Автор отметила также близость *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* и *Str. roseoflavus* var. *jenensis*.

В процессе поиска противогрибковых полиеновых антибиотиков были разработаны и апробированы некоторые дополни-


I
1 2 3 4 5 5a 6 7 7a 8 9 10 11 12 13
II
1 2 3 4 5 6 7 7a 8 9 10 11 12 13
III
1 2 3 4 5 6 7 7a 8 9 10 11 12 13
IV
1 2 3 4 5 6 7 7a 8 9 10 11 12 13





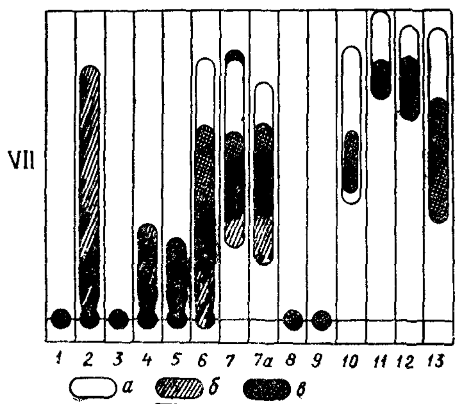


Рис. 15. Биоавтограммы антибиотиков, образуемых: *I* — продуцентом розеофунгина шт. ИМВ 1 (1128); *II* — *Str. roseoflavus* шт. IPV 1344; *III* — *Act. roseoflavus* шт. ИНА 3489; *IV* — *Act. roseoflavus* шт. ИНА 3492, V — *Str. roseoflavus* шт. IFO 13439; *VI* — *Act. ruber* шт. ВНИИА 713; *VII* — *Act flavofungini* шт. SA9, *а* — противогрибковый компонент; *б* — антибактериальный; *в* — смесь противогрибкового и антибактериального компонентов. *I, III, IV, VI, VII* — ацетоновые экстракты из мицелия; *II, V* — культуральные жидкости (Никитина, 1975)

тельные методы идентификации актиномицетных культур. Остановимся на них подробнее.

В. А. Цыганов (1963), В. М. Морозов (1963), Э. Д. Андронова, В. М. Морозов (1965) показали, что для идентификации некоторых видов, близких по морфологическим и культуральным признакам, может быть успешно применен люминесцентный и капиллярно-люминесцентный анализ, в основе которого лежит свойство микроорганизмов и их метаболитов люминесцировать при возбуждении УФ-светом. Предложенный метод идентификации включает ряд последовательных этапов: изучение первичной люминесценции культур при выращивании на агаризованной среде Чапека с крахмалом; на жидкой среде с соевой мукой; изучение первичной люминесценции ацетоновых экстрактов из мицелия культур; изучение характера люминесценции капилляризационных хроматограмм нативных растворов и ацетоновых экстрактов.

В качестве источника УФ-света применяется люминесцентный осветитель ОН-18. Возбуждающее люминесценцию излучение выделяется с помощью светофильтра УФС-3.

По указанной схеме авторы исследовали более 400 культур, полученных из различных музеев СССР и выделенных из почв разных районов страны. Среди этих культур было 76 видов, представленных 1—10 штаммами.

По характеру первичной люминесценции в УФ-свете, мало менявшейся в течение 5—15 суток, культуры на среде Чапека с крахмалом были распределены на пять групп:

I группа — «красные» актиномицеты, у которых воздушный мицелий люминесцировал красным, розовым, оранжевым, сиреневым цветами любой яркости и всех оттенков.

II группа — «желто-зеленые» актиномицеты, сюда вошли культуры, люминесцирующие всеми оттенками желтого и зеленого цветов.

III группа — «коричневые» актиномицеты; включает культуры со всеми оттенками коричневого, бурого и бежевого цветов.

IV группа — «синие» актиномицеты, обладающие яркой люминесценцией воздушного мицелия голубого, синего и фиолетового цветов.

V группа актиномицетов не обладала отчетливой первичной люминесценцией.

Названные группы авторы разбили на подгруппы, в которые вошли культуры, обладающие однотипной люминесценцией на пяти этапах анализа и отчетливо отличающиеся от представителей других подгрупп. Разбивка на подгруппы, как правило, коррелировала с различной таксономической характеристикой культур. По результатам люминесцентного и капиллярно-люминесцентного анализов, между собой различаются *Act. fradiae, Act. coelicolor, Act. rubrireticuli, Act. endus, Act.*

hachijoensis, Act. netropsis, Act. xantholiticus, Act. rimosus, Act. levoris, Act. streptomycini, Act. lavendulae, Act. fluorescens, Act. vulgaris и *Act. bacillaris.*

Характер люминесценции оказался достаточно стабильным признаком культур, что подтверждено повторными исследованиями в период от 3 месяцев до 3 лет музейного хранения культур. Люминесценция капиллярограмм на протяжении трех лет также оставалась неизменной. Авторы создали коллекцию капиллярограмм, с помощью которых можно идентифицировать отдельные продукты жизнедеятельности свежевыделенных культур.

Люминесцентный и капиллярно-люминесцентный анализ был использован (Морозов, Наместникова, 1965) для разделения 19 свежевыделенных из почвы актиномицетов и ряда типовых культур глобиспориновой группы (табл. 34).

Дальнейшее изучение четырех штаммов, отнесенных к первой группе, подтвердило правильность группировки по характеру люминесценции. Об этом свидетельствовали однотипные значения Rf при исследовании секторных хроматограмм ацетоновых и бутанольных экстрактов из мицелия культур, полученных в системе метанол—аммиак—вода (20:1:4).

Видовая идентичность штаммов 2652/16 и 2668/1 и культур *Act. levoris* 26/1 и 2789 обнаружилась при изучении их культурально-морфологических и физиологических признаков. Все культуры имеют прямые короткие спороносцы, споры шаровидные или овальные. При выращивании на синтетической среде (Красильников, 1950) и среде Чапека воздушный мицелий культур хорошо развит в виде мучнистого налета белого или бледно-желтого цвета. Субстратный мицелий желтовато-серый или бежевый. Все культуры разжижают желатину, пептонизируют молоко, восстанавливают нитраты, гидролизуют крахмал, хорошо усваивают глюкозу, мальтозу, арабинозу, галактозу, не усваивают сахарозу, рамнозу, лактозу, раффинозу. Идентичность образуемых сравниваемыми культурами антибиотиков была показана при исследовании бутанольных экстрактов из мицелия на способность поглощения света при длинах волн от 320 до 420 нм. Полученные сорбционные кривые имеют характерный для полиеновых антибиотиков спектр с тремя максимумами — 360, 380 и 401—403 нм.

Н. В. Красикова (1967) провела люминесцентный и капиллярно-люминесцентный анализы для изучения 53 культур актиномицетов, относящихся к 15 родам. Люминесценция в указанных ранее условиях не выявлена у представителей родов *Proactinomyces, Actinopycnidium, Promicromonospora, Microbispora, Actinoplanes, Streptosporangium, Actinosporangium, Ampularia* и *Spirillospora*; 34 культуры из 53 испытанных обнаружили способность к люминесценции в УФ-свете. Среди них представители родов *Chainia* (*Ch. poonensis* 563, *Ch. vio-*

Таблица 34

Результаты люминесцентного и капиллярно-люминесцентного анализов актиномицетов глобиспорнновой группы (фильтр УФС-3) (Морозов, Наместникова, 1965)

Номер группы	Вид, но-	Характер люминесценции				
		на агаризованной среде Чапека с крахмалом	культуральной жидкости	ацетоновых экстрактов из мицелия	капиллярограмм нативных растворов	капиллярограмм ацетоновых экстрактов из мицелия
1	*Act. levoris*, 2789; *Act. levoris*, 26/1; 2652/16; 2668/1; 2666/12; 2473/20; 2647/7	Воздушный мицелий коричневого цвета. Свечение среды не изменено	Грязно-буро-фиолетовый	Фиолетовый	Нижняя и средняя части бледно-голубые, верхняя—темно-песочная	Нижняя часть бежевого цвета, средняя — серовато-фиолетовая, верхняя — коричневая
2	*Act. globisporus*, 1342; *Act. globisporus* var. *roseus*, 2111; 2633/11; 2579/30; 2599/25; 2659/5; 2597/5; 2594/8; 2624/12; 2649/1	»	Голубовато-желтовато-пепельно-серый		»	Нижняя часть голубого цвета, средняя—желтовато-голубоватая, верхняя — бежевая
3	*Act. fluorescens*, 2292; 2610; 2609/13	Воздушный мицелий, коричневого цвета, среда — зеленовато-оливкового	Серовато-оливково-фиолетово-желтый		»	Нижняя и средняя части — бледно-красно-буроватого, верхняя — серовато-фиолетового

lens 565 и *Ch. ochraceae* 710) и *Actinomyces* (*Act. viridochromogenes, Act. fradiae, Act. hachijoensis, Act. levoris, Act. coelicolor, Act. endus*). Каждый вид имел характерную для него люминесценцию на твердой (агар Чапека с крахмалом) и жидкой (соевая 5) средах и специфическую люминесценцию капиллярограмм культуральных жидкостей и ацетоновых экстрактов из мицелия.

Способность к люминесценции в настоящее время известна для многих макролидных полиеновых и других антибиотиков (Полторак, 1975). Ярко-желтая люминесценция выявлена у микотицина (Burke e. a., 1954), флавофунгина (Морозов, Барашкова, 1967), розеофунгина (Никитина, 1975), брунеофунгина (Красильников и др., 1971). Желтовато-зеленоватая и зеленоватая люминесценция описана у лагозина и фунгихромина (Cope e. a., 1962), микогептина (Боровский и др., 1965), лиеномицина (Бражникова и др., 1971) и других антибиотиков. Наличием соединений такого типа чаще всего обусловлена собственная люминесценция актиномицетов-продуцентов.

При изучении люминесценции большой коллекции актиномицетов установлено (Звягинцев и др., 1964), что свечение субстратного и воздушного мицелия, спор, эксудата и веществ, выделяемых в среду, в большинстве случаев различно. Для объяснения этих различий можно привести ряд данных о зависимости люминесценции от локализации люминесцирующих продуктов обмена и от условий, в которых они находятся.

При люминесцентно-микроскопическом исследовании локализации флавофунгина и флавомикоина в культурах продуцентов показано (Полторак и др., 1973; Полторак, Кулалаева, 1974; Кулалаева и др., 1975), что эти люминесцирующие антибиотики сосредоточены в виде «гранул» на отдельных участках вегетативного мицелия глубинных культур и в субстратном мицелии культур, полученных в условиях поверхностного роста. Наблюдения за развитием культур в динамике позволили проследить процесс накопления «гранул», их изменения в ходе развития и установить соответствие люминесцентно-микроскопической картины и содержания антибиотика в мицелии продуцентов. Электронно-микроскопическое исследование тотальных препаратов и срезов вегетативного мицелия в ходе развития актиномицета подтвердило результаты люминесцентной микроскопии.

Изучена зависимость (Полторак, 1971) интенсивности люминесценции флавофунгиноподобного антибиотика, образуемого *Act. brunneofungus* (Красильников и др., 1971), от природы растворителя. Она наиболее выражена в эфирных и этилацетатных растворах антибиотика, более слабо — в этиловом спирте, невысока в подсолнечном масле. В водном растворе люминесценции практически нет, что объясняет отсутствие свечения у антибиотически активных культуральных жидкостей и агаризованных сред. Наличие собственной люминесценции колоний *Act. brunneofungus* указывает, по мнению автора, на то, что в мицелии этой культуры антибиотик находится вне контакта с молекулами воды.

Собственная люминесценция актиномицетных культур может зависеть также от уровня дифференциации в колониях и от густоты их посева (Полторак, Куликов, 1975). При культивировании *Act. lucensis* — продуцента тетраенового антибиотика люцензомицина (этрускомицина) на среде Чапека по 50—80 колоний в чашке в посевах отмечаются темно-серые, бежевые колонии с воздушным мицелием и олигоспоровые. В УФ-свете наиболее ярко светятся олигоспоровые, а те, у которых воздушный мицелий хорошо развит, выглядят черными, светятся лишь края колоний, лишенные воздушного мицелия. Если на чашке менее 20 колоний, люминесценции не наблюдается. Авторы в колониях с воздушным мицелием поверх резко очерченного слоя субстратного мицелия с ярко-желтой люминесценцией обнаружили темный слой, содержащий пигменты типа меланинов, который экранирует люминесценцию ниже расположенного слоя. В колониях без воздушного мицелия темного слоя нет. Установлено также, что люминесценция колоний *Act. lucensis* обусловлена не антибиотиком, а дополнительными продуктами обмена, отнесенными к карбонилсодержащим ненасыщенным соединениям. Приведенные сведения о факторах, влияющих на люминесценцию актиномицетных культур, должны учитываться при использовании этого явления в целях систематики.

В процессе изыскания продуцентов новых противогрибковых антибиотиков много внимания уделяется поиску и идентификации мутовчатых актиномицетов, подавляющее большинство которых синтезирует различные полиеновые соединения: тетраены, пентаены, гексаены и гептаены.

Поддерживая выделение мутовчатых актиномицетов в отдельный род (Baldacci, 1958), С. М. Рудая и др. (1961), Ю. Е. Конев (1963а) и другие авторы отмечают устойчивость мутовчатого ветвления спороносцев и придают ему большое таксономическое значение. Отличительными особенностями мутовчатого ветвления считается: наличие осевых воздушных гиф, содержание (на одной гифе) узлов, радиально отходящих отростков или спороносцев в случае однорядных мутовок; отсутствие других типов ветвления (пучков, метелок, кустовидного и т. д.), а также спороносцев, образующих спирали более чем с двумя оборотами.

В качестве лучших сред для выявления мутовчатого спороношения рекомендована (Конев, 1962) среда Чапека с сахарозой или крахмалом. Из шести сопоставленных способов микроскопии лучшим для наблюдения мутовок признан метод непосредственного исследования роста в пробирках со скошенным агаром.

Для идентификации мутовчатых актиномицетов предложено (Конев, Цыганов, 1964) спектрофотометрическое исследование экстрактов из мицелия. Экстракты бутанолом и метанолом из агаровых культур без соответствующей очистки и фракционирования не давали вначале четких максимумов поглощения света в УФ-области, поэтому в дальнейшем проводилось глубинное культивирование на качалках (220 об/мин) при 26° на четырех средах (%): синтетической (глюкоза — 1,5; NH_4NO_3 — 0,4; NaCl — 0,5; лимоннокислый натрий — 0,1; $MgSO_4$ — 0,025; $KH_2PO_4 \cdot 8H_2O$ — 0,01; $K_2HPO_4 \cdot 8H_2O$ — 0,01; $CaCO_3$ — 0,3; $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ — 0,001; $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ — 0,01; $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ — 0,0006; $MnCl_2$ — 0,0008; pH 6,8), соевой (соевая мука — 1,0; глюкоза — 1,0; NaCl — 0,5; $CaCO_3$ — 0,1; pH — естественный), кукурузной (кукурузный экстракт — 1,0; крахмал — 2,0; $(NH_4)_2HPO_4$ — 0,4; KH_2PO_4 — 0,2; $MgSO_4$ — 0,025; $CaCO_3$ — 0,1; pH — естественный), мясо-пептонном бульоне (по общепринятой прописи).

После пятисуточного (на комплексных средах) или семисуточного (на синтетической среде) выращивания мицелий отделяли на фильтре, промывали дистиллированной водой, отжимали и заливали н-бутанолом или метанолом (из расчета 1:1 и 1:10) на 18 ч при 4—5°. Экстракты исследовали на спектрофотометре СФ-4 в интервале длин волн 220—600 нм.

На основе морфологических и спектрофотометрических исследований Ю. Е. Конев, В. А. Цыганов (1964) предложили ключ для первичной группировки мутовчатых актиномицетов. Мутовчатое ветвление спороносцев: споры продолговатые, цилиндрические с закругленными концами, гладкие.

А. Мутовки компактные, состоят из прямых спороносцев.

1. Культуры имеют в спектрах поглощения экстрактов максимумы, характерные для тетраенов, пентаенов I и гептаенов. Образуют меланоидные пигменты. Виды, близкие к *Act. verticillatus*.

Б. Мутовки компактные, образуются из спиральных спороносцев.

2. В экстрактах культур обнаруживаются максимумы тетраенов, пентаенов I, гептаенов и максимум при длине волн 265 нм. Образуют меланоидные пигменты. Виды, близкие к *Act. netropsis*, *Act. netropsis* 2268, *Act. netropsis* 8085/54, *Act. netropsis* 8211/54.
3. Экстракты культур показывают максимумы гептаенов и максимум при 265 нм. *Act. spiroverticillatus* 508.

В. Мутовки, удаленные от осевой гифы, формируются из прямых спороносцев.

4. Культуры образуют тетраены, определяемые в экст-

рактах, и меланоидные пигменты. *Act. rubrireticuli* 126229.

5. Культуры образуют тетраены, пентаены II и меланоидные пигменты. *Act. verticillatus* Н-2.
6. В экстрактах культур обнаруживаются тетраены и пентаены III. *Act. cinnamomeus* f. *cinnamomeus* (ИИНА).
7. Культуры образуют тетраены, пентаены III, красные и меланоидные пигменты. *Act. aureoversales* 380 (ИМ), *Act. biverticillatus* 8313/54, *Act. biverticillatus* 8969, *Act. hiroshimensis* (ИИНА), *Act. roseoverticillatus* (ИИНА), *Act. roseoverticillatus* 462, *Act. rubroverticillatus* 4517.
8. Культуры образуют тетраены, гексаены и меланоидные пигменты. *Act. mediocidicus* 535 A1, *Act. mediocidicus* 1673.
9. В экстрактах культур выявляются гептаены *Act. cinnamomeus* (ВНИИА), *Act. cinnamomeus* (ИИНА), *Act. hachijoensis* 5515/55.
10. Культуры образуют гептаены и меланоидные пигменты. *Act. abikoensum* Z 1-6, *Act. chimensis* (ВНИИА), *Act. hachijoensis* 10848/54.
11. В экстрактах культур обнаруживаются максимумы, характерные для гептаенов, и неидентифицированные максимумы в коротковолновой части спектра. *Act. olivoverticillatus* 283, *Act. rubrireticuli* 3631.
12. Максимумы, выявленные в экстрактах культур, не идентифицированы. *Act. albireticuli* B-1670, *Act. thioluteus* 26A (ИИНА), *Act. thioluteus* 26A (ВНИИА).

Г. Спиральные спороносцы расположены в мутовках и метелках или одиночно.

13. Экстракты культур содержат красные пигменты. *Act. aureoverticillatus* 2995 (ИМ), *Act. aureocirculatus* 735 (ИМ).

В ходе дальнейшего обоснования критериев, предложенных для классификации рода *Streptoverticillium,* Ю. И. Конев (1967) подчеркивает, что подходы к группировке, степень значимости и порядок использования критериев в классификационной системе для разных родов не могут быть однотипными. Морфологические признаки, послужившие основой для выделения мутовчатых актиномицетов в отдельный род, могут быть использованы для дальнейшего подразделения актиномицетов по трем типам ветвления: I — компактные мутовки, II — удаленные от осевой гифы и III — несовершенные мутовки. Кроме того, компактные мутовки могут состоять из прямых или спиральных спороносцев.

Предложено учитывать также прочность воздушного мицелия и спороносцев (Конев, 1967), способность синтезировать полиеновые соединения с различным числом ненасыщенных двойных связей (Конев, Цыганов, 1964). Мутовчатые актиномицеты по этому признаку могут делиться на секции, по окраске субстратного мицелия — на группы видов (серии).

Окраска воздушного мицелия имеет меньшее диагностическое значение для мутовчатых актиномицетов, так как у большинства видов варьирует в значительном интервале неопределенных тонов, например, от беловатого, кремового до буровато-белого или от сероватого до кремово-серого. Завершающей характеристикой культуральных признаков, которые должны учитываться, является изменение окраски питательной среды.

Из дополнительных критериев специфичным для некоторых видов мутовчатых актиномицетов может быть выявление люминесцентным методом характерных продуктов жизнедеятельности.

Немногочисленные виды мутовчатых актиномицетов, не обладающие способностью синтезировать полиеновые антибиотики (например, *Sv. thioluteum*), синтезируют повышенное количество липолитических, протеолитических и амилолитических ферментов. Предполагается (Лукашевская, 1975), что выявленные отличия могут иметь дифференцирующее значение при классификации мутовчатых актиномицетов.

Н. П. Барашкова и В. М. Морозов (1967) разработали схему ранней идентификации до вида наиболее распространенных в почвах нашей страны продуцентов гексаеновых антибиотиков. Схема включает ряд определений, дополняющих друг друга:

1) спектры поглощения метанольных экстрактов из мицелия культур в УФ-свете (Конев, Цыганов, 1964);

2) данные люминесцентного и капиллярно-люминесцентного анализа;

3) изучение морфологии спороносцев и спор;

4) изучение спектра антимикробного действия культур.

На основе характерных для гексаеновых антибиотиков спектров поглощения метанольных экстрактов из мицелия в УФ-свете авторы отобрали 38 свежевыделенных культур, которые затем сравнивались и изучались совместно с 14 актиномицетами — известными продуцентами гексаеновых антибиотиков, полученными из различных музеев СССР (*Act. endus* 5187; *Act. endus* Б-34; *Act. endus* 833/1; *Act. mediocidicus* 535 А1; *Act. fradiae* 8233; *Act. diastatochromogenes* 3402/19 и другие штаммы этих видов).

По характеру люминесценции метанольных экстрактов мицелия в УФ-свете все культуры подразделялись на две группы: одна имела ярко-сиреневое свечение (20 штаммов), другая — желтое (32 штамма).

Группа с сиреневым свечением экстрактов включала ряд подгрупп, различающихся по культурально-морфологическим свойствам, в том числе подгруппу культур, однотипных с культурой *Act. fradiae* 8233, и подгруппу культур, близких к *Act. diastatochromogenes* 3402/19.

В группу с желтым свечением экстрактов вошли *Act. endus* 5187, *Act. endus* B-34, *Act. endus* 833/1 и *Act. mediocidicus* 535A1. Эта группа по морфологическим признакам разделилась на две подгруппы: первая (29 штаммов) — со спиральными спороносцами и спорами, характерными для вида *Act. endus*, и вторая (3 штамма) — с мутовчатым строением спороносцев и палочковидными спорами, однотипными с культурой *Act. mediocidicus* 535 A1. По мнению авторов работы, ранняя идентификация актиномицетов — продуцентов гексаеновых антибиотиков может быть наиболее успешной для свежевыделенных штаммов.

Таблица 35

Действие холестерина (100 мкг/мл) на величину зон (мм) подавления роста тест-организмов продуцентами полиенов и неполиенов (Бибикова и др., 1975)

Испытуемые культуры	*Cand. albicans*		*Sacch. cerevisiae*		*Tor. globosa* 11-3	
	Контроль	Холестерин	Контроль	Холестерин	Контроль	Холестерин
Продуценты полиенов	16	7	21	8	25	0
	15	0	21	9	18	0
	17	7	23	12	28	0
	17	8	16	9	18	0
	18	0	19	9	21	0
	17	7	23	9	16	12
	13	0	18	7	15	8
	13	0	13	0	12	0
Продуценты неполиенов.	14	14	18	19	18	16
	0	0	17	15	13	14
	0	0	20	18	0	0
	0	12	0	0	0	9
	11	11	0	0	0	21
	15	20	11	13	10	10
	22	22	12	12	15	14
	17	15	0	0	16	18

М. В. Бибикова и др. (1975) предложили метод ранней идентификации продуцентов полиеновых антибиотиков, основанный на взаимодействии полиенов и стероидов в агаризованных средах: ингибирующее действие полиеновых антибиотиков на засеянную тест-культуру может ослабевать или вовсе не проявляться.

Установлено (Бибикова и др., 1975), что оптимальной концентрацией в среде, позволяющей снимать ингибирующее влияние полиенов на рост тест-культур, является концентрация 100 мкг/мл, поскольку увеличение концентрации стероидов в среде не сопровождается усилением «нейтрализации» ими действия полиенов.

На основе выявленной закономерности оказалось возможным обнаруживать антибиотики-полиены непосредственно в культуральной жидкости и мицелии продуцента. Ингибирующее действие актиномицетов, продуцирующих антибиотики-полиены, в отношении дрожжевых тест-культур заметно уменьшается в присутствии холестерина, который при этом не снимает подавляющего действия продуцентов других противогрибковых антибиотиков (табл. 35). Аналогичная картина наблюдается и при работе с культуральными жидкостями, а также экстрактами из культуральных жидкостей и мицелия этих актиномицетов.

Предложенный метод дает возможность обнаруживать продуценты полиеновых антибиотиков на ранних этапах поисковой работы и, вероятно, будет способствовать повышению ее эффективности.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ АКТИНОМИЦЕТОВ — АНТАГОНИСТОВ ГРИБОВ В ПОЧВАХ

Изучение закономерностей распространения микробов-антагонистов в природе, кроме научного значения, имеет непосредственное отношение к повышению эффективности поиска продуцентов новых антибиотиков.

Еще 20—30 лет назад (Ваксман, 1947; Красильников, 1950; Красильников и др., 1953; Гаузе, 1958, и др.) было показано, что распространение актиномицетов-антагонистов зависит от механического и химического состава почвы, степени ее окультуренности, засоленности, а также характера растительного покрова. Важнейшее значение при этом имеет влажность, pH, температурные условия и время года. Описаны почвы, где все актиномицетное «население» представлено антагонистами. Их обычно больше по количеству и видовому составу в почвах, богатых органическим веществом, унавоженных, хорошо удобренных, а также в почвах южных засушливых районов.

По данным зарубежных авторов (Pledger, Lechevalier, 1956; Ball e. a., 1957; Vanek e. a., 1958), встречаемость продуцентов полиеновых антибиотиков среди культур рода *Streptomyces,* выделенных из различных почвенных образцов, колеблется от 8,8 до 34,2%.

При изучении антагонистических свойств 1563 штаммов актиномицетов, выделенных из почв Западного Памира, 67 (16%) оказались продуцентами полиеновых антибиотиков (Ходжибаева, Тохтамуратов, 1964). Столько же антагонистов к грибам родов *Verticillium, Fusarium, Rhizoctonia* обнаружено среди 507 штаммов актиномицетов, выделенных из необрабатываемых песчаных почв юго-западной части пустыни Кызылкум (Минбаев, Конев, 1964). Здесь выявлены отнесенный к *Act. fungicidicus* продуцент тетраенового антибиотика, *Act. levoris,* образующий гептаен, а также актиномицет с мутовчатым строением спороносцев, продуцирующий смесь тетраена, пентаена и гептаена, идентифицированный с *Act. netropsis.*

Таблица 36

Количественное распределение продуцентов полиеновых антибиотиков среди различных групп актиномицетов (Ходжибаева, Тохтамуратов, 1964)

Группа	Общее количество антигрибных актиномицетов	Из них продуцентов антибиотиков	
		полиеновых	неполиеновых
Белая	130	17	113
Глобиспориновая	86	20	66
Серая	81	15	66
Без воздушного мицелия	60	8	52
Фиолетовая	48	5	43
Хромогенная	23	2	21
Всего	428	67	361

По данным С. М. Ходжибаевой и Е. Тохтамуратова (1964), продуценты полиенов чаще встречаются среди непигментированных актиномицетов, относящихся к белой, серой и глобиспориновой группам (табл. 36). T. P. Preobrazhenskaya (1970) обращает внимание на высокую частоту встречаемости продуцентов полиенов среди актиномицетов серий *Griseus* и *Azureus.*

Представители белой, серой и розовой групп преобладают среди актиномицетов с противогрибковой активностью (табл. 37), выделенных из 83 образцов почв и снега Антарктиды (Цыганов и др., 1970б). При определении видовой принадлежности значительная часть выделенных культур была отнесена к видам, обитающим в почвах умеренного и теплого климата — *Act. albus* (7 шт.), *Act. candidus* (4 шт.), *Act. chromogenes* (10 шт.), *Act. globisporus* (10 шт.), *Act. globosus* (33 шт.), *Act. griseus* (10 шт.), *Act. lavendulae* (14 шт.), *Act. parvus* (16 шт.), *Act. phaeochromogenes* (14 шт.). Противогрибковая активность обнаружена у 12,4% выделенных культур. Среди них найдены продуценты пентаенов и гептаенов.

Сведения о распространении в почвах актиномицетов — антагонистов грибов, в том числе продуцентов полиеновых антибиотиков, содержатся во многих работах. Считаем необходимым привести эти сведения, так как они могут быть использованы при поиске продуцентов новых полиеновых антибиотиков.

А. И. Кореняко и др. (1955) проанализировали 132 образца почв Кольского п-ова; 60—80% антагонистов из окультуренных почв авторы относят к *Act. globisporus*, а для целинных и почв горных массивов считают более характерным распространение *Act. griseus*. По встречаемости антагонистов грибов почвы Кольского п-ова уступают чернозему Молдавии и подзолистым почвам Москвы, но распространенность культур с противогрибковой активностью и здесь достаточно высока (табл. 38).

Таблица 37

Встречаемость антагонистов к грибам среди актиномицетов разных групп (Цыганов и др., 1970б)

Группа	Число штаммов	Антагонисты к дрожжам и нитчатым грибам	
		Число	%
Белая	83	16	19,30
Розовая	86	13	15,10
Серая	79	4	5,06
Воздушный мицелий не обнаружен	25	1	4,00
Всего	273	34	12,00

Таблица 38

Количество актиномицетов-антагонистов в почвах различных районов и типов (Кореняко и др., 1955)

Почва	Число испытанных актиномицетов	Из них антагонистов к грибам, %		
		Thilaviopsis basicola	*Phomopsis cinerea*	*Deuterophoma tracheiphilus*
Железистый подзол (Кольский п-ов)	476	31	17	41
Подзол (Москва)	407	23	16	46
Обыкновенный чернозем (Молдавия)	317	43	24	67

Среди актиномицетов, выделенных из почв среднего течения р. Лены, 90% (табл. 39) составляют *Act. griseus*, *Act. globisporus* и *Act. albus* (Егоров, Полин, 1955). В целом же почвы Якутской АССР, по мнению авторов, бедны актиномицетами, количество их не превышает 3400 тыс. на 1 г; это авторы связывают с дефицитом органического вещества. Почвы тайги (pH менее 6,0) также не благоприятны для развития актиномицетов, однако антагонисты здесь составляют 90% (табл. 40). К сожалению, их противогрибковая активность не определялась. Основываясь на данных (Долежилова и др.,

Таблица 39

Распространение различных видов актиномицетов в почвах среднего течения реки Лены (Егоров, Полин, 1955)

Актиномицет	Всего выделено штаммов	Из почв			
		поля пшеницы	картофельного поля	луга	тайги
Act. griseus	45	8	14	10	13
Act. globisporus	33	12	6	8	7
Act. albus	12	4	8	—	—
Act. rectus	6	6	—	—	—
Act. ruber	3	3	—	—	—
Act. parvus	1	1	—	—	—

1961; Williams, Khan, 1974) о широком распространении в кислых почвах ацидофильных актиномицетов — антагонистов грибов, можно предположить их наличие и в исследованных почвах тайги.

Таблица 40

Распределение актиномицетов-антагонистов в различных почвенных образцах (Егоров, Полин, 1955)

Место отбора почвенного образца	Выделено актиномицетов всех видов	Из них антагонистов	
		Количество штаммов	%
Тайга	34	24	70,5
Луг	28	18	64,3
Картофельное поле	18	16	89,0
Поле пшеницы	20	18	90,0

По данным Г. Г. Жариковой и др. (1958), антагонисты с противогрибковой активностью (по *Cand. albicans*) в почвах Хакасской автономной области, Забайкалья и Амурской области составляют 28,8%, в почвах Сахалина — 26,6%, в почвах Китая — 27,4%. В почвах Грузии их численность может достигать 45%.

В. Д. Кузнецов (1960) исследовал 24 образца почв Памира, в посевах которых доминируют представители *Act. albus sterilis, Act. fasciculus, Act. fradiae, Act. globisporus, Act. glo-*

bosus, Act. griseus, Act. lavendulae, Act. levoris, Act. rectus bruneus, Act. verticillatus, а также некоторые неидентифицированные культуры. Из почвенных образцов, взятых близ перевала Тахта-Корум на высоте 4300 м, было выделено 193 штамма, близких к *Act. verticillatus,* образующих смесь пентаеновых и гептаеновых антибиотиков. Из общего числа (863 штамма) выделенных актиномицетов 37,8% являются антагонистами к *Cand. albicans,* 42,1% — к *Thilaviopsis basicola.*

Большинство (58%) актиномицетов-антагонистов из почв Украины (исследовано 810 образцов, выделено 7649 культур) характеризуется серым воздушным мицелием (секция *Cinereus*) и всего 3% — голубым (секция *Azureus*). В почвах Одесской и Киевской областей, орошаемых сточными водами, число культур секции *Cinereus* возрастает до 73,4% (Брянская, Колюжная, 1962; Колюжная и др., 1962а, б). Как уже указывалось (см. главу I), значительная часть продуцентов полиеновых антибиотиков рода *Actinomyces* относится к серой и глобиспориновой группам. Видимо, поэтому частота встречаемости актиномицетов-антагонистов *Cand. albicans* в почвах Украины достигает максимума 43—45%. Авторы отмечают резкую зависимость численности актиномицетов от типа почв: в песчаных и глинистых они составляют 100—300, в черноземных — 500—800 тыс/г.

При сопоставлении численности актиномицетов в почвах Казахстана (Сартбаева, 1967) отмечаются еще более резкие различия: в песчаных почвах Алма-Атинской области актиномицетов обнаружено 8 тыс/г, в черноземах Северо-Казахстанской области — 1500—3000 тыс/г. Из почв Казахстана выделено 3448 штаммов актиномицетов, среди которых преобладают представители серий *Aureus, Griseus, Helvolus, Albus, Chrysomalus, Fuscus.* Здесь реже, чем в почвах Украины, встречаются антагонисты *Cand. albicans.* В почвах юга республики (Алма-Атинская обл.) их 9,8%, в более северных (Восточно-Казахстанская и Павлодарская области) — 6,3—6,4% (Сартбаева, 1961а, б).

В красноземах Зеленого мыса (Черноморское побережье Кавказа) отмечается (Кузнецов, 1961) сравнительно низкое содержание актиномицетов. Автор связывает это с повышенной влажностью почвы и наличием большого количества грибов. Из 472 культур рода *Actinomyces nomyces,* выделенных из 23 образцов почв, только 12,1% подавляют рост *Cand. albicans.* По встречаемости выделенные виды располагаются следующим образом: *Act. globosus* (18,2%), *Act. globisporus* (11,9%), *Act. rectus brunneus* (10,5%), *Act. olivaceus* (9,5%), *Act. viridichromogenes* (6,6%), *Act. lavendulae* (4,2%). Обнаружены также *Act. levoris, Act. fumosus, Act. reticuli* и др.

Почвы Горного Алтая (16 образцов), где выявлено (Кржывы, 1962) 25 видов актиномицетов, уступают по видовому разнообразию почвам Южного Китая (16 образцов): здесь обнаружено 38 видов. Почвы этих географических районов отличаются и преобладающими видами: в почвах горного Алтая чаще встречаются *Act. lavendulae, Act. fumosus, Act. olivaceus, Act. antibioticus,* в почвах Китая — *Act. coerulescens, Act. rubiginosus, Act. flavotricini.* Общие для обоих районов часто встречающиеся виды *Act. griseus* и *Act. griseovariabilis.* Антагонисты с противогрибковой активностью (*Cand. albicans*) составляют 17,5% в почвах Южного Китая, 10,8% — в почвах Горного Алтая.

При анализе 45 образцов почв Башкирии В. Д. Кузнецов (1962) наиболее часто обнаруживал в посевах *Act circulatus* (10,3%), *Act. viridis* (10,1%), *Act. albus* (6,1%), *Act. chromogenes* (6,2%), *Act. griseolus* (6,1%), *Act. globisporus* (4,8%), *Act. griseus* (4,4%), *Act. olivaceus* (4,2%), *Act. viridans* (4,8%), а также неидентифицированные желтые актиномицеты с прямыми спороносцами. Из 1346 испытанных культур *Cand. albicans* подавляют всего 9,6%.

В почвах Армении (проанализировано 27 образцов, выделено 1026 культур рода *Actinomyces*) наиболее распространены виды *Act. alboflavus, Act. albus, Act. candidus, Act. chromogenes, Act. fimicarius, Act. flaveolus, Act. flavus, Act. fradiae, Act. fumosus, Act. globosus, Act. graminearus, Act. griseus, Act. lavendulae, Act. melanocyclus, Act. olivaceus, Act. phaeochromogenes, Act. poolensis, Act. reticuli, Act. roseus, Act. sulfureus* (Кузнецов, 1963). Антагонистов к *Cand. albicans* здесь мало (9,3%), однако в каштановой почве около Севанской ГЭС этот показатель в несколько раз выше (40,4%).

При исследовании 32 образцов почв Эстонии (Кузнецов, Янгулова, 1970) доминирующими видами оказались *Act nigrificans* (12,7%), *Act. verne* (11,1%), *Act. lavendulae* (8,6%), *Act. erythrochromogenes* (7,2%), *Act. albus* (6,6%), *Act. janthinus* (5,6%). Из 870 штаммов, испытанных на антагонистическую активность, *Cand. albicans* подавляют 6,2%.

Неоднократно (Красильников, 1944, 1958; Садыбеков, 1959; Литвиненко и др., 1965; Исмаилова, Мицкевич, 1976 и др.) предпринимались попытки выявить закономерность распространения актиномицетов-антагонистов в ризосфере различных растений (овощные и зерновые культуры, плодовые деревья, каучуконосы и др.). В ризосфере почти всех исследованных растений антагонистов, в частности антагонистов грибов, обнаруживается больше, чем вне ризосферы. Однако четкой зависимости распространения антагонистов от вида растений не выявлено. Это связывают с почвенно-климатическими условиями, оказывающими более выраженное влияние на состав почвенной микрофлоры.

Как отмечал Г. Ф. Гаузе (1958), географическое происхождение почвенных образцов нередко играет решающую роль в успехе выделения продуцентов антибиотиков. Продуцент ауреомицина, например, не удается обнаружить в самых различных почвенных образцах Подмосковья. Но из сероземов Средней Азии в районе Главного Туркменского канала он выделяется без особого труда.

Из приведенного материала видно, как широки границы распространения в почвах таких известных продуцентов полиеновых антибиотиков, как *Act. griseus, Act. albus, Act. lavendulae, Act. fradiae.* Широкий ареал распространения выявлен также для *Act. endus* (Голяков и др., 1963), образующего гексаеновый антибиотик эндомицин. Этот вид обнаружен в почвах Ленинградской и Псковской областей РСФСР, Киевской и Черкасской областей УССР и некоторых районов Грузии.

Act. levoris встречается (Кореняко и др., 1960, 1961) в поч-

Таблица 41

Распространение Act. levoris в различных почвах (Кореняко и др., 1961)

Место сбора образцов почв	Почва	Число культур
Каменная степь Воронежской области, Молдавия, Болгария	Чернозем	35
Таджикистан	Серозем	2
Таджикистан, Гиссарский перевал, высота 3380 м над ур. м.	Высокогорная лугово-степная	32
	Почва из-под снега	4
	Высокогорная щебеиистая	5
Таджикистан, Западный Памир, высота 3200 м над ур. м.	Высокогорная каменисто-щебенистая	1
Таджикистан, Восточный Памир, высота 4000 м над ур. м.	Высокогорная щебеиистая	1
Почвы участков Сельскохозяйственной академии им. К. И. Тимирязева	Подзол	24
Баку, берег моря	Песок-ракушечник	1
Кольский п-ов, Апатиты	Железистый подзол	4
Кольский п-ов, Ботанический сад	Почва из-под лишайника	5
Северный Кавказ, Анасеули	Краснозем	1
Крым, Ялта	Шиферная	2
Камчатка, Теплое озеро	Ил	2

вах разных широт — на Крайнем Севере и в субтропиках (табл. 41). Проведено сравнительное изучение культур этого вида из различных экологических условий. Все они имеют прямые короткие спороносцы. Споры шаровидно-овальной формы. Цвет воздушного мицелия от белого до палевого, иногда с зеленоватым, желтоватым или сероватым оттенком. Субстратный мицелий — бесцветный, буроватый или буровато-коричневый. Среды не окрашиваются. Все культуры разжижают желатину, пептонизируют молоко, гидролизуют крахмал; восстанавливают нитраты до нитритов, не образуют сероводород, усваивают арабинозу, глюкозу, маннозу, мальтозу, галактозу, глицерин, маннит, крахмал. Устойчивы к актинофагу, лизирующему *Act. streptomycini,* но чувствительны к специфическому актинофагу, выделяемому из одной культуры *Act. levoris*. Все испытанные штаммы подавляют рост дрожжей и грибов и практически не действуют на бактерии. Лишь один штамм (*Act. levoris* шт. 2339) дополнительно образует антибиотик, действующий на грамположительные бактерии.

Для распространения мутовчатых актиномицетов характерна определенная географическая зональность (Кузнецов, 1960; Рудая и др., 1961; Конев, 1964; Цыганов и др., 1970б). В почвах, севернее 55 параллели, их, как правило, не удается обнаружить. Они найдены в Средней Азии (главным образом высокогорные районы), Заволжье, Китае. В почвах Подмосковья, Крыма, Кавказа, Дальнего Востока и многих других районов мутовчатые актиномицеты не обнаружены.

Нельзя не отметить, что значительная часть известных продуцентов полиеновых антибиотиков (см. главу I) в почвах Советского Союза не выявлена.

Анализируя работы о распространении актиномицетов-антагонистов, необходимо заметить, что большая часть их посвящена распространению видов рода *Actinomyces* (*Streptomyces*). Исследованы тысячи почвенных образцов, изучены многие тысячи культур названного рода. Однако накопленные материалы трудно обобщить. Попытка составить по ним карту распространения актиномицетов-антагонистов в почвах представляла бы нелегкую задачу.

Видовая принадлежность актиномицетов определена далеко не по всем исследованным почвам. Не было единообразия в методах отбора почвенных образцов; часто они отбирались без учета почвенного горизонта. Р. И. Тумаркин (1958), И. Сабо, М. Мартон (1962а), В. Д. Кузнецов (1962), В. Д. Кузнецов и И. В. Янгулова (1970) показали различия в количестве и видовом составе актиномицетов в почвенных образцах, взятых с различной глубины.

При выделении актиномицетов из почв разных географических районов часто использовались различные питательные

Таблица 42

Условия выделения и исследования антибиотических свойств актиномицетов

Место отбора почвенных образцов	Среда для выделения	Среда для изучения антибиотических свойств	Тест-культуры*	Литература
1	2	3	4	5
Кольский п-ов	Чапека	Картофельный агар	*Thilaviopsis basicola, Phomopsis cinerea, Deuterophoma tracheiphilus*	Кореняко и др., 1955
Среднее течение р. Лены	Чапека и еще две синтетические	Синтетическая №2	*Bac. subtilis, Bac. mycoides*	Егоров, Полин, 1955
Туркмения, Казахстан, Алтай, Красноярский край, Забайкалье, Амурская обл., Сахалин, Монгольская Народная Республика, Китай	Пять сред с различными источниками углерода и азота (крахмал, глюкоза, KNO_3, гороховая мука, кукурузный экстракт, дрожжевой и мясной экстракты, пептон)	Гаузе №2	*Bac. mycoides, Proteus vulgaris, Ps. pyocyanea, Cand. albicans*	Жарикова и др., 1958
Сахалин, Приморье	Чапека с глюкозой, Ср. 1, МПА	МПА, картофельный агар, Чапека	*Bact. typhi, Bact. disenteriae*	Тумаркин, 1958
Украина	Гаузе №1, Гаузе №2, картофельная, гороховая, соевая, Умезавы, Эмерсона №4	Гаузе №2	*Bac. subtilis, Bac. mycoides Enterococcus, Ps. pyocyanea, Cand. albicans*	Колюжная и др., 1962
Памир	Ср.1 с глюкозой	Кукурузная, рыбная	*Bac. mycoides, Micobacterium* B-5, *Cand. albicans, Thilaviopsis basicola*	Кузнецов, 1960

1	2	3	4	5
Черноморское побережье Кавказа, (Зеленый Мыс)	Чапека с глюкозой	Кукурузная	Те же организмы, но вместо *T. basicola Az. chroococcum*	Кузнецов, 1961
Башкирия	Ср.1 с глюкозой	Кукурузная, рыбная	*	Кузнецов, 1962
Казахстан	Чапека с глицерином	Гаузе №1 Гаузе №2	*Micobacterium* B-5, *Cand. albicans, Brucella suis, Bac. anthracis* (1-я вакцина Ценковского), *Verticillium dahliae*	Сартбаева, 1961, 1967
Памир	Ср.1 с глюкозой	Пептонно-кукурузная	*Verticillium dahliae*	Ходжибаева, Тохтамуратов, 1964
Горный Алтай, Китай	Гаузе №1, картофельная, гороховая, Умезавы, Эмерсона	Гаузе №2	*Bac. subtilis, Bac. mycoides, Aerobacter aerogenes, Ps. aeruginosa, Cand. albicans*	Кржывы, 1962
Антарктида	Чапека, Гаузе №2, крахмало-аммиачная	Нет данных	Кислотоустойчивые бактерии, дрожжи и нитчатые грибы	Цыганов и др., 1970
Литораль и сублитораль Белого моря	Гаузе №1, гороховая, кукурузная	Гаузе №1	*Micobact. phlei*	Соловьева, 1972

Примечание. * Кроме *Staph. aureus* и *Bact. coli*, которые использовались почти во всех работах.

среды (табл. 42), поэтому есть повод думать, что какая-то часть выявленных различий в качественных и количественных показателях, характеризующих распространение актиномицетов-антагонистов в почвах, обусловлена различием условий для их выделения. Насколько это важно, свидетельствуют данные таблицы 43.

Таблица 43

Число штаммов актиномицетов, выделенных на различных питательных средах (Кржывы, 1962)

Место отбора почвенных образцов	Среда					Общее число выделенных актиномицетов
	минеральная №1 (Гаузе)	картофельная	гороховая	Эмерсона	Умезавы	
Горный Алтай	176	16	22	8	19	241
Яньцюань	73	42	17	58	15	205

При использовании минеральной среды автор нашел в среднем 91500 актиномицетов в 1 г почвы, а органической — 27000. Несмотря на явное преимущество минеральной среды, ее применение не дает возможности выделить все виды актиномицетов, содержащихся в анализируемом почвенном образце, так как не все актиномицеты могут хорошо расти на синтетических средах.

Нельзя не подчеркнуть также значение питательных сред, используемых для выявления антибиотических свойств актиномицетов. Как видно из данных таблицы 42, для этой цели актиномицеты часто выращивали на различных средах. Это не могло не отразиться на количестве выявленных антагонистов, а также на проявлении их культурально-морфологических признаков (Кудрина и др., 1964).

Метод штриховых посевов, как известно (Голяков, Цыганов, 1961), дает возможность выявить больше антагонистов, чем метод блоков. Тем не менее, большинство исследователей использовали метод блоков.

Наконец, сравнительный анализ рассматриваемого цикла работ затрудняется также из-за различия используемых в них тест-культур. В частности, для определения противогрибковой активности использованы культуры родов *Thilaviopsis, Phomopsis, Deuterophoma, Candida, Verticillium.* В некоторых исследованиях (Егоров, Полин, 1955; Тумаркин, 1958; Соловьева, 1972) грибные тест-культуры вообще не использовались, поэтому нельзя судить о наличии в исследованных почвах антагонистов грибов.

Наиболее высокое содержание антагонистов грибов (67%)

отмечено в почвах Кольского п-ва при использовании мицелиальной тест-культуры — *Deuterophoma tracheiphilus* (Кореняко и др., 1955). Как видно из данных таблицы 38, *Deut. tracheiphilus* позволяет выявить антагонистов в 2 с лишним раза больше, чем *Phomopsis cinerea* и намного больше, чем *Thilaviopsis basicola*. При использовании *Thilaviopsis basicola* и *Candida albicans* (Кузнецов, 1960) больший процент антагонистов (42,1%) был выявлен в отношении первой, мицелиальной тест-культуры. А. Садыбеков (1959) при изучении актиномицетов, выделенных из темно-каштановой почвы Алма-Атинской области, обнаружил антагонистические свойства по отношению к *Rhizoctonia Aderholdii* у 46,7%. В этих же почвах (окультуренных и целинных) антагонисты по отношению *Cand. albicans* не были найдены (Сартбаева, 1961). Значительные различия между дрожжеподобными и мицелиальными грибами по чувствительности к антагонистическому действию *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* выявлены нами (Никитина, 1968, 1975). Зоны подавления грибов рода *Candida* этим актиномицетом не превышали 1—3 мм, в то время как в отношении *Trichophyton gypseum* и других мицелиальных грибов они достигали 10 мм и более. Повышенную частоту выявления актиномицетов-антагонистов к мицелиальным грибам и повышенную чувствительность последних к продуктам обмена актиномицетов можно объяснить, основываясь на экологическом значении антибиотиков, для доказательства которого в последние годы приводятся новые сведения (Калакуцкий, Агре, 1977; Гаузе и др., 1979а). Исходя из данных о высоком содержании в почвах мицелиальных грибов, можно предположить, что фронт возможного природного соприкосновения актиномицетов с мицелиальными грибами значительно шире, чем с дрожжеподобными. Поэтому нельзя считать оправданным тот факт, что в большинстве работ по изучению распространения актиномицетов-антагонистов в качестве тест-культуры для выявления антагонистов грибов применялась только культура *Cand. albicans*.

В последние годы в значительной степени расширились представления о грибах-возбудителях микозов человека и животных. Участились заболевания, вызываемые грибами родов *Penicillium, Aspergillus, Mucor* (Ариевич, Степанищева, 1964; Лещенко, 1967, 1972, 1973). Патологические процессы у людей и животных могут вызывать также грибы из родов *Alternaria, Cladosporium, Schizophyllum, Poria, Thelphoraceae* и др. (Forster e. a., 1975; Salfelder e. a., 1975; Guarda, Cornaglia, 1977), традиционно считавшиеся не патогенными. И хотя многие микозы могут развиваться лишь в условиях снижения иммунологической реактивности макроорганизма, большинство участников 6-го Международного конгресса по микологии (Токио, 1975) высказались против деления грибов на патогенные и условнопатогенные, так как любой гриб может вызвать заболевание у людей и животных (Vanbreuseghem, Larsh, 1977). В связи с этим еще более необходимым кажется расширение набора грибных тест-культур, используемых в поисковой работе. Это будет способствовать, по нашему мнению, выявлению продуцентов новых противогрибковых антибиотиков.

Пока лишь в небольшом числе работ можно встретить сведения о распространении и антагонистических свойствах микромоноспор, актиномицетов, образующих спорангии и склероции, и других сравнительно недавно описанных родов актиномицетов. Планомерное изучение распространения в почвах редких форм актиномицетов и их антагонистической активности расширяет перспективы для выявления продуцентов новых антибиотиков.

Глава III

БИОСИНТЕЗ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ И ПУТИ ЕГО ИНТЕНСИФИКАЦИИ

УСЛОВИЯ БИОСИНТЕЗА ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Процесс получения любого антибиотического вещества складывается из двух основных этапов: выращивания организма-продуцента в условиях, обеспечивающих биосинтез антибиотика; выделения и химической очистки вещества, образовавшегося путем биосинтеза. Общепризнано первостепенное значение первого этапа, так как именно он определяет уровень накопления антибиотика продуцентом, от него главным образом зависит и выход готового продукта.

Антибиотики разнообразны по своей химической природе, они образуются организмами разной родовой и видовой принадлежности, выделенными из самых различных природных субстратов. Это объясняет большое разнообразие требований, предъявляемых продуцентами к условиям культивирования, необходимым для выявления их антибиотической активности. Анализ данных литературы свидетельствует, что для биосинтеза антибиотиков даже одного класса химических соединений, в частности полиенов, требуются далеко не равнозначные условия (см. главу I).

Выявление физиологических особенностей каждого нового продуцента и подбор на этой основе условий для образования антибиотика является наиболее верным путем к высокопродуктивному биосинтезу. Поэтому успехи, достигнутые в области биосинтеза антибиотиков, тесно связаны с развитием физиолого-биохимического направления исследований. Несмотря на различие требований продуцентов к условиям культивирования, отмечается (Левитов и др., 1976) общий характер кривых биосинтеза для самых разных антибиотиков. Эта общность, по мнению авторов, свидетельствует, что для всех антибиотиков возможна и перспективна разработка системы регулируемой ферментации, обеспечивающей существенное увеличение количества образующегося антибиотика.

Основными условиями, определяющими уровень биосинтеза антибиотиков, являются состав и pH питательных сред, обеспеченность кислородом, температура культивирования продуцента, количество и возраст посевного материала, а также техническое (аппаратурное) оформление процесса ферментации — устройство ферментера, барботаж, тип мешалки, скорость ее вращения и т. п.

Питательные среды

Анализ данных о распространении продуцентов антибиотиков в природе объясняет широту приспособительных реакций, которые им свойственны при культивировании на искусственных питательных средах. Они хорошо растут как на органических средах растительного и животного происхождения, так и на минеральных.

Важнейшими компонентами питательных сред являются источники азотного, углеродного и фосфорного питания. Эти источники должны быть в среде в определенной форме и в строго определенных соотношениях. От этого может зависеть рост и развитие продуцента, уровень накопления антибиотика и его состав. Компоненты питательных сред, обеспечивающие синтез метаболита, с биохимической точки зрения рассматриваются (Безбородов, 1975) как эффекторы, регулирующие процесс на молекулярном уровне.

Азотное питание. Источники азотного питания используются организмом для формирования аминных ($—NH_2—$) и иминных ($—NH—$) групп в молекулах аминокислот, нуклеотидов, гетероциклических оснований и других соединений, входящих в состав клеток.

В качестве источников азотного питания продуцентами антибиотиков могут усваиваться органические (сложные белки растительного и животного происхождения, простые белки, пептоны, аминокислоты) и неорганические (аммонийные соли и нитраты) соединения азота. Органический азот может вводиться в состав питательных сред в виде дрожжевого, солодового, кукурузного и мясного экстрактов, пептона, казеинового гидролизата, всевозможных жмыхов, шротов, соевой, гороховой, кукурузной, ячменной и рыбной муки, мицелия продуцентов антибиотиков (Иофина и др., 1967; Полатовская, 1968), содержащего 3,75—4,6% азота. В качестве нового вида сырья для биосинтеза антибиотиков предложены белково-витаминные концентраты (Сойфер и др., 1973), концентраты безбелкового картофельного сока (Вечер и др., 1978) и др. Многие из названных органических комплексов применяются в биосинтезе полиеновых антибиотиков (см. главу I).

В ходе многочисленных исследований по усовершенствованию условий биосинтеза антибиотиков было установлено, что актиномицеты обладают наибольшей антибиотической активностью на питательных средах, содержащих как органический, так и минеральный азот. Из источников минерального азота продуцентами антибиотиков, как правило, лучше усваивается его аммонийная форма, чем нитратная. В присутствии $NaNO_3$ у продуцента розеофунгина — *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*, например, подавляется как накопление биомассы,

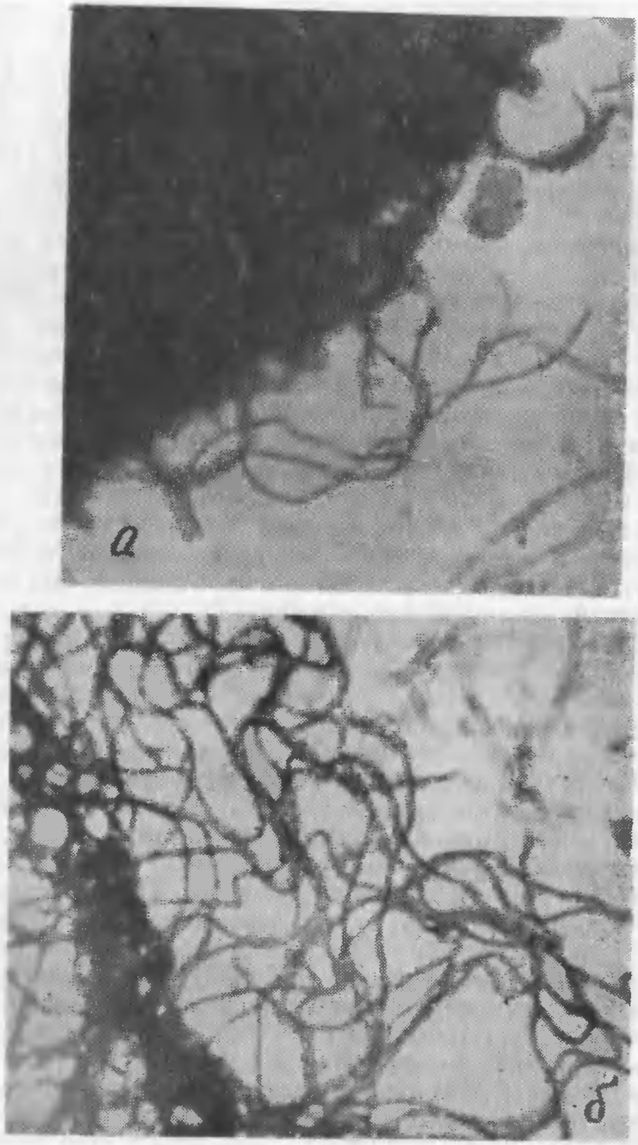


Рис. 16. Влияние азотнокислого натрия на морфологию глубинного мицелия *Act. roseoflavus*: *а* — зависимый рост гиф, *б* — искривленные гифы, 96 ч; ув. 900 (Никитина, Казакова, 1969)

так и образование антибиотика (Никитина, Казакова, 1969). Продуцент растет в виде микроколоний с очень плотным центром и короткими извилистыми гифами по краю. Часто отмечается зависимый рост гиф, ограниченный зоной микроколоний, свидетельствующий об угнетении развития культуры (рис. 16). Вместе с тем нитратный источник азота более благоприятен, чем аммонийный, для биосинтеза нистатина культурой *Act. noursei* штамм 2—9 (Попова, 1960).

Часто, однако, в средах используется несколько источников органического азота. Наибольший выход розеофунгина, в частности, достигнут на средах, содержащих рыбную муку и пептон (Никитина, Казакова, 1969), а также источник минерального азота — $(NH_4)_2SO_4$.

Современные регламентные среды для биосинтеза леворина, амфотерицина и микогептина содержат два-три органических комплекса — кукурузную, соевую муку и кукурузный экстракт (табл. 44).

Таблица 44

Состав регламентных сред для Act. levoris шт. 28, Act. nodosus шт. 510/13 и Sv. *mycoheptinicum* шт. 44 (по Сухаревичу и др., 1977), %

Компонент	Для продуцентов		
	леворина	амфотерицина	микогептина
Кукурузная мука	2,0	3,0	2,0
Гидрол	1,0	—	—
Соевая мука	1,0	1,5	1,5
NaCl	0,5	—	—
$CaCO_3$	0,1	0,6	0,3
Глюкоза	—	1,0	5,0
Кукурузный экстракт	—	0,5	0,25
$(NH_4)_2SO_4$	—	0,5	0,4
Кашалотовый жир	—	—	1,0

Из имеющихся в литературе сведений об условиях биосинтеза полиеновых антибиотиков видно, что первоначально предложенные среды обычно в дальнейшем подвергаются многочисленным модификациям. Особенно значительные изменения претерпевают среды для биосинтеза антибиотиков, нашедших практическое применение. Это видно, например, при сопоставлении состава сред для продуцентов леворина и амфотерицина, предложенных ранее (Иофина и др., 1964; Алеева и др., 1967), и современных регламентных (табл. 44).

Дальнейшее совершенствование питательных сред для продуцентов леворина, амфотерицина и микогептина достигнуто введением в них вместо соевой муки и кукурузного экстракта (КЭ) муки из шрота подсолнечника. Эта замена увеличивает вывод леворина на 15, амфотерицина на 27, микогептина на 65% (табл. 45).

При использовании муки из шрота подсолнечника большое значение имеет степень ее измельчения: для *Act. levoris* величина частиц должна составлять 0,25—1,0 мм, для *Sv. mycoheptinicum* — не более 0,25 мм. В исследованиях с *Sv. mycoheptinicum* установлено, что замена соевой муки и кукурузного экстракта мукой из шрота подсолнечника не оказывает существенного влияния на соотношение пентаенового и гептаенового антибиотиков (табл. 45).

Таблица 45

Биосинтез антибиотиков культурой Sv. mycoheptinicum на средах с добавлением шрота подсолнечника (Сухаревич и др., 1977)

Вариант опыта	Микогептин, % к контролю	Отношение пентаена к гептаену
Контроль (регламентная среда)	100	2:2
Регламентная среда без соевой муки		
+1% муки из шрота	65	3:0
+2% »	115	2:1
+3% »	125	2:8
Регламентная среда без КЭ		
+1% муки из шрота	82	1:9
+2% »	120	2:8
+3% »	116	3:2
Регламентная среда без КЭ и соевой муки		
+2% муки из шрота	92	2:3
+3% »	130	2:2
+4% »	165	2:1

Углеродное питание. Источники углерода необходимы клеткам для получения энергии и построения различных биополимеров (белки, нуклеиновые кислоты, липиды и др.), являющихся углеродсодержащими соединениями. Питательная ценность и усвояемость соединений углерода зависит от особенностей их строения и ферментативной активности продуцентов антибиотиков.

Актиномицеты могут усваивать сахара, органические кислоты, спирты, крахмал, декстрины, жиры, но интенсивное накопление антибиотиков у них наблюдается лишь на средах с определенными источниками углерода. Как видно из материалов, представленных в главе I, для биосинтеза полиеновых антибиотиков чаще всего используются глюкоза, крахмал, реже — лактоза, глицерин, сахароза, мальтоза, а также некоторые жиры.

Насколько велико значение правильно подобранного для биосинтеза антибиотика источника углеродного питания, можно убедиться на примере продуцента розеофунгина, выращиваемого на среде с рыбной мукой и пептоном (табл. 46). Лучшими источниками углерода для *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* являются глюкоза и лактоза. Особенно благоприятным для биосинтеза розеофунгина оказалось сочетанное использование этих сахаров. Антибиотическая активность при их совместном использовании значительно превосходит активность в тех вариантах опытов, где источник углерода в среде увеличен за счет одного сахара — глюкозы. В дальнейшем была доказана целесообразность введения в среду для биосинтеза розеофунгина наряду с глюкозой и лактозой 1% крахмала. Наличие нескольких источников углерода в среде признано необходимым для биосинтеза и многих других полиеновых антибиотиков.

Таблица 46

Значение источника углеродного питания для биосинтеза розеофунгина культурой Act. roseoflavus var. roseofungini (Никитина, 1975)

Источник углерода	Количество, %	Суммарная активность на 1 л культуры в ед. разведения (тыс.) по *Trich. gypseum*
Глюкоза	1,0	740
Лактоза	1,0	782
Крахмал	1,0	355
Сахароза	1,0	211
Фруктоза	1,0	360
Рамноза	1,0	365
Глицерин	1,0	433
Глюкоза Лактоза	2,0 0,5	1846
Лактоза Глюкоза	2,0 0,5	1361
Глюкоза	3,0	885

Источниками углерода для продуцентов антибиотиков могут быть жиры растительного и животного происхождения, привлекавшие вначале внимание исследователей как поверхностноактивные вещества, применяемые в качестве пеногасителей. Введение в ферментационную среду пальмового и кукурузного масла и пальмитиновой кислоты повышает выход лагозина (Bessell e. a., 1961). Олеиновая кислота стимулирует синтез фунгихромина (McCarthy e. a., 1955), пальмитиновая кислота — филипина (Brock, 1956), кашалотовый жир, олеиновая и стеариновая кислоты — нистатина (Попова, Степанова, 1962а). Показано также (Иофина и др., 1964) стимулирующее действие некоторых масел на образование леворина и трихомицина.

Введение в ферментационные среды жиров создает повышенный пул ацетил-Ко А, который может в дальнейшем использоваться для биосинтеза полиеновых антибиотиков. Однако их стимулирующий эффект на биосинтез объясняется (Martin, McDaniel, 1977) опосредованно — через влияние на регуляторные механизмы, через изменение проницаемости и активности транспортных систем.

Имеются данные и об отрицательном действии некоторых жиров на биосинтез антибиотиков. Подсолнечное масло угнетает биосинтез нистатина, и его угнетающее влияние возрастает при увеличении концентрации неорганического фосфора в среде (Попова, Степанова, 1962б).

Сравнительное изучение (Львова и др., 1970) пеногасящей способности кашалотового жира N3, подсолнечного, кукурузного масел и синтетических пеногасителей (силикон и полиметилсилоксан — ПМС-А154) показало, что наилучшим пеногасящим эффектом обладает ПМС-А154 (0,002% к объему среды), худшим — кашалотовый жир и кукурузное масло (0,13—0,14% к объему среды). Внесение в среду кашалотового жира N3 однократно перед посевом и дробно через каждые 24 ч ферментации практически не влияет на биосинтез леворина, амфотерицина В и микогептина. Кукурузное масло, добавленное перед посевом, не влияет на синтез леворина и амфотерицина, но снижает синтез микогептина, понижая отношение гептаена к пентаену. Угнетение синтеза леворина (до 85—60%) и микогептина (до 60% по отношению к контролю), а также снижение отношения гептаена к пентаену наблюдается при дробном введении в ферментационную среду 0,2—1% кукурузного масла.

Подсолнечное масло по-разному влияет на синтез названных полиеновых антибиотиков. При внесении его перед посевом (0,2—1%) синтез леворина не меняется, микогептина снижается, при этом повышается отношение гептаена к пентаену. На 25—30% снижается также синтез амфотерицина В и на 30% — соотношение амфотерицина В:А.

Аналогичные результаты получены при биосинтезе амфотерицина В и при дробном введении подсолнечного масла. Этот прием на 15—30% понижает содержание леворина в культуральной жидкости и не влияет на синтез микогептина.

Синтетические пеногасители (силикон и ПМС-А154) практически не изменяют уровень биосинтеза леворина, амфотерицина и микогептина.

Изучался фракционный и жирнокислотный состав технического жира и его потребление продуцентом во время ферментации антибиотика микогептина (Продан, Красильникова, 1976). Контролем служили среды с кашалотовым жиром. Во время ферментации жирные кислоты технического жира потребляются из среды почти на 90%, из них 60% — в первые двое суток ферментации, а из кашалотового жира — 75%, за первые двое суток — 40%.

Разработан метод получения жиров из мицелия некоторых продуцентов антибиотиков (Райгородская и др., 1976). Жир из мицелия продуцента леворина на 8% увеличивает выход того же антибиотика. Вероятно, микробный жир найдет применение в антибиотической промышленности.

Фосфорное питание. Важнейшим элементом питательных сред является неорганический фосфор, который необходим для многих синтетических и энергетических процессов клетки. Особенно велика роль фосфора в синтезе нуклеиновых кислот, АТФ в регуляции активности ферментов углеводного обмена. Для биосинтеза нистатина оптимальная концентрация фосфора составляет 4—5 мг% (Попова, 1960), амфотерицина — 7—9 мг% (Алеева и др., 1967), микогептина — 5—6 мг% (Фурсенко, 1970). Близкие концентрации фосфора необходимы для биосинтеза других полиеновых антибиотиков.

Однако потребление фосфора сильно зависит от содержания в питательных средах других компонентов. Так, оптимальная концентрация неорганического фосфора для *Sv. mycoheptinicum* на синтетической среде составляет 11 мг% (Кузнецова, 1970), на среде с соевой мукой — 5—6 мг% (Фурсенко, 1970). При увеличении в составе соевой среды неорганического фосфора в два раза (до 10—12 мг%) задерживается переход продуцента в стадию образования антибиотика. Максимальное накопление антибиотика отмечается на 9—10 сутки (в то время как при 5—6 мг% фосфора — на 4—5 сутки) и составляет 800—900 мкг/мл. Как указывает Т. А. Королева и др. (1977), фосфор является лимитирующим фактором, с помощью которого можно регулировать процесс биосинтеза микогептина.

Повышение содержания неорганического фосфора (до 9—12 мг/мл) в соевой среде на 40—70% снижает уровень накопления леворина. Если источник неорганического фосфора добавляется в среду не перед посевом, а через 24—48 ч ферментации, его угнетающее действие на биосинтез снижается (Белоусова и др., 1967).

При повышенных концентрациях в среде неорганического фосфора в клетках продуцента леворина увеличивается содержание белка, РНК, полифосфатов (Зюзина, Ефимова, 1979). Последним, по мнению авторов, может принадлежать решающая роль в фосфатном ингибировании биосинтеза леворина.

Добавление фосфора в культуральную жидкость *Str. griseus* в период активного образования кандицидина останавливает этот процесс и восстанавливает первичный метаболизм культуры — возобновляет рост биомассы, усиливает дыхание и потребление продуцентом глюкозы (Martin e. a., 1976). В концентрации 10 мМ фосфат ингибирует включение меченых предшественников в кандицидин, не влияя на поглощение их клеткой и на включение лейцина в белок. Аналогичный эффект получен при добавлении нуклеотидов, влияние которых связывается с их гидролизом и быстрым поглощением клеткой образовавшегося фосфата. Наблюдая резкое падение внутриклеточного содержания АТФ к началу синтеза антибиотика и увеличение его при добавлении фосфата, авторы считают, что регуляторное влияние фосфата среды на биосинтез кандицина зависит от величины пула АТФ, определяющей экспрессию генов, кодирующих антибиотикообразование. Показана возможность фосфатного контроля на уровне трансляции, связанная с ингибированием образования в клетках ферментов, ответственных за синтез кандицидина.

Ингибирующее влияние на синтез кандицидина оказывает и циклический АМФ (Martin, Demain, 1977). В лишенной фосфата покоящейся клеточной системе продуцента этот нуклеотид ингибирует как образование самого антибиотика, так и включение меченого пропионата и п-аминобензойной кислоты в кандицидин, но не подавляет синтез белка. Авторы подчеркивают сходство характера влияния на биосинтез кандицидина экзогенных нуклеотидов, включая и циклические формы, с действием неорганического фосфата.

Минеральные соли. Кроме азота, углерода и фосфора продуцентам антибиотиков для нормального протекания метаболических процессов необходим целый ряд ионов железа, магния, марганца, калия, меди, цинка, серы, кобальта, молибдена и др.

Соли, содержащие указанные элементы, необходимы актиномицетам в концентрации 0,001—0,2% (Иерусалимский, 1963), чаще в микроколичествах. В состав питательных сред их обычно не вводят, так как они содержатся в водопроводной воде, в составе органических экстрактов, в качестве примесей — в основных солях и углеводах, вводимых в среду.

Однако в литературе имеются сведения об эффективности специального введения в состав ферментационных сред для биосинтеза антибактериальных и противогрибковых антибиотиков ионов металлов.

Биосинтез тетраена антимикоина стимулируется ионами кальция и магния, амфотерицина В — ионами марганца, никеля, цинка, кобальта. При изучении стимулирующего влияния железа, цинка и магния на биосинтез кандицидина максимальный эффект на комплексной среде наблюдается, когда концентрация добавок составляет 5×10^{-4}—10^{-3} М, причем увеличение выхода антибиотика сопровождается уменьшением накопления биомассы. Выявлено различие концентраций, оптимальных для роста продуцентов и для биосинтеза антибиотиков. Возможные механизмы стимуляционного влияния ионов металлов на биосинтез полиеновых антибиотиков обсуждены в литературе (Martin, McDaniel, 1977).

Состав питательных сред определяет не только суммарную антибиотическую активность продуцентов полиеновых антибиотиков, но и их компонентный состав. В дополнение к уже приведенным данным, иллюстрирующим это, можно привести еще ряд примеров.

Соотношение пентаена к гептаену у продуцента микогептина в зависимости от используемых питательных сред колеблется от 3,5 до 2,5. На синтетической среде с аспарагином пентаеновый и гептаеновый антибиотики накапливаются в со-

Таблица 47

Биосинтез амфотерицина В на различных средах (Алеева и др., 1967)

Компонент	Номер сред и содержание компонентов, %				
	10	1	6	7	8
Аммоний сернокислый	—	0,5	0,5	—	—
Кукурузный экстракт (по сухому весу)	—	0,5	0,5	—	—
Соевая мука	1,0	—	—	2,0	3,0
Глюкоза	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Крахмал	—	3,0	3,0	3,0	—
Натрий хлористый	0,5	—	—	—	0,1
Мел	0,1	0,5	0,5	0,1	0,25
Активность амфотерицина В в культуральной жидкости, определенная спектрофотометрическим методом, мкг/мл	780	600	1300	2200	1900
биологическим методом, ед/мл	720	—	1300	2000	1880
Соотношение амфотерицинов В и А	0,64:1	3,8:1	3,0:1	3,0:1	1,1:1

отношении 1:1 (Наместникова, 1965). Значительным колебаниям при изменении состава среды подвержено соотношение амфотерицинов В и А (Алеева и др., 1967) (табл. 47). Антибиотический комплекс *Act. hygroscopicus* (Цыганов и др., 1967) может включать до трех противогрибковых антибиотиков (в том числе гексаен) и два противобактериальных. Гексаеновый антибиотик не обнаруживается при ферментации штамма на жировой среде с кукурузным и дрожжевым экстрактом. На этой среде синтез идет преимущественно в сторону образования гигромицина В. На соотношение трихомицинов А и В также влияет состав ферментационной среды (табл. 48).

Концентрация ионов водорода (pH). Для большинства продуцентов антибиотиков оптимальный показатель pH близок к нейтральному. На этом уровне pH поддерживается обычно введением в среды мела или автоматическим регулированием (Бирюков, Андреева, 1970 и др.). При использовании углеводов, солей аммония, жиров и масел наблюдается подкисление среды. Подщелачиванием сопровождается потребление нитратов и солей органических кислот. Это может существенно менять итог биосинтеза. При смещении pH в щелочную сторону могут образовываться продукты деградации антибиотика и его неактивные производные. В щелочных условиях среды сернокислый аммоний может оказывать токсическое влияние на продуцент за счет образующегося аммиака, способного проникать через клеточные оболочки.

Таблица 48

Характеристика антибиотиков, образуемых Act. hachyjoensis, штаммы 0052, 0755 и 0680 (Фурсенко и др., 1972)

Антибиотик, полученный из штамма	Ферментационная среда	$E^{1\%}_{1см}$ (метанол) $\lambda_{макс}$ 380 нм	Биологическая активность, ед/мг	Трихомицины, %		Соотношение трихомицинов А и Б
				А	Б	
0052	Соево-кукурузная с гидролом	575	12000	32	45	1:1,4
0755	»	450	9000	26	48	1:1,9
0680	»	960	14000	31	35	1:1,1
0052	Соевая с глюкозой	750	6700	30	30	1:1,0
0680	»	540	10000	24	32	1:1,3

Условия аэрации

Продуценты антибиотиков, как правило, являются аэробными организмами. Для их нормального развития и образования антибиотиков необходимо определенное содержание кислорода в среде. Клетки, как правило, потребляют только растворенный в воде кислород, даже в том случае, когда они растут на поверхности среды в непосредственном контакте с воздухом (Хмель, Коршунов, 1966; Удалова, Гуськова, 1975 и др.). На более концентрированных средах продуценты требуют более интенсивной аэрации.

Для продуцентов антибиотиков имеет значение не только интенсивность аэрации, но и степень перемешивания среды (Былинкина, Бирюков, 1974). Влияние уменьшения количества подаваемого в ферментер воздуха сопровождается снижением антибиотической активности продуцента нистатина, например, только при недостаточном перемешивании — при 250 оборотах мешалки в 1 мин (Лопатнев и др., 1973). Показано (Лопатнев и др., 1975), что для протекания биосинтеза нистатина на оптимальном уровне гидродинамический режим работы ферментера должен обеспечивать поддержание среднего значения коэффициента массопередачи не ниже 1,5—2,5 $мин^{-1}$ в зависимости от состава исходной питательной среды.

По данным В. А. Алпатова и др. (1969), в колбах уровень перемешивания в 20—40 раз выше, чем в ферментерах, что объясняет различия в накоплении антибиотиков в колбах и ферментерах. Изменение интенсивности аэрации при лабораторном культивировании продуцентов антибиотиков достигается обычно регулированием объемов среды в качалочных колбах.

Показано (Алеева, Папутская, 1968), что биосинтезу амфотерицина В способствует усиленная аэрация (табл. 49). При выращивании *Act. nodosus* штамм 510 на средах № 6 и 7, включающих глюкозу и крахмал в качестве источников угле-

Таблица 49

Влияние аэрации и перемешивания на биосинтез амфотерицина (Алеева, Папутская, 1968)

Вариант опыта	Объем среды, мл	Среда №7, исходный pH 6,8				Среда №6, исходный pH 6,65			
		Активность, мкг/мл	Соотношение амфотерицинов В/А	pH конечный	Сухой вес биомассы, %	Активность, мкг/мл	Соотношение амфотерицинов В/А	pH конечный	Сухой вес биомассы, %
Без шариков	50	2300	3,0	7,45	1,67	1700	2,40	6,82	1,28
	100	2200	3,5	7,05	1,75	1850	2,00	7,00	1,18
	150	2000	2,5	6,90	1,75	1400	1,50	6,50	1,10
	200	1500	2,5	6,00	1,76	200	1,20	5,52	0,90
С шариками	50	3000	3,8	6,37	1,60	2250	7,00	6,25	1,32
	100	2000	3,0	6,60	1,60	1750	10,00	6,80	1,20
	150	1100	2,5	6,50	1,67	900	5,45	5,92	1,00
	200	750	2,0	6,22	1,52	650	2,80	5,72	1,00

родного питания и различающихся по азотному питанию (первая содержит кукурузный экстракт и сульфат аммония, вторая — соевую муку), наиболее интенсивное развитие культуры наблюдается в колбах с 50—100 мл среды. Максимум накопления биомассы (1,3—1,7% по сухому весу) достигается на третьи сутки. Наблюдается равномерное потребление углеводов, азота, неорганического фосфора; pH сдвигается в щелочную сторону до 7,0—7,5. Содержание амфотерицина В в культуральной жидкости достигает максимума на четвертые-пятые сутки: на среде № 3 — 2000—2300 мкг/мл при соотношении гептаена к тетраену 3—3,5:1,0, на среде № 6 — 1700—1850 мкг/мл при соотношении 2,0—2,4:1,0. При ухудшении аэрации (200 мл среды в колбе) происходит закисление среды, замедляется потребление углеводов, неорганического фосфора и наблюдается более интенсивное усвоение азота, чем в опытах с меньшими объемами среды; снижается уровень накопления антибиотиков и соотношение гептаена к тетраену. Все названные показатели оказались чувствительными к перемешиванию, которое осуществляется при введении в ферментационную среду стеклянных шариков (Д 7 мм) из расчета 8 штук на 50 мл среды. Этот прием позволил дополнительно увеличить антибиотическую активность и накопление гептаенового антибиотика.

Изменением условий аэрации можно регулировать биосинтез компонентов, подавляющих мицелиальный гриб, либо компоненты с противодрожжевым действием (Тохтамуратов, Силаев, 1967).

По данным В. А. Цыганова и др. (1969), влияние растворенного в среде кислорода на биосинтез антибиотика определяется окислительно-восстановительными условиями, которые создаются при данной аэрации. Подавление процесса антибиотикообразования и размножения *Act. levoris* при недостаточной аэрации объясняется накоплением перекиси водорода, образующейся активными дегидрогеназами продуцента при одновременном снижении его каталазной активности (Сухаревич и др., 1978).

Отрицательное влияние понижения аэрации на биосинтез нистатина отмечается на фоне увеличения роли гликолитического и уменьшения ГМФ-пути распада сахаров в метаболизме продуцента, что обнаружено при изучении активности соответствующих ферментов (Торопова, 1978).

С помощью изменения окислительно-восстановительных условий среды поддается регулированию и состав антибиотического комплекса *Str. mycoheptinicum* (Сухаревич, Швецова, 1970; Продан, 1975; Северинец и др., 1977). При внесении в ферментационную среду перед посевом продуцента 0,5% восстановителя (гипосульфит) достигается подавление синтеза пентаенов. Полученный антибиотический комплекс имеет УФ-спектр с выраженными максимумами гептаенового антибиотика. Подобный эффект достигается при внесении в регламентную среду в первые 24 ч ферментации 1% гипосульфита и натриевой соли пентаена в количестве 1,5—2 мг/мл. Введение в среду слабо редуцирующих веществ повышает выход (Векшин и др., 1976) амфотерицина В.

Регулирование окислительно-восстановительных условий биосинтеза леворина может осуществляться (Малышкина и др., 1976) путем добавления в ферментационную среду редоксиполимеров волокнистой структуры в восстановленной форме. Редокс-волокно антрахинонового типа способствует увеличению биосинтеза культурой *Act. levoris* наиболее активного и менее токсичного компонента A_3 с коэффициентом распределения (K_p) 1,15. Под влиянием фентиазинового редоксволокна увеличивается выход компонента A_3. Сульфгидрильное редокс-волокно приводит к получению однокомпонентного леворина с Кр 0,9 (A_2). При использовании исходного полимерного волокна, а также мономерного аминоантрахинона наблюдается значительное усложнение состава леворинового комплекса: кроме обычных трех компонентов обнаруживается еще шесть-семь.

Температурные условия

Образование антибиотиков обычно происходит в более узких температурных границах, чем рост продуцентов. Температурные условия могут менять ход биосинтеза, о чем свидетельствует опыт работы с продуцентами антибактериальных антибиотиков (Petty, 1968 и др.). Большинство известных продуцентов антибиотиков актиномицетного и грибного происхождения максимум антибиотиков накапливают при температуре 23—29°. Однако имеются сведения о положительном влиянии на образование антибиотиков как более высоких, так и более низких температур (Калюжная и др., 1968; Полатовская и др., 1976 и др.).

Рост мицелия продуцентов также зависит от температурных условий. Так, в период трофазы для *Act. hygroscopicus* необходима температура 28, для идиофазы —18°. Протеолитические ферменты в первые четверо суток лучше накапливаются продуцентом при температуре 32, позднее — при 23° (Полатовская и др., 1976).

Посевной материал

На конечные результаты ферментации антибиотиков может влиять состояние использованного в работе посевного материала — его возраст, количество, а также питательная среда, на которой предварительно выращивался продуцент. Экспериментальные данные, накопленные в этой области, главным образом с продуцентами антибактериальных антибиотиков, показывают, что для продуцентов разных антибиотиков названные факторы не равнозначны и должны специально подбираться.

* * *

Значение правильно подобранных условий биосинтеза антибиотиков чрезвычайно велико. Они помогают выявить все потенциальные возможности продуцентов, изменить ход биосинтеза, в зависимости от его целевой направленности, усилить выход антибиотиков или ферментов, как это показано (Безбородов и др., 1967; Полатовская, Алексинцева, 1976; Polatovskaya e. a., 1976) для *Act. levoris* и *Act. hygroscopicus*.

Перечень экзогенных факторов, которые могут влиять на биосинтез полиеновых антибиотиков, не исчерпывается изложенным. Дополнительным приемом интенсификации процесса антибиотикообразования может быть совместное культивирование продуцента антибиотика и специально подобранных микроорганизмов (Яковлева и др., 1972; Цыганов и др., 1973). Авторы испытали 56 различных микроорганизмов (дрожжи, дрожжеподобные грибы, мицелиальные грибы и бактерии), 19 из них усиливали антибиотическую активность *Act. levoris* штамм 28. Максимальное увеличение антибиотической активности культуральных жидкостей (163—175% контроля) достигалось после 48-часового предварительного выращивания в ферментационной среде *Cand. tropicalis, Torula utilis* или *Cand. parapsilopsis,* после внесения 1—4% их миллиардных взвесей. Стимулирующий эффект зависел также от состава питательных сред, используемых для биосинтеза антибиотика (табл. 50).

Таблица 50

Активность культуральной жидкости при совместном культивировании Act. levoris с дрожжеподобными грибами на различных питательных средах (Яковлева и др., 1972), %

Питательная среда	Среда без дрожжеподобных грибов (контроль)	В присутствии		
		Cand. tropicalis	*T. utilis*	*Cand. parapsilopsis*
Соево-кукурузная гидрольиая	100	172	160	163
Соевая	100	168	162	157
С крахмалом и кукурузным экстрактом	100	74	82	78

Выделение антибиотика из контрольных и опытных ферментаций (табл. 51) показало увеличение его выхода в два раза. При этом в препарате уменьшается доля наиболее токсичного и менее активного компонента A_1 (Яковлева, Соколова, 1973).

В дальнейшем (Яковлева, 1976; Яковлева, Соколова, 1978; Яковлева и др., 1979) были подобраны условия для максимального и быстрого накопления в культуральной жидкости веществ, способствующих синтезу леворина при совместном культивировании продуцента и *Cand. tropicalis*: pH 9,4—10,3, использование массивного инокулята молодой культуры дрожжеподобного гриба в S-форме. Показано, что в процессе культивирования *Act. levoris* содержание стимулирующих веществ в культуральной жидкости постепенно снижается, что авторы считают следствием потребления их актиномицетом.

Наряду с различными экзогенными влияниями накапливаются сведения об эндогенных факторах, регулирующих развитие продуцентов и их антибиотическую активность (Хохлов, 1979). Некоторые данные о наличии и значимости эндогенной регуляции получены в работе с продуцентами полиеновых антибиотиков.

В опытах с *Act. levoris* штамм 26/1 И. И. Белоусова и др. (1967б) наблюдали, что по мере развития этого продуцента в его мицелии накапливаются вещества, обеспечивающие переключение обмена на образование антибиотика. Влияющие на регуляторные механизмы метаболиты частично переходят из

Таблица 51

Накопление леворина при раздельной и совместной ферментации Act. levoris с C. tropicalis (Цыганов и др., 1973), %

Показатель	Контроль	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3
Активность культуральной жидкости	100	174	165	148
Вес мицелия	100	145	147	145
Активность мицелия	100	131	135	133
Количество антибиотика	100	180	200	124
Съем леворина с 1 л. культуральной жидкости	100	200	202	200

мицелия в культуральную жидкость. Используя отделенные от мицелия культуральные жидкости, на которых 24,48 и 72 ч выращивался *Act. levoris*, авторы наблюдали значительное увеличение продуктивности мицелия (табл. 52).

Таблица 52

Продуктивность мицелия, выращенного на кукурузной среде «разного возраста» (Белоусова и др., 1967б), мкг антибиотика на 1 мг мицелия

Среда	Время ферментации, ч		
	0—24	24—48	48—72
Исходная	2,5	11,0	6,6
24-часовая	62	53,0	14,4
48-часовая	80	7,5	0
72-часовая	95	0,3	0

В первые сутки она наиболее высока при использовании 48-часовой и 72-часовой культуральных жидкостей. Через сутки продуктивность мицелия в этих вариантах опыта падает ниже контрольной, тогда как мицелий, растущий на 24-часовой среде, по продуктивности значительно превосходит контроль. Эта разница в образовании леворина продуцентом, выращиваемым на 24-часовой и контрольной средах, может сохраняться в течение трех суток, хотя абсолютное количество леворина в контрольном варианте оказывается в конце концов большим, так как в нем образуется больше мицелия.

Таблица 53

Включение ацетата Na C^{14} в леворин и жирные кислоты в течение первых суток роста Act. levoris Krass. в разных средах (Белоусова и др., 1970)

Среда	Радиоактивность леворина	Радиоактивность жирных кислот
	в имп/мин/мг мицелия	
Исходная (кукурузная)	419	232
24-часовой нативный раствор	2303	392
48-часовой » »	5617	667

Таблица 54

Продуктивность мицелия в течение первых суток роста Act. levoris Krass. (Белоусова и др., 1970)

Среда	Продуктивность мицелия по леворину	Продуктивность мицелия по жирным кислотам
Исходная (кукурузная)	3,0	20,9
48-часовой нативный раствор	16,4	32,3

При использовании радиоактивного предшественника (ацетат натрия 1С—14 и 2С—14) было показано (табл. 53), что продуцент леворина, выращиваемый в нативных растворах «разного возраста», более интенсивно включает меченый ацетат в жирные кислоты и леворин, чем продуцент, выращенный на исходной среде. Продуктивность мицелия при этом возрастает как по антибиотнку, так и по жирным кислотам (табл. 54). Это, по мнению авторов, может свидетельствовать о наличии в нативных растворах факторов, ускоряющих синтез леворина и жирных кислот, но не позволяет рассматривать активацию синтеза леворина в нативных растворах «разного возраста» как следствие подавления в этих условиях синтеза жирных кислот.

Подобная «аутостимуляция» известна и для *Act. noursei*, причем наиболее эффективны нативные растворы 6, 12 и 24-часовых культур (Нугуманов и др., 1973).

Неактивные мутанты *Act. noursei*, полученные (Торопова и др., 1976) при обработке спор исходного штамма 1% нитрозометилмочевиной (в течение 3, 6, 10 и 24 ч, в фосфатном буфере, pH 6,0), были испытаны на способность образовывать антибиотик при совместном культивировании. Результаты раздельного и совместного культивирования мутантов № 149 и 368 представлены в таблице 55.

Таблица 55

Образоваиие иистатина (четвертые сутки) при совместном выращивании неактивиых штаммов Act. noursei (Торопова и др., 1976)

Номер штамма	Активиость иистатииа (биологический метод)	
	в культуральиой жидкости, ед/мл	в мицелии, ед/мг
149	0	0
368	0	0
149+ штамм № 368	310	100
153 (актииный контроль)	350	80

Как видно из данных таблицы 55, при совместном культивировании мутантов № 149 и 368 антибиотическая активность достигает уровня активности исходного штамма *Act. noursei*. Полученный при этом антибиотик идентифицирован с нистатином. Перекрестные засевы нативных культуральных жидкостей мутантами № 149 и 368 также сопровождались появлением антибиотической активности, обусловленной нистатином. Авторы объяснили результаты своих опытов наличием в культуральных жидкостях вещества (веществ), восстанавливающего биосинтез нистатина (ВВБН), которое не является прямым предшественником молекулы нистатина, так как не установлена прямая зависимость между объемом используемого фильтрата культуральной жидкости и количеством синтезированного антибиотика. ВВБН обнаружено в нативном растворе обоих мутантов, имеет небелковую природу, устойчиво при хранении, хорошо экстрагируется органическими растворителями.

Все изложенное свидетельствует о зависимости антибиотической активности продуцентов от большого числа экзогенных и эндогенных факторов и их взаимовлияния. Это послужило основанием для использования математических методов планирования экспериментов (Ficher, Yates, 1957; Налимов, Чернова, 1965; Бирюков, 1968; Максимов, Федоров, 1969 и др.) в оптимизации процессов биосинтеза антибиотиков. Эти методы широко применяются для подбора условий биосинтеза и других микробных метаболитов при неполном знании механизма их биосинтеза и действии случайных факторов. В работе с продуцентами полиеновых антибиотиков чаще проводилось последовательное испытание компонентов питательных сред и факторов, влияющих на антибиотическую активность, однако имеются примеры успешного использования и математического подхода.

Для оптимизации условий биосинтеза амфотерицина В культурой *Act. nodosus* на синтетической среде применен (Папутская, Полатовская, 1972) метод крутого восхождения Бокса и Уилсона. На первом этапе были поставлены опыты в соответствии с матрицей дробного факторного эксперимента ДФЭ2^{5-1} (табл. 56), произведен расчет коэффициентов регрессии с целью определения направления градиента, показывающего, как необходимо изменить значение изучаемых факторов для увеличения синтеза амфотерицина В. При статистической оценке значимости коэффициентов регрессии был вычислен доверительный интервал (10,1), два фактора оказались незначимыми. Каждый из последующих опытов (№ 17—21) отличался от предыдущего значениями факторов на величину рассчитанного шага. В результате проведенной работы удалось оптимизировать питательную среду и увеличить синтез амфотерицина В со 100 мкг/мл на ранее подобранной синтетической среде до 900 мкг/мл на среде № 18.

Как известно (Прокофьева-Бельговская, 1963), для актиномицетов — продуцентов антибиотиков при развитии в глубинных условиях характерны четыре стадии: прорастание спор и замедленный начальный рост культуры; интенсивный рост мицелия с базофильной протоплазмой; снижение базофилии и дифференциации протоплазмы и замедление роста; глубинное спорообразование и автолиз культуры. Время прохождения названных стадий зависит от наследственных особенностей культур и условий их выращивания.

Act. nodosus шт. 3694 в условиях глубинной ферментации проходит полный жизненный цикл, завершающийся образованием глубинных спор и лизисом неспорулирующих гиф (Журавлева, Жукова, 1970). В первую стадию его развития (6—24 ч) прорастающие споры формируют первичные гифы с тонкими боковыми побегами, с высоким содержанием ДНК в цитоплазме. При окраске HCl-Гимза цитоплазма гиф окрашивается в розовый цвет, нуклеоиды — в бледно-вишневый, что указывает на незначительное содержание в них ДНК. Во второй стадии (24—48 ч) наблюдается интенсивный рост высокобазофильного мицелия, содержащего палочковидные и сферические нуклеоиды, окрашивающиеся HCl-Гимза в темно-вишневый цвет. Содержание амфотерицина В в культуральной жидкости в этот период составляет 1020 мкг/мл. Третья ста-

Таблица 56

Результаты опытов по определению соотношения компонентов синтетической среды (серия опытов № 1—21) для биосинтеза амфотерицина В (Папутская, Полатовская, 1972), %

	Глюкоза	Этиловый спирт	$(NH_4)_2SO_4$	$Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$	$CaCO_3$	$NH_4H_2PO_4 \cdot 4H_2O$	NaCl	$K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$	Активность амфотерицина В, мкг/мл		
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	Y_1	Y_2	Y_i
Основной уровень	3,0	0,25	0,3	0,15	0,45	0,07	0,3	0,055			
Интервал варьирования, λ	1,0	0,25	0,2	0,05	0,15	0,03	0,2	0,045			
Матрица планирования экспериментов 1	+	+	+	+	+	+	+	+	166	170	168
2	+	+	+	—	+	+	—	+	480	480	480
3	+	+	—	—	+	—	—	—	360	320	340
4	+	—	—	—	—	—	—	+	260	240	250
5	—	—	—	—	+	+	+	+	400	360	380
6	+	+	—	+	+	—	+	—	320	320	320
7	+	—	—	+	—	—	+	+	260	260	260
8	—	—	—	+	+	+	—	+	220	240	230
9	+	—	+	+	—	+	+	—	260	200	230
10	—	—	+	+	+	—	—	—	140	200	230
11	+	—	+	—	—	+	—	—	200	220	210
12	—	+	—	+	—	+	—	—	156	172	164
13	—	+	+	—	—	—	+	+	300	230	265
14	—	+	+	+	—	—	—	+	240	300	270
15	—	+	—	—	—	+	+	—	160	190	175
16	—	—	+	—	+	—	+	—	650	710	680
Коэффициент регрессии b_i	—4,7	—14,2	+22,2	—48	+59	—32,3	+22,7	+0,9			
$b_i \lambda_i$	4,7	3,5	4,44	2,4	8,85	0,965	4,57	0,0405			
Шаг	—	—	0,04	0,025	0,1	0,01	0,05	—			
Новый основной уровень	2,0	0	0,5	0,1	0,6	0,04	0,5	0,01			700
Крутое восхождение 17	2,0	0	0,54	0,075	0,7	0,03	0,55	0,01			810
18	2,0	0	0,58	0,05	0,8	0,02	0,6	0,01			900
19	2,0	0	0,62	0,025	0,9	0,01	0,65	0,01			860
20	2,0	0	0,66	0,00	1,0	0	0,7	0,01			200
21	2,0	0	0,72	0	1,1	0	0,75	0,01			200

дия (от 48 до 120 ч) характеризуется замедленным ростом мицелия и снижением его базофилии. Основную массу мицелия в этот период составляют продуктивные гифы — тонкие, с мелкими слабоокрашенными ядерными элементами в слабобазофильной протоплазме. Наряду с ними встречается ограниченное количество утолщенных гиф с интенсивно окрашенными нуклеоидами. В отдельных гифах второго типа появляются проспоры. Количество антибиотика к 120 ч ферментации достигает максимума — 2400 мкг/мл. В четвертой стадии разви-

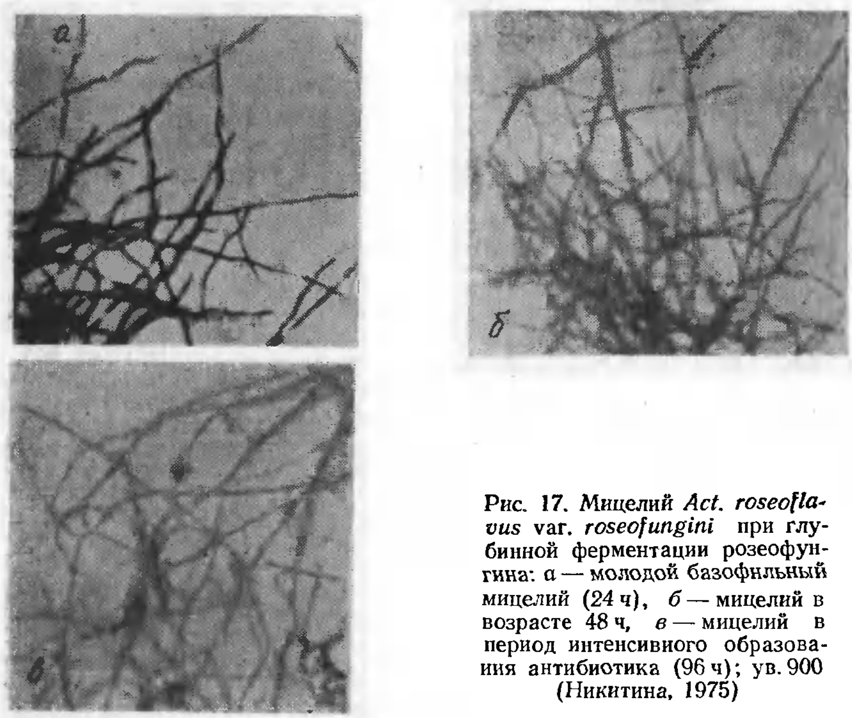


Рис. 17. Мицелий *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* при глубинной ферментации розеофунгина: *а* — молодой базофильный мицелий (24 ч), *б* — мицелий в возрасте 48 ч, *в* — мицелий в период интенсивного образования антибиотика (96 ч); ув. 900 (Никитина, 1975)

тия (120—144 ч) образуется небольшое количество глубинных спор, наступает лизис мицелия, постепенно падает активность культуральной жидкости. Цитоплазма гиф слабобазофильна, бледно-голубого цвета, окраска нуклеоидов бледно-розовая. Аналогичный цикл развития характерен и для селекционированного штамма 510 *Act. nodosus*.

Для *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* характерен неполный жизненный цикл, завершающийся переходом культуры в стадию автолиза без образования глубинных спор (рис. 17).

У *Act. hachijoensis* (Цыганов и др., 1964) и *Act. higroscopicus* (Цыганов и др., 1967) в жизненном цикле выделяется 5 стадий. У *Act. noursei* штамм 153 на богатой азотным питанием кукурузно-соевой среде отмечено (Сугоняева и др., 1970) более длительное прохождение третьей стадии развития и максимум нистатинообразования в четвертый период.

Функционально процесс развития актиномицетов-продуцентов антибиотиков в условиях глубинной культуры в большинстве случаев носит двухфазный характер. Первая фаза характеризуется интенсивным потреблением элементов питательной среды и кислорода и накоплением биомассы за счет роста гиф с гомогенной базофильной протоплазмой, богатой РНК. Антибиотик в первой фазе развития или совсем не обра-

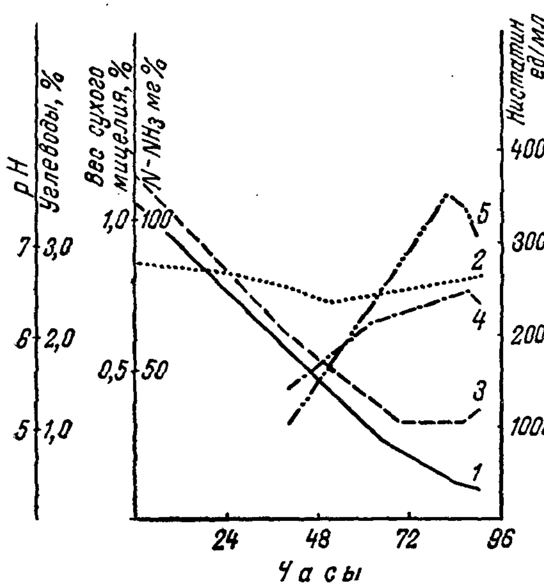


Рис. 18. Типичный процесс ферментации нистатина на стандартной среде в ферментерах: 1 — углеводы; 2 — pH; 3 — аммонийный азот; 4 — мицелий, 5 — нистатин (Л. А. Попова и др., 1960)

зуется или накапливается в небольшом количестве. Во второй фазе развития рост мицелия замедляется, снижается содержание РНК в протоплазме, наблюдается дифференциация ядерных элементов. Поглощение кислорода и источников питания уменьшается, происходит накопление антибиотических веществ и других продуктов обмена (рис. 18).

Применение электронной микроскопии позволило расширить представление о строении мицелия продуцентов полиеновых антибиотиков в процессе глубинной ферментации, о локализации образующихся антибиотиков.

Проведено сравнительное электронно-микроскопическое изучение поверхности мицелия *Streptomyces* sp. 18, продуци-

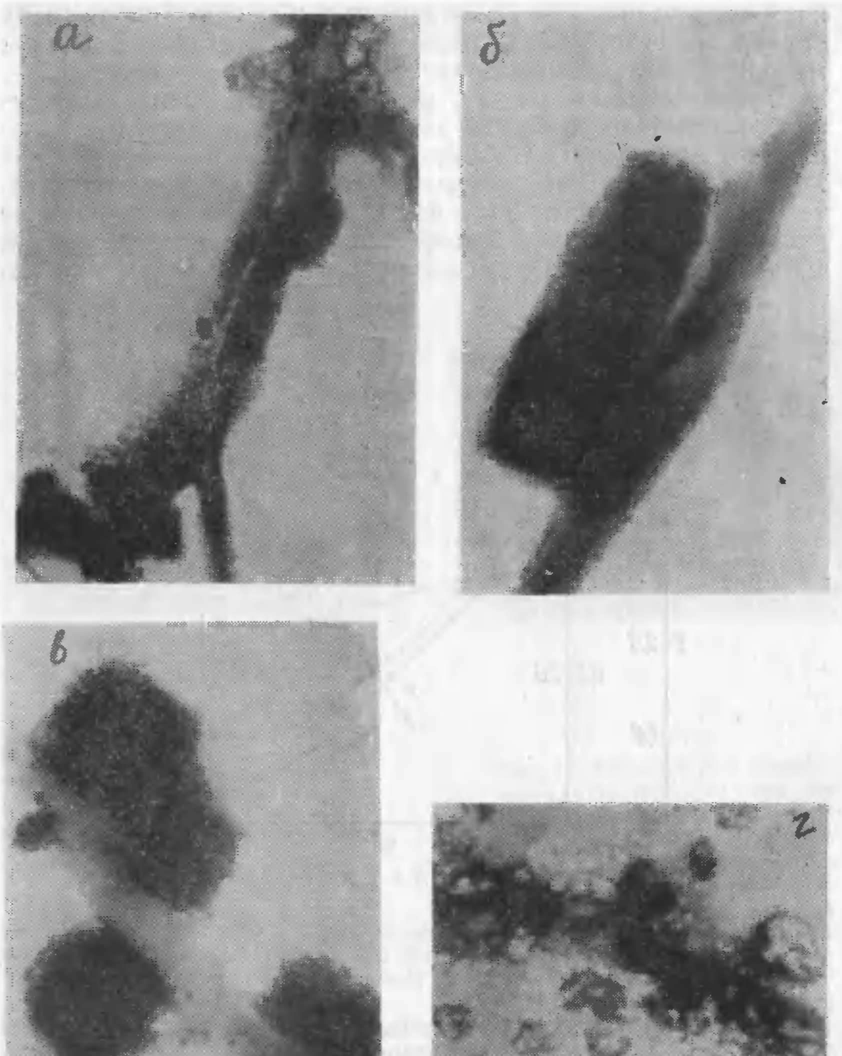


Рис. 19. Поверхность мицелия высокопроизводительного штамма *Streptomyces* sp., 18, *а*, *б* — на 72 ч ферментации, на поверхностн мицелия видны коллоидальиые субструктуры (*а*), субструктуры (*б*), ув. 20 000; *в* — на 96 ч. ферментации, ув. 16 000; *г* — на 120 ч ферментацни, на поверхности мицелия видны субструктуры (ув. 16 000) в виде отдельных кристаллов или их скоплений, ув. 20 000 (Курылович и др., 1974)

рующего 15 000 ед/мл сходного с нистатином антибиотика кадистина и *Streptomyces* sp. 14, образующего следы этого антибиотика (Курылович и др., 1974). Было показано, что в процессе глубинного культивирования на поверхности мицелия высокопроизводительного штамма *Streptomyces* sp. 18, начиная с 48-го ч ферментации, появляются характерные выпуклости консистенции густого коллоида. В более поздние часы ферментации обнаружены множественные скопления субструктур (0,1—1,5 мк) и кристаллы, число которых заметно увеличивалось в более поздние часы ферментации. Поверхность мицелия неактивного штамма *Streptomyces* sp. 14, выращенного в идентичных условиях (питательная среда содержала глюкозу, водный экстракт кукурузы, сульфат аммония, карбонат кальция и соевое масло), была лишена указанных субструктур или они появлялись в небольшом количестве.

Промывание мицелия высокоактивного продуцента кандистина фосфатным буфером не лишало его субструктур, но они исчезали после обработки метанолом. Метанольные растворы субструктур, полученных с помощью микроманипулятора, подавляли рост *Torula* sp. и *Sacch. cerevisiae* и обнаруживали в ультрафиолетовой части спектра характерные для тетраеновых антибиотиков максимумы (295 и 306 нм) и минимумы (255 и 315 нм). Авторы предполагают, что тетраеновый антибиотик кандистин после внутриклеточного синтеза проникает через клеточную стенку и локализуется на поверхности мицелия в виде коллоидальных структур.

Подобная локализация образуемого антибиотика установлена и для *Str. noursei* (Kurylowicz e. a., 1976). Субструктуры, появляющиеся на поверхности мицелия активных штаммов в процессе ферментации, содержат нистатин, поверхность гиф неактивных штаммов остается без изменений. Авторы связывают образование субструктур с накоплением антибиотика и отводят им определенную роль в транспорте антибиотика из клетки в среду.

З. И. Кулалаева и др. (1976) провели комплексное электронно-микроскопическое изучение особенностей ультраструктурной организации *Act. flavus* 12 (ВНИИА-703) в процессе биосинтеза и секреции полиенового макролидного антибиотика флавофунгина. Уже в ранний период роста (12—24 ч) на препаратах ультратонких срезов гиф были выявлены единичные, концентрически закругленные, небольшие скопления мембран, ограничивающих электронно-прозрачную центральную зону (рис. 20, *а*). На репликах продольных и поперечных сколов гиф в цитоплазме этого периода инкубации также выявлены единичные, небольших размеров гранулы. Появление гранул соответствует началу биосинтеза антибиотика и является первым морфологическим проявлением этого процесса.

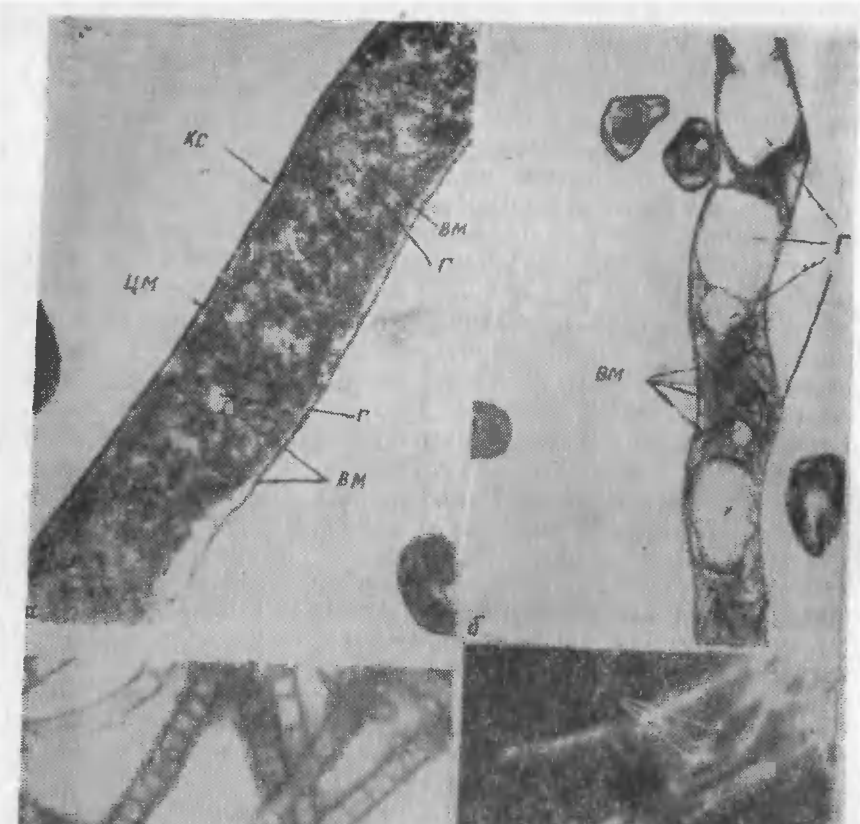


Рис. 20. Микрофотографии вегетативного мицелия *Actinomyces flavus* 12. Ультратонкие срезы гиф вегетативного мицелия: *а* — в начальный период роста (12—24 ч), ув. 30 000; *б* — в период роста (7—8 сут), ув. 26 200; *в* — тотальные препараты гиф вегетативного мицелия, контрастированных ФВК (2—3-суточная культура), ув. 5200; *г* — гифы вегетативного мицелия в люминесцентном микроскопе, ув. 1900; *д* — те же гифы, контрастированные ФВК, в электронном микроскопе, ув. 4500 (Кулалаева и др., 1976)

Количество и размер электронно-светлых зон, выявляемых на ультратонких срезах (рис. 20, *б*) и аморфных гранул, выявляемых на сколах, значительно увеличиваются при дальнейшем культивировании мицелия и достигают максимума на третьи сутки. В этот период, когда содержание антибиотика достигает максимального значения, наблюдается заметное просветление цитоплазмы и интенсивное развитие мембранного аппарата, окружающего многочисленные гранулы (рис. 20, *б*). Размеры гранул настолько велики, что в некоторых случаях они заполняют большую часть пространства гифы между двумя смежными септами. Аналогичные по форме и размерам гранулы наблюдаются и на негативно контрастированных препаратах (рис. 20, *в*). На последних этапах культивирования (7—8 сутки) цитоплазма полностью просветляется, а содержимое клетки представлено скоплениями мембран и многочисленными крупными гранулами. Электронно-микроскопические исследования показали, что появление гранул, увеличение их числа и размеров коррелирует с содержанием антибиотика в культуре. Обнаружение у гранул люминесценции, характерной для флавофунгина, было прямым доказательством их природы (рис. 20, *г*).

В отличие от тетраенового антибиотика (Курылович и др., 1974) пентаеновый антибиотик флавофунгин накапливается в клетках и не выходит из них даже на самых поздних этапах жизненного цикла продуцента.

МЕХАНИЗМ БИОСИНТЕЗА ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Широкие возможности для управления биосинтезом антибиотиков открывает выявление конкретных биохимических реакций, участвующих в образовании их молекул. Механизм биосинтеза полиеновых антибиотиков мало изучен. На основе данных по структуре полиеновых антибиотиков высказано предположение, что их образование связано с превращением углеводов и синтезом жирных кислот в клетках (Birch e. a., 1964; Corcoran, 1965; Malek, 1965; Turner, 1973 и др.). Получены доказательства того, что полиеновые антибиотики и жирные кислоты имеют общие предшественники, что их углеводородная цепь синтезируется, подобно жирным кислотам, путем последовательной конденсации производных коэнзима А.

Цитрат, активирующий ключевую реакцию синтеза жирных кислот — карбоксилирование ацетил-коэнзима А, добавленный в 24 и 48-часовую культуральную жидкость, стимулирует рост *Act. levoris* шт. 26/1 и его антибиотическую активность. Добавки цитрата (5—9 мг/мл) в более поздние сроки, когда синтез жирных кислот у актиномицета замедляется, увеличивают образование леворина на 30—40%, тогда как добавление цитрата при посеве практически не дает повышения антибиотической активности (Белоусова и др., 1967а.).

Церуленин — специфический ингибитор синтеза жирных кислот, подавляет биосинтез полиенового антибиотика кандицидина культурой *Str. griseus* в условиях, исключающих рост продуцента и обеспечивающих активный синтез антибиотика (Martin, McDaniel, 1975). Эффект церуленина не снимается экзогенными жирными кислотами. Установлено, что церуленин ингибирует синтез кандицидина специфически, подавляя включение в молекулу антибиотика предшественников этого соединения — пропионата и п-аминобензойной кислоты. При этом ингибитор не влияет на транспорт в клетку пропионата, но резко тормозит поступление в нее п-аминобензойной кислоты. Основываясь на данных о блокирующем влиянии церуленина на фермент, конденсирующий малонил- и метилмалонил-КоА при биосинтезе жирных кислот, авторы считают, что в основе биосинтеза кандицидина также лежит механизм конденсации, сходный с процессом конденсации при синтезе жирных кислот.

Рассматривая различные стороны возможной корреляции между липогенезом и синтезом полиеновых антибиотиков, Т. Т. Ефимова и др. (1977) предполагают, что их образование лимитируется количеством пропионил-КоА, так как среди многочисленных жирных кислот у изученных продуцентов практически полностью отсутствовали жирные кислоты нормального строения с нечетным числом атомов углерода в цепи, синтез которых начинается с пропионил-КоА. Основным источником этого продукта является метилмалонил-КоА, который, в свою очередь, происходит из сукционил-КоА — промежуточного продукта цикла трикарбоновых кислот. Усиленному образованию пропионил-КоА способствует, по мнению авторов, низкая активность сукционатдегидрогеназы, что для *Act. levoris* показали результаты исследований О. С. Кузнецовой (1975). Не исключается значение и других путей образования пропионил-КоА.

При сравнительном изучении исходных (ЛИА 0004 и ЛИА 0090) и селекционированных (0068 и 0083) штаммов *Act. levoris* и *Sv. mycoheptinicum* в процессе биосинтеза антибиотиков было показано (Ефимова и др., 1977), что они отличаются по накоплению жирных кислот, нейтральных липидов и фосфолипидов. Максимальное содержание жирных кислот выявлялось к началу интенсивного синтеза антибиотиков и снижалось в период их образования; изменения жирнокислотного состава наиболее резко были выражены у высокоактивных штаммов. Полученные данные свидетельствуют, по мнению авторов, о связи между синтезом полиеновых антибиотиков леворина и микогептина, и жирных кислот, однако связь эта носит сложный характер и в сильной степени зависит от состава ферментационных сред.

Обстоятельный анализ современных данных, подтверждающих изложенную концепцию, а также не согласующихся с ней, представлен в литературе (Martin, McDaniel, 1977). В связи с этим мы ограничимся лишь изложением некоторых сведений, указывающих на дополнительные возможности по интенсификации биосинтеза полиеновых антибиотиков, основанные на результатах исследования его механизма.

Для стимуляции накопления нистатинового компонента A_2 меченый ацетат добавлялся (Malkov, Fadeyeva, 1976) в процессе роста *Act. noursei* шт. 151. Интенсивность включения ацетата в компонент A_2 медленно увеличивалась в начале идиофазы при наличии избытка глюкозы. По мере снижения ее количества отношение компонентов A_1:A_2 стабилизировалось, и при отсутствии глюкозы в условиях эндогенного метаболизма включение метки в A_2 снижалось. Если глюкоза добавлялась в момент установившейся скорости включения ацетата, то это сопровождалось усилением дыхания и ингибированием синтеза обоих компонентов нистатина уже через 15 мин после добавления. Показано, что включение ацетата в жирные кислоты также зависит от уровня глюкозы в среде, достигая максимума к 12 ч роста продуцента, оно снижается по мере потребления глюкозы.

При сравнительном изучении включения меченых предшественников в компоненты нистатина и в жирные кислоты при глубинном культивировании *Act. noursei* шт. 153 в дальнейшем установлено (Фадеева, Малков, 1978), что в период активного роста продуцента (12 ч) карбоксильная и метильная группы ацетата и пропионата активно включаются в жирные кислоты. Начиная с 24 ч, интенсивность включения карбоксильных и метильных групп в жирные кислоты снижается и с возрастающей скоростью они включаются в компоненты нистатина. С 36 ч культивирования интенсивность включения ацетата и пропионата в компоненты нистатина сохраняется (до 66—72 ч ферментации), а затем резко снижается. Интенсивность включения пропионата в жирные кислоты была лишь незначительно меньше, чем таковая ацетата. Метильная группа пропионата включалась более интенсивно, чем карбоксильная. Авторы предполагают, что в общем пуле синтезируемых жирных кислот значительное место занимают антеизокислоты, которые синтезируются с участием пропионата. При сравнительном изучении интенсивности включения ацетата и пропионата в нистатин установлено, что на всем протяжении процесса ферментации пропионат более активно включается в компоненты нистатина, чем ацетат, что авторы объясняют его активным участием в образовании метильных групп полиеновых макролидов. Интенсивность включения предшественников в компонент A_1 нистатина в 5—6 раз больше, чем в компонент A_2.

Е. Б. Лишневская и др. (1966) наблюдали стимулирующее влияние ацетата и пропионата на образование леворина при добавлении их в синтетическую среду. Ацетат, меченый по метильному углероду, включался в леворин интенсивнее, чем ацетат с меткой в карбоксильной группе. По мнению авторов, часть молекул ацетата включается в антибиотик не непосредственно, а через промежуточные реакции.

Биосинтез кандицидина также стимулируется (Martin, McDaniel, 1976) ацетатом и пропионатом, входящими в агликоновую часть молекулы антибиотика. Однако стимулирующий эффект обнаруживается только в присутствии глюкозы. Максимальный стимулирующий эффект оказывают при добавлении в ферментационной среде 40 мМ пропионата и 250 мМ ацетата. Пропионат уступает по стимулирующей активности предшественникам кандицидина — метилмалонату и его аналогу — н-пропанолу.

На основании данных (Wasserman e. a., 1970) о структуре микотицина А и В (углеродные атомы C_{13}—C_{14} у них образованы из пропионата, а C_{34}—C_{35} микотицина В — из ацетата) изучалось (Казакова и др., 1977) влияние ацетата и пропионата на биосинтез близкого антибиотика — розеофунгина. Ацетат, пропионат и смесь ацетата и пропионата стимулируют (до 180% к контролю) накопление антибиотика. Еще более значительное усиление биосинтеза розеофунгина вызывало добавление к синтетической среде цитрата. Как и в работе с другими продуцентами полиенов, эффект наблюдался только в присутствии глюкозы и зависел от времени внесения органических кислот в ферментационные среды.

Неспособность ацетата и пропионата оказывать стимулирующее влияние на биосинтез полиеновых антибиотиков в отсутствие глюкозы объясняется (Martin, McDaniel, 1977) тем, что она не только является субстратом для образования ацетата и пропионата, но и через посредство пентозофосфатного пути окисления вовлекается в биосинтез ароматического цикла (п-аминобензофенона), а также обеспечивает накопление НАДФ для последовательного восстановления сильно окисленной поликетидной цепи.

Для кандицидина и перимицина показано, что фрагменты их молекул могут образовываться непосредственно из глюкозы через шикимат и п-аминобензоат (Liu e. a., 1972a, b).

Повышение выхода полиеновых антибиотиков может быть достигнуто дробным внесением глюкозы в фазе активного синтеза антибиотика. Этот прием позволяет регулировать компонентный состав нистатина, так как увеличивается интенсивность включения ацетата в компоненты A_2 и A_3, и это способствует их повышенному накоплению (Фадеева, 1976).

Е. Г. Торопова (1978) провела сравнительное изучение ферментов углеродного метаболизма, обеспечивающих работу гликолитического, гексозомонофосфатного (ГМФ) путей и цикла трикарбоновых кислот у продуцента нистатина и его неактивного мутанта. Оказалось, что активность ферментов ГМФ-пути (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фосфоглюконатдегидрогеназы и транскетолазы) у продуцента нистатина в 2—4 раза выше, чем у неактивного мутанта. Особенно эта разница велика во вторую фазу роста культур, когда начинается образование и накопление нистатина в мицелии. Автор считает, что высокая активность ферментов ГМФ-пути расщепления сахаров является одним из необходимых условий для биосинтеза нистатина. Предполагается, что связующим звеном между механизмами диссимиляции сахаров и образованием антибиотика может быть восстановленный НАДФ. Управление биосинтезом нистатина, по мнению автора, может осуществляться изменением соотношения активности ферментов, принимающих участие в расщеплении углеводов, что позволяет в 1,5—2 раза увеличить выход антибиотика.

СЕЛЕКЦИЯ ПРОДУЦЕНТОВ

Важнейшим путем интенсификации биосинтеза антибиотиков является выведение и использование штаммов продуцентов с повышенной антибиотической активностью. Получение таких штаммов стало возможным благодаря разработке и широкому применению методов экспериментального мутагенеза. Из физических факторов в селекционной работе эффективно используются ионизирующие излучения (рентгеновы лучи, γ-лучи, быстрые нейтроны и др.), ультрафиолетовая радиация, температура, ультразвук. Высокую частоту наследуемых изменений вызывают у микроорганизмов также многие химические соединения, которые предложено объединять (Никифоров, 1965) в следующие группы: ингибиторы предшественников нуклеиновых кислот; аналоги азотистых оснований, включающиеся в нуклеиновые кислоты; алкилирующие соединения; окислители, восстановители и свободные радикалы; акридиновые красители. Из факторов биологической природы в селекции продуцентов антибиотиков часто применяются фаги и антибиотики.

Успехи селекции микроорганизмов выражаются в выведении штаммов, которые превосходят по продуктивности исходные формы в 10, 20, 50 и 100 раз. Как отмечает С. И. Алиханян (1968), подобные эффекты не известны истории селекции животных и растений.

На основе использования физических и химических мутагенов методом ступенчатого отбора в 3—4 раза повышена антибиотическая активность продуцента трихомицина; в 2—

3 раза — леворина, нистатина и микогептина. Культивирование выведенных штаммов на обогащенных ферментационных средах позволило увеличить активность продуцентов леворина, амфотерицина и микогептина в 4—5 раз. В селекции названных продуцентов наиболее эффективным оказалось использование УФ-лучей и антибиотиков. Многолетний опыт работы отечественных и зарубежных ученых по селекции продуцентов полиеновых антибиотиков обобщен в вышедшей в 1978 г. монографии «Методы селекции продуцентов антибиотиков и ферментов» (Жукова и др., 1978). В связи с этим мы ограничимся лишь изложением некоторых сведений, заслуживающих, на наш взгляд, внимания, но не нашедших отражения в названной монографии

При анализе литературы по изменчивости и селекции актиномицетов-продуцентов антибиотиков следует отметить постоянное стремление селекционеров к повышению эффективности работы и упрощению отбора активных вариантов.

Имеющиеся сведения дают основание сделать вывод, что изменение способности актиномицетов образовывать воздушный мицелий и споры часто сопровождается колебанием их антибиотической активности и пигментообразования. Эта корреляция отражает общую связь между дифференциацией микроорганизмов и их вторичным обменом (Bu Lock, 1967; Schaeffer, 1969; Калакуцкий и др., 1970; Weinberg, 1971). Структуры, о которых идет речь, относятся к числу так называемых «вторичных структур», в то время как большинство антибиотиков и многие пигменты принадлежат к числу «вторичных метаболитов». Предполагается, что в процессе вегетативного роста клетки могут обойтись без образования как первых, так и вторых.

Потеря способности образовывать воздушный мицелий и споры часто сопровождается у актиномицетов понижением или утратой способности образовывать антибиотик. В связи с этим доминирует представление, что варианты актиномицетов с нарушенной дифференциацией (олигоспоровые, аспорогенные, проактиномицетоподобные) характеризуются пониженной антибиотической активностью или лишены ее совсем (Алиханян, 1962; Кузнецов, 1973). Однако немало случаев, когда нарушения дифференциации при естественной и индуцированной изменчивости актиномицетов сопровождается усилением их антибиотической активности (Калакуцкий, Никитина, 1976). Это наблюдается и у продуцентов противогрибковых антибиотиков. Есть сведения о высокой антибиотической активности слабоспорулирующих вариантов продуцентов нистатина (Кондратенко, Науменко, 1963) и леворина (Романкова и др., 1965). У *Act. hachijoensis* — продуцента трихомицина наибольшее количество активных форм выделено среди вариантов с плохо развитым воздушным мицелием. Из их числа были выделены варианты, которые превосходят по активности исходную культуру на 70—90% (Фурсенко, 1964; Фурсенко и др., 1972). Морфологические мутанты продуцента микогептина (Жукова, Фурсенко, 1973) также превосходят исходную культуру по уровню его образования и отличаются более благоприятным соотношением гептаена (мнкогептина)

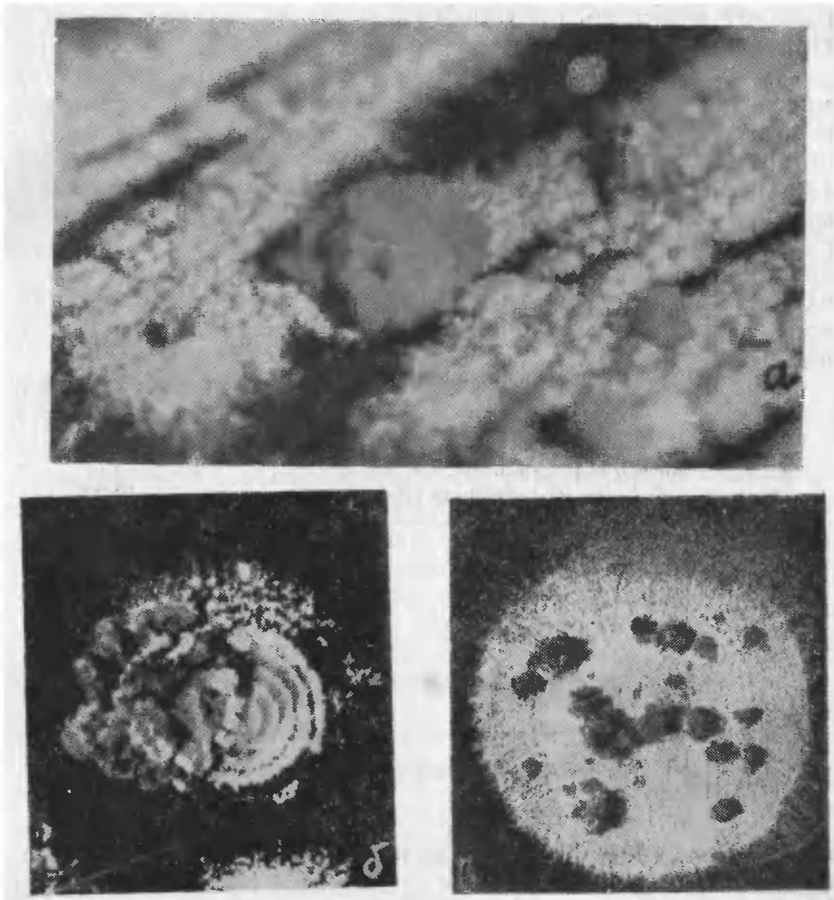


Рис. 21. Вторичные колонии у *Act. roseoflavus* var. *roseofungini* при выращивании на среде Придхэма — Готтлиба с фруктозой: *а* — посев штрихом, *б* — *в* — посев в виде моноспоровых колоний

и пентаена. У *Act. tumemacerans* и *Act. albus* var. *fungatus* (Сабиров и др., 1978) наибольшая антибиотическая активность свойственна аспорогенным вариантам.

Для отбора активных мутантов продуцентов полифунгина рекомендовано (Kotiuszko и др., 1978) сначала отбирать мутанты, характеризующиеся слабой спорогенной споруляцией. При пассировании таких культур на агаре предложено выделять и испытывать обильно спорулирующие ревертанты, среди них выявлены штаммы, в четыре и более раз превосходящие по активности исходную культуру.

При определении систематического положения актиномицетов — продуцентов розеофунгина, когда изучалась их способность усваивать источники углеродного питания, на среде Придхэма—Готтлиба с фруктозой при поздних сроках наблюдения (3—4 недели) было обнаружено (Никитина, 1968, 1975) массовое образование вторичных колоний, лишенных воздушного мицелия (рис. 21). В отличие от розовых кожистых актиномицетных колоний вторичные колонии имели иную окраску (желтую, реже черную, зеленую, оранжевую или красную), мягкую, мажущую консистенцию, что придавало им сходство с бактериями и проактиномицетами. Микроскопическое исследование вторичных колоний показало, что они образованы членистым распадающимся мицелием, что в сочетании с мягкой консистенцией колоний традиционно связывается с принадлежностью к роду *Proactinomyces* (*Nocardia*).

Описанный способ формирования вторичных проактиномицетоподобных колоний выявлен не только у продуцента розеофунгина. Из 688 испытанных (Nikitina, Kalakoutskii, 1971; Никитина, 1975) актиномицетных культур 40, подобно *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*, регулярно образуют вторичные проактиномицетоподобные колонии при выращивании на среде Придхэма—Готтлиба с фруктозой. В ходе дальнейшей работы (Никитина, 1979) у некоторых видов (*Str. fradiae* шт. АТСС 10 745, *Act. griseoruber* шт. ИМВ 1618 и др.), растущих без особенностей на средах с фруктозой, вторичные проактиномицетоподобные колонии были выявлены на средах с пентозами (ксилозой и арабинозой). Имеются виды (*Str. roseoflavus* JPV 1344, *Act. lateritius* ИНА и др.), у которых об-

Таблица 57

Антибиотическая активность Act. roseoflavus var. roseofungini и варианта 1—68 из вторичной колонии (Никитина и др., 1971)

Культура	Выход мицелия, г/л культуры	Антибиотическая активность, ед/мл питательной среды по *Cand. guilliermondii*
Act. roseoflavus var. *roseofungini*	63,5	1250
Вариант 1-68	40,3	4900

разование вторичных колоний можно наблюдать как в присутствии фруктозы, так и ксилозы.

Стабильные проактиномицетоподобные культуры, полученные из вторичных колоний *Act. roseoflavus* var. *roseofungini,* характеризуются множественными отличиями от исходных культур: имеют стойкие нарушения дифференциации (не образуют воздушный мицелий и споры); развиваются по циклу, свойственному проактиномицетам; более интенсивно используют фруктозу и накапливают в присутствии этого сахара большую биомассу; иначе светятся в УФ-лучах. Интересно, что большая часть культур из вторичных колоний имеет повышенную антибиотическую активность (как, в частности, вариант 1-68) (табл. 57).

При биосинтезе розеофунгина на опытно-промышленной установке в ферментерах на среде с рыбной мукой (Гончаров и др., 1974) различия между сравниваемыми культурами оказались еще более значительными: при использовании актиномицета-продуцента выход антибиотика в типичных ферментациях из 1 л культуры составил 103—266 мг, при использовании варианта 1—68 — 830—2093 мг.

Повышенная антибиотическая активность характерна также для проактиномицетоподобных мутантов продуцента розеофунгина, индуцированных УФ-лучами (Турсунбаева, 1977) и лазерным светом (Ергалиев, 1980).

Изложенные сведения должны обратить внимание селекционеров на варианты актиномицетов с нарушенной дифференциацией, на простоту получения у актиномицетов вторичных проактиномицетоподобных колоний и на возможность выделения из них стабильных культур с усиленной способностью к биосинтезу полиеновых антибиотиков.

Глава IV

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПОЛИЕНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Механизм действия полиеновых антибиотиков на клетки чувствительных микробов в основе своей изучен и описан в литературе (Готлиб, 1967; Сазыкин, 1965, 1968; Кинский, 1969; Гейл и др., 1975; Касумов, 1977, 1979; Cosgrove, 1977; Gale, 1977). Согласно имеющимся сведениям полиены являются мембранотропными агентами. Вступая во взаимодействие со стеринами, локализованными преимущественно в гидрофобной части клеточных и модельных мембран, полиены вызывают их переориентацию, что сопровождается необратимыми изменениями проницаемости для ионов и неэлектролитов. Степень повреждения мембран зависит от размеров молекул полиенов: антибиотики, содержащие циклы меньшего размера, сильнее повреждают мембрану, хотя антибиотики, имеющие циклы больших размеров, обладают более сильным противогрибковым действием.

Клетки чувствительных микроорганизмов, подвергшиеся воздействию полиеновых антибиотиков, теряют ионы и низкомолекулярные соединения (K^+, неорганический фосфат, карбоновые кислоты, аминокислоты, фосфорные эфиры и др.); в них подавляется гликолиз и наблюдается изменение интенсивности дыхания и синтеза белка. При высоких концентрациях полиенов отмечается выход из клеток нуклеотидов и белка. Мембрана рассматривается как первичный пункт проявления активности полиена, а все другие наблюдаемые воздействия считаются вторичными, возникающими как следствие нарушения функции мембраны и потери клетками важных метаболитов.

Степень повреждения мембран определяется разнообразием и количеством выделяемых в среду продуктов. Филипин (пентаен, C_{35}) вызывает выход K^+, неорганического фосфата, аминокислот и сорбозы, тогда как нистатин (гексаен, C_{46}) — освобождение K^+ и фосфата. Сукцинилперимицин (гептаен, C_{63}) вызывает выход в среду только K^+. Выход K^+ коррелирует с подавлением гликолиза (по Гейл и др., 1975).

Потеря ионов калия клетками различных дрожжей при действии нистатина составляет 25% при концентрации антибиотика 2,5 мкг/мл и 45% — при концентрации 10 мкг/мл. При действии пимарицина и флавофунгина в концентрации соответственно 400 и 200 мкг/мл потеря ионов составляет всего 10%, а ингибированне роста дрожжей достигается при значительно меньших концентрациях полиенов (нистатин — при 1—2, пиморицин — при 2—4, флавофунгин — при 16 мкг/мл). Предполагается (Novak e. a., 1977), что выход ионов из клеток, в частности для двух последних антибиотиков, не может являться непосредственной причиной ингибирования роста культур дрожжей.

Х. М. Касумов (1979) экспериментально доказал, что ионная проницаемость мембран при воздействии полиеновых антибиотиков обусловлена работой специальных проводящих структур — ионных каналов, проводимость и избирательность которых определяется числом и положением гидроксильных групп антибиотиков, «выстилающих» внутреннюю полость канала. За счет метилнрования и этилирования полярных групп неароматических и ароматических гептаенов была показана возможность резкого повышения ионной проницаемости мембран и повышения эффективности действия полиеновых антибиотиков.

Освобождение низкомолекулярных продуктов под действием полиенов сопровождается потерей клетками способности поглощать из среды питательные вещества и метаболиты. Показано (Berdicevsky, Grossowiez, 1977), что амфотерицин В подавляет рост клеток *Cand. albicans* и потребление фосфата. Этот эффект выражен сильнее у молодых клеток (через 2 ч после начала культивирования), чем у старых (через 24 ч культивирования). Транспорт фосфата не происходит в синтетической среде при 30° в отсутствии глюкозы. При введении в среду глюкозы потребление фосфата восстанавливается. Авторы считают, что амфотерицин В подавляет транспорт фосфата в результате взаимодействия со стеринами мембран и подавления необходимого для роста фактора. При изучении влияния леворина на транспорт аминокислот (аланин, лейцин) показано (Обуховская и др., 1979), что подавление их транспорта может наблюдаться независимо от того, влияет или нет антибиотик на концентрацию Na^+ и K^+ в клетках.

Ионный состав среды влияет на активность полиеновых антибиотиков. Ингибирующее влияние кандицидина на рост, например *Cand. albicans*, снижается в присутствии $CaCl_2$ и, в меньшей степени, KCl и $MgCl_2$ (Hammond, Kliger, 1976). Эффект выражен отчетливее, если соли вносятся в среду раньше, чем кандицидин. Подавление кандицидином поглощения O_2 снижается в присутствии KCl или NH_4Cl, но не $CaCl_2$ или

$MgCl_2$, причем эффект не зависит от времени внесения солей. Выход K^+ из клеток *Cand. albicans* в результате нарушения кандицидином проницаемости мембран снижается в присутствии $CaCl_2$ и $MgCl_2$. Подобное действие оказывает прединкубация клеток на среде с NH_4Cl. Защитное действие двухвалентных катионов авторы объясняют их способностью связываться со стеролами мембраны, что препятствует последующей адсорбции.

Данные о плохой растворимости большинства полиенов в воде привели к предположению (Hamilton-Miller, 1973), что характер их действия может быть понят лучше, если допустить, что в водных растворах указанные антибиотики образуют агрегаты молекул.

Представления о проявлении противогрибковой активности полиенов были расширены при изучении взаимодействия клеток *Cand. guilliermondii* с субмикроскопическими гранулярными структурами (СМГС) леворина, формирующимися в водных растворах антибиотика (Герасимов и др., 1978б). На ультратонких срезах клеток *Cand. guilliermondii*, инкубированных с СМГС в течение пяти минут при 37°, четко виден контакт структур антибиотика с поверхностью клеточной стенки, разрыхление ее внутреннего слоя. Отмечается также появление периплазматического пространства, утолщение цитоплазматической мембраны, набухание митохондрий и фрагментации митохондриальных крист. При более длительной обработке (15—60 мин) клеток СМГС леворина нарушения их структурной организации прогрессируют и происходит полная дезорганизация ультраструктуры. Авторы считают, что СМГС леворина в условиях прямого контакта с клетками дрожжей оказывают на них сильное повреждающее действие даже после кратковременного влияния. Для объяснения полученных фактов авторы выдвигают предположение о частичной солюбилизации антибиотика, находящегося в контакте с поверхностью клеток, с последующим действием на мембраны. Наряду с этим не исключается предположение о более непосредственном контакте СМГС леворина с мембранами дрожжевой клетки, о чем свидетельствует появление в периплазматическом пространстве *Cand. guilliermondii* телец, структурно сходных с СМГС.

Поскольку дрожжи, различные грибы и другие эукариоты, содержащие в своих мембранах стерины, подавляются полиенами, а бактерии (за исключением микоплазм, выращиваемых в присутствии стеринов) и сине-зеленые водоросли не чувствительны к полиенам, присутствие стерина в мембране до недавнего времени считалось главным условием того, чтобы микроорганизм оказался чувствительным к действию полиена.

В опытах с актиномицетами, устойчивость которых к полиенам связывается (Ефимова и др., 1979) с отсутствием или незначительным содержанием стеринов, показана возможность повышения чувствительности к полиенам при включенин экзогенного холестерина в их мембраны, а также прн изменении содержания фосфолипидов и ненасыщенных жирных кислот.

Однако ингибирующее влияние полиеновых антибиотиков на L-формы клеток *E. coli,* а также на клетки, у которых проницаемость клеточной оболочки повышена в результате обработки их этилендиамннтетрауксусной кислотой, подчеркивает значение барьера проницаемости клеточной стенки (Houpt e. a., 1976). Подобное мнение сложилось у В. Г. Булгаковой и др. (1979), изучавших активность карбонил-конъюгированных пентаенов в отношенни протопластов *Micrococcus lysodeikticus.*

При изученин чувствительности возбудителей глубоких микозов к нистатину, леворину, микогептину и амфотерицину В in vitro выявлены (Бородько, Зелинская, 1969) колебания фунгицидной и фунгистатической доз в пределах одного внда у разных штаммов, а также у культур одного штамма, разного возраста. Отмечается связь чувствительностн и вирулентности. Так, дрожжевые клетки более вирулентного штамма *H. capsulatum* 6650 гораздо чувствительнее ко всем испытанным антибиотикам, чем слабовирулентного штамма 6652. Мицелиальные формы диморфных грибов (*H. capsulatum, Bl. dermatidis*) оказались более устойчнвыми к действию испытанных антибиотиков (особенно артроспоры *C. immitis* 158 и 22) по сравнению с дрожжевыми.

При периодическом культивированин *Cand. albicans* выявлена (Johnson e. a., 1978) более высокая чувствительность к нистатину и амфотерицину В у молодых клеток (6 ч роста) по сравнению с более старыми (20-часовыми) клетками. Чувствительность клеток к полиенам повышается при недостатке углеродного питания, при снижении температуры от 42 до 22°, при изменении pH с 5,0—7,0 до 3,0 и при увеличении скорости роста. Все названные воздействия влияют в значительной степени на величину внутриклеточного пула ионов K.

Повреждающее действие полиеновых антибиотиков на клеточные мембраны послужило основанием для использования их в качестве сенсибилизаторов, облегчающих поступление в клетки других препаратов. Амфотерицин В усиливает действие на клетки животных рифампицина и производных рифамнцинов (Hackett e. a., 1972; Medoff e. a., 1973), фузидиевой кислоты (Kuwano e. a., 1972), α-аманитина (Kuwano, Ikehara, 1973), 5-фторурацила, хромомицина и блеомицина (Kuwano e. a., 1973; Nakashima e. a., 1974). Слабый фунгицидный эффект 5-фторцитозина на дрожжи возрастает в присутствии субингибиторных концентраций кандицидина (Polak, 1975). Амфотерицин В усиливает подавляющее влияние аналогов тетрациклина на *Cand. albicans* (Lew e. a., 1977). Фунгистатическое действие антиоксидантов на *Cand. albicans* и *Cand. parapsilosis* в присутствии амфотерицина В становится фунгицидным (Beggs e. a., 1978). Показано синергидное действие 5-фторцитозина, рифампина и амфотерицина В на выделенные от больных штаммы *Asp. fumigatus* и *Asp. flavus* (Kitahara e. a., 1976), рифампина и амфотерицина В — на виды рода *Candida* (Beggs e. a., 1976). Антикокцидиозный эффект амфотерицина В повышается полимиксином (Collins, Pappagianis, 1975), его действие на *Histoplasma capsulatum* — 2-дезоксиглюкозой (Berliner, 1975), а на *Cryptococcus neoformans* — трихотецином (Sneller e. a., 1977).

С целью дальнейшего повышения эффективности полиеновых антибиотиков в терапии микозов постоянно углубляются представления о характере их действия на микро- и макроорганизмы на клеточном и молекулярном уровнях. В последние годы показано, что действие полиенов сопровождается изменением активности ряда мембраносвязанных ферментов как микробной, так и животной клетки.

В мембранной фракции *Cand. albicans* сосредоточено 95% лактатдегидрогеназной и 25% АТФ-азной активности (Соловьева и др., 1976), которая подавляется при воздействии полиеновых антибиотиков. Установлено (Михайлова, Аравийский, 1977) повреждающее действие амфотерицина В на узловые пункты энергетического метаболизма *Cand. albicans,* показано изменение активности сукцинатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в зависимости от дозы антибиотика и времени инкубации. Леворин, амфотерицин В и нистатин снижают активность мембранной фосфатазы чувствительного штамма *Cand. ablicans* как in vivo, так и in vitro (Соловьева и др., 1977а).

Как указывалось в главе I, многие полиеновые антибиотики обладают нефротоксическим действием. В связи с этим широко исследуется их влияние на клетки почек, с целью изыскания путей понижения токсического эффекта. Хотя холестеролсодержащие мембраны клеток млекопитающих значительно менее чувствительны к полиенам, чем эргостеролсодержащие мембраны грибов, в основе токсического действия полиенов на макроорганизм лежит сходный механизм.

Под влиянием нистатина и амфотерицина В в изолированных ядрах почек собак наблюдаются (Асиновская, 1976; Асиновская и др., 1976; Асиновская, Оксман, 1976) изменения в составе белков ядерных мембран, выражающиеся в элиминации ряда фракций с низкой электрофоретической подвижностью и уменьшение их количественного содержания. Авторы отмечают более выраженный эффект амфотерицина В по сравнению с эффектом нистатина и объясняют изменения фракционного состава белков ядерных мембран усилением активности протеаз, локализованных на ядерной оболочке. Выявлено также (Асиновская, 1976) понижение АТФ-азной активности ядерных мембран клеток почек собак на 60% под влиянием амфотерицина и на 15% под влиянием нистатина. Подобный эффект амфотерицина В отмечен (Глубоковская, 1976б) в отношении АТФ-азы и 5-нуклеотидазы плазматических мембран почек собак, что рассматривается как следствие нарушения структуры липидов мембран.

При внутривенном введении амфотерицина В обнаружены также (Оксман, 1976; Асиновская и др., 1978) качественные изменения в составе белков плазматических мембран почек собак; значительные структурные перестройки в хроматине и существенная протеолитическая деградация его кислоторастворимых белков, которые в силу крайне низкого биосинтеза служат показателем уровня протеазной активности в клетке. Аналогичные изменения хроматина обнаружены и в изолированных клеточных ядрах, что автор связывает с возможностью непосредственного воздействия амфотерицина на ядра.

Сочетанное применение амфотерицина В с амиглюрацилом (Глубоковская, 1976а) или с дезоксихолатом натрия, входящим в лекарственную форму амфотерицина В (Асиновская и др., 1978), способствует существенному ослаблению его токсического действия на функциональное состояние почек собак, снижает выраженность дегенеративных изменений в почечных клетках. По мнению Х. М. Касумова (1979), применение метилированных производных полиенов может резко увеличить специфичность их действия на клетки грибов по сравнению с клетками хозяина, так как метилированный антибиотик в комплексе с эргостерином (основной стериновый компонент клеток грибов) образует ионные каналы с большим периодом существования и практически не удаляется из мембраны. Комплекс с холестерином (основной стериновый компонент клеток хозяина) менее стабилен и легче удаляется из мембран. Автор считает, что метилирование полярных (аминных и карбоксильных) групп молекул всех полиеновых антибиотиков сокращает время существования комплекса в мембране и понижает токсичность. В литературе имеются сведения, подтверждающие это (Goldstein e. a., 1976; Hoeprich e. a., 1977 и др.). Метиловый эфир амфотерицина В менее токсичен, чем исходный антибиотик. Его противогрибковая активность при этом также изменена: в отношении одних патогенных культур повышена, в отношении других — понижена. Однако возможность использования более высоких терапевтических доз метилового эфира амфотерицина при лечении микозов компенсирует его более слабую противогрибковую активность.

Токсичность полиеновых антибиотиков, наряду с действием на почки, выражается в их гемолитической активности (Литвинова, 1967; Климов, Литвинова, 1968 и др.), которая может выявляться на стадии изучения агаровых культур продуцентов (Burke e. a., 1954; Айтхожина, Никитина, 1980). Показано (Siegel, 1977), что разрушающее действие полиенов на эритроциты овец связано с их мембранотропной активностью. Лидиоцидин, амфотерицин В, филипин, кандицидин оказывают более эффективное разрушающее действие на мембраны эритроцитов по сравнению с нистатином, пимарицином, метиловым эфиром амфотерицина В.

При исследовании гемолитического процесса, протекающего под действием луцензомицина (Strom e. a., 1976a), гемолиз наблюдался при соединении 15—40% остатков холестерина в мембране с антибиотиком. О связывании луцензомицина с холестерином мембран судили (Strom e. a., 1976b) по изменению оптической плотности и флуоресценции антибиотика. Установлено, что спектр поглощения отражает связывание с любым участком мембраны, тогда как флуоресценция более специфична для изучения связывания антибиотика с холестерином.

На основе результатов исследования механизма действия полиеновых антибиотиков возникла идея использования их для снижения уровня холестерина в крови (Schaffer, Gordon, 1968; Климов и др., 1971; Михайлец и др., 1972б) и лечения жировой дистрофии печени (Нестерова, Слободская, 1976; Кравченко и др., 1978). Введение крысам с жировой дистрофией печени препарата Na соли леворина в дозе 50 мг/кг на фоне примененной диеты и алкоголя приводит к гибели 40% животных. При снижении дозы до 20 и 2 мг/кг случаев их гибели не наблюдается. Степень снижения уровня липидов в печени зависит от дозы препарата. При дозах 20 и 10 мг/кг как на 15, так и на 30 сутки от начала опыта уровень липидов снижается в 2—3 раза. При дозах 5 и 2 мг/кг благоприятный эффект выявляется только на 30 сутки. Авторы относят наблюдаемый эффект за счет повышения содержания фосфолипидов в мембранах, что меняет их проницаемость и обусловливает снижение уровня нейтральных липидов в клетках.

Некоторые полиены могут сильно и необратимо подавлять синтез ДНК в опухолевых клетках (Monodovi e. a., 1971) и успешно использоваться (Rubissow, 1970) в химиотерапии рака.

Широкое применение полиеновых антибиотиков в терапии микозов сопровождается появлением устойчивых форм возбудителей, выделение которых в клинической практике уже не является редкостью (Белоусова, 1976; Safe e. a., 1977; Drutz, Lehrer, 1978). Это затрудняет лечение, диагностику заболеваний и идентификацию возбудителей. Снижение чувствительности к антибиотику приводит к резкому изменению его минимальных подавляющих концентраций. Так, для устойчивых форм *Cand. tropicalis,* выделенных от больного пиелонефритом, минимальная подавляющая концентрация амфотерицина В возросла с 0,098 до 500 мкг/мл.

Устойчивые формы дрожжей и дрожжеподобных грибов сравнительно легко получаются и в эксперименте (Белоусова, 1976; Hurley, Wright, 1976; Фейгин и др., 1977; Gale e. a., 1977) при пересевах на средах с возрастающими концентрациями антибиотиков, а также под воздействием мутагенов (УФ, этилметансульфонат и др.).

В медицинской практике устойчивые формы чаще возникают у больных с ослабленной иммунной системой, их появление связывают (Drutz, Lehrer, 1978) с понижением кандидоцидной способности лейкоцитов. При экспериментальном получении устойчивых к амфотерицину форм *Cand. albicans* отмечается (Gale e. a., 1977) зависимость частоты их появления от обеспеченности клеток кислородом, от добавления в среду перед посевом ингибиторов белкового синтеза (триходермина и веррикарина).

При сравнительном изучении чувствительных и устойчивых к полиеновым антибиотикам форм дрожжеподобных грибов у последних наблюдается как снижение вирулентности (Белоусова, 1976), так и повышение ее (Drutz, Lehrer, 1978).

При развитии устойчивости к полиенам выявлено (Вирина и др., 1976) снижение содержания стеринов в мембранах изученных культур, увеличение свободных жирных кислот, замена эргостерина другими стериновыми компонентами, предположительно метаболитическими предшественниками эргостерина (Фейгин и др., 1977; Соловьева и др., 1977б). Отмечено также снижение активности некоторых ферментов, в частности мембранной фосфатазы.

У штамма *Cand. albicans,* устойчивого к действию нистатина, леворина и амфотерицина В, вместо эргостерина был обнаружен стерин, не взаимодействующий с полиеновыми антибиотиками (Касумов, 1979). Другие исследователи (Вирина и др., 1979а, б) не связывают устойчивость к полиенам с утратой способности стеринов к взаимодействию с ними.

Обобщая имеющиеся в литературе сведения о полиенрезистентных (пол-Р) штаммах грибов, а также об одноклеточной зеленой водоросли — хламидомонады, А. Б. Левченко и др. (1976) отмечают, что у этих организмов есть значительное сходство в генетико-биохимических механизмах пол-Р, связанных с качественными и (или) количественными изменениями стерольных компонентов мембран. Сходство наблюдается при генетической детерминации признака пол-Р, в характере зависимости экспрессивности мутантных пол-Р генов от действия факторов внешней среды и генетического фона, в особенностях плейотропных эффектов полиенрезистентных генов. На основании этого авторы постулируют существование гомологического ряда мутационной изменчивости признаков пол-Р в рамках закона Н. И. Вавилова, предполагая, что в основе наблюдаемого параллелизма лежат как минимум изменения гомологичных серий генов, а в некоторых случаях имеющаяся информация позволяет ставить вопрос о гомологичности конкретных генов у представителей различных токсонов грибов. Высказывается также предположение, что и у других типов эукариот можно ожидать аналогичную микроорганизмам картину возникновения пол-Р. В частности, наблюдаемые тканевые и возрастные вариации в содержании стеролов в различных органах млекопитающих коррелируют с их чувствительностью к полиенам.

В современной биологии много внимания уделяется факторам, оказывающим цитоморфологический эффект. Изменению морфологии клеток под влиянием антибиотиков посвящено большое число работ. В связи с возникновением резистентных форм и возможностью эпидемиологического неблагополучия привлекают внимание морфологические особенности культур грибов со сниженной чувствительностью к антибиотикам.

А. Н. Егоренкова и Н. Д. Яробкова (1968) показали, что при лечении леворином у больных возникают формы *Candida* с измененной морфологией, со сниженной патогенной и антигенной активностью, что предложено учитывать в практике лабораторной диагностики и терапии кандидозов. Отмечено появление крупных клеток, сигарообразных, многогранных, с большим количеством нитей псевдомицелия. У устойчивых к леворину культур *Cand. tropicalis* наблюдается развитие в S и R-форме, у *Cand. albicans* — обилие хламидоспор (Егоренкова, 1969). Сопутствующая развитию резистентности склонность к образованию хламидоспор и к филаментации отмечается у грибов рода *Candida* и в более поздних работах (Белоусова, 1976 и др.). Наряду с этим в культуре *Cand. albicans* с повышенной чувствительностью к полиеновым антибиотикам значительная часть клеток находится в псевдомицелиальной форме (Фейгин и др., 1978), а устойчивые к амфотерицину B клетки *Cand. tropicalis* не образуют псевдомицелий (Drutz, Lehrer, 1978). Штамм *Cand. albicans,* устойчивый к амфотерицину, нистатину, леворину, не отличается от чувствительного по морфологии колоний на плотных средах. При микроскопическом исследовании роста на твердой картофельной среде у резистентного штамма выявлены лишь отдельные мицелиальные нити, у чувствительного штамма наблюдается типичная филаментация. В жидкой среде для резистентного штамма характерен крошковидный рост и сильная агрегация клеток (Михайлова и др., 1979).

Изменения морфологии мицелиальных грибов под влиянием антибиотиков выражаются в усиленном ветвлении гиф, их скручивании, сужении, расширении, в образовании выростов и опустошении (Barathova e. a., 1969). Наиболее распространено, считают авторы, усиление ветвления гиф (терминального, латерального и нерегулярного): Это может вызываться как полиеновыми антибиотиками (азаломицин, флавофунгин, нистатин), так и антибиотиками другой химической природы, т. е. соединения с различным механизмом действия вызывают у грибов сходные морфологические изменения, что не считается результатом их непосредственного воздействия, а связывается с влиянием на различные стороны метаболизма.

Наряду с этим имеются сведения (Никитина, Казакова, 1972; Никитина, 1975), свидетельствующие о различии морфологических изменений, индуцируемых у грибов различными противогрибковыми антибиотиками. По характеру действия на грибы рода *Fusarium* пентаеновый антибиотик розеофунгин четко отличается от гризеофульвина (рис. 22). Гризеофульвин в концентрациях, близких к подавляющим, ингибирует спорообразование у грибов и вызывает образование более тонких (по сравнению с контролем) гиф, сильно искривленных, но имеющих поперечник, одинаковый по всей длине. Подобные последствия влияния гризеофульвина на грибы отмечались и ранее (Камышко, 1964 и др.). Розеофунгин в аналогичных концентрациях, подавляя спорообразование, вызывает у грибов формирование мицелия членистого строения, напоминающего почкующиеся дрожжевые клетки. Поперечник измененных гиф обычно близок к их поперечнику в контроле (5—9 мк), но иногда сильно превосходит его. Розеофунгин вызывает также сильную деформацию концов гиф (рис. 23).

Влияние микотицина, флавофунгина и розеофунгина на *Epidermophyton rubrum* проявляется однотипно и подобно влиянию их на грибы рода *Fusarium*. Однако наряду с характерным изменением мицелия флавофунгин и в меньшей степени розеофунгин вызывают у *Ep. rubrum* и *Fus. solani* появление округлых с подвижными гранулами внутри образований, в 4—5 раз превосходящих по диаметру поперечник гиф в контроле (рис. 24). Эти образования обнаруживаются у *Ep. rubrum* со вторых суток до трехнедельного возраста, в них сначала наблюдается грануляция протоплазмы. Гранулы с возрастом обособляются и становятся подвижными. Подобные гранулы, напоминающие капли липидов, отмечались в клетках *Cand. albicans* при воздействии 5-фторцитозина (Wie-Sçhing Lee, 1973) и в клетках грибов, адаптированных к розеофунгину и флавофунгину на плотных средах (Айтхожина, Никитина, 1980).

В связи с данными о выявлении бактерий в грибных спорах (Old, Wong, 1972; Суденко, 1979 и др.) не могло быть полностью исключено предположение о бактериальной природе подвижных гранул, наблюдаемых у грибов при воздействии пентаеновых антибиотиков. Однако в опытах с антибактериальными антибиотиками (пенициллин, стрептомицин) харак-

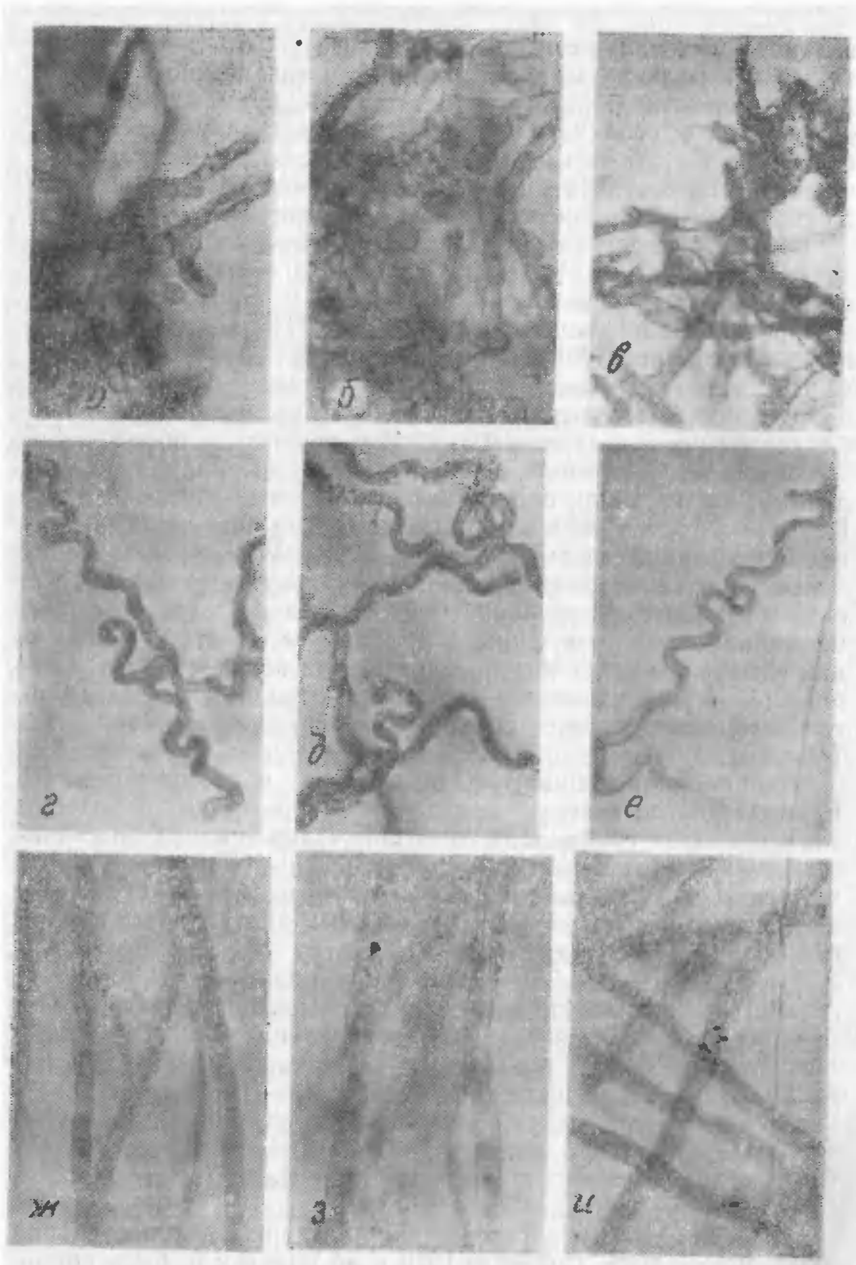


Рис. 22. Изменение морфологии *Fusarium vasinfectum* (*а*), *Fus. oxysporum* var. *solani* (*б*), *Fus. bulbigenum* var. *blasticola* (*в*) в присутствии розеофунгина; *г*, *д*, *е* — те же грибы в присутствии гризеофульвина; *ж*, *з*, *и* — контроль; ув. 400 (Никитина, Казакова, 1972)

тер действия флавофунгина и розеофунгина на *Ep. rubrum* не изменился (Казакова и др., 1977). Исследование природы гранул продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Советском Союзе и за рубежом в последние 15—20 лет ведутся интенсивные поиски и изучение полиеновых антибиотиков, в результате чего их описано к настоящему времени более 200 (вместе с производными). Кроме полиенов, имеющих от четырех до семи сопряженных двойных связей, открыты триены и октаены. Полностью установлена структура более 40 антибиотиков, из них большая часть — за последние 5—10 лет. Показано, что все полиеновые антибиотики установленного строения имеют макроциклическую структуру, замкнутую лактонной группировкой. Возможно, большинство известных полиенов имеют такой тип строения, хотя недавно открыты и немакролидные полиеновые антибиотики.

Наряду со сходством в строении полиеновых антибиотиков имеются различия. В состав молекул многих полиенов входит аминосахар микозамин. Тетраеновые антибиотики — нистатин A_3 и полифунгин B — кроме микозамина содержат нейтральный сахар. Описан представитель нового типа пентаенов — лиеномицин, в молекуле которого доказано присутствие сахара L-рамнозы и аминогруппы, присоединенной к углеродному скелету агликона. Гептаеновые антибиотики имеют вторую азотсодержащую часть — ароматические амины. В зависимости от входящих в них аминосахаров и ароматических аминов они подразделяются на три группы: 1) неароматические гептаены, содержащие только микозамин; 2) ароматические, содержащие микозамин и п-аминоацетофенон; 3) ароматические, содержащие аминосахар и N-метил-п-аминоацетофенон. Сравнительно недавно был известен единственный представитель третьей группы — перимицин, в состав молекулы которого входит уникальный аминосахар перозамин. Расширение исследований по структуре гептаеновых антибиотиков обогатило представления об этой группе полиенов. В последнее время описаны новые антибиотики (67-121 A, DJ-400 B_1, 67-121 C), содержащие N-метил-п-аминоацетофенон и отличающиеся от перимицина по аминосахарному остатку: первые два содержат микозамин, антибиотик 67-121 C—O-β-D-маннопиранозил-(1→4)-D-микозамин.

У пентаеновых антибиотиков обнаружено разнообразие УФ-спектров, зависящее от структуры хромофора, их предложено делить на пять групп: адеопентаены, ДДМ-пентаены, метилпентаены, карбонил-конъюгированные пентаены, β,δ-дикетопентаены. Новый тип структуры доказан у рофламикоина — сопряжение метилпентаена с лактонной карбонильной груп-

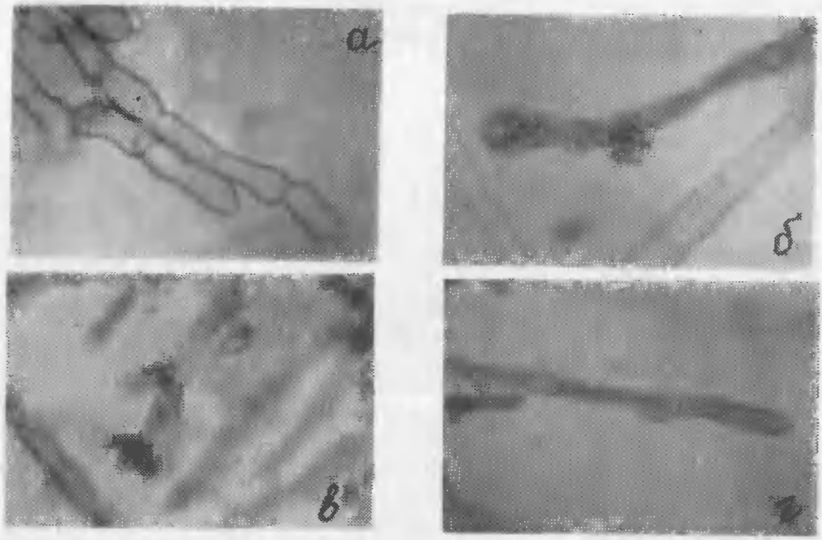


Рис. 23. Деформация концов гиф *Fus. oxysporum* var. *solani* (*а*, *б*) и *Fus. solani* (*в*) под влиянием розеофунгина, *г* — гифы *Fus. solani* в контроле; ув. 400 (Никитина, 1975)

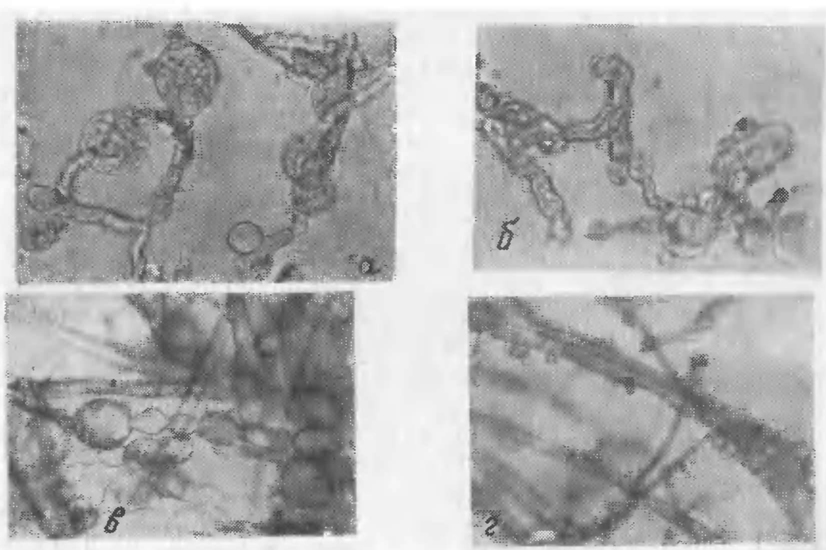


Рис. 24. Изменение морфологии *Epidermophyton rubrum* под влиянием флавофунгина (*а*), розеофунгина (*б*), микотицина (*в*); *г* — мицелий и микроконидии гриба в контроле; ув. 400 (Никитина, Казакова, 1972)

пой. Расшифровка структуры первого гексаена — дермостатина — показала, что сопряжение лактонного карбонила с полиеновой системой свойственно не только пентаенам, но и гексаенам.

Несмотря на очевидные достижения в изучении химии полиеновых макролидов, многое еще остается неясным. Не установлено химическое строение большинства полиеновых антибиотиков. Ограничены сведения о физико-химических свойствах многих полиеновых антибиотиков. А некоторые полиены (тетраены 17,732 и J_4B, пентаен А-228, грубилин и др.) охарактеризованы в химическом отношении так недостаточно, что трудно судить об их новизне. Не исключено, что некоторые из них идентичны другим полиеновым антибиотикам.

Благодаря исследованиям последних лет расширились представления о спектре биологической активности полиеновых антибиотиков. Наряду с противогрибковой активностью у некоторых из них (лиеномицин, леворин, трихомицин и др.) обнаружено противоопухолевое, а также противовирусное действие (филипин, метиловый эфир амфотерицина В). Участились находки полиенов с высокой активностью в отношении паразитических простейших. Показана возможность использования полиенов для снижения уровня холестерина в крови. Получены данные, свидетельствующие о связи структуры полиеновых антибиотиков и их биологической активности.

Меняются традиционные представления о высокой токсичности полиеновых антибиотиков. Наряду с особо высокотоксичным кокандомицином, действующим аэрогенным путем, вызывающим отеки и изъязвления слизистых, описаны и малотоксичные антибиотики, чаще встречающиеся среди гептаенов. Именно к этой группе относятся амфотерицин В, леворин, микогептин, кандицидин, нашедшие практическое применение в терапии поверхностных и глубоких микозов.

Успехи в изучении химии полиеновых антибиотиков уже позволили получить некоторые их высокоактивные водорастворимые производные. Метилирование молекул полиенов сопровождается понижением их токсичности. Дальнейшие исследования по химической модификации полиеновых антибиотиков открывают новые возможности.

На примере сочетанного применения амфотерицина В с амиглюрацилом или дезоксихолатом натрия достигнуто понижение нефротоксического действия антибиотика без снижения биологической активности. В терапевтическом использовании полиеновых антибиотиков практически важным представляется также снижение лечебных доз полиеновых антибиотиков за счет использования в комплексе с другими лечебными препаратами.

Компонентный состав полиеновых антибиотиков, от которого зависит стабильность, токсичность и терапевтическая активность готовых препаратов, может регулироваться и на стадии их биосинтеза использованием различных экзогенных факторов: компоненты питательных сред, предшественники, рН, аэрация, перемешивание, температура. Повышение выхода полиеновых антибиотиков может быть достигнуто дробным внесением глюкозы в фазе активного синтеза антибиотика, совместным культивированием продуцентов и специально подобранных микроорганизмов.

Новые возможности для управления биосинтезом полиеновых антибиотиков открывает дальнейшее исследование его механизма и эндогенной регуляции. В связи с несомненной перспективностью исследования этого профиля должны получить развитие.

Интенсификация процессов биосинтеза полиеновых антибиотиков может быть достигнута использованием математических методов планирования экспериментов с охватом всех (а не только компонентного состава питательных сред) факторов, которые могут влиять на выход целевого продукта. Не теряет актуальности работа по направленной селекции продуцентов полиеновых антибиотиков.

Успех дальнейших поисков новых перспективных для практического использования полиеновых антибиотиков во многом зависит от используемых продуцентов. Известные в настоящее время продуценты полиеновых антибиотиков являются представителями прокариотных мицелиальных микроорганизмов, относящихся к родам *Actinomyces* (*Streptomyces*), *Streptoverticillium, Chainia, Actinosporangium* и *Actinoplanes*. Сообщения о новых полиеновых антибиотиках, образуемых организмами названных родов, продолжают появляться в научной литературе. Однако должно быть предпринято планомерное исследование противогрибковой активности культур различных других семейств и родов класса *Actinomycetes*, изученных крайне неравномерно. Расширившиеся в последнем десятилетии представления о мицелиальных грибах — возбудителях микозов — должны найти отражение в наборе тест-культур, используемых на первом этапе поисковой работы.

Есть надежда, что опыт работы, накопленный отечественными и зарубежными учеными, а также продолжающийся настойчивый поиск приведут к открытию безвредных полиенов с новыми структурными особенностями, с высокой противогрибковой, противоопухолевой и противовирусной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

Агре Н. С., Гузева Л. Н., Дорохова Л. А. Новый вид рода *Micropolyspora* — *M. internatus*. — Микробиология, 1974, т. 43, вып. 4, с. 679.

Агре Н. С., Калакуцкий Л. В. Биохимические признаки в систематике актиномицетов. — Усп. микробиол., 1972, т. 8, с. 59.

Айтхожина Н. А., Никитина Е. Т. Гемолитическая активность некоторых актиномицетов — продуцентов пентаеновых антибиотиков. — Изв. АН КазССР. Серия биол., 1980, № 3, с. 49.

Айтхожина Н. А., Никитина Е. Т. Изменчивость грибов в процессе адаптации к пентаеновым антибиотикам. — Вестник АН КазССР, 1980, № 10, с. 58.

Алеева В. Д. Лантас Е. С., Малков М. А., Нынь В. С., Иофина Э. И. Глубинное культивирование *Act. nodosus* штамм 510 — продуцента амфотерицина В. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 5.

Алеева В. Д., Папутская Н. И. Влияние аэрации и перемешивания на биосинтез амфотерицина В. — В кн.: Материалы IV конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1968, с. 12.

Алиханян С. И. Индуцированный мутагенез в селекции микроорганизмов. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1962, № 4, с. 544.

Алиханян С. И. Селекция промышленных микроорганизмов. М., 1968.

Алпатов В. А., Штоффер Л. Д., Бирюков В. В. К сравнению условий ферментации в колбах и аппаратах. — Антибиотики, 1969, т. 14, № 4, с. 302.

Андронова Э. Д., Морозов В. М. Использование люминесцентного анализа для идентификации актиномицетов — продуцентов противогрибковых антибиотиков. — В кн.: Материалы IV науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1965, с. 17.

Ариевич А. М., Минскер О. Б., Пинзур Г. С. О методике внутримышечного введения амфотерицина В при лечении больных висцеральными микозами. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 9, с. 858.

Ариевич А. М., Степанищева З. Г. Первый опыт применения гриземина для лечения больных плесневыми микозами. — Антибиотики, 1964, т. 9, № 2, с. 186.

Асеева И. В., Лафицкая Т. Н., Алферова В. А. О пигментах синих актиномицетов. — В кн.: Биология отдельных групп актиномицетов. М., 1965, с. 124.

Асиновская Н. К. Изменение АТФ-азной активности ядерных мембран под воздействием полиеновых антибиотиков. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 16.

Асиновская Н. К., Оксман А. Я. Изучение влияния полиеновых антибиотиков на ядерную оболочку клеток почек собак. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 3.

Асиновская Н. К., Оксман А. Я., Кравченко Л. С., Терешин И. М. О биохимических сдвигах в ядерных мембранах почек собак после внутривенного продолжительного введения амфотерицина. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 8, с. 731.

Асиновская Н. К., Оксман А. Я., Кравченко Л. С., Терешин И. М. О действии полиеновых антибиотиков на мембраны изолированных ядер почек собак. — Биохимия, 1976, т. 41, № 12, с. 2183.

Ауреофусцин, новый антигрибной антибиотик, образуемый *Streptomyces aureofuscus* n. sp. — Вэйшэнъусюэбао. Acta microbiol. sinica, 1975, т. 15, № 3, p. 180 (РЖБ, 1976, 5 л 368).

Бажанов В. С. Сравнительное изучение избирательности противоопухолевого действия антибиотика лиеномицина при лечении перевиваемых асцитных опухолей у мышей. — Антибиотики, 1972, т. 17, № 6, с. 593.

Бальдаччи Э. Расширение классификации актиномицетов. — Микробиология, 1959, т. 28, вып. 2, с. 274.

Барашкова Н. П. Характеристика нового актиномицета *Actinomyces plumbeus* sp. n., образующего полиеновые антибиотики. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 14.

Барашкова Н. П., Морозов В. М. Ранняя идентификация актиномицетов — продуцентов гексаеновых антибиотиков. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 15.

Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д., Коженко Т. В., Цыганов В. А. Новый тетраеновый антибиотик абхазомицин. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 3, с. 195.

Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д., Мясникова Л. Г. Actinomyces pneumonicus var. *altamicus* var. nov. — продуцент новых антибиотиков алтамицинов. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 6, с. 487.

Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д., Омельченко В. Н., Конев Ю. Е. Actinomyces chromogenes var. *graecus* var. nov. — продуцент нового гексаенового антибиотика. — Антибиотики, 1977, т. 22, № 9, с. 832.

Безбородов А. М. О некоторых проблемах поиска и микробиологического синтеза физиологически активных соединений. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 10, с. 948.

Безбородов А. М., Иванова Г. С., Юрьева Л. И. Биосинтез рибонуклеазы культурой *Act. levoris* 2789. — Прикл. биохимия и микробиология, 1967, т. 3, вып. 1, с. 30.

Белозерский А. Н. Нуклеиновые кислоты и их связь с эволюцией, филогенной и систематикой организмов. — В кн.: Второй Всесоюзный биохимический съезд. Ташкент, 1969.

Белоусова И. И. Резистентность к полиеновым антибиотикам. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 7, с. 661.

Белоусова И. И., Лишневская Е. Б., Эльгарт Р. Е. Влияние ряда ингибиторов и активаторов углеводного обмена и синтеза жирных кислот на образование леворина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967а, с. 21.

Белоусова И. И., Лишневская Е. Б., Эльгарт Р. Е. К вопросу о естественной регуляции биосинтеза леворина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967б, с. 22.

Белоусова И. И., Лишневская Е. Б., Эльгарт Р. Е., Терешин И. М. Сравнительное изучение синтеза леворина и жирных кислот мицелием *Actinomyces levoris* Krass. 26/1 при выращивании его в нативных растворах разных сроков ферментации. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 9, с. 779.

Берштейн И. Я., Лохина Н. Д. Определение содержания пентаеновых примесей в образцах микогептина методом дифференциальной спектрофотометрии. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972, с. 7.

Берштейн И. Я., Этингов Е. Д., Абалуева Л. К., Моторина А. Г., *Фрайкова Т. А.* Поляриметрическое определение микогептина и амфотерицина В. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 23.

Бибикова М. В., Лайко А. В., Селезнева Т. И., Ковшарова И. Н. О возможности ранней идентификации продуцентов полиеновых антибиотиков. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 8, с. 675.

Бирюков В. В. Планирование экспериментов при оптимизации сложных процессов по схемам ортогональных латинских прямоугольников. — Хим.-фарм. журн., 1968, № 1, с. 57.

Бирюков В. В., Андреева Л. Н. Регулирование величины pH в процессе биосинтеза антибиотиков. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 9, с. 850.

Блинов Н. О. Ранняя идентификация некоторых микробных метаболитов. Автореф. докт. дис. М., 1968.

Блинов Н. О., Головкина Л. М., Хохлова Ю. М., Хлебарова Е. И., Клейнер Е. М., Георгиева И. Х., Шейкова Г. Н., Кореняко А. И. Изучение антибиотиков группы эндомицина. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 10, с. 867.

Блинов Н. О., Егорова С. А., Марченко И. В., Красильников Н. А. Связь между систематическим положением некоторых зеленых актиномицетов и характером образуемых ими пигментов. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1973, № 4, с. 533.

Блинов Н. О., Ломтатидзе З. Ш., Хохлов А. С. Пигменты синих актиномицетов. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 12, с. 1105.

Блинов Н. О., Хохлов А. С. Бумажная хроматография антибиотиков. М., 1970.

Богнар Р., Фаркаш И., Маклейт Ш., Ракоши М., Шолтес И., Шомоди Л., Жупан К. Химия флавофунгина. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 12, с. 1059.

Большакова Е. Н., Кокушина Т. М. Лечение кандидоза в эксперименте сочетанным применением натриевой соли леворина и 4-метилурацила. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 24.

Бондарцев А. С. Шкала цветов. М. — Л., 1954.

Боровский Э. В., Белоусова И. И., Лишневская Е. Б., Малышкина М. А., Моргунова А. Ф., Невинский А. А., Соловьев С. Н., Филиппова А. И., Яковлева Е. П., Завьялова Л. Н. К вопросу о дифференциации леворина и кандицидина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 26.

Боровски Э., Зелински Я., Зимински Т., Фальковски Л., Колодзейчик П., Голик Я., Мехлински В., Адлеркрейц Х. Строение амфотерицина В — гептаенового макролидного антигрибкового антибиотика. — В кн.: 7-й Международный симпозиум по химии природных соединений. Тезисы докладов. Рига, 1970, с. 676.

Боровский Э. В., Малышкина М. А., Котенко Т. В., Соловьев С. Н. Новый противогрибковый антибиотик микогептин из группы неароматических гептаенов. Сообщение 2. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 9, с. 776.

Боровский Э., Шафнер К. Структурные отношения в ряду гептаеновых макролидных антибиотиков. — В кн.: Пятый Международный биохимический конгресс. Рефераты секционных сообщений. М., 1961, т. 1, с. 13.

Боровски Э., Фальковски Л., Зелиньски Е., Колодзейчик П., Голик Я., Цибульска Б., Зиминьски Т., Еречек Э., Павляк Я., Яковс Э., Шенин Ю. Д., Терешин И. М. Структура, модификация и биологические свойства антибиотиков из группы полиеновых макролидов. — Хим.-фарм. журн., 1977, т. 11, № 11, с. 57.

Боровский Э. В., Шенин Ю. Д., Соловьев С. Н. Структура микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 24.

Бородько С. Л., Зеленская Л. Н. Влияние нистатина, леворина, микогептина и амфотерицина В на рост некоторых возбудителей глубоких микозов in vitro. — В кн.: Физиология и генетика микроорганизмов. Ростов-на-Дону, 1969, с. 146.

Бражникова М. Г. Выделение активного действующего начала литмоцидина и исследование его свойств. — Микробиология, 1946, т. 15, вып. 4, с. 273.

Бражникова М. Г., Борисов В. Н., Лысенкова Л. Н., Рубашева Л. М., Федорова Г. Б., Бажанов В. С. Получение и физико-химические свойства компонентов противоопухолевого антибиотика 4041, образуемого культурой *Actinoplanes ianthinogenes* subsp. *octamycini* subsp. nov. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 8, с. 582.

Бражникова М. Г., Кудинова М. К., Лаврова М. Ф., Борисова В. Н., Кругляк Е. Б., Ковшарова И. Н., Прошлякова В. В. Выделение, очистка и физико-химические свойства антибиотика лиеномицина. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 6, с. 483.

Брянская А. М., Калюжная Л. Д. Антибактериальные свойства актиномицетов из почв полей орошения. — Микробиология, 1968, т. 37, вып. 6, с. 1091.

Булгакова В. Г., Полторак В. А., Полин А. Н., Силаев А. Б. Лизис полиеновыми антибиотиками бактериальных протопластов. — В кн.: Химиотерапия бактериальных инфекций. Тезисы докладов Всесоюзной конф. М., 1979, с. 269.

Былинкина Е. С., Бирюков В. В. Вопросы аэрации и перемешивания в процессе биосинтеза антибиотиков. — В кн.: Технология производства и изучение антибиотиков. М., 1974.

Вайнштейн В. А., Наумчик Г. Н. Солюбилизация полиеновых антибиотиков на основе поливинилпирролидона. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 32.

Ваксман З. А. Антагонизм микробов и антибиотические вещества. М., 1947.

Ваксман З. А. О классификации актиномицетов. — Микробиология, 1964, т. 33, вып. 6, с. 1078.

Васильева Н. Г., Могилевская Е. М. Количественное определение биологической активности амфотерицина В. — В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. М., 1976, с. 13.

Васильева Н. Г., Свешников Ю. Ф., Фрадкова Т. А. Определение биологической активности леворина и его натриевой соли. — Труды Ленингр. науч-исслед. ин-та антибиотиков, 1970, вып. 5, с. 110.

Васильева Н. Г., Фрадкова Т. А. Определение биологической активности микогептина методом диффузии в агар. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 61.

Векшин Г. А., Валиотти А. Б., Шульц И. М., Константинова Г. В., Влияние окислительно-восстановительных условий среды на биосинтез амфотерицина В. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. II. Л., 1976, с. 22.

Венедиктов В. В. Новый пентаеновый антибиотик ЛИА-0371 из группы амфотерных адеопентаенов. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972, с. 21.

Ветлугина Л. А. Антибиотик розеофунгин, выделение и физико-химические свойства. — Антибиотики, 1968, т. 13, № 11, с. 992.

Ветлугина Л. А. Карбонил-конъюгированные пентаеновые антибиотики. — Изв. АН КазССР. Сер. биол., 1978, № 5, с. 1.

Ветлугина Л. А. Новые антибиотики из актиномицетов, выделенных из почв Казахстана. Автореф. докт. дис. Алма-Ата, 1977.

Ветлугина Л. А., Балгимбаева А. С., Амирбекова Д. О., Копытина М. Н. Выделение и первичная идентификация противогрибкового антибиотика А-23/791. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1979, т. 24, с. 76.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М. Некоторые свойства розеофунгина. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 9, с. 774.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М. Хроматографическое изучение полиеновых антибиотиков группы микотицина — флавофунгина — розеофунгина. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1974а, т. 19, с. 94.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М. Изучение гомогенности антибиотика розеофунгина. — Там же, 1974б, т. 19, с. 99.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М. Розеофунгины — новые антибиотики группы α-оксикетопентаенов. — В кн.: Вторая конф. биохимиков республик Средней Азии и Казахстана. Тезисы докладов. Фрунзе, 1976, с. 58.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М. Химическая очистка антибиотика розеофунгина. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1977, т. 22, с. 172.

Ветлугина Л. А., Дзюбанова Р. М., Очкасова М. В. Выделение и химическая очистка антибиотика розеофунгина. — Изв. АН КазССР. Сер. биол., 1968, № 6, с. 32.

Ветлугина Л. А., Никитина Н. А., Никитина Е. Т. О природе пигментов антибиотиков группы синих актиномицетов. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1971, т. 17, с. 43.

Вечер А. С., Паромчик И. И., Скачков Е. Н., Решетников В. Н., Заборонок В. У., Акимова Л. Н., Царенкова И. С. Применение концентратов безбелкового картофельного сока в производстве тетрациклина. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 11, с. 963.

Виноградова К. А., Соколова З. Г., Полторак В. А., Силаев А. Б. Actinomyces chromogenes var. *trienicus* var. nov. — продуцент антибиотика триена. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 10, с. 876.

Вирина А. М., Белоусова И. И., Терешин И. М. О сродстве стеринов резистентных клеток *Candida albicans* к полиеновым антибиотикам. — Антибиотики, 1979а, т. 24, № 10, с. 755.

Вирина А. М., Фейгин А. М., Белоусова И. И., Терешин И. М. Изменение состава клеток *Candida albicans* при возникновении резистентности к полиеновым антибиотикам. — Микробиология, 1976, т. 55, вып. 4, с. 679.

Вирина А. М., Фейгин А. М., Белоусова И. И., Терешин И. М. Состав и некоторые свойства клеток *Candida albicans* с низким уровнем резистентности к полиеновым антибиотикам. — Микробиология, 1979б, т. 48, вып. 5, с. 838.

Гатчина Т. А. О противоопухолевых свойствах пентаенового антибиотика. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 24.

Гаузе Г. Ф. Литмоцидин, новое антибиотическое вещество, образуемое *Proactinomyces cyaneus antibioticus*. — Микробиология, 1946, т. 15, вып. 4, с. 267.

Гаузе Г. Ф. Пути изыскания новых антибиотиков. М., 1958.

Гаузе Г. Ф., Максимова Т. С., Ольховатова О. Л. Роль антибиотиков в экологии актиномицетов. — Антибиотики, 1979а, т. 24, № 2, с. 83.

Гаузе Г. Ф., Максимова Т. С., Ольховатова О. А., Кудрина Е. С., Ильченко Г. Б., Кочеткова Г. В., Волкова Л. Я. Образование антибиотика лиеномицина культурой *Actinomyces diastatochromogenes* var. *lienomycini*. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 5, с. 387.

Гаузе Г. Ф., Преображенская Т. П., Кудрина Е. С., Блинов Н. О., Рябова И. Д., Свешникова М. А. Вопросы классификации актиномицетов-антагонистов. М., 1957.

Гаузе Г. Ф., Свешникова М. А., Максимова Т. С., Ольховатова О. Л. Образование антибиотического комплекса 4041 культурой *Actinoplanes ianthinogenes* subsp. *octamycini* subsp. nov. — Антибиотики, 1979б, т. 24, № 8, с. 563.

Гейл Э., Кандлифф Э., Рейнолдс П., Ричмонд М., Уоринг М. Молекулярные основы действия антибиотиков. М., 1975.

Герасимов В. Н., Черни Н. Е., Калакуцкий Л. В., Тихоненко А. С. Тонкое строение поверхностного чехла воздушного мицелия *Actinomyces levoris*. — Микробиология, 1978а, т. 47, вып. 1, с. 82.

Герасимов В. Н., Черни Н. Е., Калакуцкий Л. В., Тихоненко А. С. Электронно-микроскопическое изучение действия субмикроскопических структур леворина на *Candida guilliermondii*. — Микробиология, 1978б, т. 47, вып. 5, с. 932.

Гилевский В. И., Этингов Е. Д., Абалуева Л. К., Барабанщикова Г. В., Кильфин Г. И. Исследование растворимости амфотерицина В в системе метанол — хлорид кальция. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972, с. 26.

Глубоковская О. И. Влияние амфотерицина В на активность ферментов плазматических мембран почек собак в присутствии амиглурацила. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976а, с. 3.

Глубоковская О. И. Изменение активности некоторых ферментов плазматических мембран почек собак под действием амфотерицина В. — В кн.: Изучение биологически активных веществ—метаболитов микроорганизмов. Ч. I. Л., 1976б, с. 15.

Голубева Л. А., Кашкин А. П., Шенин Ю. Д., Малков М. А., Ларкин А. И., Яковлева Е. П., Львова Л. Е. Способ разделения полиеновых макролидных антибиотиков. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 6, с. 503.

Гольдберг Л. Е. Противогрибковые антибиотики. Фармакология, химиотерапия и клиническое применение. — Антибиотики (ИЛ), 1957, т. 2 (58), с. 53.

Голяков П. Н. О систематическом положении продуцента антигрибиого антибиотика 26/1. — Антибиотики, 1961, т. 6, № 4, с. 287.

Голяков П. Н., Цыганов В. А. К оценке методов выделения актиномицетов — продуцентов антибиотических веществ. — Антибиотики, 1961, т. 6, №10, с. 878.

Голяков П. Н., Цыганов В. А., Морозов В. М. Об актиномицетах, образующих противогрибной антибиотик гексаенового типа. — Микробиология, 1963, т. 32, вып. 5, с. 763.

Гончаров М. Д., Тарасюкова З. И., Никитина Е. Т., Гаврилова Н. Н., Захаренко Л. И. Получение антибиотика розеофунгина на опытно-промышленной установке. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1974, т. 19, с. 104.

Готлиб Д. Механизм действия противогрибных антибиотиков. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 2, с. 99.

Гузева Л. Н., Ефимова Т. П., Агре Н. С., Красильников Н. А. Жирные кислоты мицелия актиномицетов, образующих споры в цепочках. — Микробиология, 1973, т. 42, вып. 1, с. 26.

Долежилова Л., Малек И., Ванек З. К проблеме происхождения некоторых антибиотических веществ в естественных условиях. — Микробиология, 1961, т. 30, вып. 2, с. 243.

Думова А. М., Мушкин М. В. Влияние амфотерицина В на ЭКГ собак. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 1, с. 76.

Думова А. М., Полосова Р. Г. Содержание кортикостероиа в крови экспериментальных животных при введении отечественного амфотерицина В. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 12, с. 1086.

Думова А. М., Спасская М. Т. ЭКГ и морфологические изменения в миокарде животных при внутривенном введении амфотерицина В. — Антибиотики, 1973, т. 18, №7, с. 650.

Егоренкова А. Н. Об изменчивости дрожжеподобных грибов рода *Candida* под влиянием натриевой соли леворина. — Антибиотики, 1969, т. 14, № 5, с. 430.

Егоренкова А. Н., Яробкова Н. Д. Характеристика дрожжеподобных грибов рода *Candida*, выделенных от больных в процессе лечения препаратами леворина. — Антибиотики, 1968, т. 13, № 2, с. 181.

Егоров Н. С., Полин А. Н. Актиномицеты-антагонисты почв среднего течения р. Лены. — Микробиология, 1955, т. 24, вып. 1, с. 67.

Ергалиев К. Х. Морфолого-физиологические свойства *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini*, облученного лазерным светом. — В кн.: Прогресс в познании микробного мира. Тезисы докладов VI съезда ВМО, Рига, 1980, с. 32.

Ефимова Т. П., Жукова Р. А., Старшинова Э. Н., Кудряшова Н. Г. Состав липидов исходных и селекционированных штаммов *Actinomyces* *levoris* и *Streptoverticillium mycoheptinicum* в процессе синтеза антибиотиков. — Антибиотики, 1977, т. 22, № 5, с. 400.

Ефимова Т. П., Кудряшова Н. Г., Печатникова И. С. Действие полиеновых антибиотиков на актиномицеты с различным составом липидов. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 6, с. 417.

Ефимова Т. П., Цыганов В. А. Жирные кислоты, входящие в состав липополисахаридов актиномицетов. — Микробиология, 1969, т. 38, вып. 4, с. 684.

Жарикова Г. Г., Нефелова В. В., Полин А. Н. Распространение актиномицетов-антагонистов в почвах различных географических районов. — Микробиология, 1958, т. 27, вып. 1, с. 104.

Жестяников В. Д. Амфотерицины. — Антибиотики (ИЛ), 1959, т. 2 (70), с. 67.

Жестяников В. Д. Экспериментальное изучение противотрихомонадных свойств антибиотика 26/1. — В кн.: Тезисы докладов II науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1960, с. 21.

Жукова Р. А., Кирсанова Р. В., Малышкина М. А., Моргунова А. Ф., Ефимова В. М., Камышко О. П., Соколов Б. В. Actinomyces griseus Krass. *Actinomyces griseosimilis* sp. nov. — продуценты кандицидина. — В кн.: Биология лучистых грибков. М., 1975, с. 33.

Жукова Р. А., Малышкина М. А., Завьялова Л. Н. Новый вид актиномицета *Actinomyces albilanatus* sp. nov. — продуцент флавофунгина. — В кн.: Биология лучистых грибков. М., 1975, с. 49.

Жукова Р. А., Фурсенко М. В. Селекция продуцента микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 14.

Жукова Р. А., Шабас М. Н., Цыганов В. А., Журавлева Н. П. Характеристика и селекция продуцента амфотерицина *Actinomyces nodosus* Trejo. — В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. М., 1976, с. 4.

Журавлева Н. П., Жукова Р. А. Цитоморфологические особенности развития продуцента амфотерицина В *Actinomyces nodosus* 3694. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 55.

Завьялова Л. Н., Малышкина М. А., Конев Ю. Е. Выделение и идентификация гептаенового антибиотика, образуемого культурой *Actinomyces chromogenes* ЛИА-0331. — Труды Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, вып. 6, с. 57.

Заславская П. Л., Тетерятник А. Ф., Жуков В. Г., Дзегиленко Н. Б. Электронно-микроскопическое изучение активных и неактивных вариантов *Proactinomyces* (*Nocardia mediterranei*) — продуцента рифамицина В. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 3, с. 208.

Звягинцев Д. Г., Виноградова К. А., Агре Н. С., Перцовская А. Ф. Собственная (первичная) флюоресценция актиномицетов. — Микробиология, 1964, т. 33, вып. 4, с. 631.

Зюзина М. Л., Ефимова Т. П. Влияние неорганического фосфата на биосинтез леворина и состав мицелия *Streptomyces levoris*. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 9, с. 656.

Иваницкая Л. П., Кругляк Е. Б., Максимова Т. С., Преображенская Т. П. Образование эхиномициноподобных веществ различными видами актиномицетов. — Антибиотики, 1961, т. 6, № 5, с. 393.

Иерусалимский Н. Д. Основы физиологии микробов. М., 1963.

Исмаилова Т. Х., Мицкевич В. М. Антагонистические свойства актиномицетов, выделенных из ризосферы каучуконосных растений. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 37.

Иофина Э. И., Ефимова Г. В., Козлова Т. В., Кузнецова О. С., Мустафова Н. Н. Использование микробного белка как источника азота при биосинтезе антибиотиков. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 48.

Иофина Э. И., Львова Л. Я., Наместникова В. П., Альберт М. М., *Козлова Т. В., Мустафова Н. Н.* Некоторые вопросы физиологии обмена веществ при биосинтезе антибиотиков противогрибкового действия. — В кн.: Первый Всесоюзный биохимический съезд. Тезисы докладов. Вып. 1. Симпозиумы I—XV. М. — Л., 1964, с. 122.

Казакова Г. Г., Калакуцкий Л. В., Никитина Е. Т. Особенность противогрибкового действия розеофунгина и флавофунгина. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1977, т. 22, с. 185.

Казакова Г. Г., Никитина Е. Т. Рост и развитие продуцента розеофунгина в связи с биосинтезом антибиотика. — Изв. АН КазССР. Сер. биол., 1970, № 3, с. 28.

Казакова Г. Г., Никитина Е. Т., Каркинбаева А. К., Смягликова Л. И. Использование органических кислот для биосинтеза антибиотика розеофунгина. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1977, т. 22, с. 131.

Калакуцкий Л. В. Систематика актиномицетов. — Усп. микробиол., 1965, вып. 2, с. 3.

Калакуцкий Л. В. Полиеновые макролидные антибиотики как возможные компоненты поверхностного чехла воздушного мицелия актиномицетов. — В кн.: V съезд Всесоюзного микробиол. общества. Секция: Рост и развитие микроорганизмов. (Тезисы докладов). Ереван, 1975, с. 124.

Калакуцкий Л. В., Агре Н. С. Развитие актиномицетов. М., 1977.

Калакуцкий Л. В., Агре Н. С., Дорохова Л. А. Биология развития актиномицетов. Деп. ВИНИТИ, № 2981. М., 1970.

Калакуцкий Л. В., Никитина Е. Т. К анализу явлений «естественной» изменчивости у актиномицетов. — Усп. микробиол., 1976, т. 11, с. 67.

Калюжная Л. Д., Брянская А. М., Литовченко Е. Т., Лукач И. Г., Лысенко З. А., Майко И. И., Портнов С. М. Выделение и изучение актиномицетов-антагонистов из почв некоторых областей Украины. — Микробиология, 1962а, т. 31, вып. 4, с. 654.

Калюжная Л. Д., Кожухарь И. Г., Брянская А. М., Рогожина А. П. Влияние температуры на жизнедеятельность актиномицетов. — Микробиология, 1968, т. 37, вып. 5, с. 843.

Калюжная Л. Д., Портнов С. М., Майко И. И., Лысенко З. А., Брянская А. М. Антагонистические свойства актиномицетов, выделенных из почв Украины. — Антибиотики, 1962б, т. 7, № 3, с. 19.

Камышко О. П. Идентификация антибиотика гризеофульвина по «фактору скручивания». — Антибиотики, 1964, т. 9, № 2, с. 130.

Карнаушкина А. И., Этингов Е. Д. Выявление некоторых особенностей структуры амфотерицина В методом ИК-спектроскопии. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972, с. 48.

Касумов Х. М. Молекулярные основы действия полиеновых антибиотиков на биологические и искусственные мембраны. — Усп. соврем. биол., 1977, т. 82, вып. 1, с. 23.

Касумов Х. М. Принципы функционирования полиеновых антибиотиков в липидных мембранах — взаимосвязь структуры и функции. — Автореф. докт. дис. Пущино, 1979.

Кашкин П. Н. Кандидозы. Л., 1958.

Кашкин П. Н. Дерматомикозы. Л., 1967.

Кашкин П. Н., Безбородов А. М., Елинов Н. П., Цыганов В. А. Антибиотики. Л., 1970.

Кинский С. Полиеновые антибиотики. — В кн.: Механизм действия антибиотиков. М., 1969, с. 125.

Кириллова Н. Ф. Коррелятивная зависимость качественного состава пигментов актиномицетов красно-оранжевой группы от видовой принадлежности культур. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1971, № 6, с. 879.

Климов А. Н., Литвинова В. Н. О биохимических основах механизма действия полиеновых противогрибных антибиотиков. — Антибиотики, 1968, т. 13, № 1, с. 88.

Климов А. Н., Никифоров А. А., Этингов Е. Д. Взаимодействие полиеновых антибиотиков леворина и амфотерицина В с холестерином. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 3, с. 243.

Кожыбски Т., Ковшик-Гиндифер З., Курылович В. Антибиотики. Происхождение, природа и свойства. Т. I — II. Варшава, 1969.

Кокушина Т. М., Большакова Е. Н. Егоренкова А. Н., Жилина З. А., Караев З. О., Любимова Л. К., Михайлова М. А. Химиотерапевтическая эффективность леворина в условиях эксперимента. — В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970, с. 87.

Кокушина Т. М., Экземпляров О. Н., Кашкин А. П., Егоренкова А. Н., Жилина З. А., Зельманов Р. Б., Любимова Л. К., Михайлова Н. Г., Кочкина Л. П. Химиотерапевтическая эффективность микогептина при экспериментальных инфекциях. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 38.

Кондратенко Ю. К., Науменко И. Н. Естественная изменчивость и селекция штамма — продуцента секазина. — Антибиотики, 1963, т. 8, № 10, с. 931.

Конев Ю. Е. Условия для выявления мутовчатого строения спороносцев у актиномицетов. — Микробиология, 1962, т. 31, вып. 2, с. 265.

Конев Ю. Е. Мутовчатое ветвление спороносцев актиномицетов как таксономический признак. — В кн.: Материалы III науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1963а, с. 35.

Конев Ю. Е. Сравнительное изучение видов *Actinomyces hachijoensis* и *Actinomyces cinnamomeus*. — В кн.: Материалы III науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1963б, с. 36.

Конев Ю. Е. Мутовчатые актиномицеты — продуценты пентаеновых антибиотиков. — Микробиология, 1964, т. 33, вып. 4, с. 622.

Конев Ю. Е. Критерии классификации рода *Streptoverticillium*. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 64.

Конев Ю. Е., Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д. Новые мутовчатые актиномицеты, образующие гексаеновые антибиотики. — Микробиология, 1974, т. 43, вып. 4, с. 659.

Конев Ю. Е., Ефимова В. М., Этингов Е. Д., Завальная Н. М. Streptoverticillium griseoviridum n. sp. — продуцент противогрибкового гептаенового неароматического антибиотика 0185 группы кандидина-амфотерицина В. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 2, с. 143.

Конев Ю. Е., Северинец Л. Я. Actinomyces surgutus n. sp. — продуцент нового антибиотика из группы α-оксикетопентаенов — сургумицина. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 1, с. 10.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А. Новый вид в группе желтых актиномицетов *Actinomyces xantholiticus* nov. sp. — Микробиология, 1963, т. 32, вып. 6, с. 1023.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А. Спектры поглощения экстрактов актиномицетов как таксономический признак. — В кн.: Биохимия микробов. Горький, 1964, с. 384.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А. Мутовчатые актиномицеты — продуценты полиеновых антибиотиков. — Микробиология, 1966, т. 35, вып. 4, с. 612.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А. Новый вид рода *Streptoverticillium*, образующий новый антибиотик микогептин. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 10, с. 874.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А. Характеристика продуцента микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 9.

Конев Ю. Е., Цыганов В. А., Этингов Е. Д., Завальная Н. М., Филиппова А. И. Выделение и идентификация гептаенового антибиотика, образуемого новым видом актиномицета — *Actinomyces helvoviolaceus* n. sp. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 4, с. 354.

Конев Ю. Е., Шенин Ю. Д., Северинец Л. Я., Камышко О. П. Streptoverticillium albireticuli var. *kokandum* — продуцент нового противогрибкового пентаенового антибиотика кокандомицина. — Антибиотики, 1977, т. 22, № 1, с. 7.

Кореняко А. И., Красильников Н. А., Никитина Н. И. Actinomyces levoris. — Труды Ин-та микробиологии АН СССР, 1960, вып. 8, с. 116.

Кореняко А. И., Кучаева А. Г., Мишустина И. Е. Распространение актиномицетов-антагонистов в почвах Кольского полуострова. — Микробиология, 1955, т. 24, вып. 1, с. 62.

Кореняко А. И., Хохлова Ю. М., Никитина Н. И., Пучнина А. В. Актиномицеты — продуценты гептаеновых антибиотиков. — Микробиология, 1964, т. 30, вып. 4, с. 633.

Королева В. П. Чувствительность патогенных грибков к антибиотикам. — Антибиотики, 1964, т. 9, № 1, с. 69.

Королева Т. А., Кузнецова Н. А., Ларкин А. И. Влияние минерального фосфора на биосинтез микогептина. — Антибиотики, 1977, т. 22, № 2, с. 99.

Корчагин В Б., Коробицкая А. А. Колориметрический метод определения нистатина. — Аитибиотики, 1963, т. 8, № 11, с. 1049.

Корчагин В. Б., Савушкина Л. Н. Спектрофотометрический метод определения нистатина. — Антибиотики, 1963, т. 8, № 7, с. 634.

Котенко В. Т., Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д. Actinomyces albus sterilis — предуцент нового тетраенового антибиотика. — Труды Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, 1970, вып. 6, с. 84.

Кравченко Л. С., Нестерова Л. А., Глубоковская О. И., Терешин И. М. К вопросу о влиянии леворина на плазматические мембраны печени крыс при экспериментальной жировой дистрофии. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 9, с. 823.

Красикова Н. В. Использование люминесцентного анализа при изучении представителей различных родов актиномицетов. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 72.

Красильников Н. А. Лучистые грибки и родственные им организмы *Actinomycetales*. М. — Л., 1938.

Красильников Н. А. Определитель лучистых грибов. М., 1941.

Красильников Н. А. Влияние растительного покрова на микробный состав почвы. — Микробиология, 1944, т. 13, вып. 5, с. 187.

Красильников Н. А. Определитель бактерий и актиномицетов. М. — Л., 1949.

Красильников Н. А. Актиномицеты-антагонисты и антибиотические вещества. М. — Л., 1950.

Красильников Н. А. Микроорганизмы почвы и высшие растения. М., 1958.

Красильников Н. А. О видовой значимости антибиотических веществ у актиномицетов. — Микробиология, 1959, т. 28, вып. 2, с. 179.

Красильников Н. А. О правилах классификации актиномицетов — продуцентов антибиотических веществ. — Труды Ин-та микробиологии АН СССР, 1960, вып. 8, с. 7.

Красильников Н. А. Основные принципы определения и распознавании видов у микроорганизмов. — Микробиология, 1961, т. 30, вып. 5, с. 799.

Красильников Н. А. О терминологии актиномицетов и проактиномицетов. — В кн.: Биология отдельных групп актиномицетов. М., 1965, с. 5.

Красильников Н. А. Лучистые грибки. М., 1970.

Красильников Н. А., Алферова В. А., Агре Н. С. Сравнительное изучение термофильных и мезофильных актиномицетов, образующих синий пигмент. — Микробиология, 1967, т. 36, вып. 3, с. 489.

Красильников Н. А., Виноградова К. А., Полторак В. А., Петрова Л. И., Силаев А. Б. Образование флавофунгиноподобного антибиотика *Actinomyces brunneofungus* nov. sp. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 3, с. 197.

Красильников Н. А., Калакуцкий Л. В. О систематическом положении лучистых грибков среди низших организмов. — В кн.: Биология отдельных групп актиномицетов. М., 1965, с. 13.

Красильников Н. А., Кореняко А. И., Артамонова О. И. Распространение актиномицетов-антагонистов в почвах. — Микробиология, 1953, т. 22, вып. 1.

Красильников Н. А., Кореняко А. И., Никитина Н. И., Скрябин Г. К. Внутри- и межвидовые взаимоотношения и принципы распознавания вида у микробов-антагонистов. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1951, № 4, с. 66.

Красильников Н. А., Кореняко А. И., Соколова А. И., Никитина Н. И., Кириллова Н. Ф. О межвидовой специфике антагонизма как видовом признаке. — Микробиология, 1963а, т. 32, вып. 1, с. 7.

Красильников Н. А., Эль-Регистан Г. И. Изучение пигментов красно-оранжевых актиномицетов. — Микробиология, 1966, т. 35, вып. 4, с. 581.

Красильников Н. А., Юань Цзи-шэн. Actinosporangium — новый род семейства *Actinoplanaceae*. — Изв. АН СССР. Сер. биол., 1961, № 1, с. 113.

Красильников Н. А., Якубов Г. З., Хохлова Ю. М., Артамонова О. И., Улезло И. В. Изучение антибиотиков, образуемых актиномицетами фиолетовой группы. — Микробиология, 1963б, т. 32, вып. 5, с. 748.

Кржывы Т. Сравнение видового состава и антибиотических свойств актиномицетов почв Горного Алтая и района Яньцюань (КНР). — Микробиология, 1962, т. 31, вып. 1, с. 90.

Кругликова Л. Ф. Физико-химическая характеристика некоторых ароматических гептаеновых антибиотиков. Структура флавумицина А. Автореф. канд. дис. М., 1977.

Кругликова Л. Ф., Мицкевич В. М., Шенин Ю. Д., Цыганов В. А., Карпенко М. П., Этингов Е. Д., Яковлева Е. П., Михайлец Г. А. Новый гептаеновый антибиотик — флавумицин, образуемый *Actinomyces flavus* var. *geptinicus* var. nov. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 9, с. 771.

Кругликова Л. Ф., Шенин Ю. Д. Характеристика нового ароматического гептаенового антибиотика — флавумицина А. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 5, с. 407.

Кудрина Е. С., Преображенская Т. П., Свешникова М. А., Максимова Т. С. Сравнительная оценка различных питательных сред для выявления морфологических и культуральных признаков актиномицетов.— Микробиология, 1964, т. 33 вып. 5, с. 873.

Кузнецов В. Д. Актиномицеты некоторых почв Памира и их антагонистические свойства.— Микробиология, 1960, т. 29, вып. 4, с. 563.

Кузнецов В. Д. Актиномицеты красноземов Зеленого Мыса и их антагонистические свойства.— Антибиотики, 1961, т. 6, № 10, с. 883.

Кузнецов В. Д. Распространение актиномицетов в генетических горизонтах некоторых почв Башкирии.— Микробиология, 1962, т. 31, вып. 2, с. 301.

Кузнецов В. Д. Распространение актиномицетов в некоторых почвах Армении.— Микробиология, 1963, т. 32, вып. 5, с. 827.

Кузнецов В. Д. Гомологические ряды наследственной изменчивости актиномицетов.— Антибиотики, 1973, т. 18, № 7, с. 579.

Кузнецов В. Д., Янгулова И. В. Актиномицеты генетических горизонтов почв Эстонии.— Микробиология, 1970, т. 39, вып. 6, с. 1095.

Кузнецов В. Д., Янгулова И. В., Хохлова Ю. М., Блинов Н. О., Раутенштейн Я. И. Уточнение систематического положения различных коллекционных культур актиномицетов — продуцентов антибиотиков типа кандицидина и антимицина А.— Микробиология, 1969, т. 38, вып. 4, с. 701.

Кузнецова О. С. Условия образования микогептина на синтетических средах.— В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 91.

Кузнецова О. С. Изучение активности некоторых окислительно-восстановительных ферментов культуры *Actinomyces levoris* Krass. — В кн.: Материалы VII конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1975, с. 27.

Кулалаева З. И. Изучение природы собственной люминесценции некоторых актиномицетов группы *Flavus*. Автореф. канд. дис. М., 1977.

Кулалаева З. И., Гибалов В. И., Стреленко Ю. А., Решетова О. С. Новые представители α-оксикетопентаенов. Структурные исследования.— В кн.: Всесоюзная научно-теоретическая конф. молодых ученых микробиологов. Тезисы докладов. Ташкент, 1976, с. 24.

Кулалаева З. И., Гибалов В. И., Филиппова С. Н. Таксономическое изучение актиномицетов — продуцентов карбонил-конъюгированных пентаенов.— В кн.: II Республиканская научно-теоретическая конф. молодых ученых-микробиологов. Тезисы докладов. Ташкент, 1978, с. 85.

Кулалаева З. И., Полторак В. А., Заичкин Э. И., Тюрин В. С., Силаев А. Б. Электронно-микроскопическое изучение вегетативного мицелия *Actinomyces flavus* в процессе биосинтеза флавофунгина. — Микробиология, 1976, т. 45, вып. 1, с. 133.

Кулалаева З. И., Полторак В. А., Силаев А. Б. Цитологическое исследование локализации антибиотиков группы флавофунгина в культурах актиномицетов-продуцентов. — В кн.: V съезд ВМО. Секция: Рост и развитие микроорганизмов. (Тезисы докладов). Ереван, 1975, с. 109.

Кулалаева З. И., Полторак В. А., Силаев А. Б., Северинец Л. Я. Исследование некоторых антибиотиков из группы карбонил-конъюгированных пентаенов.— Науч. докл. высшей школы. Биологические науки. 1977, № 1 (157), с. 107.

Кулдыбаев М. М. *Actinomyces roseoflavus* Arai A-23/791 в борьбе с корневой гнилью огурцов в гидропонных условиях возделывания. Автореф. канд. дис. Алма-Ата, 1974.

Кулдыбаев М. М. Новый актиномицет — продуцент антибиотика для растениеводства.— Вестник АН КазССР, 1978, № 3, с. 63.

Кулдыбаев М. М., Сейкетов Г. Ш. Штамм *Actinomyces roseoflavus* Arai (1951) — продуцент антибиотика А-23/791.— Авт. свид. № 499294. Бюл. открытий и изобретений СССР, 1976, № 2, с. 78.

Кульбах В. О., Райгородская В. Я., Холодова Г. В., Соколов Л. Б., Башкович А. П., Розанова А. Ю., Свешников Ю. Ф., Кузнецова О. А., Полупарнева Г. П., Гришкун З. В., Васильева Н. Г. Выделение и очистка леворина.— В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970., с. 27.

Кульбах В. О., Холодова Г. В., Малахова Е. Е., Шевякова И. П. Изучение физико-химических свойств водорастворимых препаратов леворина и нистатина.— Антибиотики, 1968, т. 13, № 8, с. 759.

Кульбах В. О., Холодова Г. В., Соколов Л. Б., Свешников Ю. Ф. Производные леворина.— В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970, с. 55.

Курылович В., Гаузе Г. Ф., Пашкевич А., Преображенская Т. П., Воевуцка И., Максимова Т. С., Возницка В., Бжоско В., Малиновский К., Виллямс С. Т. Атлас спор избранных родов и видов *Actinomycetaceae*. Варшава, 1970.

Курылович В., Кужонтковски В., Возницка В., Пашкевич А., Динг Гонг Хуонг. Транспорт тетраенового антибиотика из клетки в субстрат. — Микробиология, 1974, т. 43, вып. 1, с. 61.

Курылович В., Пашкевич А. Нумерическая таксономия микроорганизмов.— Усп. микробиол., 1974, вып. 9, с. 3.

Лаврова Н. В. Использование селективных сред со стрептомицином для выделения продуцентов новых антибиотиков.— Антибиотики, 1971, т. 16, № 9, с. 781.

Лаврова Н. В., Преображенская Т. П., Свешникова М. А. Выделение почвенных актиномицетов на селективных средах с рубомицином.— Антибиотики, 1972, т. 17, № 11, с. 965.

Лагерт И. К. Всасывание, выделение, распределение леворина и его натриевой соли.— В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970.

Лазарева Е. Н. Лекарственные формы антибиотиков.— Антибиотики (ИЛ), 1959, т. 3 (71), с. 61.

Левитов М. М., Лурье Л. М., Верховцева Т. П., Бринберг С. Л. Проблемы регулируемого биосинтеза антибиотиков.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1976, № 4, с. 555.

Леворин и его клиническое применение. Л., 1970.

Левченко А. Б., Фейгин А. М., Соколов В. Н. Устойчивость эукариот к полиеновым антибиотикам.— В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. I. Л., 1976, с. 10.

Лещенко В. М. Плесневые микозы. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 6, с. 536.

Лещенко В. М. Лечение бронхо-легочного аспергиллеза противогрибковыми антибиотиками.— Антибиотики, 1972, т. 17, № 12, с. 1103.

Лещенко В. М. Аспергиллез. М., 1973.

Лещенко В. М., Шеклаков Н. Д., Бережная Л. А., Рукавишников В. М., Лукьянченко М. С. Микогептин в практике лечения висцеральных микозов.— В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 84.

Литвиненко Е. Т., Калюжная Л. Д., Кожухарь И. Г. Актиномицетная флора корневой системы яблони.— Микробиология, 1965, т. 34, вып. 5, с. 876.

Литвинова В. Н. К механизму действия полиеновых противогрибковых антибиотиков на эритроциты в опытах in vitro.— В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 90.

Лишневская Е. Б., Наместникова В. П., Белоусова И. И. Об использовании метода радиоактивной индикации для изучения биосинтеза полиеновых антибиотиков.— В кн.: Материалы 3-й конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед ин-та антибиотиков. Л., 1966, с. 271.

Лопатнев С. В., Былинкина Е. С., Клейнер Г. И. Изучение условий массопередачи в процессе биосинтеза нистатина. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 1, с. 31.

Лопатнев С. В., Клейнер Г. И., Былинкина Е. С. О влиянии аэрации и перемешивания на биосинтез нистатина.— Антибиотики, 1973, т. 18, № 7, с. 608.

Лукашевская И. С. Определение некоторых ферментных систем у актиномицетов рода *Streptoverticillium*. — В кн.: Материалы VII конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1975, с. 5.

Львова Л. Е., Кузнецова О. С., Папутская Н. И., Венкова И. Б. Влияние различных пеногасителей на биосинтез полиеновых антибиотиков. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 103.

Любимова Л. К. Кандидоз морских свинок с локализацией на коже. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 101.

Мазунина Ж. Д. Триеновый антибиотик, образуемый актиномицетом. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 36.

Максимов В. Н., Федоров В. Д. Применение методов математического планирования эксперимента. М., 1969.

Максимова Т. С., Ковшарова И. Н. Ранняя идентификация антибиотиков актиномицинового комплекса и систематическое положение их продуцентов. — Антибиотики, 1964, т. 9, № 2, с. 110.

Малышкина М. А. Физико-химические свойства гептаеновых антибиотиков. Автореф. канд. дис. Л., 1965.

Малышкина М. А., Беленький Б. Г., Соловьев С. Н. Химическая очистка антибиотика 26/1 (леворина). — Антибиотики, 1963а, т. 8, № 7, с. 584.

Малышкина М. А., Беленький Б. Г., Соловьев С. Н. Изучение физико-химических свойств антибиотика 26/1 (леворина). — Антибиотики, 1963б, т. 8, № 11, с. 999.

Малышкина М. А., Завальная Н. М., Райгородская В. Я., Розанова А. Ю., Соловьев С. Н. Физико-химические свойства леворина. — В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970, с. 37.

Малышкина М. А., Наместникова В. П., Babicкова Н. Л., Урусова С. С., Елинов Н. П., Шамолина И. И., Хохлова В. А., Котецкий В. В., Вольф Л. А. Изменение компонентного состава леворина в присутствии редоксволокон. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения». Л., 1976, с. 35.

Медведкова А. А., Любимова Л. К., Фролова М. А., Пайкин М. Д., Сло-

ницкая Н. Н. Эффективность трихомицина при лечении экспериментальных микозов. — Антибиотики, 1966, т. 11, № 6, с. 536.

Мезенцев А. С. Антибиотики группы рифамицина. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 6, с. 560.

Методы селекции продуцентов антибиотиков и ферментов. Л., 1978.

Микогептин и его клиническое применение. (Труды Всесоюзного науч.-исслед. ин-та антибиотиков). М., 1973.

Минбаев Р., Конев Ю. Е. Актиномицеты из пустынных почв Кызыл-Кума, образующие антибиотики против фитопатогенных грибов. — В кн.: Материалы 2 конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1964, с. 57.

Митрофанова В. Г., Клиф С. Ф. Выделение полиенового антибиотика — октаена. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 2. Л., 1976, с. 13.

Михайлец Г. А., Волынская С. Л., Думова А. М., Иванов Н. М., Моисеева М. В., Слоницкая Н. Н. Токсичность и фармакологические свойства микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 47.

Михайлец Г. А., Волынская С. Л., Иванов Н. М., Слоницкая Н. Н., Думова А. М., Гринберг Г. Е., Яробкова Н. Д. Фармакологическая характеристика леворина и его натриевой соли. — В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970а, с. 62.

Михайлец Г. А., Гринберг Г. Е., Слоницкая Н. Н. и др. О влиянии ингаляции аэрозоля амфотерицина В на организм животных. — В кн.: Материалы мед. секции и секции «аэрозольные баллоны». (II Всесоюзная конф. по аэрозолям). М., 1972а, с. 21.

Михайлец Г. А., Иванов Н. М., Слоницкая Н. Н. Влияние леворина и амфотерицина В на предстательную железу белых крыс и на содержание у них холестерина в сыворотке крови. — Антибиотики, 1972б, т. 17, № 9, с. 802.

Михайлец Г. А., Лагерт И. К., Думова А. М., Слоницкая Н. Н., Волынская С. Л., Гринберг Г. Е. К фармакологии натриевой соли леворина. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 9, с. 807.

Михайлец Г. А., Моисеева М. В., Думова А. М., Слоницкая Н. Н., Волынская С. Л., Гринберг Г. Е. Действие амфотерицина В на организм лабораторных животных. — В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. М., 1976, с. 19.

Михайлец Г. А., Моисеева М. В., Думова А. М., Слоницкая Н. Н., Волынская С. Л., Иванов Н. М., Гринберг Г. Е. О влиянии амфотерицина В на организм лабораторных животных. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970б, с. 113.

Михайлова М. А., Вирина А. М., Кравченко Т. И. Характеристика штамма *Candida albicans,* устойчивого к полиеновым антибиотикам. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 11, с. 828.

Михайлова Н. Г., Аравийский Р. А. Влияние амфотерицина В на некоторые ферментные системы *Candida albicans.* — Антибиотики, 1977, т. 22, № 5, с. 426.

Мицкевич В. М., Котенко Т. В., Цыганов В. А., Шенин Ю. Д. Новый тетраеновый антибиотик флавовиридомицин. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 10, с. 867.

Мицкевич В. М., Цыганов В. А., Львович Т. А., Шенин Ю. Д. Actinomyces rectilavendulae var. *pentaenicus* var. nov. — продуцент нового пентаенового антибиотика — ректилавендомицина. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 3, с. 202.

Моисеева М. В. Влияние амфотерицина В и натрий-дезоксихолат леворина на функциональное состояние почек у собак. — Антибиотики, 1970, № 9, с. 810.

Моргунова А. Ф., Малышкина М. А., Соловьев С. Н. Компонентный состав гептаенового антибиотика, образуемого культурой ЛИА-0179. —

В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 123.

Морозов В. М. Об использовании люминесцентного и капиллярно-люминесцентного анализов при идентификации некоторых видов актиномицетов. — В кн.: Материалы III науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1963, с. 70.

Морозов В. М., Барашкова Н. П. Актиномицеты — продуценты флавофунгиноподобных антибиотиков. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 117.

Морозов В. М., Наместникова В. П. Применение люминесцентного и капиллярно-люминесцентного анализов для первичной идентификации культур вида *Act. levoris.* — Микробиология, 1965, т. 34, вып. 3, с. 533.

Навашин С. М., Фомина И. П. — Справочник по антибиотикам. М., 1974.

Налимов В. В., Чернова Н. А. Статистические методы планирования экстремальных экспериментов. М., 1965.

Наместникова В. П. Влияние состава среды на образование микогептина. — В кн.: Материалы IV науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1965, с. 123.

Наместникова В. П., Львова Л. Е. Изучение условий ферментации *Actinomyces levoris* — продуцента леворина. — В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970, с. 22.

Наумчик Г. Н., Вайнштейн В. А. Способ перевода полиеновых антибиотиков в водный раствор. Авт. свид. № 231718, 1968.

Наумчик Г. Н., Кульбах В. О., Холодова Г. В., Вайнштейн В. А., Этингова Н. И., Сквирская Т. Ю., Виноградова Э. М., Соколов Л. Б., Плискина Т. П. Лекарственные формы и производные микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 65.

Наумчик Г. Н., Этингова Н. И., Сквирская Т. Ю., Шатик И. Е., Михайлец А. А., Иванов Н. М., Берштейн Е. М., Фатеева Л. И., Фрадкова Т. А. Лекарственные формы амфотерицина В. — В кн.: Усп. в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. М., 1976, с. 30.

Нгуен Тхань Дат, Виноградова К. А., Дуда В. И. Изменчивость рельефа споровой оболочки продуцента хромомицина *Actinomyces aburaviensis* var. *verrucosus.* — Микробиология, 1974, т. 43, вып. 5, с. 857.

Невинский А. А., Карнаушкина А. И., Северинец Л. Я., Попова И. В., Этингов Е. Д. Метод количественного определения пентаена в микогептине. — В кн.: Материалы 3 конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1966, с. 36.

Невинский А. А., Карнаушкина А. И., Этингов Е. Д., Наместникова В. П., Северинец Л. Я. Спектрофотометрический метод количественного определения полиеновых антибиотиков. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 6, с. 541.

Некачалов В. Я., Кокушина Т. М. Проблема изучения глубоких микозов и перспективы лечения их антибиотиками. — В кн.: Материалы IV науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1965, с. 124.

Нестерова Л. А., Слободская В. В. Влияние водорастворимого производного леворина на течение экспериментальной жировой инфильтрации печени у крыс. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. I. Л., 1976, с. 28.

Никитина Е. Т. Новая разновидность актиномицета-антагониста. — Изв. АН КазССР. Сер. биол., 1968, № 6, с. 22.

Никитина Е. Т. Оптимизация питательной среды для биосинтеза антибиотика розеофунгина по схеме ортогональных латинских прямоугольников. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1971а, т. 17, с. 36.

Никитина Е. Т. Диффузионный метод определения антибиотика розеофунгина. — «Труды Ин-та микробиол. и вирусол. АН КазССР», 1971б, т. 17, с. 59.

Никитина Е. Т. Естественная изменчивость с нарушениями дифферециации и антибиотическая активность актиномицетов. — Автореф. докт. дис. Алма-Ата, 1975.

Никитина Е. Т. Экспериментальный контроль образования адифференцированных вариантов у актиномицетов. — В кн.: Онтогенез микроорганизмов. М., 1979, с. 257.

Никитина Е. Т., Казакова Г. Г. Влияние антибиотика розеофунгина на морфологию патогенных грибов. — Антибиотики, 1972, т. 17, № 9, с. 830.

Никитина Е. Т., Казакова Г. Г. Условия биосинтеза антибиотика розеофунгина. — Вестник АН КазССР, 1969, № 8, с. 22.

Никитина Е. Т., Казакова Г. Г., Калакуцкий Л. В. Индукция особого типа развития у *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini* на среде с фруктозой. — ДАН СССР, 1971, т. 196, № 2, с. 448.

Никитина Е. Т., Каркинбаева А. Антимикробная активность розеофунгина. — Вестник АН КазССР, 1970, № 5 (301), с. 67.

Никифоров В. Г. Химический мутагенез. — В кн.: Общая генетика. М., 1965, с. 113.

Ниниченко А. П. Материалы экспериментального исследования in vitro и in vivo нового противогрибкового антибиотика розеофунгина. Автореф. канд. дис. Алма-Ата, 1970.

Ниниченко А. П., Балицкая А. К. Изучение лечебных свойств розеофунгина при экспериментальной трихофитии кроликов. В обзоре: Дерматомикозы сельскохозяйственных животных. — Ветеринария, 1967, № 12, с. 43.

Ниниченко А. П., Балицкая А. К. Опыт применения противогрибкового антибиотика розеофунгина при спонтанной трихофитии морских свинок. — Здравоохранение Казахстана, 1968, № 5, с. 32.

Ниниченко А. П., Балицкая А. К. Изучение токсичности противогрибкового антибиотика розеофунгина. — Здравоохранение Казахстана, 1969, № 2, с. 43.

Нугуманов Б. С., Торопова Е. Г., Егоров Н. С. Стимулирующее действие нативных растворов *Actinomyces noursei* на образование нистатина. — Антибиотики, 1973, т. 18, с. 489.

Обуховская А. С., Лишневская Е. В., Терешин И. М. Действие леворина на транспорт аминокислот у *Candida albicans*. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 5, с. 354.

Оксман А. Я. Изменение белков плазматических мембран и клеточных ядер почек собаки под воздействием амфотерицина. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 1. Л., 1976, с. 4.

Панди Р. К., Райнхарт К. Л., мл., Нарасимхачара Н. Структурные исследования пентаеновых антибиотиков чейнина и филипина. — В кн.: 7 Международный симпозиум по химии природных соединений (Тезисы докладов). Рига, 1970, с. 674.

Пинутская Н. И., Полатовская О. Г. Интенсификация биосинтеза некоторых антибиотиков с помощью математических методов планирования эксперимента. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972, с. 79.

Пожарицкая Л. М., Таптыкова С. Д., Саркисян Ш. Т., Тульский С. В., Черни Е. Н., Калакуцкий Л. В. Состав трубчатых структур фруктозного варианта *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini*. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 11, с. 963.

Пожарицкая Л. М., Таптыкова С. Д., Черни Н. Е., Тульский С. В., Лебедев В. И., Калакуцкий Л. В. Состав трубчатых структур исходной культуры *Act. roseoflavus* var. *roseofungini*. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 9, с 787.

Полатовская О. Г. Использование мицелия культуры *Actinomyces hygroscopicus* для приготовления посевной среды при биосинтезе гигромицина Б. — В кн.: Материалы IV конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1968, с. 23.

Полатовская О. Г., Алексинцева О. А. Образование протеиназ в процессе биосинтеза гигромицина В. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. II. Л., 1976, с. 7.

Полатовская О. Г., Степанова М. Н., Малков М. А., Ларкин А. И. Оптимизация температурного режима процесса биосинтеза протеолитических ферментов и гигромицина В культурой *Actinomyces hygroscopicus*. — В кн:. Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения». Л., 1976, с. 61.

Полторак В. А. Антибиотики группы карбонил-конъюгированных пентаенов. — Науч. докл. высшей школы. Биол. науки, 1978, № 11, с. 17.

Полторак В. А. Люминесцентные свойства антибиотиков. — В кн.: Антибиотики и их продуценты. М., 1975, с. 97.

Полторак В. А. О люминесцентных свойствах антибиотика типа флавофунгина в связи с особенностями собственной люминесценции *Actinomyces brunneofungus*. — Микробиология, 1971, т. 40, № 3, с. 501.

Полторак В. А. О природе собственной люминесценции *Actinomyces albilanatus* — продуцента флавофунгина. — Науч. докл. высшей школы. Биол. науки, 1977, № 5, с. 109.

Полторак В. А., Алексеева Т. А., Кулалаева З. И. Спектрально-люминесцентное исследование антибиотиков карбонил-конъюгированных пентаенов при 77K. — Науч. докл. высшей школы. Биол. науки, 1978, № 6, с. 105.

Полторак В. А., Кулалаева З. И. О природе собственной люминесценции некоторых актиномицетов группы *Flavus*. — Микробиология, 1974, т. 43, № 5, с. 869.

Полторак В. А., Кулалаева З. И., Силаев А. Б., Северинец Л. Я. Физико-химическая характеристика антибиотиков α-оксикетопентаенов, образуемых актиномицетами группы *Flavus*. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения». Л., 1976, с. 25.

Полторак В. А., Куликов С. А. Собственная люминесценция и дифференциация *Actinomyces lucensis* — продуцента этрускомицина. — Микробиология, 1975, т. 44, вып. 3, с. 465.

Полторак В. А., Панкратова В. Н., Кулалаева З. И. Люминесцентно-микроскопическое исследование локализации флавомикоина *Actinomyces brunneofungus*. — Микробиология, 1973, т. 42, вып. 4, с. 698.

Полторак В. А., Соколова З. Г., Виноградова К. А., Силаев А. Б. Противогрибковый антибиотик триен, выделение и свойства. — Антибиотики, 1972, т. 17, № 8, с. 738.

Полторак В. А., Соколова З. Г., Виноградова К. А., Турченко Л. В., Силаев А. Б. Образование антибиотика-триена *Actinomyces robefuscus* Krassilnikov, Winogradova, 1960. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 2, с. 99.

Попова Л. А. Выяснение основных условий ферментации нистатина. — Антибиотики, 1960, т. 5, № 5, с. 14.

Попова Л. А., Степанова Н. Е. Влияние жиров на образование нистатина высокопродуктивным штаммом *Streptomyces noursei*. — Антибиотики, 1962а, т. 7, № 10, с. 868.

Попова Л. А., Степанова Н. Е. Некоторые вопросы физиологии высокопродуктивного штамма *Streptomyces noursei* в связи с биосинтезом нистатина. — Антибиотики, 1962б, т. 7, № 12, с. 1051.

Преображенская Т. П. Вопросы классификации актиномицетов-антагонистов и их значение для изыскания продуцентов новых антибиотиков. — Автореф. докт. дис. М., 1966.

Преображенская Т. П. Некоторые новые проблемы систематики актиномицетов. — В кн.: Итоги науки и техники. Сер. микробиол. Т. 1. М., 1972, с. 5.

Преображенская Т. П., Кудрина Е. С., Свешникова М. А., Максимова Т. С. Использование электронной микроскопии спор в систематике актиномицетов. — Микробиология, 1959, т. 28, вып. 4, с. 623.

Преображенская Т. П., Кудрина Е. С., Свешникова М. А. Максимова Т С. О диагностическом значении различных признаков для классификации представителей рода *Actinomyces* (*Streptomyces*). — Микробиология, 1960, т. 29, с. 455.

Преображенская Т. П., Лаврова Н. В., Ухолина Р. С., Нечаева Н. П. Выделение новых видов рода *Actinomadura* на селективных средах со стрептомицином и брунеомицином. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 5, с. 404.

Преображенская Т. П., Максимова Т. С., Лукьянович В. М., Евко Э. И. Применение метода углеродных реплик для электронно-микроскопического исследования поверхности спор актиномицетов. — Микробиология, 1965, т. 34, с. 519.

Преображенская Т. П., Свешникова М. А. Новые виды рода *Actinomadura*. — Микробиология, 1974, т. 43, вып., 5, с. 864.

Преображенская Т. П., Ухолина Р. С., Лаврова М. Ф., Нечаева Н. П., Ковшарова И. Н., Прошлякова В. В., Нестерова Т. П. Образование неомицинов культурами актиномицетов с голубым воздушным мицелием. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 5, с. 411.

Продан С. И. Влияние пентаена на биосинтез микогептина культурой *Sv. mycoheptinicum*. — В кн.: Материалы VII конф. молодых ученых Ленингр. иауч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1975, с. 47.

Продан С. И., Красильникова М. М. Потребление отдельных фракций жиров при ферментации продуцента микогептина. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. 2. Л., 1976, с. 12.

Прокофьева-Бельговская А. А. Строение и развитие актиномицетов. М., 1963.

Пулей Г., Биттера Р. Устранение плесеней на поверхности сыра антибиотиком флавофунгином. — В кн.: XV Международный конгресс по молочному делу. М., 1961, с. 176.

Райгородская В. Я., Ширай Л. П., Острая И. А., Башкович А. П., Львова Л. Е., Векшина Н. А., Коршунов А. И., Коммунарская А. Д., Зодьян М. О. Получение и использование жиров микробного происхождения для биосинтеза антибиотиков. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения». Л., 1976, с. 48.

Раутенштейн Я. И. Об использовании актинофагов при идентификации актиномицетов. — Труды Ин-та микробиологии АН СССР, 1960, вып. 8, с. 29.

Резник М. Б., Елинов Н. П., Гуревич И. Я., Логинов А. В. Способ получения водных растворов леворина. Авт. свид. № 295301, 1970. — Открытия, 1973, № 23, с. 211.

Розанова А. Ю., Этингов Е. Д., Райгородская В. Я., Васильева Н. Г., Львова Л. Е., Яковлева Е. П., Венкова И. Б. Количественный анализ леворина. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970.

Романкова А. Г., Зурабова Э. Р., Коммунарская А. Д., Сугоняева Э. К. Методы отбора активных вариантов продуцентов противогрибковых антибиотиков. — В кн.: Экспериментальный мутагенез животных, растений и микроорганизмов. Т. 1. М., 1965, с. 119.

Россолимо О. К., Иваницкая Л. П., Ковшарова И. Н., Константинова Н. В., Лаврова М. Ф., Манафова Н. А., Свешникова М. А. Изучение в эксперименте антимикробных свойств и противоопухолевой активности нового пентаенового антибиотика 661. — Антибиотики, 1969, т. 14, № 9, с. 849.

Рудая С. М., Николаева Т. И., Соловьева Н. К., Фролова В. И. Новый продуцент окситетрациклина. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 9, с. 780.

Рудая С. М., Соловьева Н. К., Тайг М. М. Систематические признаки, антибиотические свойства и распространение мутовчатых актиномицетов. — Микробиология, 1961, т. 30, вып. 4, с. 615.

Сабиров С., Кузнецов В. Д., Филиппова С. Н. Сравнительное изучение спонтанной изменчивости *Actinomyces albus* var. *fungatus* и *Actinomyces tumemacerans*. — В кн.: Вторая республ. научно-теоретич. конф. молодых ученых микробиологов. Тезисы докладов. Ташкент, 1978, с. 86.

Сабо И., Мартон М. О биоценотическом положении *Act. levoris* в карбонатно-перегнойной почве. — Микробиология, 1962а, т. 31, вып. 5, с. 884.

Сабо И., Мартон М. Упрощенный ключ для определения важнейших секций и серий видов актиномицетов, образующих антибиотики. — Антибиотики, 1962б, т. 7, № 1, с. 3.

Сабо Г., Преображенская Т. П. Характеристика 3 штаммов актиномицетов, образующих новые антибиотики. — Антибиотики, 1962, т. 7, № 4, с. 312.

Савельева Т. Л. Амфотерицин В и его клиническое применение. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 8, с. 761.

Садыбеков А. Актиномицеты-антагонисты *Rhizoctonia Aderholdii*. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1959, т. 3, с. 162.

Сазыкин Ю. О. Биохимические основы действия антибиотиков на микробную клетку. М., 1965.

Сазыкин Ю. О. Антибиотики как ингибиторы биохимических процессов. М., 1968.

Сартбаева У. А. Распространение актиномицетов-антагонистов в почвах Алма-Атинской области. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1961а, т. 4, с. 30.

Сартбаева У. А. Распространение актиномицетов-антагонистов в почвах Восточно-Казахстанской области. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1961б, т. 5, с. 32.

Сартбаева У. А. Некоторые закономерности распространения актиномицетов-антагонистов в почвах Казахстана. — Труды Ин-та микробиологии и вирусологии АН КазССР, 1967, т. 10, с. 11.

Свешникова М. А., Максимова Т. С. Об использовании актиномицетами различных источников углерода. — Микробиология, 1962, т. 31, вып. 6, с. 966.

Свешникова М. А., Максимова Т. С., Ольховатова О. Л., Тулякова Т. В., Лаврова М. Ф., Гришин И. А. Образование антибиотика лиеномицина культурой *Actinomyces vendargensis* Struyk et Sthieman, 1957. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 2, с. 102.

Свешникова М. А., Преображенская Т. П., Блинов Н. О. О природе некоторых пигментов-антибиотиков актиномицетов с оранжево-красным и фиолетовым субстратным мицелием. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 5, с. 380.

Свешникова М. А., Чормонова Н. Т., Лаврова Н. В., Терехова Л. П., Преображенская Т. П. Выделение почвенных актиномицетов на селективных средах с новобиоцином. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 9, с. 784.

Северинец Л. Я. Некоторые физико-химические свойства пентаеновых антибиотиков. — В кн.: Материалы 2 конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1964, с. 78.

Северинец Л. Я. Классификация и свойства пентаеновых антибиотиков. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 6, с. 496.

Северинец Л. Я. Новая группа пентаеновых антибиотиков с оригинальным УФ-спектром. Доказательство подлинности спектра. — В кн.: Материалы IV конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, посвящ. 50-летию ВЛКСМ. Л., 1968а, с. 43.

Северинец Л. Я. Исследование 4-компонентной системы: метанол — хлороформ — диэтиловый эфир — боратный буфер pH 7,5 для противоточного распределения некоторых пентаеновых антибиотиков. — В кн.: Материалы IV конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, посвящ. 50-летию ВЛКСМ. Л., 1968б, с. 45.

Северинец Л. Я. Физико-химические свойства пентаеновых антибиотиков. Автореф. канд. дис. Л., 1970.

Северинец Л. Я. Образование продуцентом микогептина ауреотина и пентаена 2814-Р, разделенного на компоненты микопентен-1 и микопентен-2. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 1, с. 7.

Северинец Л. Я., Ефимова В. М., Большакова Л. О., Карнаушкина А. И., Соловьев С. Н., Егоренкова А. Н. Генимицин — представитель новой группы пентаеновых антибиотиков. — Антибиотики, 1970а, т. 15, № 1, с. 5.

Северинец Л. Я., Кирсанова Р. В., Соловьев С. Н. Пентанейцин — первый представитель нейтральных антибиотиков из группы адеопентаенов. — Труды Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, 1970б, вып. 6, с. 162.

Северинец Л. Я., Конев Ю. Е. Сургумицин — новый представитель группы α-оксикетопентаенов.— Антибиотики, 1974, т. 19, № 4, с. 291.

Северинец Л. Я., Красильникова М. М., Векшина Н. А., Сухаревич В. И. Изучение динамики образования гептаена и пентаенов культурой *Streptoverticillium mycoheptinicum* штамм 44В/1 в процессе биосинтеза.— Антибиотики, 1977, т. 22, № 6, с. 492.

Северинец Л. Я., Котенко Т. В. Новый пентаеновый антибиотик руброхлорин.— В кн.: Материалы IV науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, 1965, с. 154.

Северинец Л. Я., Соловьев С. Н. Ксантолицины А и Б — новые антибиотики.— В кн.: Материалы 3 науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1963, с. 82.

Семютенкова Л. Г., Соловьев С. Н., Наместникова В. П. Изучение физико-химических свойств противогрибкового антибиотика 2381.— В кн.: Материалы IV науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1965, с. 155.

Силаев А. Б., Тохтамуратов Е. Изучение тетраеновых антибиотиков, продуцируемых актиномицетами.— Антибиотики, 1965, т. 10, № 1, с. 27.

Сойфер Р. Д., Сурикова Е. И., Иванкова Т. И., Герасимова Т. М. Исследование биосинтеза олеандомицина на средах с белково-витаминными концентратами.— Антибиотики, 1973, т. 18, № 1, с. 11.

Соловьев С. Н., Беленький Б. Г., Большакова Л. О., Малышкина М. А., Петрова Л. Я. Антибиотик 26/1. Выделение, очистка, физико-химические свойства и идентификация.— В кн.: Вторая науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Тезисы докладов. Л., 1960, с. 14.

Соловьев С. Н., Северинец Л. Я. Выделение, свойства, разделение на компоненты антибиотика 1130/12.— Антибиотики, 1965, т. 10, № 1, с. 9.

Соловьева Н. К. Значение признаков и свойств актиномицетов при их классификации. Автореф. докт. дис. М., 1965.

Соловьева Н. К. Актиномицеты литорали и сублиторали Белого моря.— Антибиотики, 1972, т. 17, № 5, с. 387.

Соловьева Н. К., Тайг М. М., Сингал Э. М. Антагонистическое действие различных актиномицетов и некоторых антибиотиков на *Verticillium dahliae*.— В кн.: Труды Ин-та с/х микробиологии. Л., 1964, с. 75.

Соловьева Н. Н., Белоусова И. И., Терешин И. М. Изучение влияния полиеновых антибиотиков на активность лактатдегидрогеназы и АТФ-азы мембранной фракции *Candida albicans*.— Хим.-фарм. журн., 1976, т. 10, № 11, с. 18.

Соловьева Н. Н., Белоусова И. И., Терешин И. М. Действие полиеновых антибиотиков на активность щелочной фосфатазы мембранной фракции клеток *Candida albicans* — Биохимия, 1977а, т. 42, № 2, с. 277.

Соловьева Н. Н., Никифоров В. В., Капрельян А. С., Островский Л. Н., Белоусова И. И., Терешин И. М. Действие полиеновых антибиотиков и детергентов на клеточные мембраны чувствительного и резистентного к полиенам штаммов *Candida albicans*. — Биохимия, 1977б, т. 42, № 7, с. 1315.

Сугоняева Э. К., Жукова Р. А., Гаврюченкова Т. Г. Рост и развитие продуцента нистатина *Actinomyces noursei* штамма 153 на соево-кукурузной среде. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 179.

Суденко В. И. Внутриклеточный паразитизм бактерий. — Микробиологический журн., 1979, т. 41, № 2, с. 190.

Сухаревич В. И., Швецова Н. И. Образованне гептаена н пентаена культурой *Streptoverticillium mycoheptinicus* № 56 в зависимости от уровня редокспотенциала среды. — В кн.: Матерналы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 182.

Сухаревич В. И., Швецова Н. И., Продан С. И., Малков М. А. Использование муки нз шрота подсолнечника при биосннтезе противогрнбковых антибнотнков. — Антибиотикн, 1977, т. 22, № 4, с. 297.

Сухаревич В. И., Яковлева Е. П., Швецова Н. И., Медведева Н. Г. Активность некоторых окислительно-восстановительных ферментов *Actinomyces levoris* штамм № 28 при культивировании на среде с различными значениями редоксипотенциала. — Антибнотики, 1978, т. 23, № 10, с. 875.

Тайг М. М., Соловьева Н. К., Брагинская П. С. Характерпстика культуры — продуцента ауренина. — Антибиотики, 1969, т. 14, № 10, с. 873.

Таптыкова С. Д., Черни Н. Е., Тихоненко А. С., Калакуцкий Л. В. Условия самоорганнзации субмикроскопических структур нз экстрактов мицелия «фруктозного» варнанта *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini*. — Антибиотики, 1976а, т. 21, № 6, с. 507.

Таптыкова С. Д., Черни Н. Е.. Тихоненко А. С., Калакуцкий Л. В. Получение трубчатых структур из воздушного мицелия *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini*. — Антибиотики, 1976б, т. 21, № 7, с. 587.

Терешин И. М., Экземпляров О. Н. Итоги и перспективы научных исследований в области противогрибковых антибиотиков. — Антибиотикн, 1978, т. 23, № 5, с. 387.

Тешич Ж. П. К рациональной классификации актиномнцетов. — Микробиология, 1960, т. 29, вып. 4, с. 617.

Тирумалахиар М., Рамахандран С., Ршалкар П., Падие А. Неогептаен, новый противогрибковый антнбнотнк. — В кн.: IX Международный конгресс по микробиологии. Тезисы докладов. М., 1966, с. 226.

Торопова Е. Г. Изучение закономерностей биосинтеза антнбнотнков и их физиологической роли в метаболизме микроорганизмов-продуцентов. Автореф. докт. дис. М., 1978.

Торопова Е. Г., Побединский Н. А., Егоров Н. С. Биосинтез нистатина неактивными мутантами *Actinomyces noursei* при их совместном культивировании. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 8, с. 704.

Тохтамуратов Е., Силаев А. Б. Выделение и очистка антибиотиков, продуцируемых *Actinomyces tumetacerans*. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 1, с. 30.

Тохтамуратов Е. Силаев А. Б. Изучение условий биосинтеза тетраеновых антибиотиков 18-45 н 18-80, гептаенового антибиотика 2368. — Антибиотики, 1967, т. 12, № 10, с. 887.

Трахтенберг Д. М., Родионовская Э. И., Ростовцева Л. И., Клейнер Г. И., Лаздыня В. Я. Способ извлечения противогрибкового антнбиотика нистатина из мицелия актиномицета *Streptomyces noursei*. — Авт. свид. СССР № 124590, 1977 (РЖБ, 1978, 3Л358П).

Тренина Г. А., Трутнева Е. М. Использованне ристомицина при селекции активных варнантов *Proactinomyces fructiferi* var. *ristomyces*. — Антибиотнкн, 1966, т. 11, № 9, с. 770.

Тумаркин Р. И. Матерналы по распространению актиномицетов и грибов (из родов *Penicillium* и *Aspergillus*) антагонистов патогенных бактерий в почвах Сахалина и Приморья. — Микробнология, 1958, т. 27, вып. 5, с. 619.

Турсунбаева Г. Н. Проактиномицетоподобные мутанты *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini* шт. 1128. Автореф. канд. дис. Алма-Ата, 1977.

Удалова Т. П., Гуськова Т. М. Значение газового обмена при глубинном культивировании микроорганнзмов — продуцентов антибиотиков. — В кн.: Антибиотики и их продуценты. М., 1975, с. 115.

Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. Результаты научных исследований по амфотерицину В н его клнническому применению. М., 1976.

Ушакова Т. А., Фролова В. И., Кузовков А. Д. Изучение строения антибиотика ауренина. III. Идентификация продуктов окисления. — Хим.-фарм. журн., 1968, № 9, с. 42.

Ушакова Т. А., Фролова В. И., Кузовков А. Д. Строение ауренина. — В кн.: 7 Международный симпозиум по химии природных соединений. (Тезисы докладов). Рига, 1970, с. 10.

Ушакова Т. А., Фролова В. И., Кузовков А. Д., Розынов Б. В., Трубников В. И. Изучение строения антибиотика ауренина. Сообщение 3. Структура ауренина. — Хим.-фарм. журн., 1971, т. 5, № 10, с. 18.

Фадеева Л. Е. Влияние условий культивирования на компонентный состав нистатина. — В кн.: Изучение биологически активных веществ — метаболитов микроорганизмов. Ч. II. Л., 1976, с. 11.

Фадеева Л. Е., Малков М. А. Изучение биосинтеза компонентов нистатина и жирных кислот в процессе культивирования *Actinomyces noursei* штамм 153. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 12, с. 1061.

Фальковски Л., Боровски Э., Голик Я., Зелински Я., Змински Т., Колодзейчик П., Шафнер К. П., Адлеркрейц Х. Частичная структура кандидина. — В кн.: 7 Международный симпозиум по химии природных соединений. (Тезисы докладов). Рига, 1970, с. 678.

Фейгин А. М., Белоусова И. И., Терешин И. М. Изучение свойств штамма *Candida albicans,* обладающего повышенной чувствительностью к полиеновым антибиотикам. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 5, с. 411.

Фейгин А. М., Левченко А. Б., Белоусова И. И., Терешин И. М. Устойчивость *Candida albicans* и *Saccharomyces cerevisiae* к полиеновым антибиотикам. — В кн.: XVI Всесоюзный съезд микробиологов и эпидемиологов. Ульяновск. Тезисы докладов. Ч. 1. М., 1977, с. 364.

Феофилова Е. П. Образование продигиозина и продигиозиноподобных пигментов микроорганизмами. — Усп. микробиол. 1968, вып. 5, с. 90.

Феофилова Е .П. Пигменты микроорганизмов. М., 1974.

Филиппова А. И., Боровский Э. В., Соловьев С. Н. К изучению структурных элементов леворина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 185.

Филиппова А. И., Шенин Ю. Д. Физико-химические свойства компонентов леворина. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 1, с. 32.

Филиппова С. Н., Полторак В. А., Кузнецов В. Д. О противогрибной активности *Actinomyces mutabilis* Gause e. a., 1957. — Микробиология, 1973, т. 42, вып. 2, с. 251.

Филиппосьянц С. Т., Гольдберг Л. Е., Степанова Э. С., Белова И. П., Кунрат И. А., Вертоградова Т. П. Исследование токсичности и фармакологических свойств нового антибиотика лиеномицина. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 7, с. 604.

Фролова В. И., Кузовков А. Д., Ушакова Т. А., Елизарова Р. Н. Выделение нового пентаенового антибиотика ауренина. — Хим.-фарм. журн., 1967, № 6, с. 36.

Фролова В. И., Ушакова Т. А., Катруха Г. С., Розенфельд Г. С., Кузовков А. Д. Выделение антибиотика тайтомицина из актиномицетов различных родов. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 4, с. 331.

Фролова В. И., Ушакова Т. А., Рудая С. М., Кузовков А. Д., Розынов Б. В. Выделение и характеристика нового антибиотика пентацидина. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 3, с. 198.

Фурсенко М. В. Естественная изменчивость продуцента трихомицина *Actinomyces hachijoensis* штамма 1831/23. — В кн.: Материалы 2 конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1964, с. 85.

Фурсенко М. В. К вопросу о влиянии неорганического фосфора на образование микогептина. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 188.

Фурсенко М. В., Жукова Р. А., Малышкина М. А., Моторина А .Г. Сравнительная характеристика естественных мутантов *Actinomyces hachijoensis* штамм 0052, продуцирующих трихомицин. — Микробиология, 1972, т. 41, вып. 1, с. 132.

Хмель И. А., Коршунов И. С. Влияние аэрации на жизнедеятельность микроорганизмов. — Прикладная биохимия и микробиология, 1966, т. 2, вып. 6, с. 714.

Ходжибаева С. М., Тохтамуратов Е. Актиномицеты-антагонисты к возбудителю вилта хлопчатника. — Микробиология, 1964, т. 33, вып. 3, с. 477.

Холодова Г. В., Соколов Л. Б., Кульбах В. О., Ершов В. М., Чумакова Л. К., Гегеле Ф. В., Тихонова В. М. Технология получения амфоглюкамина повышенной активности. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения». Л., 1976.

Хохлов А. С. Регуляторы развития микроорганизмов. — В кн.: Онтогенез микроорганизмов. М., 1979, с. 139.

Хохлова Ю. М., Миронова С. Н., Кореняко А. И., Красильников Н. А. Дифференциация актиномицетов, отнесенных к виду *Actinomyces galbus* по характеру пигментов. — Микробиология, 1970, т. 39, вып. 5, с. 840.

Хохлова Ю. М., Пучнина А. В., Блинов Н. О. Изучение гептаеновых антибиотиков №2339 и 2789 методом хроматографии на бумаге. — Антибиотики, 1963, т. 8, №5, с. 417.

Цыганов В. А. Систематика актиномицетов — продуцентов антибиотиков и критерии характеристики вида. — В кн.: Материалы III науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1963, с. 88.

Цыганов В. А. Характеристика продуцента леворина *Actinomyces levoris* и его антибиотические особенности. — В кн.: Леворин и его клиническое применение. Л., 1970.

Цыганов В. А., Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д. Плюмбомицины А и В — новые тетраеновые антибиотики, образуемые *Actinomyces plumbeus* sp. nov. — Антибиотики, 1972, т. 17, № 6, с. 483.

Цыганов В. А., Барашкова Н. П., Шенин Ю. Д. Новый пентаеновый антибиотик, продуцируемый культурой *Actinomyces lavendobrunneus* sp. nov. — Антибиотики, 1973а, т. 18, №9, с. 771.

Цыганов В. А., Большакова Л. О., Барашкова Н. П. Тетрамедин — новый тетраеновый антибиотик, образуемый культурой *Actinomyces mediocidicus*. — Антибиотики, 1973б, т. 18, №3, с. 195.

Цыганов В. А., Большакова Л. О., Соловьев С. Н., Малышкина М. А. Гепцин — новый гептаен, образуемый *Actinosporangium griseoroseum* n. sp. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 11, с. 963.

Цыганов В. А., Голяков П. Н. Антибиотические свойства и систематическое положение некоторых актиномицетов глобиспориновой группы. Сообщение 1. — Труды Ин-та микробиологии АН СССР, 1960, вып. 8, с. 170.

Цыганов В. А., Голяков П. Н., Безбородов А. М., Наместникова В. П., Хопко Г. В., Соловьев С. Н., Малышкина М. А., Большакова Л. О. Биология и выделение антигрибкового антибиотика 26/1. — Антибиотики, 1959, №1, с. 21.

Цыганов В. А., Голяков П. Н., Конев Ю. Е., Ефимова В. М. Актиномицеты — продуценты пентаеновых антибиотиков. — Микробиология, 1964, т. 33, вып. 1, с. 152.

Цыганов В. А., Голяков П. Н., Малышкина М. А., Фурсенко М. В., Филиппова А. И. К характеристике антибиотиков, образуемых *Actinomyces levoris*. — Антибиотики, 1963, №1, с. 29.

Цыганов В. А., Голяков П. Н., Соловьев С. Н., Беленький Б. Г., Филиппова А. И. Изучение биологических свойств актиномицетов, продуцирующих полиеновые антибиотики. — В кн.: Эксперим. и клинич. исследования по антибиотикам. Л., 1960, т. 2, с. 6.

Цыганов В. А., Иофина Э. И., Конев Ю. Е., Барашкова Н. П., Мустафова Н. Н. Морфолого-культуральные свойства и особенности процесса биосинтеза гигромицина Б культурой *Actinomyces hygroscopicus*. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 192.

Цыганов В. А., Красикова Н. В. Состав ДНК как критерий в изучении систематического положения актиномицетов. — Микробиология, 1968, т. 37, вып. 6, с. 969.

Цыганов В. А., Конев Ю. Е., Камышко О. П., Рябинин И. Ф., Подоляк Л. А. Выделение и морфолого-культуральная характеристика актиномицетов Антарктиды. — Микробиология, 1970б, т. 39, вып. 5, с. 821.

Цыганов В. А., Конев Ю. Е., Наместникова В. П. Характеристика актиномицета № 44 В/1 — продуцента нового противогрибного антибиотика микогептина. — Антибиотики, 1965, т. 10, № 7, с. 599.

Цыганов В. А., Конев Ю. Е., Фурсенко М. В., Иофина Э. И., Альберт М. М., Мустафова Н. Н., Венкова И. Б., Соловьев С. Н., Малышкина М. А., Богданова Н. П., Котенко Т. В., Филиппова А. И. Выделение и характеристика актиномицетов, образующих антибиотик трихомицин. — Антибиотики, 1964, т. 9, № 4, с. 291.

Цыганов В. А., Моргунова А. Ф., Конев Ю. Е., Соловьев С. Н., Малышкина М. А. Криптомицин, новый гептаеновый антибиотик, образуемый *Actinomyces bulgaricus*. — Антибиотики, 1972б, т. 17, № 12, с. 1067.

Цыганов В. А., Наместникова В. П., Красикова Н. В. Состав дезоксирибонуклеиновых кислот у представителей различных родов актиномицетов. — Микробиология, 1966, т. 35, вып. 1, с. 92.

Цыганов В. А., Сухаревич В. И., Яковлева Е. П., Швецова Н. Н. Влияние окислительно-восстановительного потенциала на процесс антибиотикообразования у *Actinomyces levoris*. — Антибиотики, 1969, т. 14, № 8, с. 702.

Цыганов В. А., Шенин Ю. Д., Соловьев В Н. Actinomyces tumetacerans Krass., Kov., 1962, var. *griseoarenicolor* var. nov. — продуцент нового тетраенового антибиотика ареномицина В. — Антибиотики, 1973в, т. 18, № 11, с. 973.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П. Изучение типового состава леворина А. Выделение гептаеновых антибиотнков из комплекса леворина А. — Антибиотики, 1969а, т. 14, № 5, с. 387.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П. Изучение типового состава леворина А. Состав леворина А, образуемого различными штаммами *Actinomyces levoris*. — Антибиотики, 1969б, т. 14, № 6, с. 505.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П. Изучение типового состава леворина А. Биологические свойства компонентов комплекса леворина А. — Антибиотики, 1969в, т. 14, № 7, с. 635.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П. Типовой состав леворина А и свойства составляющих его компонентов. — Труды Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков, 1970. вып. 5, с. 46.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П., Кругликова Л. Ф., Шенин Ю. Д., Этингов Е. Д., Михайлец Г. А., Егоренкова А. Н. Actinomyces fulvoviolaceus var. *achromogenes* var. nov. — продуцент нового гептаенового комплекса фульвомицина. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 7, с. 579.

Цыганов В. А., Яковлева Е. П., Морозов В. М., Соколова Э. Н., Кузнецова О. С., Рацуп Г. М. Образование леворина в смешанной культуре с различными микроорганизмами. — Антибиотики, 1973г, т. 18, № 4, с. 358.

Черни Н. Е. Ультраструктура антибиотик-содержащего комплекса, образуемого *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini* и его адифференцированного варианта. Автореф. канд. дис. М., 1977.

Черни Н. Е., Тихоненко А. С., Никитина Е. Т., Калакуцкий Л. В. Ультраструктура *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini* и его «фруктозного» варианта. — Микробиология, 1972, т. 41, вып. 1, с. 105.

Черни Н. Е., Тихоненко А. С., Калакуцкий Л. В. О внеклеточных трубчатых образованиях в культуре «фруктозного» варианта *Actinomyces roseoflavus* var. *roseofungini*. — Микробиология, 1972, т. 41, вып. 6, с. 1106.

Чормонова Н. Т. Выделение почвенных актиномицетов на селективных средах с антибиотиками. Автореф. канд. дис. М., 1978.

Чугасова В. А., Терехова Л. П., Федорова Г. Б. Образование антибиотика пенициллина N новым видом актиномицета — *Actinomyces cinereorectus* sp. nov. — Антибиотики, 1974, т. 19, № 3, с. 195.

Шемякин М. М., Хохлов А. С., Колосов М. Н., Бергельсон Л. Д., Антонов В. К. Химия антибиотиков. Т. 1, 2. М. — Л., 1961.

Шенин Ю. Д., Котенко Т. В., Егоренкова А. Н. Нистатин. IV. Гептаеновый компонент образцов нистатина — нурсимицин. — Хим.-фарм. журн., 1969, т. 3, № 11, с. 15.

Шенин Ю. Д., Котенко Г. В., Соловьев С. Н., Экземпляров О. Н. Характеристика компонентов нистатина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 204.

Шенин Ю. Д., Котенко Т. В., Экземпляров О. Н. Компонентный состав нистатина. — Антибиотики, 1968, т. 13, № 5, с. 387.

Шенин Ю. Д., Кругликова Л. Ф. Структура агликона ароматического гептаенового антибиотика флавумицина А. — Биоорганическая химия, 1977, т. 3, № 2, с. 259.

Шенин Ю. Д., Львович Т. А. Структура агликона пентаенового антибиотика ректилавендомицина. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 1, с. 40.

Шенин Ю. Д., Силуянова В. А. Изучение продуктов окисления и ацетолиза антибиотика микогептина. — В кн.: Материалы V науч. конф. Ленингр. науч.-исслед ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 209.

Шенин Ю. Д., Соколова Э. Н., Конев Ю. Е. Образование нового гептаенового неароматического антибиотика тбилимицина культурой *Actinomyces chartreusis* var. *tbilisus*. — Антибиотики, 1970, т. 15, № 1, с. 9.

Шенин Ю. Д., Соловьев В. Н., Невинский А. А. Структура полиенового антибиотика ареномицина В. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 10, с. 872.

Шорин Б. А., Гольдберг Л. Е. Противогрибковый антибиотик нистатин и его клиническое применение. — Клиническая медицина, 1957, т. 35, № 2, с. 32.

Шорин В. А., Россолимо О. К., Бажанов В. С., Авербух Л. А., Крятова Г. А., Лепешкина Г. Н. Исследование противоопухолевой активности лиеномицина в опытах на животных. — Антибиотики, 1971, т. 16, № 8, с. 708.

Шорин В. А., Юдинцев С. Д., Кунрат И. А., Певзнер Н. С., Гаузе Г. Ф., Кудрина Е. С., Топорова Е. Г., Бражникова М. Г., Ломакина Н. Н., Опарышева Е. Ф. Новый антибиотик актиноидин. — В кн.: Труды Всесоюзной конф. по антибиотикам. М., 1957.

Экземпляров О. Н. Микогептин — антибиотик противогрибкового действия. — Хим.-фарм. журн., 1977, т. 11, № 2, с. 140.

Экземпляров О. Н., Кокушина Т. М., Егоренкова А. Н., Любимова Л. К., Михайлова М. А., Михайлова Н. Г., Шатик Л. И. Химиотерапевтическая эффективность амфотерицина В в эксперименте. — В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. М., 1976, с. 26.

Этингов Е. Д. Выделение и химическая очистка противогрибкового антибиотика амфотерицина В. — В кн.: Материалы I Ленингр. городской конф. молодых ученых по биол., мед. и биомедкибернетике. Л., 1970, с. 146.

Этингов Е. Д., Думова А. М., Васильева Н. Г. О некоторых физико-химических и биологических свойствах амфотерицина В. — В кн.: Материалы 5 науч. конф. Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1967, с. 213.

Этингов Е. Д., Карнаушкина А. Н., Завальная Н. М., Жукова Р. А., Фурсенко М. В. Физико-химические свойства микогептина. — В кн.: Микогептин и его клиническое применение. М., 1973, с. 32.

Этингов Е. Д., Карнаушкина А. И., Кульбах В. О., Абалуева Л. К., Этингова Н. И., Барабанщикова Г. В., Нынь В. С., Чумакова Л. К. Физико-химические свойства и получение амфотерицина В. — В кн.: Успехи в области изучения и производства антибиотиков. Вып. 2. М., 1976а, с. 11.

Этингов Е. Д., Кульбах В. О., Нынь В. С., Барабанщикова Г. В. Исследование условий и разработка технологии извлечения амфотерицина В из культуральной жидкости. — В кн.: Материалы VI науч. сессии Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1970, с. 203.

Этингов Е. Д., Кульбах В. О., Холодова Г. В., Немкюль Л. Н., Моргунова А. Ф., Свешников Ю. Ф., Кузнецова О. А., Орехова В. М. Венценосцева Е. А., Тимофеев Е. Я., Разработка технологии получения лекарственной формы леворина натриевой соли. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского изначения». Л., 1976б.

Этингов Е. Д., Холодова Г. В., Завальная Н. М., Карнаушкина А. И. О диполярной структуре иона амфотерицина В. — В кн.: Материалы V конф. молодых ученых Ленингр. науч.-исслед. ин-та антибиотиков. Л., 1972а, с. 129.

Этингов Е. Д., Холодова Г. В., Кульбах В. О., Карнаушкина А. И. Кислотно-основные свойства амфотерицина В. — Антибиотики, 1972б, т. 17, № 4, с. 301.

Этингова Н. И., Наумчик Г. Н., Этингов Е. Д., Чумакова Л. К., Ершов В. М., Гегеле Ф. В. Разработка технологии получения лекарственной формы амфотерицина В для внутривенного введения. — В кн.: Тезисы докладов Всесоюзной конф. «Разработка новых технологических процессов производства полиеновых антибиотиков и микробных ферментов медицинского назначения. Л., 1976, с. 26.

Яковлева Е. П. Влияние различных значений pH среды на синтез антибиотиков при совместном выращивании *Actinomyces levoris* с дрожжами. — Антибиотики, 1976, т. 21, № 6, с. 494.

Яковлева Е. П., Кузнецова О. С., Цыганов В. А. Влияние продуктов жизнедеятельности дрожжеподобных грибов на синтез леворина. — Антибиотики, 1979, т. 24, № 12, с. 914.

Яковлева Е. П., Соколова Э. Н. Сравнительная характеристика препаратов леворина, полученных при совместном культивировании *Act. levoris* и дрожжей. — Антибиотики, 1973, т. 18, № 6, с. 485.

Яковлева Е. П., Соколова Э. Н. Диссоциация культуры *Candida tropicalis* и ее способность стимулировать синтез леворина при совместном выращивании с *Actinomyces levoris*. — Антибиотики, 1978, т. 23, № 3, с. 199.

Яковлева Е. П., Соколова Э. Н., Цыганов В. А. Влияние условий совместного выращивания *Act. levoris* с дрожжеподобными грибами на образование леворина. — Антибиотики, 1972, т. 17, № 11, с. 971.

Яременко К. В., Еремеева А. А., Терешин И. М. О потенцировании противоопухолевого действия алкилирующих соединений амфотерицином В. — Антибиотики, 1977, т. 22, № 2, с. 153.

Яременко К. В., Харитоненко Т. С., Голубева Т. А. О влиянии амфотерицина В и его сочетания с 5-фторурацилом на развитие перевиваемой лимфосаркомы крыс. — Антибиотики, 1975, т. 20, № 5, с. 433.

Aiso K., Arai T., Shidara I., Ogi K. Nocardorubin, an antibiotic produced by *Nocardia* sp. — J. Antibiot., 1954, v. 7, p. 1.

Aiso K., Arai T., Washida K., Tanaami T. Mycelin, a new antifungal substance extracted from the mycelium of a *Streptomyces*. — J. Antibiot., 1952, v. 5, p. 218.

Aizawa S., Shibuya M., Shirato S. Resistaphylin, a new antibiotic. I. Production, isolation and properties. — J. Antibiot., 1971, v. 24, p. 393.

Akabori H., Nakamura M. 1,6-Dihydroxyphenazine, an antibiotic produced by *Streptomyces thioluteus*. — J. Antibiot., 1959, v. 12, p. 17.

Arai T. Studies of flavomycin. Taxonomic investigations on the strain, production of the antibiotic and application of cup method to the assay. — J. Antibiot., 1951, v. 4, p. 215.

Arai T., Aiso K. Antibiotic substance, mycelin from *Streptomyces fradiae*. — Japan. Pat. N 5450, 1953.

Arai T., Koyuma Y. — Ann. Rept. Inst. Food Microbiol., Chiba Univ., 1960, v. 13, c. 51 (цит. по Umezawa, 1967).

Arai T., Mikami Y. Identification keys for antibiotic producing *Streptomyces*. I. Antifungal antibiotics producers. — Ann. Rept. Inst. Food Microbiol. Chiba Univ., 1969, v. 22, p. 59.

Arcamone F., Bertazzoli C., Canevazzi G., Di Marco A., Ghione M., Grein A. Etruscomycin, a new antifungal antibiotic produced by *Streptomyces lucensis*, new species. — Giorn. Microbiol., 1957, v. 4, p. 119.

Arcamone F., Perego M. Isolation and characterization of a new antibiotic, etruscomycin. — Ann. chim., 1959, v. 49, p. 345.

Arima N., Sakamoto J., Okamoto E. Protocidin, an antibiotic substance. — Japan. Pat. N 8648, 1960 (C. A., 1961, v. 55, 7758).

Arishima M., Sakamoto J. Cryptocidin, an antibiotic substance. — Japan. Pat. N 13897, 1960.

Arishima M., Sakamoto J. — Japan. Pat. N 1147, 1961a (цит. по Umezawa, 1967).

Arishima M., Sakamoto J. Moldcidin A, antibiotic substance. — Japan. Pat. N 1148, 1961b (C. A.. 1961, v. 55, 21476).

Armstrong J. J., Grove J. F., Turner W. B., Ward G. An antifungal triene from a Streptomyces sp. — Nature, 1965, v. 206, p. 399.

Aszalos A., Robison R. S., Lemanski P., Berk B. Trienine, an antitumor triene antibiotic. — J. Antibiot., 1968, v. A21. N 10. p. 611.

Backus E. J., Dann M. — Fr. Pat. N 1231650, 1960 (цит. по Umezawa, 1967).

Baker H., Sidorowicz A., Sehgal S. H., Vèzina C. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. III. *In vitro* and *in vivo* evaluation. — J. Antibiot., 1978, v. A 13, N 6, p. 539.

Baldacci E. Antibiotic activity and other biochemical characteristics in the classification of species in actinomyces. — Giorn. Microbiol., 1956, v. 2, p. 50.

Baldacci E. Development in the classification of actinomycetes. — Giorn. Microbiol., 1958, v. 6, p. 10.

Baldacci E., Locci R. Micromorphology of *Actinomycetales* and their genera. — In: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 419.

Ball S., Bessel C. J., Mortimer A. M. The production of polyene antibiotics by soil streptomycetes. — J. Gen. Microbiol., 1957, v. 17, p. 96.

Ball S., Bessel C. J., Mortimer A. M., Gill-Carey D. E., Walker A. D. Antibiotic A-228. — Pat. DBR N 942047, 1956. (C. A., 1958, v. 52, 14982).

Barathova H., Betina V., Nemes P. Morphological changes induced in fungi by antibiotics. — Folia Microbiol., 1969, v. 14, p. 475.

Barr F. S. Tennecetin: a new antifungal antibiotic. Toxicological studies. — Antibiot. and Chemother., 1959, v. 9, p. 406.

Bartner E., Zinnes H., Moe R. A., Kulesza J. S. Studies on a new solubilized preparation of amphotericin B. — Antibiotics Ann. 1957—1958, 1958, p. 53.

Batra S. K., Bajaj B. S. Pentaene g_8 — a new antifungal antibiotic from *Streptomyces anandii*. — Indian J. exp. Biol., 1966, v. 4, N 1, p. 50.

Batra S. K., Joshi N. C., Raisinghani M. Characterization of *Streptoverticillium echimense* strain 388 and its antibiotic. — Indian J. Exp. Biol., 1977, v. 15, N 7, p. 534.

Beggs W. H., Andrews F. A., Sarosi A. Synergistic action of amphotericin B and antioxidants against certain opportunistic yeast pathogens. — Antimicrob. Agents and Chemother., 1978, v. 13, N 2, p. 266.

Beggs W. H., Sarosi G. A., Walker M. I. Synergistic action of amphotericin B and rifampin against Candida species. — J. Infect. Diseases, 1976, v. 133, N 2, p. 206.

Beijerinck M. W. Uber Chinonbildung durch Streptothrix chromogena und Lebensweise dieses Microben. — Zbl. Bacteriol. Parasitenk. Abt. II, 1900, Bd. 6, S. 2.

Benedict R. G., Pridham T. G., Lindenfelser A., Hall H. H., Jackson R. W. Further studies in the evaluation of carbohydrate utilization tests as aids in the differentiation of species of *Streptomyces*. — Appl. Microbiol., 1955, v. 3, p. 1.

Berdicevsky I., Grossowicz N. Effect of a polyene antibiotic on growth and phosphate uptake by *Candida albicans*.— J. Gen Microbiol., 1977, v. 102, № 2, p. 299.

Bérdy J. Classification of antibiotics according to chemical structure.— Inform. Bull. Int. Center Inf. Antibiot. Belgium, 1972, № 10, p. 1.

Bérdy J., Horváth I. Antibiotics produced by *Streptomyces*. VI. Pentafungin, a new antifungal antibiotic. — Z. allgem. Microbiol., 1965, v. 5, № 5, p. 345.

Bergey's manual of determinative bacteriology. Baltimore, 1975.

Bergy M. E., Eble T. E. The Filipin Complex.— Biochemistry, 1968, v. 7, № 2, p. 653.

Bergy M. E., Hoeksema H. Scopafungin, a crystalline endomycin component.— J. Antibiot., 1972, v. 25, p. 39.

Berkoz B., Djerassi C. Macrolide antibiotics. Part IX. Filipin.— Proc. Chem. Soc., 1959, p. 316.

Berliner M. D. Synergism of amphotericin B and 2-deoxyglucose against Histoplasma capsulatum yeasts in vitro. — Microbiol., 1957, v. 12, № 50, p. 209.

Berry M. P., Whiting M. C. The relative configuration of two asymmetric centres in lagosin.— J. Chem. Soc., 1964, p. 862.

Bessell C. J., Fletcher D. L., Mortimer A. M., Anslow W. A., Campbell A. H., Shaw W. H. C. Production of the antibiotic lagosin. — Brit. Pat. № 884711, 1961.

Bhate D. S., Acharya S. P. Purification of hamycin.— Hindustan Antibiot. Bull., 1962, v. 5, № 1, p. 16.

Bhate D. S., Acharya S. P. Studies on hamycin. Isolation of a new heptaene, hamycin X.— Hindustan Antibiot. Bull., 1963, v. 6, № 1, p. 1.

Bhate D. S., Acharya S. P. Aureofungin. A new antifungal antibiotic. II. Isolation and physico-chemical properties.— Hindustan Antibiot. Bull., 1964, v. 6, № 4, p. 170.

Bhate D. S., Ambekar G. R., Bhatnagar K. K. Dermostatin, a new antifungal antibiotic. II. Isolation and physico-chemical properties.— Hindustan Antibiot. Bull., 1962, v. 4, № 4, p. 159.

Bhate D. S., Ambekar G. P., Bhatnagar K. K., Hulyalkar R. K. Hamycin, a new antifungal antibiotic. II. Isolation and chemical properties. — Hindustan Antibiot. Bull., 1961, v. 3, p. 139.

Bhate D. S., Lawate W. V., Acharya S. P. Isolation crystallisation and physico-chemical properties of neopentaene, a new antifungal antibiotic.— Hindustan Antibiot. Bull., 1964, v. 6, № 4, p. 153.

Bick I. R., Jann G. J., Gram D. J. The isolation and properties of nocardianin.— Antibiot. and Chemother., 1952, v. 2, p. 255.

Birch A. J., Holzapfel C. W., Rickards R. W., Djerassi C., Seidel P. C., Suzuki M., Westley J., Dutcher J. D. Nystatin. Part VI. Chemistry and partial structure of the antibiotic.— Tetrahedron Lett., 1964a. № 23, p. 1491.

Birch A. J., Holzapfel C. W., Rickards R. W., Djerassi C., Suzuki M., Westley J., Dutcher J. D., Thomas R. Nystatin. Part V. Biosynthetic definition of some structural features.— Tetrahedron Lett., 1964b, № 23, p. 1485.

Blinov N. O., Khokhlov A. S. Pigments and taxonomy of actinomycetes. — In: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 145.

Bognár R. Chemie und Eigenschaften Flavofungins. — Angew. Chem., 1960, Bd. 72, S. 139.

Bognár R. Chemistry of the flavofungin.— In: Antibiotics. Advances in research, production and clinical use. London — Prague, 1966, p. 438.

Bognár R., Brown B. O., Lockley W. J. S., Makleit S., Toube T. P., Weedon B. C. L., Zsupán K. The structure of flavofungin. — Tetrahedron Lett., 1970, № 7, p. 471.

Bognár R., Makleit S., Zsupán K., Brown B. O., Lockley W. J. S., Tou-

be T. P., Weedon B. C. L. Flavofungin: a mixture of 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27-octahydroxy-31-isopropyl-14-methyl- and 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27-octahydroxy-14-methyl-31-S-butyl-hentriaconta-2, 4, 6, 8, 10, 28-hexaen-31-olide.— J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1972, Part I, v. 14, p. 1848.

Bohlmann F., Dehmlow E. V., Neuhahn H. — J., Brandt R., Bethke H. Neue Heptaen — Makrolide. — II, Grundskelett, stellung der funktionellen Gruppen und Struktur der Aglykone.— Tetrahedron, 1970a, v. 26, № 9, p. 2199.

Bohlmann F., Dehmlow E. V., Neuhahn.H. — J., Brandt R., Reinicke B. Neue Heptaen — Makrolide — I, Charakterisierung and Abbau. — Tetrahedron, 1970b, v. 26, № 9, p. 2191.

Borowski E., Ciechocka K., Dutkiewicz M., Zimiński T. Sposób otrzymywania kandycydyny o zwiekszonej trwalosci czystości i aktywnosci bilogicznej. — Пат. ПНР № 83710, 1976 (РЖБ, 1978, 5 Л 360 П).

Borowski E., Falkowski L., Golik J., J., Zieliński J., Zimiński T., Mechlinski W., Jereczek E., Kolodziejczyk P., Adlercreutz H., Schaffner C. P., Neelakantan S. The structure of candidin, a polyene macrolide antifungal antibiotic. — Tetrahedron Lett., 1971a, № 22, p. 1987.

Borowski E., Falkowski L., Mechliński W., Zimiński T. The structural studies in heptaenes.— In: Antibiotica Congressus cum participatione internationali. Abstracts of Papers. Praga, 1964, p. 147.

Borowski E., Golik J., Zieliński J., Kolodziejczyk P., Pawlak J., Falkowski L., Galazka M., Shenin Yu. The structure of mycoheptin — the heptaene macrolide antifungal antibiotic — В кн.: 8-th International symposium on the chemistry of natural products. N.— D., 1972, p. 439.

Borowski E., Malyshkina M., Kotienko T., Soloviev S. Mycoheptin, a new member of non-aromatic group of heptaene macrolide antifungal antibiotic.— Chemotherapia, 1964/65, v. 9, № 6, p. 359.

Borowski E., Malyshkina M. A., Soloviev S. N., Zimiński T. Isolation and characterization of levorin A and B.— Chemotherapia, 1965/66, v. 10, № 3, p. 178.

Borowski E., Mechliński W., Falkowski L., Zimiński T., Dutcher J. D. Chemical studies on amphotericin B. II. 2-methylheptadecanedioic acid from perhydrogenated amphotericin B.— Tetrahedron Lett., 1965a, № 9, p. 473.

Borowski E., Mechliński W., Falkowski L., Zimiński T., Dutcher J. D. Oksydatywna degradacja amfoterycyny B.— Roczn. chem., 1965b, v. 39, p. 611.

Borowski E., Mechliński W., Falkowski L., Zimiński T., Dutcher J. D. Chemical studies on amphotericin B. II. 2-methylheptadecanedioic acid 1965c, v. 39, p. 1933.

Borowski E., Mechliński W., Falkowski L., Zimiński T., Dutcher J. D. Retroaldol fission and oxidative degradation studies with amphotericin B. The partial structure of the antibiotic.— Roczn. chem., 1967, v. 41, p. 61.

Borowski E., Schaffner C. P., Lechevalier H., Schwartz B. S. Perimycin, a novel type of heptaene antifungal antibiotic. — Antimicrob. Agents. Annual., 1960, 1961, p. 532.

Borowski E., Zieliński J., Falkowski L., Zimiński T., Golik J., Kolodziejczyk P., Jereczek E., Cdulewicz M., Shenin Yu., Kotienko T. The complete structure of the polyene macrolide antibiotic nystatin A.— Tetrahedron Lett., 1971b, № 8, p. 685.

Borowski E., Zieliński J., Zimiński T., Falkowski L., Kolodziejczyk P., *Golik J., Jereczek E., Adlercreutz H.* Chemical studies with amphotericin B. III. The complete structure of the antibiotic.— Tetrahedron Lett., 1970, № 45, p. 3909.

Bosshardt R., Bickel H. Zur Kenntnis von Levorin A und Candicidin. — Experientia, 1968, v. 24, p. 422.

Bowie J. H., Johnson A. W. The structure of ochromycinone. — Tetrahedron Lett., 1967, № 16, p. 1449.

Bradley S. G. Report read at paragon gressional meeting at X Intern. Congr. Microbiol. Mexico — city, 1970.

Breed R. S., Murray E. G. D., Smith N. R. Bergey's manual of determinative Bacteriology. Baltimore, 1957.

Brick H. New high-molecular decomposition products of natamycin * (pimaricin) with intact lactone-ring. — J. Antibiot., 1976, v. 29, № 6, p. 632.

Bristol Laboratories. Inc. An antifungal agent designated ayfactin. — Brit. Pat. № 796982, 1958 (C. A., 1959, v. 53, 1646d).

Brit. Pat. № 712547 (C. A., 1955, v. 49, 2682).

Brit. Pat. № 718021 (C. A., 1955, v. 49, 3482).

Brit. Pat. № 719878, 1954 (C. A. 1955, v. 49, № 10, 7199).

Brit. Pat. № 795482, 1958 (цит. по Жуковой и др., 1976).

Brock T. D. The effects of oils and fatty acids on the production of filipin.— Appl. Microbiol., 1956, v. 4, p. 131.

Brockmann H., May H. U., Lenk W., Brockmann Jr. H. Die Konstitution des Limocrocins.— Chem. Ber., 1969, Bd. 102, S. 3217.

Brown R., Hazen E. L. Present knowledge of nystatin, an antifungal antibiotic.— Trans. N. Y., Acad. Sci., Ser. II, 1957, v. 19, p. 447.

Brown R., Hazen E. L. Capacidin, a new member of the polyene antibiotic group.— Antibiot. and Chemother., 1960, v. 10, № 11, p. 702.

Bruzzese T., Binda I., Ghielmetti G., Notarianni A. F. Partricin, an antifungal and antiprotozoal polyene antibiotic.— Farmaco. Ed. sci., 1974, v. 29, № 4, p. 331.

Bu'Lock J. D. Essays in biosynthesis and microbial development. N. Y., 1967.

Burke R. C., Swartz J.H., Chapman S. S., Huang W. Mycoticin, a new antifungal antibiotic.— J. Invest. Dermatol., 1954, v. 23, p. 163.

Burns J., Holtman D. F. Tennecetin: a new antifungal antibiotic. General characteristics.— Antibiot. and Chemother., 1959, v. 9, p. 398.

Burrows H. J., Calam D. H. Pyrolysis-gas chromatography of polyene antifungal antibiotics: the nature of candicidin, levorin and trichomycin.— J. Chromatogr., 1970, v. 53, p. 566.

Calot L., Cercos A. P. Streptomyces ornatus, nov. sp. et. *Streptomyces erumpens,* nov. sp. producteurs d'ornamicine et antibiotique 17. 732.— Ann. Inst. Pasteur, 1963, v. 105, p. 159.

Campbell C. C., Hill G. B., Brooks B. E. Therapeutic activity of a new antibiotic 1968 in mice with experimental histoplasmosis, sporotrichosis and moniliasis.— Antibiotics Ann. 1955—1956, 1956, p. 240.

Campos Galba, Maranhao Rios Eugênia, Machado Fernandes de Albuquerque Marisa, Cavalcanti da Silva Ely, Lins de Oliveira Lizete. Griseocarnin, um antibiotico antifúngico isolado do *Streptoverticillium griseocarneum* (IA-7527). — Rev. Inst. antibiot., 1974, v. 14, № 1—2.

Cassinelli G., Grein A., Orezzi P., Pennella P., Aurora Sanfilippo. New antibiotics produced by *Streptoverticillium orinoci,* n. sp. — Arch. Microbiol., 1967, Bd. 55, S. 358.

Ceder O. Pimaricin. I. Determination of the carbon skeleton. — Acta chem scand., 1964a, v. 18, № 1, p. 77.

Ceder O. Pimaricin. IV. Investigations on the pattern of unsaturation and oxygenation and the empirical formula.— Acta chem. scand., 1964b, v. 18, № 1, p. 103.

Ceder O. Pimaricin. VI. Complete structure of the antibiotic.— Acta chem. scand., 1964c, v. 18, № 1, p. 126.

Ceder O., Eriksson G., Waisvist J. M., van der Hoeven M. G. Pimaricin. III. On the configuration of mycosamine.— Acta chem. scand., 1964a, v. 18, № 1, p. 98.

Ceder O., Hansson B. Pimaricin. VII. The absolute configuration at C—25.— Tetrahedron, 1967, v. 23, p. 3753.

Ceder O., Ryhage R. The structure of filipin.— Acta chem. scand., 1964, v. 18, № 2, p. 558.

Ceder O., Waisvisz J. M., van der Hoeven M. G., Ryhage R. Über die Struktur von Pimaricin.— Chemia, 1963, v. 17, p. 352.

Ceder O., Waisvisz J. M., van der Hoeven M. G., Ryhage R. Pimaricin. II. High pressure — high temperature hydrogenation studies.— Acta chem. scand., 1964b, v. 18, № 1, p. 83.

Ceder O., Waisvisz J. M., van der Hoeven M. G., Ryhage R. Pimaricin. V. Determination of the size of the macrocyclic lactone ring and the position of mycosamine.— Acta chem. scand., 1964c, v. 18, № 1, p. 111.

Celmer W. D., Cullen W. P., Moppet Ch. E., Routien J. B., Shibakawa R., Tone J. Mixture of antibiotics produced by a species of actinoplanes.— US Pat. № 604260, 1977. (РЖБ, 1978, 2 Л 282 П).

Celmer W. D., Solomons I. A .Mycomycin: I. The structure of mycomycin.— J. Amer. Chem. Soc., 1952, v. 74, p. 1870, 2245.

Chakrabarti S., Chandra A. L. A-7, a new tetraene antifungal antibiotic.— Indian J. Exp. Biol., 1976, v. 14. № 6, p. 722.

Chas. Pfiser and Co., Inc. Antibiotic designated compound 616 from *Streptomyces parvisporogenes.*— Brit. Pat. № 832391, 1960 (C. A., 1960, v. 54, 15853).

Chas. Pfizer and Co., Inc. A new antibiotic designated compound number 58.— Brit. Pat. № 841496, 1960.

Cherny N. E., Tikhonenko A. S., Kolakoutskii L. V. In vitro self assembly of extracellular tubular structures produced by a «fructose» mutant of *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini.* — Microbios, 1974a, v. 10, p. 65.

Cherny N. E., Tikhonenko A. S., Kuroda S., Kalakoutskii L. V. Purification and preliminary characterization of extracellular tubular structures from a culture of a «fructose» mutant of *Streptomyces roseoflavus* var. *roseofungini.*— Microbios, 1974b, v. 10, p. 7.

Chong C. N., Rickards R. W. Macrolide antibiotic studies. XVI. The structure of nystatin.— Tetrahedron Lett., 1970, № 59, p. 5145.

Collins M. S., Pappagianis D. Inhibition of *Coccidioides immitis* in vitro and enhancement of anticoccidioidal effects of amphotericin B by polymyxin B.— Antimicrob. Agents and Chemother., 1975, v. 7, № 6, p. 781.

Cope A. C., Axen U., Burrows E. P. Rimocidin. II. Oxygenation pattern of the aglycone.— J. Amer. Chem. Soc., 1966a, v. 88, p. 4221.

Cope A. C., Axen U., Burrows E. P., Weinlich J. Amphotericin B. I. Carbon skeleton, ring size and partial structure.— J. Amer. Chem. Soc., 1966b, v. 88, p. 4228.

Cope A. C., Bly R. K., Burrows E. P., Ceder O. J., Ciganek E., Gillis B. T., Porter R. F., Johnson H. E. Fungichromin: complete structure and absolute configuration at C_{26} and C_{27}.— J. Amer. Chem. Soc., 1962, v. 84, p. 2170.

Cope A. C., Burrows E. P., Derieg M. E., Moon S., Wolf-Dieter Wirth. Rimocidin. I. Carbon skeleton, partial structure, and absolute configuration at C—27.— J. Amer. Chem. Soc., 1965, v. 87, p. 5452.

Cope A. C., Johnson H. E. Fungichromin. Determination of the structure of the pentaene chromophore.— J. Amer. Chem. Soc., 1958, v. 80, p. 1504.

Corcoran J. W. Speculation on the origin of macrolide antibiotics.— In: Biogenesis of antibiotic substances. Prague, 1965, p. 131.

Coronelli C., Pasqualucci R. C., Thiemann J. E., Tamoni G. Mycotrienin, a new polyene antibiotic isolated from *Streptomyces.*— J. Antibiot., 1967, v. A20, p. 329.

Cosgrove R. F. Loss of rubidium from yeast under the action of nystatin.— Bull. Brit. Mycol. Soc., 1977, v. 11, № 2, p. 143.

Craveri R., Coronelli C., Beretta G., Tamoni G., Sensi P. Isolamento e studio dell' antibiotico tetraesin.— Ann. Microbiol. ed Enzimol., 1962a, v. 12, № 4—5, p. 155.

Craveri R., Coronelli C., Sensi P. Tetrahexine — a new polyenic antibiotic.— Fr. Pat. № 1395876, 1965 (C. A., 1965, v. 63, 17092h).

Craveri R., Coronelli C., Sensi P. Tetrahexin and process for preparing same.— US Pat. № 3808331, 1974 (РЖБ, 1975, 4 Л426П).

Craveri R., Giolitti G. Isolation and study of an antifungal antibiotic.— Ann. Microbiol. Enzimol., 1956, v. 7, p. 81.

Craveri R., Shotwell O. L., Dworschack R. G., Pridham T. G., Jackson R. W. Antibiotics against plant diseases. VII. The antifungal heptaene component (F-17-C) produced by *Streptomyces cinnamomeus forma azacoluta.* — Antibiot. and Chemother., 1960, v. 10, p. 430.

Craveri R., Shotwell O. L., Pridham T. G. Azacolutinin extraction from *Streptomyces cinnamomeus* var. *azacoluta.*— US Pat. № 3.017 327, 1962b.

Cross T., Goodfellow M. Taxonomy and classification of the Actinomycetes.— In.: Actinomycetales: characteristics and practical importance. L.— N. Y., 1973, p. 11.

Cross T., MacIver A. M. An alternative approach to the identification of Streptomyces species: a working system.— In.: Identification methods for microbiologist. Part A. L.— N. Y., 1966, p. 103.

Cummins C. S., Harris H. The chemical composition of the cell wall in some gram-positive bacteria and its possible value as a taxonomic character.— J. Gen. Microbiol., 1956, v. 14, p. 583.

Davisson J. W., Tanner F. W., Finlay A. C., Kane J. H. Antibiotic PA 85 of Streptomyces rimosus.— Canad. Pat. № 513163. 1955 (РЖХ. 1957, 24610).

Davisson J. W., Tanner F. W., Finlay A. C., Kane J. H. Rimocidin and methods for its recovery.— US Pat. № 2963401, 1960.

Davisson J. W., Tanner F .W., Finlay A. C., Solomons I. A. Rimocidin, a new antibiotic.— Antibiot. and Chemother., 1951, v. 1, p. 289.

De Boer C., Dietz A. The description and antibiotic production of *Streptomyces hygroscopicus* var. *geldanus.*— J. Antibiot., 1976, v. 29, № 11, p. 1182.

Décio de Andrade L. F., Machado Fernandes de Albuquerque M., Goncalves de Lima O., Dália Maia M. H., Medeiros Maciel G. Dois antibióticos antifungos isolados de micelio de um *Streptomyces* sp. (cepa 1645-IAUR). Primeiros informes.— Rev. Inst. Antibiót., Univ. Recife, 1961, № 3, p. 13.

Décio de Andrade L. F.. Magalide Araújo J., Andrade Alda L., Caválcanti Da Silva E., Machado Fernandes de Albuquerque M. Streptomyces guanamyceticus nov. sp., productor dos antibioticos guanamicina e guamicina. — Rev. Inst. Antibiót., 1971, v. 11, № 1, p. 27 (РЖБ, 1972, 8 Б 822).

De Jong P. J., Mc Coy E. Qualitative analyses of the vegetative cell walls and spore walls of some representative species of *Streptomyces.*— Canad. J. Microbiol., 1966, v. 12, p. 985.

De Ley J. Molecular technaques and applications in bacterial taxonomy. — In.: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970. p. 317.

Deshpande G. R,. Kerur D. R.. Narasimhachari N. Chemical studies on hamycin. I. Purification, counter-current distribution and chemical degradation.— Hindustan Antibiot. Bull., 1966, v. 8, № 4, p. 185.

Despois R., Pinnert-Sindico S., Ninet L., Preud'homme J. Trois antibiotique de groupes differents produits par une même souche de *Streptomyces.*— Giorn. Microbiol., 1956, № 2, p. 76.

Dhar M. L., Thaller V., Whiting M. C. A new type macrolide antibiotic.— Proc. Chem. Soc., 1958, p. 148.

Dhar M. L., Thaller V., Whiting M. C. The structures of lagosin and filipin.— Proc. Chem. Soc., 1960, p. 310.

Dhar M. L., Thaller V., Whiting M. C. Researches on polyenes. Part VIII. The structure of lagosin and filipin.— J. Chem. Soc.. 1964, p. 842.

Dhar M. L., Thaller V., Whiting M. C., Ryhage R., Ställberg-Stenhagen S., *Stenhagen E.* The carbon skeleton of lagosin (antibiotic A 246). — Proc. Chem. Soc., 1959, p. 154.

Divekar P. V., Bloomer J. L., Eastham J. F., Holtman D. F., Shirley D. A., The isolation of erystalline tennecetin and the comparison of this antibiotic with pimaricin. — Antibiot. and Chemother., 1961, v. 11, p. 377.

Divekar P. V., Vora V. C., Khan A. W. Comparison of hamycin with trichomycin.— J. Antibiot., 1966, v. A 19, № 2, p. 63.

Djerassi C., Ishikawa M., Budzikiewicz H., Shoolery J. N., Johnson L. F. The structure of the macrolide antibiotic filipin.— Tetrahedron Lett., 1961, p. 383.

Djerassi C., Seidel P. C., Westley J., Birch A. J., Holzapeel C. W., Rickards R. W., Dutcher J. D., Thomas R. Biosynthetic approaches to structure determination: nystatin.— In: 142 nd Meeting, Amer. Chem. Soc., Abstr. Papers, 1962, p. 5P.

Dornberger K., Fügner R., Bradler G., Thrum H. Tetramycin, a new polyene antibiotic.— J. Antibiot., 1971, v. 24, № 3, p. 172.

Dornberger K., Thrum H., Rodics L. Tetramycin, a new polyene macrolide antibiotic.— In: International symposium on antibiotics. Abstracts. B-21. Weimar (GDR), 1979.

Drechsler C. Morphology of genus *Actinomyces*. — Botan. Gaz., 1919, v. 67, p. 65, 147.

Drutz D. J., Lehrer R. I. Development of amphotericin B-resistant Candida tropicalis in a patient with defective leukocyte function. — Amer. J. Med. Sci., 1978, v. 276, № 1, p. 77.

Dutcher J. D., Walters D. R., Wintersteiner O. Nystatin. III. Mycosamine: Preparation and determination of structure. — J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 995.

Dutcher J. D., Young M. B., Sherman J. H., Hibbits W., Walters D. R. Chemical studies on amphotericin B. I. Preparation of the hydrogenation product and isolation of mycosamine, an acetolysis product. — Antibiotics Ann. 1956—1957, 1957, p. 866.

Eble T. E., Hanson F. R. Fumagillin, a new antibiotic from *Aspergillus fumigatus* H-3. — Antibiot. and Chemother., 1951, v. 1, p. 54.

Ehrlich J., Knudsen M. P., Bartz A. R. Production of antibiotic sistomycosin using *Streptomyces viridosporus*. — Canadian Pat. N 514894, 1955.

Eisenbrandt K. Hexamycin, ein fungizides Hexaenantibiotikum. — Z. Chem., 1967, Bd. 7, S. 311.

Eisenbrandt K., Müller H. J., Klinkowski M. Eigenschaften des Hexaenantibiotikums Hexamycin. — Z. allgem. Mikrobiol., 1968, Bd. 8, S. 175.

Emmart E. W. A new tuberculostatic antibiotic from a species of Nocardia.— Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., 1947, v. 56, p. 316.

English A. R., McBride T. J. PA 150, PA 153 and PA 166: new polyene antifungal antibiotics. Biological studies. — Antibiot. Ann. 1957—1958, 1958, p. 893.

Falkowski L., Golik J., Zielinski J., Borowski E. The structure of rimocidin. — J. Antibiot., 1976, v. 29, N 2, p. 197.

Farbwerke Hoechst A. — G. Pat. DBR N 1128083, 1962 (цит. по Umezawa, 1967).

Ferenczy L., Isolt J., Uri J. The inhibitory activity on yeasts of flavofungin and desertomycin — Acta microbiol. Acad. scient. hung., 1962, v. 9; N 2, p. 183.

Fisher R. A., Yates F. Statistical Tables for Biological. Edinburgh, 1957.

Fisher W. P., Machlowitz R. A., Tytell A., Charney J. Streptocardin, a new antibiotic. — Antibiot. Ann. 1953—1954, 1954, p. 177.

Forster R. K., Rebell G., Wilson L. A. Dematiaceous fungal keratitis. — Brit. J. Ophthalmology, 1975, v. 59, N 7, p. 372.

Fr. Pat. N 2620, 1964 (цит. по Цыганову и др., 1973b).

Fr. Pat. 1063828 (Chem. Zentr., 1955, v. 126, 9152).

Fr Pat. 1425264, 1962 (цит. по Arai, Mikami, 1969).

Fugono T., Higashide E., Suzuki T., Yamomoto H., Harada S., Kishi T. Interconversion of T-2636 antibiotics produced by *Streptomyces rochei* var. *volubilis.* — Experientia, 1970, v. 26, N 1, p. 26.

Fujita H. Chemical study on akitamycin, an antifungal antibiotic. — J. Antibiot., 1959, v. 12B, p. 297.

Furtado T. A., Cisalpino E. O., Santos U. M. In vitro studies of the effect of amphotericin B on *Leishmania brasiliensis.* — Antibiot. and Chemother., 1960, v. 10, p. 692.

Fuska J., Proksa B. Cytotoxic and antitumor antibiotics produced by microorganisms. — Adv. Appl. Microbiol. N. Y., 1976, v. 20, p. 259.

Gale E. F. Polyene antibiotics. — Bull. Brit. Mycol. Soc., 1977, v. 11, N 2, p. 138.

Gale E. F., Johnson A. M., Kerridge D. The effect of aeration and metabolic inhibitors on resistance to amphotericin in starved cultures of *Candida albicans.* — J. Gen. Microbiol., 1977, v. 99, N 1, p. 77.

Gardner A. D., Chain E. Proaktinomycin: a «bacteriostatic» produced by a species of proactinomycetes. — Brit. J. Exp. Pathol., 1942, v. 23, p. 123.

Gaudiano G., Bravo P., Quilico A. The structure of lucensomycin. Part I. — Tetrahedron Lett., 1966a, N 30, p. 3559.

Gaudiano G., Bravo P., Quilico A., Golding B. T., Rickards R. W. The structure of lucensomycin. Part II. — Tetrahedron Lett., 1966b, N 30, p. 3567.

Gaudiano G., Bravo P., Quilico A., Golding B. T., Rickards R. W. Structura della lucensomicina III. — Gazz. Chim. Ital., 1966c, v. 96, p. 1470.

Gerber N. N. Geosmin, from microorganisms, is trans-1,10-dimethyl-trans-9-decanol. — FEBS Letters, 1968, v. 25, p. 2971.

Gochnauer M. B., Leppard G. G., Komaratat P., Kates M., Novitsky T., Kushner D. J. Isolation and characterisation of Actinopolyspora halophila, gen. et sp. nov., an extremely halophilic actinomycete. — Can. J. Microbiol., 1975, v. 21, N 10, p. 1500.

Gokhale B. B., Joglekar M. V., Padhye A. A., Thirumalachar M. J. Dermostatin in the treatment of trichophytosis. — Hindustan Antibiot. Bull., 1962, v. 4, p. 127.

Gold W., Stout H. A., Pagano J. F., Donovick R. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. I. In vivo studies. — Antibiot. Ann. 1955—1956, 1956, p. 579.

Golding B. T., Rickards R. W., Barber M. The determination of molecular formulae of polyols by mass spectrometry of their trimethylsilyl ethers: the structure of the macrolide antibiotic filipin. — Tetrahedron Lett., 1964, N 37, p. 2615.

Goldnig B. T., Rickards R. W., Meyer W. E., Patrick J. B., Barber M. The structure of the macrolide antibiotic pimaricin. — Tetrahedron Lett., 1966, N 30, p. 3551.

Goldstein N. I., McIntosh A. H., Fisher P. B., Maramorosch K., Schaffner C. P. In vitro anti-mycoplasmal activity of amphotericin B methyl ester. — J. Antibiot., 1976, v. 29, N 6, p. 656.

Goodfellow M. Numerical taxonomy of some nocardioform bacteria. — J. Gen. Microbiol., 1971, v. 69, N 1, p. 33.

Gopalkrishnan K. S., Narasimhachari N., Joshi V. B., Thirumalachar M. J. Chainin, a new methyl-pentaene antibiotic from a species of *Chainia.* — Nature, 1968, v. 218, N 5141, p. 597.

Gordee R. S., Butler T. F., Narasimhachari N. The antifungal activity of dermostatin. — J. Antibiot., 1971, v. 24, N 8, p. 561.

Gordon B. L., John P. A. Amphotericin B in the chemotherapy of experimental schistosomiasis in Swiss mice. — Nature, 1963, v. 200, p. 790.

Gordon M. A., Lapa E. W. Durhamycin, a pentaene antifungal antibiotic from *Streptomyces durhamensis* sp. n. — Appl. Microbiol., 1966, v. 14, N 5, p. 754.

Gordon H. W., Schaffner C. P. The effect of polyene macrolides on the prostate gland and canine prostatic hyperplasia. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, v. 60, p. 1201.

Gottlieb D., Amman A. Herstellung und Gewinnung des Antibioticums Filipin. — Pat. DBR 1016901, 1958 (Chem. Zentr., 1958, Bd. 129, 10156).

Gottlieb D., Bhattacharya P. K., Carter H. E., Anderson H. W. Endomycin, a new antibiotic. — Phytopathology, 1951, v. 41, p. 393.

Gottlieb D., Carter H. E. Endomycin and process for its production. — US Pat. N 2746902, 1956.

Gottlieb D., Pote H. L. Tetrin, an antifungal antibiotic. — Phytopathology, 1960, v. 50, p. 817.

Gottlieb D., Schirling E. B. Analysis of species groups among Streptomyces. — In.: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 67.

Gottlieb D., Shirling E. B. Cooperative description of type cultures of *Streptomyces*. I. The international *Streptomyces project*. — Intern. J. Syst. Bacteriol., 1967. v. 17, N 4, p. 315.

Graessle O. E., Phares H. F., Robinson H. J. In vitro studies with a new antibiotic agent: Lucensomycin. — Antibiot. and Chemother., 1962, v. 12, p. 608.

Grundy W. E., Sinclair A. C., Theriault R. J., Goldstein A. W., Ricker C. J., Warren H. B., Oliver T. J., Sylvester J. C. Ristocetin, microbiologic properties. — Antibiot. Ann. 1956—1957, 1957, p. 687.

Guarda F. Cornaglia E. Sulle micosi (aspergillosi e mucormicosi) degli animali domestici e selvatici. — Ind. alim., 1977, v. 16, N 6, p. 88.

Gumieniak J., Kolodziejczyk P., Zielinski J., Golik J., Borowski E., Shenin Yu. The structure of trichomycin A and B a heptaene macrolide antibiotics. — In: International symposium on antibiotics. Abstracts. Weimar (GDR), 1979.

Gupta K. C. Monicamycin, a new polyene antifungal antibiotic. — Antimicrob. Agents and Chemotherapy 1964, 1965, p. 65.

Hackett A .J., Sylvester S. S., Joss Jr., Calvin M. Synergistic effect of rifamycin derivatives and amphotericin B on viral transformation of a murine cell. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1972, v. 69, p. 3653.

Hagemann G. e. a. — US Pat. N 3052605, 1962 (цит. по Umezawa, 1967).

Hagemann G., Nomine G., Penasse L. Antifungin 4915. — German Pat. N 1053738, 1959.

Hamilton-Miller J. M. T. Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics. — Bacteriol. Revs., 1973, v. 37, N 2, p. 166.

Hammond S. M., Kliger B. N. Differential effects of monovalent and divalent ions upon the mode of action of the polyene antibiotic candicidin. — J. Appl. Bacteriol., 1976, v. 41, N 1, p. 59.

Hansen S. H., Thomsen M. Comparison of candicidin, levorin and trichomycin by means of high-performance liquid chromatography. — J. Chromatogr., 1976, v. 123, p. 205.

Harada S., Kishi T., Mizuno K. Studies on T-2636 antibiotics. II. Isolation and chemical properties of T-2636 antibiotics. — J. Antibiot., 1971, v. 24, N 1, p. 13.

Harris D. A., Woodruff H. B. A crystalline antiviral agent produced by a new species of Nocardia. I. Cultural characteristics, fermentation studies and production of the antiviral agent. — Antibiot. Ann. 1953—1954, 1954, p. 609.

Harz C. O. Actinomyces bovis ein neuer Schimmel in den Geweben des Rindes. — Deut. Ztscr. Thiermed., 1877—1878. Bd. 5, S. 125, 1877.

Hata T., Omura S., Katagiri M., Atsumi K., Awaya J., Higashikawa S., Yasui K., Terada H., Kuyama S., A new antifungal antibiotic prumycin. — J. Antibiot., 1971, v. A24, N 12, p. 900.

Hattori K. Studies on trichomycin. VII. Structure of C_{21}-aldehyde. — J. Antibiot., 1962a, v. B15, p. 37 (C. A., 1963, v. 58, 5532a).

Hattori K. Studies on trichomycin. VIII. Chemical structure of trichomycin A. — J. Antibiot., 1962b, v. B15, p. 39 (C. A., 1963, v. 58, 5532d).

Hattori K., Nakano H., Seki M., Hirata Y. Studies on trichomycin. IV. — J. Antibiot., 1956, v. A9, N 5, p. 176.

Haupt I., Schuhmann E., Geuther R., Thrum H. Effects of polyene macrolide antibiotics on normal and protoplast type L-form cells of Escherichia coli W1655F. — J. Antibiot., 1976, v. 29, N 1, p. 44.

Hazen E. L., Brown R. Two antifungal antibiotics produced by a soil actinomycete. — Science, 1950, v. 112, p. 423.

Henis Y., Grossowicz N., Aschner M. Heptamycin, an antifungal and antiprotozoal antibiotic. — Bull. Res. Council Israel., 1957, v. E6.

Hesseltinc C. W., Benedict R. G., Pridham T. G. Useful criteria for species differentiation in the genus Streptomyces. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1954, v. 60, p. 136.

Hickey R. J., Corum C. J., Hidy P. H., Cohen I. R., Nager U. F. B., Kropp E. Ascosin, an antifungal antibiotic produced by a streptomycete. — Antibiot. and Chemother., 1952. v. 9, p. 472.

Hickey R. J., Hidy P. H. Crystalline fradicin. — Science, 1951, v. 113, p. 261.

Higashide E., Fugono T., Hatano K., Shibata M. Studies on T-2636 antibiotics. I. Taxonomy of *Streptomyces rochei* var. *volubilis* var. nov. and production of the antibiotics and an esterase. — J. Antibiot., 1971, v. 24, N 1, p. 1.

Hill L. R. An index of DNA base composition of bacterial species. — J. Gen. Microbiol., 1966, v. 44, p. 419.

Hoeprich P. D., Houston A. C., Harrison J. A. Comparative in vitro susceptibility of four pathogenic fungi to amphotericin B and amphotericin B methyl ester. — Amer. Rev. Respirat. Disease, 1977, v. 115, N 4. Part 2, p. 263.

Hori M., Ito E., Takita T., Koyama G., Takeuchi T., Umezawa H. A new antibiotic, formycin. — J. Antibiot, 1964, v. 17, p. 96.

Horie H. Antitrichomonas effect of azomycin. — J. Antibiot.. 1956, v. 9, p. 168.

Horii S., Shima T., Ouchida A. Partial structure of the eurocidin complex. — J. Antibiot., 1970, v. A23, N 2, p. 102.

Horváth G., Gyimesi J., Méhesfalvi-Vajna Z. The structure of oleficin, a new polyenic antibiotic axhibiting antibacterial activity. — Tetrahedron Lett., 1973, N 37, p. 3643.

Horváth I., Lovrekovich I., Magvar K. Antibiotics produced by *Streptomyces*. I. The isolation and screening of *Streptomyces* strains. — Z. Allgem. Mikrobiol., 1964, Bd. 4, S. 225.

Horváth J., Török G., Bunday T. A heterokaryosis különös megjelenese egy *Streptomyces fainal*. — Herba hung., 1968, v. 7. N 2—3, p. 23.

Hosoya S., Hamamura N., Ogata S. Separation of trichomycin A, B and C fractions. — J. Antibiot., 1955a, v. A8, p. 48.

Hosoya S., Komatsu N., Soeda M., Yuwaguchi T., Sonoda Y. Trichomycin, a new antibiotic with trichomonadicidal and antifungal activities. — J. Antibiot., 1952, v. B5, N 10, p. 564.

Hosoya S., Ogata S., Hamamura N., Soeda M., Nakazawa S., Komatsu N. Purification of trichomycin and preparation of water-insoluble derivatives thereof, with special reference to rivanol-trichomycin and marfanil-trichomycin. — J. Antibiot., 1955b, v. A8, N 1, p. 5.

Hosoya S., Soeda M., Okada K., Fujita H. — Tôhô Igakkai Zasshi, 1959, v. 6, 285 (C. A., 1960, v. 54, 16537).

Hugh Le Noir Pote. Dissertation Abstr., 1959, v. 19, p. 2778 (C. A., 1959, v. 53, 15211).

Hurley R., Wright J. T. Candida albicans and polyene antibiotics. — Brit. Med. J., 1976, N 6034, p. 533.

Hütter R. Identification of Streptomycetes. — Intern. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon., 1959, v. 9, p. 31.

Hutter R. Systematik der Streptomyceten unter besonderer Berücksichtigung der von ihnen gebildeten Antibiotica. Basel — New York, 1967.

Igarashi S., Ogata K., Miyake A. Streptomyces. An antifungal substan-

ce produced by *Streptomyces aureofaciens.* — J. Antibiot, 1956a, v. B9, p. 79 (C. A.. 1959, v. 53, N 21, 20251 C).
Igarashi S., Ogata K., Miyake A. Streptomyces. Pentaene group substances. An antifungal antibiotic produced by *Streptomyces acidomyceticus.* — J. Antibiot., 1956b, v. B9, p. 101 (C. A., 1959, v. 53, 22224).
Ikeda M., Suzuki M., Djerassi C. Macrolide antibiotics. XV. Nystatin. The structure of the aglycone. — Tetrahedron Lett., 1967, N 38, p. 3745.
Ishizuka M., Takeuchi T., Nitta K., Koyama G., Hori M., Umezawa H. Antitumor activities of formycin and labilomycin. — J. Antibiot., 1964, v. 17, p. 124.
Iwashita K., Ueda K., Fujimoto T. Treatment of trichophytosis with takamycin, a new antifungal antibiotic. — J. Antibiot., 1962, v. B15, p. 119 (цит. по Umezawa H., 1967, p. 832).
Japan Pat. N 1593, 1955 (C. A., 1957, v. 51, 676).
Japan Pat. N 3849, 1960 (цит. по Arai, Mikami, 1969).
Japan Pat. N 4995, 1956 (C. A., 1958, v. 52, 9529).
Japan Pat. N 8117, 1965 (цит. по Arai., Mikami, 1969).
Japan Pat. N 8148, 1955 (C. A., 1957, v. 51, 18494).
Japan Pat. N 8744, 1955 (C. A., 1957, v. 51, 18495).
Johnson E. A., Burdon K. L. Mycomycin — a new antibiotic ptoduced by a moldlike actinomycete active against the bacilli of human tuberculosis. — J. Bacteriol., 1947, v. 54, p. 281.
Johnson L. E., Dietz A. Scopafungin, a crystalline antibiotic produced by *Streptomyces hygroscopicus* var. *enhygrus* var. nov. — Appl. Microbiol., 1971, v. 22, p. 303.
Johnson B., White R. J., Williamson G. M. Factors influensing the susceptibility of Candida albicans to the polyenoic antibiotics nystatin and amphotericin B.— J. Gen. Microbiol., 1978, v. 104, № 2, p. 325.
Jordan G., Seet E. C. Antiviral effects of amphotericin B methyl ester.— Antimicrob. Agents and Chemother., 1978, v. 13, № 2, p. 199.
Kalász H.. Széll V., Gyimesi J. ,Magyar K., Horváth I., Szabo I. Antibiotics produced by Streptomyces. IX. Heptafungin A, a new heptaene macrolide antibiotic.— Acta microb. Acad. Sci. hung., 1972, v. 19, № 2, p. 111.
Kannan L. V., Khan A. W., Kutty M. R., Vora V. C. A new heptaene antibiotic (X-63) from a *Streptomyces species.*— J. Antibiot., 1967, v. A20, p. 293.
Kaplan M. A., Heinemann B., Mydlinski I., Buckwalter F. H., Lein J., Hooper I. R. An antifungal antibiotic (AYF) produced by a strain of *Streptomyces aureofaciens.* — Antibiot. and Chemother., 1958, v. 8, p. 491.
Kelentey B., Uri J., Valyi-Nagy T. A flavofungin toxicológiaja és pharmocológiája.— Magyar tud. akad. biol. es orv. tud. oszt. közl., 1959, v. 10, № 3—4, p. 429.
Khokhlova Y. M., Korenyako A. I., Nikitina N. I., Puchnina A. V., Blinov N. O. Actinomycetes as producers of polyenic antibiotics.— Z. allgem. Mikrobiol., 1963, v. 3, № 3, p. 195.
Kitahara M., Seth V. K., Medoff G., Kobayashi G. S. Activity of amphotericin B, 5-fluorocytosine and rifampin against six clinical isolates of Aspergillus.— Antimicrob. Agents and Chemother., 1976, v. 9, № 6, p. 915.
Koe B. K., Tanner F. W., Jr., Rao K. V., Sobin B. A., Celmer W. D. PA 150, PA 153, and PA 166: new polyene antifungal antibiotics. — Antibiotics Ann. 1957—1958, 1958, p. 897.
Kolodziejczyk P., Zielinski J., Pawlak J., Golic J., Falkowcki L., Borowski E. The structure of the antibiotic perimycin A.— Tetrahedron Lett., 1976, № 40, p. 3603.
Konev Yu. E., Milnitsky A. B., Turkevich G. B. Application of numerical taxonomy in screening microorganisms — producers of antifungal antibiotics.— In: International symposium on antibiotics. Abstracts. Weimar. 1979, E—4.
Korzybski T., Kowszyk-Gindifer Z., Kurylowicz B.— Antybiotyki, pochodzenie, rodzaje i wlasciwosci. Panstwowy zaklad wydawnictw lekarskich. Warszawa, 1977.

Kotiuszko D., Morawska H., Porowska N. Polifungin, a new antifungal antibiotic. III. Biochromatographic studies on polifungin complex produced by *Streptomyces noursei* var. *polifungini* and its mutants.— Acta microbiol. pol., 1972, v. A44, № 4, p. 201.

Kotiaszko D., Morawska H., Strzezek K., Pikula M., Ratalski A., Czarny K., Zaczyński Z. Sposob otrzymywania mutantów *Streptomyces noursei* var. *polifungini* o zwiekszonej zdolnosci wytwarzania polifungini.— Пат. ПНР № 87664, 1976. (РЖБ, 1978, 12 Л 290 П).

Kotiuszko Z., Wituch K., Morawska H., Siejko D. Polifungin, a new antifungal antibiotic. I. Morphological, cultural and physiological properties of *Streptomyces* sp. strain producing a new complex of tetraene antibiotics.— Acta microbiol. pol., 1971, v. A3, p. 135.

Kotiuszko D., Wituch K., Siejko D., Morawska H., Porowska N., Horodecka M., Wolkowicz M., Nowacka M., Plóciennik Z., Halsk L., Pikala M., Zaczyński Z., Poradowski S., Kabat L., Bujak J. Sposób otrzymywania nowego antybiotyku przeciwgrzybowego.— Пат. ПНР № 71259, 1974, (РЖБ, 1976, 5 Л 370 П).

Krainsky A. Die Actinomyceten und ihre Bedeutung in der Natur.— Zbl. Bacteriol. Parasitenk., Abt. II, 1914, Bd. 41, S. 649.

Kunze B., Schabacher K., Zähner H., Zeeck A. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. III. Mitt. Lipomycine. I. Isolierung, Charakterisierung und erste Untersuchungen zur Konstitution und Wirkungsweise. — Arch. Mikrobiol., 1972, v. 86, p. 147.

Kuroya — Japan Pat. № 8547, 1954 (C. A., 1956, v. 50, 9696).

Kurylowicz W., Kurzatkowski W., Woznicka W., Paszkiewicz A. Ultrastructure of the antibiotic-producing microorganisms in the course of antibiotic accumulation and transport.— In: 5 th Int. Ferment. Symp. 4 th Int. Spec. Symp. Yeasts, Berlin, 1976, Abstr. Pap. Berlin, 1976, p. 162.

Küster E. Beitrag zur Genese und Morphologie der Streptomyceten Sporen.— In: 6 th Intern. Congr. Microbiol. Roma, 1953, 1, p. 114.

Küster E. Vergleichende Untersuchungen zur Systematik der Streptomyceten.— Naturwissenschaften, 1955, Bd. 42, S. 52.

Küster E. Outline of a comparative study of criteria used in characterization of the actinomycetes. — Intern. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon., 1959, v. 9, p. 98.

Küster E. Results of a comparative study of criteria used in the classification of the actinomycetes. — Intern. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon., 1961, v. 11, p. 91.

Küster E. Morphological and physiological aspects of the taxonomy of Streptomycetes.— Microbiol. Espan., 1963, v. 16, № 3, p. 193.

Küster E. Taxonomy of soil actinomycetes and related organisms.— In: The ecology of soil bacteria. Liverpool University Press, 1968, p. 322.

Küster E. Simple working key for the classification and identification of named taxa included in the international *Streptomyces* project.— Intern. J., Syst Bacteriol., 1972, v. 22, p. 139.

Kuwano M., Akiyama S., Endo H., Koga M. Potentiation of fusidic acid and lentinan effects upon normal and transformed fibroblactic cells by amphotericin B.— Biochem. and Biophys. Res. communs, 1972, v. 49, p. 1241.

Kuwano M., Ikehara Y. Inhibition by α-amanitin of messenger RNA formation in cultured fibroblasts. Potentiation by amphotericin B. — Exp. Cell Res., 1973, v. 82, p. 456.

Kuwano M., Kamiya T., Endo H., Komiyama S. Potentiation of 5-fluorouracil, chromomycin A3 and bleomycin by amphotericin B in transformed fibroblastic cells. — Antimicrobial Agents and Chemother., 1973, p. 580.

Lacey J., Goodfellow M. A novel actinomycete from sugar-cane bagasse: Saccharopolyspora hirsuta gen. et sp. nov. — J. Gen. Microbiology, 1975, part I, v. 88, p. 75.

Lampen J. O. Amphotericin B and other policnic antifungal antibiotics. — Amer. J. Clin. Pathol., 1969, v. 52, N 2, p. 138.

Lechevalier H. Les antibiotiques antifongiques produits par les actinomycetes. La candicidine. — Presse méd., 1953, v. 61, p. 1327 (РЖХ. 1954, 32678).

Lechevalier H., Acker R. F., Corke Ch. T., Haenseler C. M., Waksman S. A. Candicidin, a new antifungal antibiotic. — Mycologia, 1953, v. 45, N 2, p. 155.

Lechevalier H., Borowski E., Lampen J. O., Schaffner C. P. Water soluble N-acetyl derivatives of heptaene macrolide antifungal antibiotics: microbiological studies. — Antibiot. and Chemother., 1961, v. 11, p. 640.

Lechevalier H. A., Lechevalier M. P. Classification des actinomycetes aerobies bassee sur leur morphologie et leur composition chimique. — Ann. Inst. Pasteur., 1965, v. 108, p. 662.

Lechevalier H. A., Lechevalier M. P. Biology of actinomycetes. — Ann. Rev. Microbiol., 1967, v. 21, p. 71.

Lechevalier H. A., Lechevalier M. P. A critical evolution of the genera of aerobic actinomycetes. — In.: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 393.

Lechevalier M. P., Lechevalier H. A. Chemical composition as a criterion in the classification of aerobic Actinomycetes. — Intern. J. Sist. Bacteriol., 1970, v. 20, p. 435.

Lee C. H., Schaffner C. P. Perimycin: chemistry of perosamine. I. — Tetrahedron Lett., 1966, N 47, p. 5837.

Lee C. H., Schaffner C. P. Perimycin. the structure of some degradation products. — Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 2229.

Lew M. A., Beckett K. M., Levin M. J. Antifungal activity of four tetracycline analogues against *Candida albicans* in vitro: potentiation by amphotericin B. — J. Infec. Diseases, 1977, v. 136, N 2, p. 263.

Lindner F., Schmidt-Thome J., Kühn K., Nesemann G., Steigler A., Weidenmuller H. L., Walthäuser K. H. Antifungal antibiotic. — German Pat. N 1017329, 1957. (цит. по Hamilton — Miller, 1973).

Liu C. M., McDaniel L. E., Schaffner C. P. Fungimycin, biogenesis of its aromatic moiety. — J. Antibiot., 1972a, v. 25, p. 187.

Liu C. M., McDaniel L. E., Schaffner C. P. Studies on candicidin biosynthesis. — J. Antibiot., 1972b, v. 25, p. 116.

Lynch H. J., Furcolow M. L., Tosh F. E., Larsh K. W. Toxicity and absorption studies in humans of new antifungal agents. — In.: Abstr. Confer. Antimicrobiol. Agents, Soc. Industr. Microbiol. Washington, 1960.

Machado Fernandes de Albuquerque M., Goncalves de Lima O., Décio de Andrade L. F., Magali de Araújo T., Barros Coêlho J. S., Da Salete Barros C. M., Costa Moreira L. Guamicina, un antibiôtico tetraênico. Isolamento e caracterizacao. — Rev. Inst. Antibiót. 1969, v. 9, N 1—2, p. 39 (РЖБ, 1972, 8 Б 823).

Machlowitz R. A., Cardicin, an antibiotic having antimicrobial and antiviral properties. — Abstracts of 122 and Meeting. Amer. Chem. Soc. Atlantic City, 1952, 13A.

Machlowitz R. A., Charney J., Gibson O., Fisher W. P., Roberts W. S., Ashesnov I. N. Cardian, an antibiotic having antimicrobial and antiviral properties. — Antibiot. and Chemother., 1953, v. 3, p. 966.

Maeda K., Oi K., Kosaka H., Wang L., Umezawa H. On the simultaneous production of an actinomycin and eurocidin group antibiotic. — J. Antibiot., 1956, v. 9, p. 125.

Maeda K., Osato T., Umezawa H. A new antibiotic azomycin. — J. Antibiot., 1953, v .6, p. 182.

Majuk Z., Bittman R., Landsberger F. R., Compans R. D. Effects of filipin on the structure and biological activity of enveloped virusis. — J. Virol., 1977. v. 24, N 3, p. 883.

Malek I. About mechanisms regulating the biosynthesis of secondary metabolites. — In: Biogenesis of antibiotic substances. Prague., 1965, p. 11.

Malkov M. A., Fadeyeva L. E. Study on biosynthesis of nistatin components using labeled precursors in regulated fermentation of Actinomyces noursei. — In.: 5 th Int. Ferment. Symp. 4 th Int. Spec. Symp. Yeasts, Berlin, 1976, Abstr. Pap. Berlin, 1976, p. 221.

Maniar A. O., Mavdikar S. Microbiological assay of hamycin and other antifungal polyene antibiotics. — Hindustan Antibiot. Bull., 1962, v. 4, p. 168.

Manwaring D. G., Rickards R. W., Gaudiano G., Nicolella V. The biosynthesis of the macrolide antibiotic lucensomycin. — J. Antibiot., 1969a; v. 22 p. 545.

Manwaring D. G., Rickards R. W., Golding B. T. The structure of the aglycone of the macrolide antibiotic nystatin. — Tetrahedron Lett., 1969b, N 60, p. 5319.

Marston R. Q., Florey H. W. The antibacterial and pharmacological properties of the proactinomycins A, B and C. — Brit. J. Exp. Pathol., 1949; v. 30, p. 407.

Martin J. F., Demain A. L. Effect of exogenous nucleotides on the candicidin fermentation. — Can. J. Microbiol., 1977, v. 23, N 10, p. 1334.

Martin J. F., Liras P., Demain A. L. Control by phosphate and ATPH of antibiotic formation. — In.: 5 th Int. Ferment. Symp. 4 th Int. Spec. Symp: Yeasts, Berlin. 1976, Abstr. Pap. Berlin, 1976 p. 146.

Martin J. F., McDaniel L. E. Isolation, purification and properties of the hexaene macrolides candihexin I and candihexin II. — J. Antibiot., 1974a, v. 27, N 8., p. 610.

Martin J .F., McDaniel L. E. The submerged culture production of the polyene antifungal antibiotics candidin and candihexin. — Dev. Ind. Microbiol., 1974b, v. 15, p. 324.

Martin J. F., McDaniel L. E. Specific inhibition of candicidin biosynthesis by the lipogenic inhibitor cerulenin.— Biochem. et biophys. acta., 1975, v. 411, N 2, p. 186.

Martin J. F., McDaniel E. E. Biosynthesis of candicidin by phosphatelimited resting cells of Streptomyces griseus. — Eur. J. Appl. Microbiol., 1976; v. 3, N 2, p. 135.

Martin J. F., McDaniel L. E. Production of polyene macrolide antibiotics. — In.: Advances in applied microbiology. V. 21, N. Y. 1977, p. 2.

Martin J. H., Edward J., Porter J. N. Antifungal BH 890. — US Pat. N 3700769, 1972 (РЖБ, 1973, 9Б 688П).

Matsuoka M. Biological studies on antifungal substance produced by *Streptomyces fungicidicus.* — J. Antibiot., 1960, v. A13, N 2, p. 121.

Matsuoka M., Umezawa H. Unamycin, an antifungal substance produced by *Streptomyces fungicidicus.* — J. Antibiot., 1960, v. A13, N 2, p. 114.

McCarthy F. J., Fisher W. P., Charney J., Tytell A. A. Effect of oils and fatty acids on the production of fungichromin. — Antibiot. Ann. 1954—1955; 1955, p. 719.

McClelland L. A crystalline antiviral agent produced by a new species of Nocardia II. Antiviral activity in animals. — Antibiot. Ann. 1953—1954, 1954, p. 615.

Mechlinski W. The polyene antifungal antibiotics. — In: Handbook Microbiol. Vol. 3, Microbiol. Prod. Cleveland, Ohio, 1973, p. 93.

Mechlinski W., Schaffner C. P. Separation on polyene antifungal antibiotics by high-speed liguid chromatography. — J. Chromatogr., 1974, v. 99, p. 619.

Mechlinski W., Schaffner C. P., Ganis P., Avitabile G. Structure and absolute configuration of the polyene macrolide antibiotic amphotericin B. — Tetrahedron Lett., 1970, N 44, p. 3873.

Medoff G., Kwan C. N., Schlessinger D., Kobayashi G. S. Potentiation of rifampicin, rifampicin analogues and tetracycline against animal cells by amphotericin B and polymixin B. — Cancer Res., 1973, v. 33, p. 1146.

Menon S. K., Lavate W. V. Hamycin, a new antifungal antibiotic. III. Microbiological and spectrophotometric assay. — Hindustan Antibiot. Bull., 1961, v. 3, p. 97.

Meyer J. Nocardiopsis, a new genus of the order Actinomycetales. — Intern. J. System. Bacteriol., 1976, v. 26, N 4, p. 487.

Miyamura S., Niwayama S. An agar plate diffusion method using *Hela cells* for antitumor screening. — Antibiot. and. Chemother, 1959, v. 9, N 8, p. 497.
Mizuno S., Yoshimoto S., Ishikawa N. Experimental and therapeutic effect of amphotericin B for vulvo-vaginal candidiasis. — J. Antibiot., 1961, v. 14, p. 359.
Mohan R. R., Pianotti R. S., Martin J. F., Ringel S. M., Schwarz B. S., Bailey E. G., McDaniel L. E., Schaffner C. P. — In: Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 1963, p. 462 (цит. по Umezawa, 1964).
Mondovi B., Strom R., Agró A. F., Caiafa P., De Sole P., Bozzi A., Rotilio G., Fanelli A. R. Effect of polyenic antibiotics on *Ehrlich* ascites and *Novikoff* hepatoma cells. — Cancer Res.. 1971, v. 31. N 5, p. 505.
Mukharjee S., Chandra A. L. A new antifungal antibiotic produced by a soil Streptomycete. — Curr. sci., 1975, v. 44, p. 211.
Nakano H. Studies on trichomycin. V. — J. Antibiot., 1961a, v. A14, p. 68.
Nakano H. Studies on trichomycin. VI. — J. Antibiot., 1961b, v. A14, p. 72.
Nakashima T., Kuwano M., Matsui K. Komiyama S., Hiroto I., Endo H. Potentiation of bleomycin by an antifungal polyene, pentamycin, in transformed animal cells. — Cancer Res., 1974, v. 34, p. 3258.
Nakazawa K. Eurocidin, an antibiotic produced by *Streptomyces albireticuli.* — J. Agr. Chem. Soc. Japan, 1955, v. 29, p. 650 (C. A., 1956, v. 50, 5830).
Nakazawa K., Igarashi M., Tatsuoka S., Miyake A., Takewaka T. Antifungal substance cabicidine. — Japan. Pat. N 6648, 1958 (C. A., 1959, v. 53, 22765).
Naranjo P., Hidalgo G. In vitro comparative study of the activity of trichomycin, pimaricin and griseofulvin. — In.: Abstr. Confer. Antimicrobial Agents, Soc. Industr. Microbiol. Washington, 1960.
Narasimhachari N., Ramachandran S., Swami M. B. Purification of dermostatin, an antifungal antibiotic from *Streptomyces.* — Hindustan Antibiot. Bull., 1966, v. 8, N 3. p. 111.
Narasimhachari N., Swami M. B. Chemistry of dermostatin. II. A new pentaene structure. — Chemotherapy, 1968, v. 13, N 3, p. 181.
Narasimhachari N., Swami M. B. Dermostatin: a revised hexaene structure. — J. Antibiot., 1970, v. A23, N 11, p. 566.
Neseman G., Prave P., Sukatsch D., Vertesy L. Ein Polyen-Antibiotikum aus Bakterien. — Naturwissenschaften, 1972, Bd. 59, S. 81.
Newburgh E. W., Cheldelin V. H. Effect of antibiotics on the growth of *Tilletia ceries.* — Plant Disease Reptr., 1955, v. 39, p. 684.
Nikitina E. T., Kalakoutskii L. V. Induction of nocardioform growth in actinomycetes on media with D-fructose. — Z. Allg. Microbiol., 1971, Bd. 11, S. 601.
Nishikiori T., Masuma R., Oiwa R., Katagiri M., Awaya J., Iwai Y., Omura S. Aurantinin, a new antibiotic of bacterial origin. — J. Antibiot., 1978, v. 31, N 6, p. 525.
Nishimura H., Kimura T., Kuroya M. On a yellow cristalline antibiotic, identical with aureothricin isolated from a new species of *Streptomyces,* 39a, and its taxonomic study. — J. Antibiot., 1953, v. 6, p. 57.
Nonomura H. Key for classification and identification of 458 species of the streptomycetes included in ISP. — J. Ferment. Technol., 1974, v. 52, p. 78.
Novák E. K., Dobolyi Cs., Kustan L. Discrepancy between the biological effectiveness and membrane damaging activity of polyene antifungal antibiotics. — Acta microbiol. Acad. Sci. Hung., 1977, v. 24, N 1, p. 103.
Ogata K., Igarashi M., Miyake A., Yamamoto H. Mycelin IMO, a new antibiotic. — Japan. Pat. N 5898, 1957.
Ogawa H., Ito T., Inoue S., Nishio M. Chemical study on moldicidin B and its identification with pentamycin. — J. Antibiot., 1960, v. A13, p. 353.

Okami Y., Maeda K., Umezawa H. Azomycin producing strain resembling *Nocardia mesenterica.* — J. Antibiot., 1954a, v. 7, p. 53.
Okami Y., Utahara R., Nakamura S., Umesawa H. Studies on antibiotic actinomycetes. IX. On *Streptomyces* producing a new antifungal substance mediocidin, and antifungal substances of fungicidin — rimocidin — chromin group, curocidin group and trichomycin — ascosin — candicidin group. — J. Antibiot., 1954b, v. A7, p. 98.
Old K. M., Wong Y. N. F. Helically-lobed soil bacteria from fungal spores. — Soil Biol. Biochem., 1972, v. 4, p. 39.
Oliver T. J., Prokop J. F., Bower R. R., Otto R. H. Chelocardin, a new broadspectrum antibiotic. I. Discoveri and biological properties. — Antimicrob. Agents and Chemother., 1962, p. 583.
Oroshnik W., Mebane A. D. The polyene antifungal antibiotics. — In: Progress in the chemistry of organic natural products. Wien, 1963, p. 17.
Oroshnik W., Vining L. C., Mebane A. D., Taber W. A. Polyene antibiotics — Science, 1955, v. 121, p. 147.
Orskow J. Investigations into the morphology of the ray fungi. Copenhagen, 1923.
Osato T., Ueda M., Fukiyama S., Yagashita K., Okami Y., Umezawa H. Production of tertiomycin, a new antibiotic substance, azomycin and eurocidin by *Streptomyces eurocidicus.* — J. Antibiot., 1955, v. A8, p. 105.
Oswald E. J., Reedy R. J., Randall W. A. An antifungal agent, 1968, produced by a new *Streptomyces species.* — Antibiot. Ann. 1955—1956, 1956, p. 236.
Pal A., Nandi P. A new antifungal antibiotic by *Streptomyces* sp. AC_2435. — Experientia, 1964, v. 20, p. 321.
Pandey R. C., German V. F., Nishikawa Y., Rinehart K. L., Jr. Polyene antibiotics. II. The structure of tetrin A. — J. Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, N 15, p. 3738.
Pandey R. C., Narasimhachari N., Rinehart K. L., Jr., Millington D. S. Polyene antibiotics. IV. Structure of chainin. — J. Amer. Chem. Soc., 1972, v. 94, N 12, p. 4306.
Pandey R. C., Rinehart K. L., Jr. Polyene antibiotics. V. Characterization of components of the filipin complex by mass spectrometry. — J. Antibiot., 1970, v. A23, p. 414.
Pandey R. C., Rinehart K. L., Jr., Millington D. S., Swami M. B. Polyene antibiotics. VI. The structures of dermostatins A and B. — J. Antibiot., 1973, v. A16, p. 475.
Pat. DBR N 1018, 430, 1967 (цит. по Мицкевич и др., 1975).
Pat DBR 851398 («Антибиотики», ИЛ, 1954, т. 2(40), с. 87).
Patrick J. B., Williams R. P., Webb J. S., Pimaricin. II. The structure of pimaricin. — J. Amer. Chem. Soc., 1958a, v. 80, p. 6689.
Patrick J. B., Williams R. P., Wolf C. F., Webb J. S. Pimaricin. I. Oxidation and hydrolysis products. — J. Amer. Chem. Soc., 1958b, v. 80, p. 6688.
Pawlak J., Zielinski J., Koloszieiczyk P., Golik J., Gumieniak J., Jereczek E., Borowski E., Kudinova M. K., Brashnikova M. G. Structure of the antibiotic lienomycin. — In: International symposium on antibiotics. Abstracts. 8—14. Weimar (GDR), 1979.
Petty M. A. Effect of temperature on the coproduction of chlortetracycline and tetracycline by *Streptomyces aureofaciens.* — Appl. Microbiol., 1968, v. 16, N 9, p. 1285.
Pine L. Cassification and phylogenetic relationship of microaerophilic actinomycetes. — Intern. J. Syst. Bacteriol., 1970, v. 20, p. 445.
Pledger R. A., Lechevalier H. Survey of the production of polyenic substances by soil Streptomycetes. — Antibiot. Ann. 1955—1956, 1956, p. 249.
Plotho O. V. Farbstoffe und Antibiotica bei Actinomyceten. — Arch. Microbiol., 1948, Bd. 14, S. 142.
Polak A. Synergism between 5-fluorocytosine and polyene antibiotics. — Pathol. et microbiol., 1975, v. 42, N 4, p. 234.
Polatovskaya O. G., Malkov M. A., Larkin A. I. Kinetics of the culture

growth and biosynthesis of hydromycin B in deep culture of *Actinomyces hygroscopicus* N 33b. — In: 5 th Int. Ferment. Symp. 4 th Int. Spec. Symp. Yeasts, Berlin, 1976, Abstr. Pap. Berlin, 1976, p. 223.

Porowska N., Halski L., Plóciennik Z., Kotiuszko D., Morawska H., Kowszyk-Gindifer Z., Bojarska-Dahlig H. Composition of polifungin, a new antifungal agent. — Rec. trav. chim., 1792, v. 91, N 6, p. 780.

Pozsgay V. Ultraviolet absorption spectrum of lactone-conjugated polyene antibiotics. — J. Antibiot., 1975, v. 28, N 4, p. 344.

Pozsgay V., Tamás J., Czira G. The structure of cogomycin, a polyene antibiotic. — Acta chim. Acad. Sci. hung., 1975, v. 85, N 2, p. 215.

Prauser H. Aptness and application of colour codes for exact description of colours of Streptomycetes. — Z. Allg. Microbiol., 1964, v. 4, p. 95.

Prauser H. New and rare actinomycetes and their DNA base composition. — Publ. Fac. Sci. Univ. J. E. Purkyne, Brno, 1966, N 475, p. 268.

Prauser H. Characters and genera arrangement in the Actinomycetales. — In: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 407.

Prauser H. Nocardioides, a new genus of the order Actinomycetales. — Intern. J. System. Bacteriol., 1976, v. 26, N 1, p. 58.

Prauser H., Falta R. Phagensensibilität, Zellwand — Zusammenselzung und Taxonomie von Actinomyceten. — Z. Allgem. Microbiol., 1968, v. 8, p. 39.

Prauser H., Meyer J. Zum Nachweis der H_2S Bildung bei Streptomyceten. — Naturwissenschaften, 1961, Bd. 48, S. 463.

Preobrazhenskaya T. P. Taxonomy problems of genus *Actinomyces* (*Streptomyces*). — In: The Actinomycetales. Jena, 1970, p. 91.

Pridham T. G., Anderson P., Foley C., Lindenfelser L. A., Hesseltine C. W., Benedict R. G. A selection of media for maintenance and taxonomic study of streptomycetes. — Antibiot. Ann. 1956—1957, 1957, p. 947.

Pridham T. G., Gottlieb D. The utilization of carbon compounds by some Actinomycetales as an aid for species determination. — J. Bacteriol., 1948, v. 56, p. 107.

Pridham T. G., Lyons A. J. Jr. Streptomyces albus (Rossi Doria) Waksman et Henrici. Taxonomic study of strains labeled *Streptomyces albus*. — J. Bacteriol., 1961, v. 81, p. 431.

Pridham T. G., Hesseltine C. W., Benedict R. G. A quide for the classification of streptomycetes according to selected groups. Placement of strains in morphological sections. — Appl. Microbiol., 1958, v. 6, p. 52.

Pridham T. G., Shotwell O. L., Stodola F. H., Lindenfelser L. A., Benedict R. G., Jackson R. W. Antibiotics against plant disease. II. Effective agents produced by *Streptomyces cinnamomeus* forma *azacoluta* f. nov. — Phytopathology, 1956, v. 46, p. 575.

Raub W. Pimaricin, ein Antibioticum gegen Pilze und Trichomonaden. — Arzneimittel-Forsch., 1967, Bd. 17, N 5, S. 538.

Ragni G., Szybalski W., Borowski E., Schaffner C. P. N-acetylcandidin, a water soluble polyene antibiotic for fungal prophylaxis and decontamination of tissue cultures. — Antibiot. and Chemother., 1961, v. 11, p. 797.

Rahalkar A., Rahalkar P. W., Thirumalachar M. J. Some tetraene antitiotics from *Chainia* species. — Hindustan Antibiot. Bull., 1972, v. 15, N 1—2, p. 1.

Raubitschek F., Acker R. F., Waksman S. A. Production of an antifungal agent of the fungicidin type by *Streptomyces aureus*. — Antibiot. and Chemother., 1952, v. 2, p. 179.

Rickards R. W., Smith R. M., Golding B. T. Macrolide antibiotic studies. XV. The autoxidation of the polyenes of the filipin complex and lagosin. — J. Antibiot., 1970, v. 23, N 12, p. 603.

Rinehart K. L., Jr., German V. F., Tucker W. P., Gottlieb D. Isolierung und Eigenschaften der Tetrine A und B. — Justus. Liebigs. Ann. Chem., 1963, Bd. 668, S. 77.

Rinehart K. L., Jr., German V. F., Tucker W. P., Kraus D., Nishikawa Y. — In.: Abstracts of papers of international symposium of the chemistry of natural products. C — 18—2., 1964, p. 148.

Rinehart K. L., Jr., Tucker W. P., Pandey R. C. Polyene antibiotics. III. The structure of tetrin B. — J. Amer. Chem. Soc., 1971, v. 93, N 15, p. 3747.

Robison R. S., Aszalos A., Kraemer N., Giannini S. M. Production of fungichromin by *Streptoverticillium cinnamomeum* subsp. *cinnamomeum* NRRL B-1285. — J. Antibiot., 1971, v. 24, N 4, p. 273.

Rubissow J. Remission of astrocytoma following amphotericin B treatment. — Lancet., 1970, v. 1, p. 565.

Ruozi P., Siccardi A. G. Mepartricin, a polyene active on both *Trichomonas* and *Candida*. Lack of mutagenic activity. — Farmaco. Ed. sci., 1978, v. 33, N 1, p. 21.

Safe L. M., Safe S. H., Subden R. E., Morris D. C. Sterol content and polyene antibiotic resistance in isolates of Candida krusei, Candida parakrusei, and Candida tropicalis. — Can. J. Microbiol., 1977, v. 23, N 4, p. 398.

Sakamoto J. M. J. Étude sur un antibiotique antifongique. I. La protocidine, un nouvel antibiotique produit par les streptomycetes. — J. Antibiot., 1957, v. A10, p. 128.

Sakamoto J. M. J. Étude sur antibiotique antifongique. II. La cryptocidine, un nouvel antibiotique produit par les Streptomycetes. — J. Antibiot., 1959a, v. A12, p. 21.

Sakamoto J. M. J. Étude sur antbiotique antifongique. III. La Moldicidine A, un nouvel antibiotique produit par les Streptomycetes. — J. Antibiot., 1959b, v. A12, p. 169.

Sakamoto J. M. J., Kondo S., Yumoto H., Arishima M. Bundlins A and B, two antibiotics produced by *Streptomyces griseofuscus* nov. sp.—J. Antibiot., 1962. v. 15, p. 98.

Salfelder K., Roman A. R. de, Mendelovici M. de, Silberborg S. B. Inoculation of basidiomycetes into mice: tissue reaction and survival of fungi in tissues — Mykosen, 1975, v. 18, № 10, p. 417.

Saltza M. H. von, Dutcher J. D., Reid J., Wintersteiner O. Nystatin. IV. The sterochemistry of mycosamine.— J. Org. Chem., 1963, v. 28, p. 999.

Saltza M. H. von, Reid J., Dutcher J. D., Wintersteiner O. Nystatin. II. The stereochemistry of mycosamine.— J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, p. 2785.

Schabacher K., Zeeck A. Lipomycine. II. Die Konstitution von α-und β-Lipomycin.— Tetrahedron Lett., 1973, № 29, p. 2691.

Schaeffer P. Sporulation and the production of antibiotics, exoenxymes and exotoxins.— Bact. Rev., 1969, v. 33, p. 48.

Schaffner C. P., Borowski E. Polyene compounds and procedures related thereto. — US. Pat № 4605, 1960.

Schaffner C. P., Borowski E. Biologically active N-acyl derivatives of polyene macrolide antifungal antibiotics.— Antibiot, and Chemother., 1961, v. 11. p. 724.

Schaffner C. P., Gordon H. W. The hypocholesterolemic activity of orally adminisiered polyene macrolides.— Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1968, v. 61, № 1, p. 36.

Schlegel R., Fügner R., Bradler G., Thrum H. Flavomycoin ein neues Polyenantibioticum aus *Streptomyces roseoflavus*. Production, Isolierung und Eigenschaften.— Z. allgem. Mikrobiol., 1971, v. 11, № 8, p. 661.

Schlegel R., Thrum H. Flavomycoin, ein neues antifungales Polyenantibioticum. — Experientia, 1968, v. 24, № 1, p. 11.

Schlegel R., Thrum H. A new polyene antibiotic, flavomycoin. Structural investigations. I and II.— J. Antibiot., 1971, v. 24, p. 360, 368.

Schlegel R., Thrum H., Zielinski J., Borowski E. The chemical structure of roflamycoin, a polyene macrolide antibiotic.— In: International symposium on antibiotics. Abstracts. B—22. Weimar (GDR), 1979.

Sehgal S. N., Baker H., Vezina C. Rapamycin (AY-22989), a new antifungal antibiotic. II. Fermentation, isolation and characterization.— J. Antibiot., 1975, v. 28, № 10, p. 727.

Sehgal S. N., Blazekovic T. M., Vézina C. Rapamycin and process of

preparation.— Пат. США № 616695, 1976 (РЖБ, 1977, 8 Л 388П).
Seneca H., Kane J. H., Rockenbach J. Protozoicidal properties of rimocidin.— Antibiot. and Chemother., 1952, v. 2, № 8, p. 435.
Shibata M., Honjo M., Tokui Y., Nakazawa K. On a new antifungal and antiyeast substance, candimycin, produced by a streptomycete.— J. Antibiot., 1954, v. B 7, p. 168.
Shibata M., Yamamoto H., Higashide E., Mizuno K., Imanishi M., Miyake A.— Japan. Pat. N 13798, 1965. (C. A., 1965, v. 63, 17093a).
Shirling E. B., Gottlieb D. Methods for characterizaton of Streptomyces species.— Intern. J. Sist. Bacteriol., 1966, v. 16, № 3, p. 313.
Shirling E. B., Gottlieb D. Cooperative description of type cultures of Streptomyces. II. Species descriptions from first study.— Intern. J. Syst. Bacteriol., 1968a, v. 18, № 2, p. 69.
Shirling E. B., Gottlieb D. Cooperative description of type cultures of Streptomyces III. Additional species descriptions from first and second studies.— Intern. J. Syst. Bacteriol., 1968b, v. 18, № 4, p. 279.
Shirling E. B., Gottlieb D. Cooperative description of type cultures of Streptomyces. IV. Species descriptions from the second, third and fourth studies.— Intern. J. Syst. Bacteriol., 1969, v. 19, № 4, p. 391.
Shirling E. B., Gottlieb D. Report of the International Streptomyces Project. Five vears of collaborative research. — In: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 79.
Shirling E. B., Gottlieb D. Cooperative description of type strains of *Streptomyces*. V. Additional descriptions.— Intern. J. Syst. Bacteriol., 1972, 22, № 4, p. 265.
Siegel E. B. Measurement of polyene antibiotic-mediated erythrocyte damage by release of hemoglobin and radioactive chromium.— Antimicrob Agents and Chemither., 1977, v. 11, № 4, p. 675.
Smeby R. R., Leben C., Keitt G. W., Strong P. M. Production and purification of the antibiotic helixin.— Phytopathology, 1952, v. 42, p. 506.
Sneller M. R., Hariri A., Sorenson W. G., Larsh H. W. Comparative study of tricholhecin, amphotericin B, and 5-fluorocytosine against Cryptococcus neoformans in vitro and in vivo.— Antimicrob. Agents and Chemother., 1977, v. 12, № 3, p. 390.
Societa Farmaceutici Italia. The fermentative production of the antibiotics distamycin and distacyne. — Brit. Pat. № 872734, 1961. (цит. по Arai, Mikami, 1969).
Soeda M., Fujita H. Akitamycin, an antifungal antibiotic. I.— J. Antibiot., 1959a, v. 12B, p. 293, (C. A., 1960, v. 54, 14539).
Soeda M., Fujita H. An antifungal antibiotic, eurotin A.— J. Antibiot., 1959b, v. 12B, p. 368.
Steinberg B. A., Jambor W. P., Suydam L. O., Soriano A. Amphotericins A and B: two new antifungal antibiotics possesing high activity against deep-seated and superficial mycoses. — Antibiotics Ann. 1955—1956, 1956, p. 574.
Sternberg T. H., Wright E. T., Oura M. A new antifungal antibiotic, amphotericin B.— Antibiotics Ann. 1955—1956, 1956, p. 566.
Stoll A., Renz J., Brack A. Nocardamin, ein neues antibioticum aus einer *Nocardia* — Art.— Schweiz. Z. Path. Bact., 1951, v. 14, p. 225.
Strom R., Blumberg W. E., Dale R. E., Crife C. The interaction of the polyene antibiotic lucensomycin with cholesterol in erythrocyte membranes and in model systems. III. Characterization of spectral parameters.— Biophys. J., 1976a. v. 16, № 11, p. 1297.
Strom R., Crifó C., Eusebi F., Sabetta F., Oratore A. Stoichiometry of hemolysis by the polyene antibiotic lucensomycin.— Biochem. et biophys. acta, 1976b, v. 455, № 3, p. 961.
Struyk A. P., Hoette I., Drost G., Waisvic J. M., Van Eek T., Hoogerheide J. C. Pimaricin, a new antifungal antibiotic.— Antibiotics Ann. 1957—1958, 1958, p. 878.

Sumiki Y., Isono K., Nagatsii J., Takeuchi T. A new antibiotic, prinocarcin.— J. Antibiot., 1960, v. 13, p. 416.

Šuput J., Lechevalier M. P., Lechevalier H. A. Chemical composition of variants of aerobic mesophilic actinomycetes.— Appl. Microbiol., 1967, v. 15, p. 1356.

Swart E. A., Romano H. H., Waksman S. A. Fradicin, an antifungal agent produced by *Streptomyces fradiae*.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, v. 73, p. 376.

Szabo G., Marton M. Comments on the first results of the international cooperative work on criteria used in characterization of streptomycetes.— Intern. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon., 1964, v. 14, p. 17.

Taber W., Vining L., Waksman S. Candidin, a new antifungal antibiotic produced by *Streptomyces viridoflavus*.— Antibiot. and Chemother., 1954, v. 4, p. 455.

Taguchi H. (Ono Yakuhin)— Japan. Pat. № 13. 896, 1960 (цит. по Umezawa, 1967).

Taguchi S., Nakano A. (Kakko, karakyguaem.)—J. Ferm. Technol., 1957, № 35, p. 145 (цит. по Arai, Mikami., 1969).

Takahashi I. A new antifungal substance «flavacid». Studies on the antibiotic substances from Actinomycetes. XXVII.— J. Antibiot., 1953, v. A6, p. 117.

Takemoto K. e. a. — Japan. Pat. № 7394, 1964 (цит. по Umezawa, 1967).

Takeuchi S., Yonehara H. Stereochemical characteristics of variotin as deduced from the nuclear Overhauser effect in the nuclear magnetic resonance spectra.— J. Antibiot., 1969, v. 22, p. 179.

Tereshin I. M — Polyene Antibiotics. Present and Future. Univ. of Tokyo Press. Tokyo, 1976.

Thadée A. S., Faivre-Amiot. Isolement et propriétés physico-chimiques d'un nouvel antibiotique antifongique.— C. R. Acad. Sci., 1960, v. 250, № 9, p. 1730.

Thirumalachar M. J. A new antifungal-antiprotozoal, antibiotic: — Hindustan Antibiot. Bull., 1971, v. 13, № 3—4, p. 98.

Thirumalachar M. J., Menon S. K. Dermostatin, a new antifungal antibiotic. I. Microbiological studies.— Hindustan Antibiot. Bull., 1962, v. 4, № 3, p. 106.

Thirumalachar M. J., Menon S. K., Bhatt V. V. Hamycin, a new antifungal antibiotic. I. Discovery and biological studies.— Hindustan Antibiot. Bull., 1961, v. 3, p. 136.

Thirumalachar M. J., Padhye A. A. Hamycin and dermostatin in the treatment of superficial fungal infections.— Hindustan Antibiot. Bull., 1967, v. 9, p. 246.

Thirumalachar M. J., Rahalkar P. W. Pentaene antibiotics from some *Streptoverticillium* spp. in India. — In: Prog. Antimicrob. Anticancer Ther., 1970, v. 1, p. 70.

Thirumalachar M. J., Rahalkar P. W. Hexin, an undescribed hexaene antibiotic.— Hindustan Antibiot. Bull., 1971, v. 14, № 2, p. 75.

Thirumalachar M. J., Rahalkar P. W., Deshmukh P. V. Two amphoteric tetraenes with broad-spectrum antimicrobial activity. — Hindustan Antibiot. Bull., 1971, v. 13, № 13, p. 67.

Thirumalachar M. J., Rahalkar P. W., Sukapure R. S., Gopalkrishnan K. S. Aureofungin, a new heptaene antibiotic. Part I. Microbiological studies.— Hindustan Antibiot. Bull., 1964, v. 6, p. 108.

Thomas A. H. Analysis and assay of polyene antifungal antibiotics.— Analyst., 1976, v. 101, p. 321—340.

Thrum H. Die Antibiotika 2814 P und 2814 H, zwei neue antifungale Polyen-Antibiotika. — Naturwissenschalten, 1960a, Bd. 47, № 20, S. 474.

Thrum H. Stoffwechselprodukte und Antibiotika von *Streptomyces* JA 2814, einem Streptomyces-netropsis-stamm.— Planta med., 1960b, Bd. 8, S. 376.

Thrum H., Kleinwächter W., Bradler G., Fügner R. Verfahren zur Gewinnung eines Antibiotikagemisches.— Pat. DDR № 120663, 1976.
Thrum H., Schlegel R., Dornberger K., Schönfeld Ch. Biological and chemical characterization of the antibiotics flavomycoin and tetramycin.— In: Progress in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy. Tokyo; 1970, p. 74.
Trejo W. H., Bennet R. E .*Streptomyces nodosus* sp. n., the amphotericin-producing organism. — J. Bacteriol., 1963, v. 85, p. 436.
Tresner H. D. Backus H. J. A broadened concept of the characteristics of *Streptomyces hygroscopicus*.— Appl. Microbiol., 1956, v. 4, p. 243.
Tresner H. D., Backus E. J. System of color wheels for Streptomycete taxonomy.— Appl. Microbiol., 1963, v. 11, p. 335.
Tresner H. D., Danga F. Hydrogen sulfide production by Streptomyces as a critation for species differentiation.—J. Bacteriol., 1958, v. 76, p. 239.
Tresner H. D., Davies M. C., Backus E. J. Electron mucroscopy of Streptomyces spore morphology and its role in species differentiation.— J. Bacteriol., 1961, v. 81, p. 70.
Tsuji N., Nagushima K., Kobayashi M., Wakisaka Y., Kawamura Y., Kozuki S., Mayama M. Two new antibiotics, A-218 and K-41. Isolation and characterization.— J. Antibiot., 1976, v. 29, № 1, p. 10.
Tsukamura M. Numerical taxonomy of the genus *Nocardia*. — J. Gen. Microbiol., 1969, v. 56, № 3, p. 265.
Tsyganov V .A., Efimova T. P., Zhukova R. A., Konev Y. E. New forms of actinomycetes and taxonomic significance of some of their metabolites.— In: The Actinomycetales. The Jena Intern. Symp. on Taxonomy. Jena, 1970, p. 329.
Turner W. B. Secondary metabolism with special reference to Actinomycetales.— In: Actinomycetales: characteristics and practical importance. L.— N. Y., 1973, p. 209.
Tytell A. A., McCarthy F. J., Fisher W. P., Bolhoffer W. A., Charney J. Fungichromin and fungichromatini new polyene antifungal agents.— Antibiotics Ann. 1954—1955, 1955, p. 716.
Ueda M., Umezawa H. Antibiotics produced by *Nocardia mesenterica* and a new antibiotic mesenterin.— J. Antibiot., 1955, v. A8, p. 164.
Ueda S., Uesaka I. On the antibiosis of *Nocardia*. — J. Antibiot., 1952, v. 5, p. 170.
Uesaka I. Studies on the antibiotic action of Nocardia. II. Production of antibiotic substance by the surface culture of A422 strain.— J. Antibiot. Ser. C, 1950a, v. 3. p. 27.
Uesuka I. Studies on the antibiotic action of Nocardia. I. Isolation and classification of antibiotic Actinomycetales. — J. Antibiot., 1950b, v. 3, p. 730.
Uesaka I. Studies on the antibiotic activity of *Nocardia*. III Taxonomical studies of A4222 strain.— J. Antibiot., 1952, v. 5, p. 75.
Umezawa H. Recent advances in chemistry and biochemistry of antibiotics.— Microbiol chem. res. found. Tokyo, 1964.
Umezawa H. Index of antibiotics from actinomycetes. Tokyo. Pensylvania, 1967.
Umezawa H., Maeda K., Kosaka H. Isolation of a new antibiotic substance, aureothricin, from a strain of *Streptomyces*.— Jap. Med. J., 1948, v. 1, p. 512.
Umezawa S., Ooka M., Shiotsu S. Pentamycin, a new antibiotic.— Japan Pat. № 6000, 1959. (цит. по Hamilton — Miller, 1973).
Umezawa S., Tanaka Y., Ooka M., Shiotsu S. A new antifungal antibiotic, pentamycin.— J. Antibiot., 1958, v. A11, p. 26.
Uri J.— In: Abstr. Communs. Symposium on Antibiotics. Prague, 1959, p. 46.
Uri J., Békési I. Flavofungin, a new crystalline antifungal antibiotic: origin and biological properties.— Nature, 1958, v. 181, p. 908.
Uri J., Sárdy L., Békési I. Eljárás antibiotikum elöällitására — Венг. пат. № 146495, 1960 (РЖХ, 1961, 14 Л418).

Uri J., Sárdy L., Békési I. Herstellung und Gewinnung der antifungiciden Substanz SA. IX. — Pat. DBR № 1090379, 1961.
Uri J., Sárdy L., Békési I. Herstellung und Gewinnung des Antibiotikums Flavofungin.— Pat. DDR № 23180, 1962a.
Uri J., Sardy L., Békési I. Antibiotic by culturing a new strain of *Streptcmyces*.— Fr. Pat. № 1302357, 1962b. (C. .A, 1963, v. 58, 6159 b, d).
Uri J., Szilágyi I., Békési I. Grubilin, a new heptaene antifungal antibiotic. — In: Abstr. Communs. Symposium on Antibiotics. Prague, 1959, p. 40.
US Pat. 2723216 (C. A. 1956, v. 50, 4463).
US Pat. 2748053 (РЖХ, 1958, 26224).
Utahara R., Okami Y., Nakamura S., Umezawa H. On a new antifungal substance, mediocidin, and other antifungal substances of *Streptomyces* with three characteristic absorption maxima. — J. Antibiot., 1954, v. A7, p. 120.
Utahara R., Yamazaki H., Okami Y., Umezawa H. A new source of fradicin-mycelin like antifungal antibiotic. — J. Antibiot., 1959, v. 12A, p. 73.
Valyi-Nagy T., Hernady F., Szabo G., Jeney A. In vitro screening test for substances exhibiting cytotoxic effects.— Antibiot. and Chemother., 1961, v. 11, № 4, p. 238.
Vanbreuseghem R., Larsh H. W. Conclusions to the round table on the global problems due to opportunistic fungi.— Jn: Recent Adv. Med. and Vet. Mycol. Proc. 6th Congr. Int. Soc. Hum. and Anim. Mycol., Tokyo, 1975. Tokyo, 1977, p. 253.
Vandeputte J., Wachtel L., Stiller E. T. Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycete. II. The isolation and properties of the crystalline amphotericins.— Antibiotics Ann. 1955—1956, 1956, p. 587.
Vanek Z., Dolezilova L., Rahacek Z. Formation of a mixture of antibiotic substances, including antibiotics of polyene character, by strains of actinomyces freshly isolated from soil samples.— J. Gen. Microbiol., 1958, v. 18, p. 649.
Vanek Z., Majer J. Macrolide antibiotics.— In: Antibiotics, v. 2. Berlin, 1967, p. 154.
Vas K., Proszt G. Adatok az endospóracsirázás vegyszeres gatlásához. Konzerv-és hütoipar kutató int. közl. 1960, № 1—2, p. 30 (РЖХ, 1961, 3Л 349).
Vertesy L. Proticin, a new phosphorus-containing antibiotic. II. Characterization and chemical studies.— J. Antibiot., 1972, v. 25, p. 4.
Vézina C., Kudelski A., Sehgal S. N. Rapamycin (AY-22, 989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle.— J. Antibiot., 1975, v. 28, № 10, p. 721.
Vining L. C., Taber W .A. Preparation and properties of crystalline candidin. — Canadian J. Chem. 1956, v. 34, p. 1163.
Vining L. C., Taber W. A. Separation of endomycins A and B and their identification as members of polyene groups of antifungal antibiotics.— Canadian J. Chem., 1957, v. 35, p. 1461.
Vining L. C. ,Taber W. A., Gregory F. J. The candidin-candicidin group of antifungal antibiotics.— Antibiotics Ann. 1954—1955, 1955, p. 980.
Wakaki S., Akanabe S., Hamada K., Asashina T. Antifungal substances produced by *Actinomyces*: antibiotics from strain C-6.— J. Antibiot., 1952, v. B5, p. 680.
Wakaki S., Hamada K., Akanabe S., Asashina T. Studies on the antifungal antibiotic from *Streptomyces*. IV. On the physico-chemical properties of chromin.— J. Antibiot., 1953, v. A6, p. 145.
Waksman S. A. The Actinomycetes. V. 1. Nature, occurence and activities, 1959, V. 2. Classification, identification and description of genera and species. Baltimore, 1961.
Waksman S. A. The actinomycetes. A summary of current knowledge. N.—.Y 1967.
Waksman S. A., Henrici A. T. The nomenclature and classification of the actinomycetes.— J. Bacteriol., 1943, v. 46, p. 337.
Waksman S. A., Lechevalier H. A. Guide to the classification and identification of the actinomycetes and their antibiotics. Baltimore, 1953.

Waksman S. A., Lechevalier H. A. The Actinomycetes. — Antibiotics of Actinomycetes, v. 3. Baltimore, 1962.
Waksman S. A., Lechevalier H. A., Schaffner C. P. Candicidin and other polyenic antifungal antibiotics. Review.— Bull. World Health Organiz., 1965, v. 33, № 2, p. 219.
Waksman S. A., Romano A. N., Lechevalier H., Raubitschek F. Antifungal antibiotics.— Bull. World Health Organiz., 1952, v. 6, p. 163.
Walters D. R., Dutcher J. D., Wintersteiner O. Nystatin. III. Mycosamine: Preparation and determination of structure. — J. Org. Chem., 1963, N 28, p. 995.
Walters D. R., Dutcher J. D., Wintersteiner O. The structure of mycosamine. — J. Amer. Chem. Soc., 1967, v. 79, p. 5076.
Wasserman H. H., Verth J. E. van, McCaustland D. J., Borowitz I. J., Kamber B. The mycoticins, polyene macrolides from *Streptomyces ruber.* — J. Amer. Chem. Soc.», 1967, v. 89, N 6, p. 1535.
Wasserman H. H., Zoretic P. A., Mariano P. S. On the biosynthesis of the mycoticins, metabolites of *Streptomyces ruber.* — Chem. communs, 1970, N 23, p. 1634.
Weinberg E. D. Secondary metabolism: raison d'etre. — Persp. Biol. Med., 1971, v. 14, N 4, p. 565.
Weinstein M., Wagman G., Marquez J., Patel M. G. Antibiotic 67-121, a polyene antifungal antibiotic produced by *Actinoplanes caeruleus.* — US Pat. N 4027015, 1977 (РЖБ, 1978, 4Л 289П).
Whitefield G. B., Brock T. D., Ammann A., Gottlieb D., Carter H. E. Filipin, an antifungal antibiotic: isolation and properties. — J. Amer. Chem. Soc., 1955, v. 77, p. 4799.
Wie-Shing L. Chlamidospore-like cells in Candida albicans induced by 5-fluorocytosine. — Can. J. Microbiol., 1973, v. 19, N 11, p. 1449.
Williams S. T. Further investigations of actinomycetes by scanning electron microscopy. — J. Gen. Microbiol., 1970, v. 62, p. 67.
Williams S. T., Khan M. R. Antibiotics — a soil microbiologist's viewpoint. — Post. Hig. Med. Dosw., 1974, 28(4), 395.
Woodruff H. B. The antibiotics of a species of *Nocardia* with special reference to their influence on pneumotropic virus infections. — In: 6 th Intern. Congr. Microbiol. Roma, 1953, v. 1, p. 326.
Wooldridge W. E., Antifungal antibiotic from Streptomyces coelicolor var. *aminophilus.* — US Pat. N 2956925, 1960.
Yamaguchi T. Comparison of the cell wall composition of morphologically distinct Actinomycetes. — J. Bacteriol., 1965, v. 89, p. 444.
Yamaguchi T. Similarity in DNA of various morphologically distinct Actinomycetes. — J. Gen. Appl. Microbiol., 1967, v. 13, N 1, p. 63.
Yonehara H., Takeuchi S., Umezawa H., Sumiki Y. Variotin, a new antifungal antibitic, produced by Paecilomyces varioti. Bainer var. antibioticus. — J. Antibiol., 1959, A12, p. 109.
Zahner H., Ettlinger L. Zur Sistematik der Actinomyceten. 3. Die Verwertung verschiedener Kohlenstoffquellen als Hilfmittel der Artbestimmung innerhalb der Gattung Streptomyces. — Arch. Microbiol., 1957, Bd. 26, S. 307.
Zielinski J., Gumieniak J., Golik J., Borowski E., Shenin Yu. The chemical structure of the components of the antibiotic complex — levorin. — In: International symposium on antibiotics. Abstracts. Weimar. (GDR), 1979a.
Zielinsky J., Jereczek E., Sowinski P., Falkowski L., Rudowski A., Borowski E. The structure of a novel sugar component, of polyene macrolide antibiotics: 2,6-dideoxy-L-ribohexopyranose. — J. Antibiot., 1979b, v. 32, N 6, p. 565.
Zielinski J., Kolodziejczyk P., Gumieniak J., Golik J., Borowski E. Shenin Yu., Filippova A. I. Structural elucidation of antibiotic levorin A_2 Part. I. Structure of aglycone moiety. — Polish J. of chemistry, 1979c, v. 53, p. 297.
Ziminski T., Zielinski J., Golik J., Gumieniak J., Borowski E., Rinehart K. L. Jr. The structure of vacidin A — a main component of an antifungal antibiotic aureofacin. — In: International symposium on antibiotics. Abstracts. Weimar (GDR), 1979.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Лилия Александровна Ветлугина,
Екатерина Трофимовна Никитина

ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ

Утверждено к печати Ученым советом Института микробиологии и вирусологии Академии наук Казахской ССР

Рецензенты: доктор биологических наук М. И. Новожилова, кандидат биологических наук Г. Г. Казакова

Редактор *А. Н. Ведерникова*
Худ. редактор *А. Б. Мальцев*
Оформление художника *И. З. Уразаева*
Техн. редактор *Е. М. Тахметова*
Корректор *М. Г. Мусабаева*

ИБ № 738

Сдано в набор 25.07.80. Подписано в печать 20.11.80.
УГ15126. Формат бумаги 60×90[1]/16. Типографская № 1.
Литературная гарнитура. Высокая печать. Усл. п. л. 15,5.
Уч.-изд. л. 18. Тираж 1000. Заказ 122.
Цена 2 р. 80 к.

Издательство «Наука» Казахской ССР
Типография издательства «Наука» Казахской ССР
Адрес издательства и типографии: *480021, г. Алма-Ата, Шевченко, 28.*

Л. А. ВЕТЛУГИНА
Е. Т. НИКИТИНА

ПРОТИВО-ГРИБКОВЫЕ ПОЛИЕНОВЫЕ АНТИБИОТИКИ