

**MINISTERUL EDUCAȚIEI, CULTURII ȘI CERCETĂRII
AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE MICROBIOLOGIE ȘI BIOTEHNOLOGIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 579.873.71+[574.36:599.323.4](043.3)

BEREZIUC IULIA

**PROPRIETĂȚILE BIOSINTETICE ALE *STREPTOMYCES
FRADIAE* CNMN-Ac-11 ȘI EFECTELE FIZIOLOGICE ALE
BIOMASEI ASUPRA ORGANISMULUI ANIMALELOR
HOMEOTERME (ȘOBOLANI)**

163.04 – MICROBIOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe biologice

CHIȘINĂU, 2019

Teza a fost elaborată în cadrul Colecției Naționale de Microorganisme Nematogene din cadrul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie, laboratorul Alimentație și Digestie Sanocreatologică a Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie și catedrei de Fiziologie și Sanocreatologie a Universității de Stat din Tiraspol „Т.Г. Шевченко”.

Conducător științific:

BURȚEVA Svetlana, doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător

Consultant științific:

ȘEPTIȚHII Vladimir, doctor habilitat în științe biologice, conferențiar cercetător

Consiliul Științific Specializat D 163.04-04 din cadrul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie, abilitat cu dreptul de a organiza susținerea tezei, a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 28 din 25.01.2019, în următoarea componență:

GUDUMAC Valentin, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

BATÎR Ludmila, secretar științific, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

LEORDA Ana, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

BALAN Greta, doctor în științe biologice, conferențiar universitar

MACARI Vasile, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar

CRIVOI Aurelia, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar

Referenți oficiali:

TIMOȘCO Maria, doctor habilitat în științe biologice, profesor cercetător

RAȘTİMÊȘINA Inna, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător

Susținerea va avea loc la 30 mai 2019, ora 14⁰⁰ în ședința Consiliului Științific Specializat D 163.04-04 al Institutului de Microbiologie și Biotehnologie, mun. Chișinău, str. Academiei 1, biroul 352.

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la Biblioteca Științifică Centrală a Academiei de Științe a Moldovei „A. Lupan” și pe pagina web www.cnaa.md.

Autoreferatul a fost expediat la „17” aprilie” 2019

Secretar științific al Consiliului științific specializat

BATÎR Ludmila, doctor în științe biologice, conferențiar cercetător _____

Conducător științific

BURȚEVA Svetlana, doctor habilitat în științe biologice,
profesor cercetător _____

Consultant științific

ȘEPTIȚHII Vladimir, doctor habilitat în științe biologice,
conferențiar cercetător _____

Autor

BEREZIUC Iulia _____

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea cercetărilor. Produsele de sinteză microbiană a streptomicetelor sunt utilizate în agricultură sub formă de preparate complexe, care suplinesc rația furajeră de bază a animalelor de fermă, ceea ce duce la optimizarea metabolismului, fortificarea sistemului imun și creșterea productivității. În plus, aditivii furajeri, pe lângă valoarea nutritivă, posedă și proprietăți antioxidante și antistres, activitate antimicrobiană și imunomodulatoare, ce favorizează digestia alimentelor, absorbția lor în țesuturile tractului digestiv și inhibă dezvoltarea microflorei patogene în intestine. Preparatele complexe obținute pe baza streptomicetelor, pe lângă prețul destul de accesibil, sunt sigure, inofensive, ecologic pure și contribuie la o absorbție mai eficientă a substanțelor nutritive biologic active din furaje, ce influențează pozitiv rezistența și productivitatea animalelor [3].

Situația în domeniul de cercetare. Actinomicetele, în special din genul *Streptomyces*, sintetizează antibiotice, agenți anticancerigeni, enzime, hormoni, vitamine, substanțe neuroleptice, stimulatori pentru creșterea plantelor și animalelor, alte substanțe, utilizate în industria farmaceutică, medicina veterinară, agricultură, etc [2]. În procesul de sinteză direcționată a substanțelor cu activitate antibacteriană de către streptomicete, se formează un număr mare și de alți metaboliți. Acești metaboliți sunt diverși după structura chimică și sunt caracterizați printr-o activitate biologică ridicată. Toate aceste proprietăți au stat la baza dezvoltării biopreparatelor adăugate în rația de furaje oferită animalelor. Producția industrială a unor astfel de biopreparate este destul de dezvoltată, însă căutarea, izolarea, identificarea și selectarea tulpinilor producătoare de substanțe biologic active în cantități mari și a diferitor stimulatori ai activității biosintetice a acestor tulpini rămâne foarte actuală.

Problema de cercetare care reiese din analiza situației în domeniu constă în determinarea productivității și activității biosintetice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 pentru a obține biomasă cu conținut majorat de substanțe biologic active, cu dezvoltarea ulterioară a produselor biologice destinate intensificării vitezei de creștere, fertilității și rezistenței organismelor la acțiunea factorilor de stres.

Scopul lucrării constă în studiul proprietăților culturale, activității biosintetice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 și argumentarea posibilității utilizării ei ca producător de biomasă care influențează parametrii fiziologici ai organismului animalelor homeoterme (șobolani albi) în condiții normale și de stres cronic.

Obiectivele cercetărilor:

1. Studiul proprietăților culturale, uniformității, stabilității tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 și afilierii sale taxonomice;
2. Determinarea capacității de acumulare a biomasei și sintezei fracțiilor lipidice, conținutului de aminoacizi și carbohidrați la cultivarea tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 pe diferite medii nutritive;
3. Studiul influenței extractelor de origine cianobacteriană asupra acumulării biomasei, sintezei aminoacizilor, fracțiilor lipidice și carbohidraților a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11;
4. Evaluarea influenței biomasei tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra indicatorilor morfologici, funcționali și reproductivi ai organismului animalelor homeoterme (șobolani albi) în condiții fiziologice normale și de stres cronic;
5. Stabilirea efectului biomasei tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra microflorei intestinale normale a animalelor homeoterme (șobolani albi) în condiții normale și sub acțiunea factorilor de stres.

Metodologia cercetării științifice se bazează pe principiile și metodele larg utilizate în microbiologie și fiziologie. Indicii activității biosintetice a tulpinii de streptomicete au fost studiate utilizând metodele gravimetrice, cromatografice și colorimetrice descrise în [13, 22]. Proprietățile antimicrobiene au fost studiate prin metoda difuziei metaboliților prin utilizarea blocurilor de agar [9]. Efectele fiziologice au fost investigate prin metodele cunoscute, descrise în [8, 12, 15]. Analiza statistică a valorilor obținute a fost realizată utilizând softul computerizat Microsoft Excel 2010.

Noutatea și originalitatea științifică. Au fost obținute date noi cu privire la conținutul calitativ și cantitativ al fracțiilor lipidice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. Pentru prima dată s-a relevat efectul utilizării extractelor de origine cianobacteriană în calitate de adaos adițional la mediul nutritiv de bază. În premieră s-a stabilit că biomasa tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 contribuie în procesul de asimilare a glucozei în intestinul subțire la animalele homeoterme (șobolani albi), duce la majorarea masei corporale, ameliorarea indicilor reproductivi și facilitează formarea reflexelor condiționate a acestora. Pentru prima dată s-a constatat că sub influența biomasei tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 crește numărul reprezentanților obligați ai microflorei intestinale normale (*Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*) și scade numărul bacteriilor oportuniste (*Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*).

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în elucidarea activității biosintetice a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 – sursă de substanțe biologice active, ce a

permis dirijarea proceselor pentru majorarea conținutului de biomasă, aminoacizi și a fracțiilor lipidice, stabilind perspectiva de utilizare a biomasei în scopul îmbunătățirii indicilor morfologici, funcționali și reproductivi ai șobolanilor albi în condiții de stres cronic.

Semnificația teoretică constă în argumentarea științifică a posibilității majorării cantității fracțiilor lipidice fiziologic active prin utilizarea extractelor de origine cianobacteriană în calitate de stimulatori ai lipidogenezei la actinomicetele din genul *Streptomyces*. Au fost studiate particularitățile influenței biomasei *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra indicilor funcționali și reproductivi ai șobolanilor albi în condiții de stres cronic, fapt ce poate servi ca bază pentru elaborarea biopreparatelor destinate intensificării creșterii, majorării indicilor reproductivi și rezistenței macroorganismelor la factorii de stres.

Valoarea aplicativă a lucrării. Se propune tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 cu conținut sporit de biomasă și activitate biosintetică înaltă; se propun noi variante de medii nutritive ce duc la majorarea producției de biomasă a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. Rezultatele experimentale obținute conturează perspectiva elaborării preparatelor biologic active în baza biomasei *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

Rezultatele științifice de bază înaintate spre susținere.

1. Tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 izolată din solurile Republicii Moldova diferă de alte tulpini din genul dat prin producția înaltă a biomasei, conținutului sporit de fosfolipide și steroli, precum și activitate antimicrobiană împotriva unor microorganisme, inclusiv fitopatogene.

2. Suplinirea mediului nutritiv pentru cultivarea *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 cu extracte de origine cianobacteriană duce la majorarea conținutului fracțiilor lipidice și aminoacizilor esențiali în biomasă.

3. Biomasa tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, obținută la cultivare pe mediul nutritiv complex R și, în special, pe mediul complex R cu adaos de BioR (0,1%), contribuie la majorarea greutatea corporale a animalelor homeoterme, atât în condiții normale cât și de stres cronic.

4. Biomasa tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 poate servi ca bază pentru dezvoltarea unui preparat biologic activ în vederea majorării rezistenței animalelor homeoterme la acțiunea factorilor de stres și normalizarea compoziției microflorei intestinale.

Implementarea rezultatelor științifice. Principalele rezultate ale lucrării au fost implementate în procesul de studii al Universității de Stat din Tiraspol „Т.Г. Шевченко”, precum și în cercetările efectuate în cadrul Colecției Naționale de Microorganisme Neputogene a IMB.

Aprobarea rezultatelor. Materialele expuse în teza de doctor au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor manifestări științifice: Международная-практическая конференция «daRostim» (Сыктывкар, 2015), Международная научно-практическая конференция «Актуальні питання розвитку біології та екології» (Винница, 2016), XII International scientific-applied conference “Biotechnology for agriculture and environmental protection” (Odessa, 2016), 19-я Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2015), IV Международный медико-фармацевтический конгресс студентов и молодых ученых BIMCO 2017 (Черновцы, 2017), 3rd edition of International Scientific Conference on Microbial Biotechnology (Chisinau, 2016).

Publicații la tema tezei. În baza rezultatelor obținute au fost publicate 13 lucrări științifice, dintre care 5 articole în reviste științifice recenzate (3 – reviste internaționale, inclusiv 2 fără coautori), 7 teze la conferințe internaționale și naționale (4 fără coautori), 1 brevet de invenție.

Volumul și structura tezei. Teza constă din 4 capitole, conține adnotare în limba română, rusă, engleză, introducere, concluzii generale și recomandări. Are un volum de bază de 120 pagini, conține 12 tabele, 31 figuri și 6 anexe. Lista surselor bibliografice citate include 211 titluri.

Cuvintele cheie: streptomicete, medii nutritive, extracte cianobacteriene, aminoacizi, lipide, carbohidrați, activitate antimicrobiană, efecte fiziologice, șobolani albi, stres.

CONȚINUTUL TEZEI

1. STREPTOMICETELE CA OBIECT DE CERCETARE A MICROBIOLOGIEI

Acest capitol include analiza detaliată a publicațiilor științifice și sinteza cunoștințelor acumulate în domeniul studiat. O atenție deosebită a fost acordată problemelor legate de activitatea biosintetică a actinomicetelor din genul *Streptomyces*, în special *Streptomyces fradiae*. Se analizează efectul diferitor factori care influențează activitatea biosintetică a streptomicetelor. De asemenea, sunt luate în considerare substanțele biologice active sintetizate de streptomicete și semnificația lor practică.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Capitolul conține informații despre obiectul de studiu – tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 (*Streptomyces sp.* 19), selectată prin screening din 236 tulpini de streptomicete izolate din solul părții centrale a Moldovei, pentru capacitatea de a acumula biomasă (BM) și lipide. În capitolul dat sunt descrise principalele metode utilizate pentru stabilirea producției de

BM, activității biosintetice (conținutul de lipide, carbohidrați și aminoacizi), caracteristicilor morfo-culturale și proprietăților antimicrobiene a tulpinii studiate. De asemenea, sunt descrise principalele metode utilizate în experimentele cu șobolani albi de laborator de linia *Wistar*. Proprietățile toxice ale BM și a lichidului cultural (LC) al tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 au fost evaluate folosind metodele de determinare a toxicității acute și subcronice a substanțelor, posibilelor efecte secundare și urmărilor pe termen lung în conformitate cu [12]. Schimbările în greutatea corporală a animalelor experimentale au fost determinate prin cântărire. Activitatea reflectorie condiționată a fost studiată utilizând metoda producerii unui reflex extrareceptor artificial [15]. Studiul modificărilor compoziției microflorei intestinale sub influența BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 a fost efectuat folosind metodele de obținere a culturilor pure, identificării lor și contării unităților formatoare de colonii (UFC) a fiecărei tulpini [16]. Pentru a studia absorbția carbohidraților în intestinul subțire, a fost utilizată metoda single-pass intestinal perfusion (SPIP) *in situ* cu modificări [8]. De asemenea, sunt descrise metodele de stresare a animalelor și determinare a fertilității femelelor șobolanilor albi de linia *Wistar*.

3. PARTICULARITĂȚILE MORFO-CULTURALE ȘI BIOSINTETICE ALE *STREPTOMYCES FRADIAE* CNMN-Ac-11

Capitolul dat este dedicat cercetărilor ce țin de determinarea particularităților morfo-culturale și biosintetice ale tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, în rezultatul screeningului efectuat și eficientizarea mediului de cultură optim în vederea sporirii conținutului de BM și a activității biosintetice.

Din probele de sol din partea centrală a Republicii Moldova au fost izolate, pe mediul agarizat amidono-amoniacal, 236 tulpini de microorganisme. După reînsămânțarea lor pe mediile minerale, s-au determinat proprietățile lor morfo-culturale, folosind metodele clasice general acceptate [7, 9-11]. Rezultatele obținute ne-au permis să atribuim tulpinile studiate genului *Streptomyces* [11].

Pentru determinarea conținutului de BM a tulpinilor de streptomicete în diferite condiții de creștere și selectarea celor cu potențial înalt, s-au efectuat experimente privind cultivarea tulpinilor izolate pe diferite medii nutritive. Sa constatat că, cantitatea maximă de BM produsă de către tulpinile testate are loc pe mediile complexe (R și M-1), valoarea fiind de 2 – 3 ori mai mare comparativ cu cea obținută pe mediile sintetice Czapek și Dulaney.

Rezultatele obținute în acest sens au permis de a stabili că, cel mai mic conținut de BM pe mediile complexe a fost la cultivarea tulpinilor *Streptomyces sp.* 12 și *Streptomyces sp.* 205,

valorile variind între 3,85 – 5,60 g/L. Cel mai înalt conținut de BM, pe mediile complexe R și M-1, a fost obținut la cultivarea tulpinilor *Streptomyces sp.* 19 și *Streptomyces sp.* 66, și variază între 13,46 – 14,15 g/L și 18,72 – 19,62 g/L, respectiv (Tabelul 3.1).

Tabelul 3.1. Conținutul de BM a streptomicetelor la cultivare pe medii complexe și minerale, g/L din biomasa absolut uscată (BAU)

Tulpina Streptomyces spp. / Mediu	M-1	R	Czapek	Dulaney
12	5,60±0,43	4,60±0,21	4,31±0,37	3,81±0,16
19	14,15±0,21	13,46±0,52	4,82±0,28	2,26±0,34
33	7,24±0,56	10,48±0,13	3,72±0,12	4,12±0,42
36	12,11±0,12	12,27±0,24	4,01±0,19	5,11±0,23
47	9,35±0,49	3,53±0,04	5,12±0,25	5,92±0,32
49	6,64±0,42	7,93±0,53	5,80±0,27	3,32±0,38
66	19,62±0,07	18,72±0,14	6,32±0,15	5,83±0,19
205	4,21±0,11	3,85±0,09	3,05±0,18	4,10±0,16

În rezultatul datelor obținute, a prezentat interes studiul activității biosintetice a tulpinilor date privind sinteza lipidelor în BM la cultivare pe mediile complexe R și M-1. Astfel, determinarea capacității tulpinilor de streptomicete de a sintetiza lipide a arătat că, cantitatea acestora la cultivare pe mediile complexe, variază de la 1,50 până la 18,69% din BAU, în dependență de tulpină.

Cel mai bun raport dintre conținutul BM și cantitatea de lipide sintetizate a fost obținut la cultivarea tulpinii *Streptomyces sp.* 19. Conținutul lipidelor sintetizate pe mediile complexe, la fel ca și cel al BM, este practic la aceleși nivel, și variază între 12,11 – 12,85% din BAU, în dependență de mediul utilizat (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Conținutul de lipide totale în BM streptomicetelor la cultivare pe medii complexe și minerale, % BAU

Tulpina Streptomyces spp. / Mediu	M-I	R	Czapek	Dulaney
12	12,10±0,40	5,02±0,90	7,70±0,30	6,83±0,14
19	12,11±0,27	12,85±0,55	6,32±0,41	4,91±0,65
33	6,32±0,38	8,73±0,25	8,36±0,54	5,87±0,27
36	5,92±0,44	12,81±0,32	12,61±0,11	9,32±0,50
47	14,30±0,30	18,69±0,87	8,34±0,43	7,32±0,37
49	13,51±0,17	11,41±0,50	9,31±0,45	8,42±0,20
66	6,74±0,48	7,11±0,43	10,81±0,39	8,94±0,29
205	2,22±0,15	1,50±0,26	4,35±0,32	3,12±0,18

Prin urmare, în urma cercetarilor obținute putem constata că, dintre toate tulpinile de streptomicete, tulpina *Streptomyces sp. 19* la cultivare pe diferite medii de cultură (R și M-1) a atins cea mai mare producție a BM și cel mai înalt conținut de lipide în BAU. Conținutul sporit de lipide prezintă un interes major datorită fracțiilor lipidice fiziologic active din interiorul acestora. Astfel, a prezentat interes determinarea compoziției fracționale a lipidelor din BM tulpinii *Streptomyces sp. 19*, la cultivare pe mediile complexe. Dintre fracțiile lipidice a fost determinată cantitatea de fosfolipide (FL) și cea de steroli (ST), cunoscute ca substanțe fiziologic active. Rezultatele obținute au permis de a stabili că atât cantitatea de FL cât și cea de ST este mai mare la cultivarea tulpinii pe mediul R și atinge valori de 19,34 și 12,14%, respectiv, din suma lipidelor totale. Spre deosebire de mediul R, pe mediul M-1 conținutul acestora este mai mic și atinge valori de 13,80 și 11,20%, respectiv, din suma lipidelor.

Deoarece tulpina *Streptomyces sp. 19* a demonstrat cel mai mare conținut de BM cât și cel mai bun conținut de lipide sintetizat cu cea mai mare concentrație a fracțiilor lipidice în ele, a fost studiat și conținutul carbohidraților în BM la cultivare pe mediul complex R, care în calitate de surse principale de carbon și azot conține amidon, făină de porumb și azotat de amoniu. Prin urmare s-a stabilit că conținutul carbohidraților în BM tulpinii *Streptomyces sp. 19*, la cultivare pe mediul complex R, atinge valori de 21,60% din BAU.

Un alt indicator important determinat atât în BM tulpinii *Streptomyces sp.* cât și a lichidului cultural, la cultivare pe mediul R, a fost conținutul de aminoacizi. Rezultatele obținute au permis de a stabili că conținutul aminoacizilor în BM constituie cca 300 mg/g din BAU. Cca 33% din totalul aminoacizilor determinați o constituie aminoacizii esențiali iar peste 62% cei imunoactivi. De asemenea, putem menționa o cantitate înaltă a acidului glutamic de cca 85 mg/g, ce constituie cca 29,0% din suma aminoacizilor, iar cantitatea alanininei este de 36 mg/g și constituie cca 12,0% (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Conținutul total de aminoacizi în BM și LC al *Streptomyces sp. 19* la cultivare pe mediul nutritiv complex R

Suma aminoacizilor	BM, mg/g	LC, mg/L
Σ aminoacizilor	291,1±3,1	81,1±1,0
Σ aminoacizilor neesențiali	189,3±0,8	46,9±0,3
Σ aminoacizilor esențiali	96,8±0,2	24,9±0,1
Σ aminoacizilor imunoactivi	179,3±0,7	17,2±0,2
Σ aminoacizilor glicogenici	99,8±1,8	7,5±0,1
Σ aminoacizilor cetogenici	57,2±0,2	22,8±0,2
Σ aminoacizilor proteinogenici	286,1±0,2	71,8±0,3
Σ aminoacizilor ce conțin sulf	14,5±1,2	5,3±0,1

Astfel, în rezultatul screeningului efectuat, s-a constatat că, dintre streptomicetele testate, cel mai înalt conținut de BM, lipide totale, precum și fracții lipidice fiziologic active (FL și ST), produce tulpina *Streptomyces sp.* 19, la cultivare pe mediul complex R. De asemenea, a fost demonstrată capacitatea tulpinii date de a sintetiza în cantități mari aminoacizi și carbohidrați.

Datorită acestor capacități tulpina dată a prezentat interes și a fost efectuat studiul proprietăților morfologice și culturale, în vederea determinării afilierii sale taxonomice și s-a demonstrat că, tulpina formează colonii dense, dure, cu marginea zimțată, profil în formă de picătură și miceliu aerian bine dezvoltat.

La cultivare pe medii agarizate *Streptomyces sp.* 19 formează miceliu aerian alb sau gri-verzui (pe mediul Czapek). Miceliul de substrat are nuanțe gălbui la creștere pe mediul Gause, agar de ovăz (OA) și CP-1, culoare roz pe mediul Czapek, și maro pe mediul Pridham-Gottlieb (PG), fără difuzia pigmentului solubil în agar-agar. La cultivarea tulpinii *Streptomyces sp.* 19 pe mediul nutritiv Czapek, forma coloniilor este neregulată, se atestă o creștere slabă, neexprimată. Cultivarea tulpinii pe mediul OA a evidențiat o creștere destul de activă a coloniilor, ce aveau formă rotundă cu marginile netede festonate. Coloniile pe mediul agarizat Gause sunt rotunde cu margine netedă și suprafață încrețită. Pe mediul PG, coloniile sunt rotunde cu un val în jurul marginii, și creștere moderată. La cultivare pe mediul SR-1, s-a observat o activitate de creștere foarte înaltă a coloniilor ce aveau formă rotundă cu marginea ciliată (Figura 3.1).

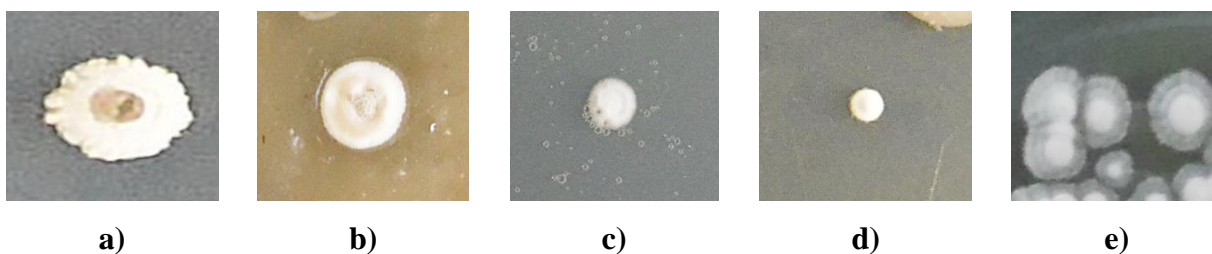


Fig. 3.1. Coloniile *Streptomyces sp.* 19 la cultivare pe diverse medii nutritive agarizate mediul Czapeck (a), OA (b), Gauze (c), Pridham-Gottlieb (d) și SR-1 (e)

Verificarea uniformității și stabilității morfo-culturale a tulpinii *Streptomyces sp.* 19 pe mediile agarizate menționate mai sus a arătat că, populația tulpinii studiate este omogenă și stabilă.

În continuare, în baza particularităților morfo-culturale și testelor fiziologo-biochimice tulpina *Streptomyces sp.* 19 a fost identificată ca *Streptomyces fradiae* și depozitată în Colecția Națională de Microorganisme Nepatogene din cadrul Institutului de Microbiologie și Biotehnologie ca *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

Pe lângă particularitățile morfo-culturale au fost efectuate și investigații asupra capacității antimicrobiene a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 prin metoda difuziei metaboliților prin utilizarea blocurilor de agar [9]. În calitate de control au servit discurile standard cu antibiotic. Gradul de activitate a tulpinii a fost evaluat în conformitate cu scara Birger [17]. În rezultat s-a constatat că *Staphylococcus aureus* și *Enterococcus faecalis* au fost sensibile față de metaboliții tulpinii de streptomicete, iar *Candida albicans* – extrem de sensibilă zonele de inhibiție a creșterii fiind de 31,0 – 35,0 mm (Tabelul 3.4).

Tabelul 3.4. Activitatea antimicrobiană a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 la cultivare pe diverse medii nutritive

Mediul de cultivare/ antibiotic	Diametrul zonelor de inhibiție a culturilor test, mm				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mediul Czapek	0	0	19,0±2,3	35,0±3,4	10,0±0,1
Mediul Gauze	0	16,0±3,0	20,0±0,1	I.T.	0
Mediul R	0	13,5±2,0	18,0±0,2	31,0±0,1	9,5±0,1
Streptomicină (10 μg/disc)	20,0±1,1	0	20,0±0,1	0	0
Gentamicină (10 μg/disc)	24,0±0,2	0	31,0±3,0	0	37,0±4,1
Tetraciclină (30 μg/disc)	15,0±2,3	0	30,0±1,1	0	0
Nistatină (80 μg/disc)	0	0	0	23,0±4,1	0
Neomicină (30 μg/disc)	17,0±1,7	0	0	0	22,0±2,7
Tilozină (15 μg/disc)	0	21,0±2,0	28,0±1,7	0	0

Notă: I.T. – inhibiție totală.

S-a studiat, de asemenea, activitatea antagonistă a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 împotriva microorganismelor fitopatogene și s-a constatat că, factorul fitopatogen *Xanthomonas campestris*, care aduce daune enorme plantelor agricole, a fost sensibil la acțiunea metaboliților acestei tulpini, diametrul zonelor de inhibiție a creșterii fiind de 24,5 – 32,0 mm [17].

În vederea sporirii conținutului de BM și a activității biosintetice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 în calitate de stimulatori au fost utilizate două extracte bioactive, de aminoacizi și oligopeptide (BioR) și polizaharide sulfatate cu Zn (PZS_{Zn}) obținute din BM cianobacteriei *Arthrospira (Spirulina) platensis*, care au fost suplimentate la mediul nutritiv de bază R în diferite concentrații [1].

Cantitatea maximală de BM s-a determinat la cultivarea *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 în prezența extractului BioR în limitele concentrațiilor de 0,05 – 1%/V și constituie 15,21 – 15,88 g/L, ceea ce este cu 13,01 – 18,2%, mai mult față de proba martor, cea mai efectivă concentrație fiind de 0,1%/V. Utilizarea extractului polizaharidic în concentrații de până la

20%/V manifestă efect stimulator asupra conținutului de BM iar concentrațiile mai mari duc la inhibarea acesteia (Tabelul. 3.5).

Tabelul 3.5. Conținutul de BM și cantitatea de lipide a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 la cultivare pe mediul complex R modificat

Mediul nutritiv	Cantitatea de BM		Conținutul de lipide în BAU	
	g/L	% M	% BAU	% M
Mediul R	13,46±0,52	100,00±0,01	12,85±0,55	100,00±0,01
Mediul R+0,05% BioR	15,21±0,66	113,01±9,90	10,69±0,21	83,19±25,75
Mediul R+0,1% BioR	15,88±0,44	118,17±8,71	12,28±0,41	95,57±12,75
Mediul R+1% BioR	15,48±0,20	115,27±6,62	8,15±0,61	63,39±7,06
Mediul R+2% BioR	14,94±0,62	111,15±9,80	7,56±0,79	58,84±8,64
Mediul R+5% BioR	14,27±0,99	106,10±3,68	7,30±0,16	56,78±8,40
Mediul R+5% PZS _{Zn}	14,54±0,23	108,48±3,27	10,51±0,25	81,76±23,76
Mediul R+10% PZS _{Zn}	15,08±0,27	112,12±5,25	10,18±0,38	79,21±4,82
Mediul R+20% PZS _{Zn}	13,73±0,41	102,02±4,93	10,52±0,22	81,83±14,51
Mediul R+30% PZS _{Zn}	12,38±0,22	91,76±1,54	12,63±0,49	98,31±23,25
Mediul R+50% PZS _{Zn}	11,84±0,48	88,21±12,89	10,12±0,19	78,76±17,38

Rezultatele obținute asupra conținutului de lipide în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 la cultivare pe mediul R modificat cu adaos de extracte bioactive din spirulină au permis de a stabili că are loc inhibarea sintezei acestora, astfel, cel mai bun rezultat care variază în limita probei martor este la suplینirea mediului nutritiv cu PZS_{Zn} în concentrație de 30%/V.

În rezultatul evaluării compoziției fracționale a lipidelor, s-a elucidat că, suplینirea mediului complex R cu BioR în concentrație 0,1%/V și PZS_{Zn} în concentrație de 30,0%/V a contribuit la majorarea cantității fracției de steroli cu 55,2% și 136,7%, respectiv, comparativ cu proba martor.

Cercetările ulterioare s-au axat pe studiul conținutului total de proteine, aminoacizi și carbohidrați în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, la cultivare pe mediul complex R cu adăugare de BioR în concentrație de 0,1%/V și PZS_{Zn} în concentrație de 30,0%/V.

Rezultatele obținute demonstrează influența stimulatorie a extractului BioR asupra acumulării conținutului de proteine în BM tulpinii studiate, valorile probei experimentale fiind cu 70,4 mg/g mai mari ca în proba martor, ceea ce constituie cu cca 24,2%. Suplینirea mediului cu extract polizaharidic PZS_{Zn} a influențat negativ sinteza proteinelor cantitatea acestora diminuând cu 22,5% față de proba martor (Figura 3.2).

Extractul bioactiv BioR a avut efect pozitiv și asupra conținutului unor aminoacizi în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. Astfel, în prezența acestui extract a avut loc creșterea cantității de treonină cu – 109,3%, serină cu – 112,1%, valină cu – 102,1% și fenilalanină cu – 114,5%, comparativ cu martorul.

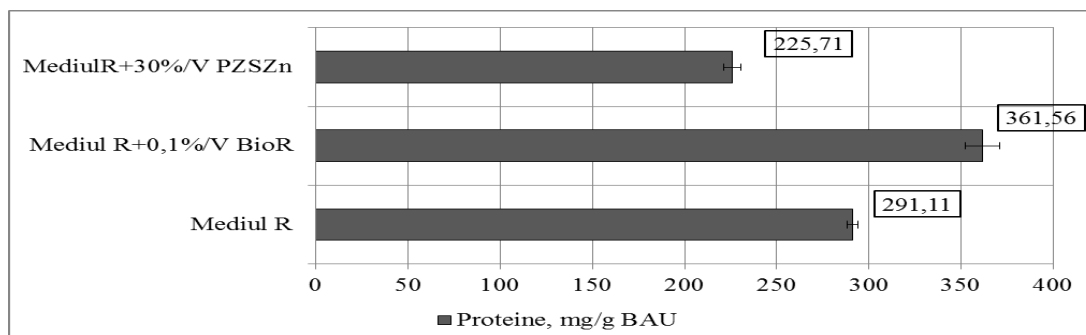


Fig. 3.2. Conținutul de proteine în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, la cultivare pe mediul complex R suplinit cu BioR și PZSZn

De asemenea, în prezența extractului BioR a crescut semnificativ atât cantitatea de aminoacizi esențiali (cu 78,2%) cât și a celor ce conțin sulf (cu 55,5%), față de martor. Suplinirea mediului cu PZSZn nu a avut un efect la fel de semnificativ, stabilindu-se doar majorarea conținutului de metionină cu aproximativ 84,0%, față de martor.

Următorul indicator biochimic studiat a fost conținutul de carbohidrați în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 la cultivare pe mediul R cu adaos de extracte bioactive din spirulină. În acest caz putem constata că, odată cu administrarea în mediu a extractului BioR în concentrație de 0,1%/V are loc o ușoară scădere a conținutului de carbohidrați cu până la 9,3% față de proba martor, iar în cazul utilizării extractului de PZSZn în concentrație de 30%/V conținutul sporește cu cca 12,0% (Figura 3.3).

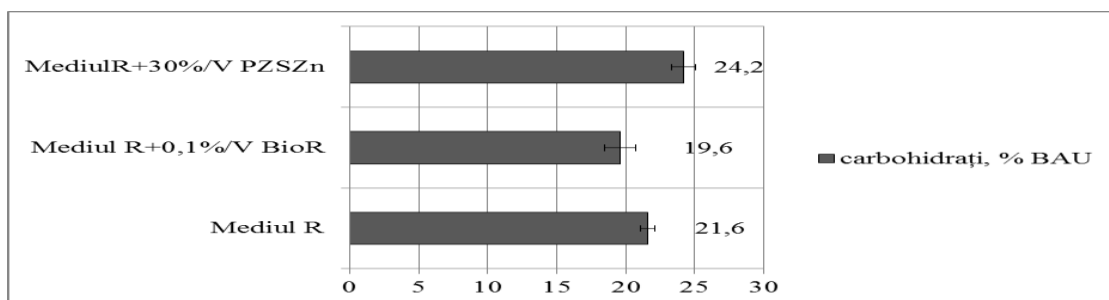


Fig. 3.3. Conținutul de carbohidrați în BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 la cultivare pe mediul complex R suplinit cu BioR și PZSZn

Prin urmare putem constata că, tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, la cultivare pe mediul complex R și R modificat atinge un conținut sporit de BM, sinteză a lipidelor inclusiv a fracțiilor bioactive (fosfolipide și steroli), cât și conținut sporit de proteine, carbohidrați și aminoacizi.

4. EFECTUL BIOMASEI *STREPTOMYCES FRADIAE* CNMN-Ac-11 ASUPRA PARAMETRILOR FIZIOLOGICI AI ORGANISMULUI ANIMALELOR HOMEOTERME (ȘOBOLANI)

În procesul de sinteză orientată a substanțelor cu activitate antimicrobiană de către streptomicete, de regulă se formează un număr mare de alți metaboliți, care sunt foarte diverși după structura chimică și se disting prin activitate biologică înaltă. În acest aspect, s-au dezvoltat biopreparate complexe care măresc eficiența utilizării hranei, stimulează creșterea animalelor și a păsărilor de fermă. Se cunoaște că adăugarea în rația alimentară a preparatelor cum ar fi cormogrizina, vitamicina, biovit etc., care nu sunt altceva decât BM uscată a streptomicetelor sau a bioșroturilor rămase în rezultatul diverselor biotehnologii, are un efect pozitiv asupra productivității animalelor de fermă [14].

S-a constatat că BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 posedă un conținut biochimic valoros, proteine, aminoacizi, inclusiv indispensabili, carbohidrați, lipide, substanțe cu activitate antimicrobiană și alți compuși fiziologic importanți, aceasta ar putea sta la baza elaborării unui produs biologic activ cu potențial înalt de utilizare în zootehnie (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Componența biochimică a BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 în funcție de componența mediului nutritiv

Componente ale BM	Mediul R	Mediul R+0,1% BioR
Lipide, % BAU	12,85	12,21
Fosfolipide, % din suma lipidelor	19,34	19,93
Steroli, % din suma lipidelor	12,14	18,84
Trigliceride, % din suma lipidelor	18,67	14,29
Proteine, mg/g	291,10	361,56
Aminoacizi indispensabili, mg/g	96,82	172,54
Aminoacizi imunoactivi, mg/g	179,35	204,80
Aminoacizi ce conțin sulf, mg/g	14,52	22,60
Carbohidrați, % BAU	21,60	19,60

La etapa inițială de evaluare a influenței BM și LC a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, obținute pe mediul nutritiv R, asupra parametrilor fiziologici ai organismului animalelor homeoterme (șobolani) a fost determinată toxicitatea lor acută și subcronică. Toxicitatea acută a LC a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 a fost evaluată pe un eșantion de 72 de șobolani masculi de linia *Wistar*, prin administrarea intragastrică unică a LC în diferite doze. Pentru fiecare doză s-au utilizat 9 șobolani. Pentru a evalua proprietățile toxice ale BM, BM uscată diluată cu apă a fost administrată intragastric în doză de la 50 până la 400 mg/kg greutate corporală cu un interval de 50 mg/kg. Pe durata experimentului nu au fost înregistrate decese în rândul animalelor experimentale, nici schimbări semnificative în aspectul și comportamentul lor.

Toxicitatea subcronică a fost studiată pe 48 de șobolani de laborator masculi de linia *Wistar*. Studiul toxicității subcronice a BM și a LC asupra animalelor de laborator nu a afectat negativ starea lor generală.

Astfel, deoarece nu au fost înregistrate careva efecte toxice a BM și LC a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra organismului și capacităților funcționale ale animalelor, cercetările au continuat prin evaluarea influenței acestor factori asupra parametrilor fiziologici ai șobolanilor.

Inițial, cercetările s-au axat pe evaluarea modificării greutatei corporale la suplimentarea rației alimentare a șobolanilor cu BM și LC a tulpinii studiate în doză terapeutică (BM – 250 mg/kg, LC – 12 mL/kg).

S-a constatat că, în condiții fiziologice normale, adăugarea BM la rația de bază a șobolanilor albi, spre deosebire de LC, a dus la majorarea masei corporale a animalelor. În stadiul final al experimentului (săptămâna 9-12), animalele hrănite cu BM au cântărit cu 23,0 – 26,0%, mai mult comparativ cu cele din grupul martor (Figura 4.1).

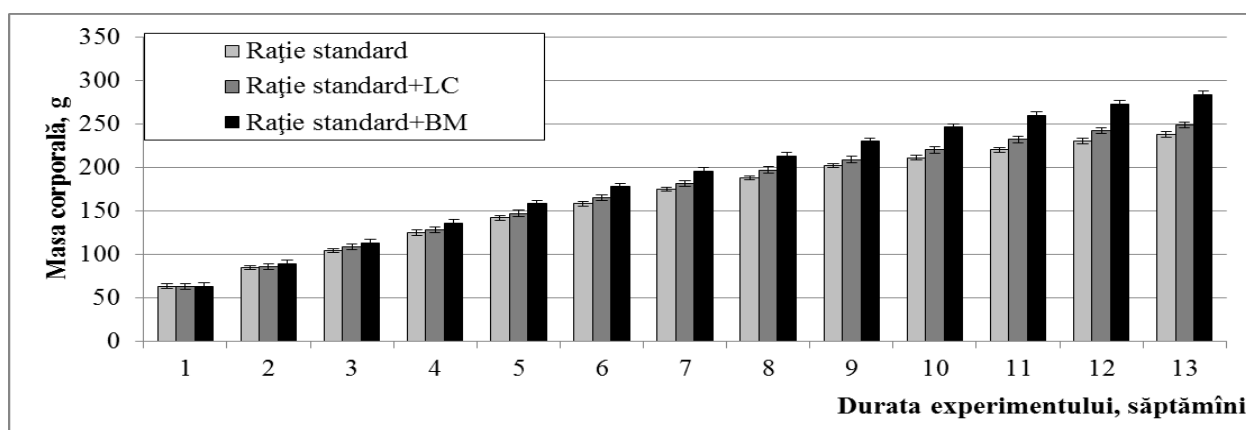


Fig. 4.1. Dinamica masei corporale a șobolanilor albi la suplimentarea rației de bază cu BM și LC a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 în condiții fiziologice normale

Pentru a studia efectul BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra modificării greutatei corporale a șobolanilor sub acțiunea factorilor de stres, au fost modelate două tipuri de stres – termic și de imobilizare. În rezultat s-a stabilit că animalele care au primit o rație standard și au fost expuse stresului termic (plasarea animalelor experimentale în termostat la +34-36°C timp de 2 ore) au pierdut în greutate, în timp ce la șobolanii care au primit suplimentar BM de streptomicete greutatea corporală a crescut. Rezultate similare s-au obținut și la efectuarea stresului de imobilizare a animalelor experimentale (fixarea pe spate cu labele legate timp de 2 ore).

În procesul evaluării efectului consumului pe termen lung a rației alimentare suplinite cu BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra procesului de dezvoltare a reflexelor condiționate defensive la șobolanii albi de diferite vârste, s-a constatat că, la șobolanii tineri (vârsta 4 luni) numărul de reacții reflexive a crescut semnificativ (de 2 – 5 ori), comparativ cu animale din grupul martor. De asemenea, utilizarea BM ca supliment alimentar a contribuit la atingerea mai rapidă a unui nivel de reflexe condiționate de 100,0% (în a 10-a zi) (Figura 4.2).

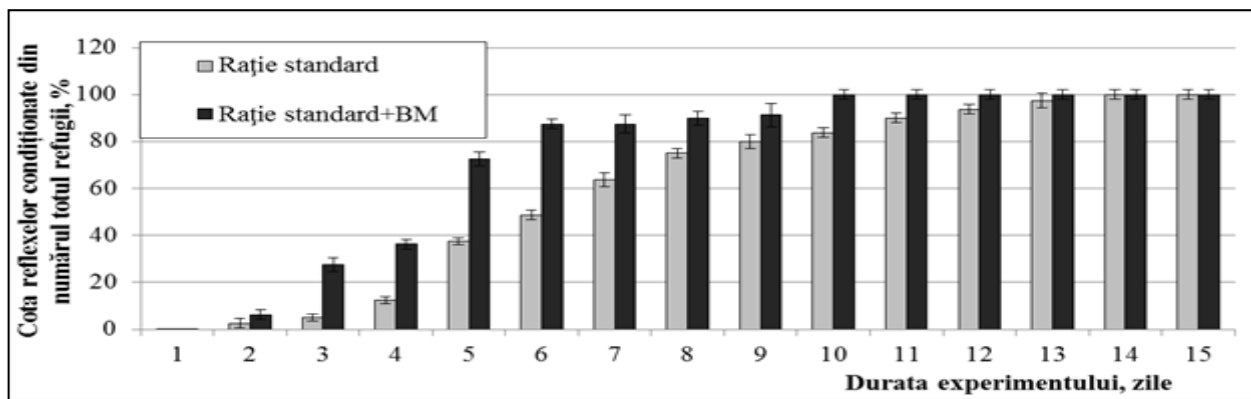


Fig. 4.2. Dinamica formării reflexelor condiționate la șobolanii tineri sub influența consumului de lungă durată a rației alimentare suplimentate cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11

Consumul rației alimentare suplimentate cu BM de streptomicete de către animalele mai în vârstă, începând cu 13 luni, timp de 90 de zile, a contribuit la creșterea semnificativă a numărului de reflexe condiționate practic pe tot parcursul experimentului. Spre deosebire de animalele în vârstă, din grupul martor, în care nivelul maxim de dezvoltare a reflexelor condiționate nu a depășit nivelul de 61,0%, la șobolanii din grupa experimentală acest indicator a fost mai mare de 82,0%. Dacă comparăm rezultatele obținute la animalele tinere și cele bătrâne, putem conchide că, la șobolanii în vârstă efectul BM asupra dezvoltării reflexelor condiționate este mult mai pronunțat.

De asemenea, a prezentat interes și studiul influenței BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, la cultivare pe mediul R cu adaos de 0,1%/V BioR (BM2), asupra diferitor indici ai animalelor homeoterme care a fost adăugat la dieta de bază a animalelor experimentale la o doză de 250 mg/kg.

În rezultatul cercetărilor s-a stabilit că, suplینirea rației alimentare standard cu BM2 a avut efect pozitiv asupra majorării greutateii corporale a șobolanilor în condiții normale. În săptămânile 9 – 12, animalele experimentale au cântărit mai mult decât cele din grupul de control cu 30,0 – 33,0% (Figura 4.3).

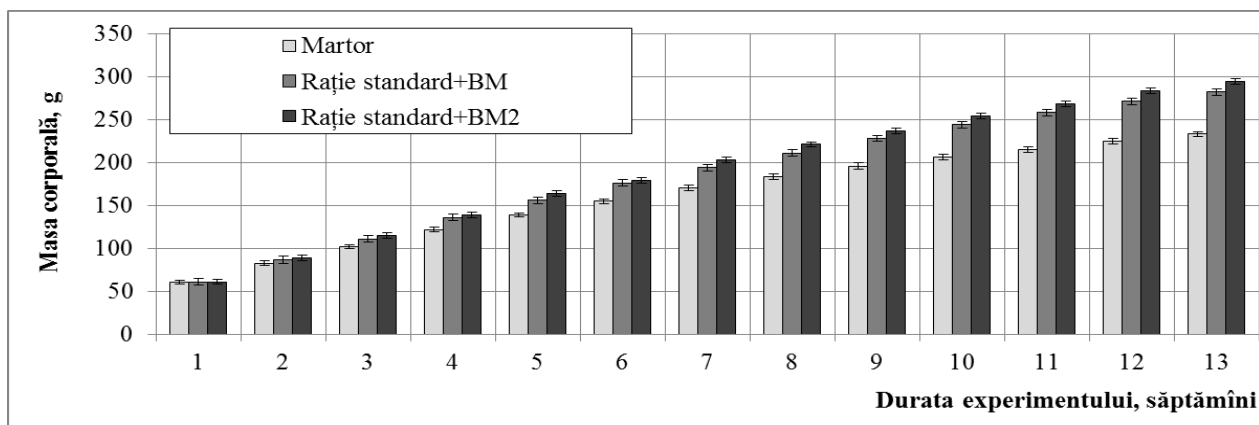


Fig. 4.3. Dinamica masei corporale a șobolanilor albi, la suplinirea rației alimentare cu BM tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, obținută la cultivare pe mediul standard R și cel suplimentat cu 0,1% BioR (BM2), în condiții normale

Trebuie remarcat faptul că, eficacitatea BM2 privind majorarea masei corporale a șobolanilor este mai înaltă comparativ cu cea a BM standard.

Monitorizarea aceluiași indice (masa corporală) a șobolanilor sub influența factorilor similari (rație standard+BM2), dar deja în condiții de stres cronic, a stabilit că animalele din grupul martor, cu rație alimentară standard, au pierdut în greutate, pe când șobolanii din grupul experimental au adăugat în greutate pe durata perioadei de stres (Figura 4.4).

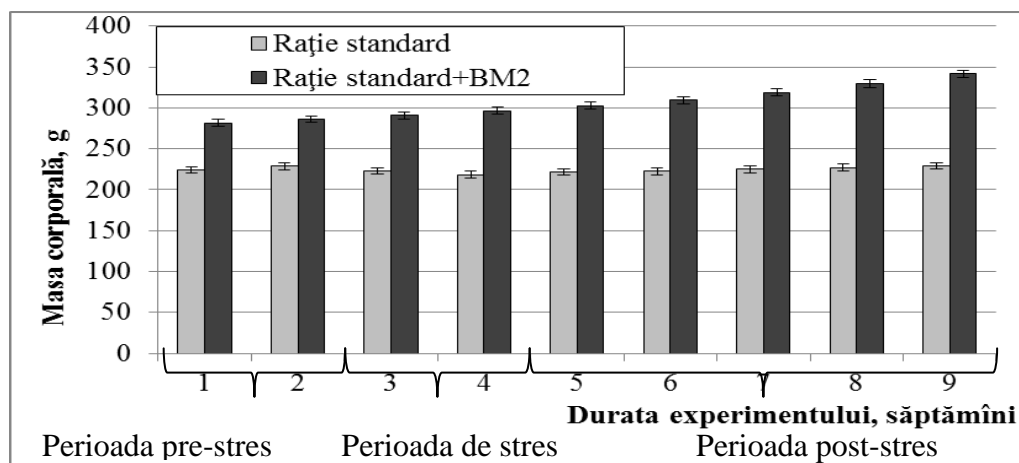


Fig. 4.4. Dinamica masei corporale a șobolanilor albi la suplinirea rației alimentare cu BM2 a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, obținută la cultivare pe mediul R suplimentat cu 0,1% BioR, în condiții de stres cronic

La etapa următoare s-au efectuat experimente ce țin de studiul influenței consumului de lungă durată a rației alimentare suplinite cu BM2 de streptomicete asupra procesului de dezvoltare a reflexelor condiționate defensive la șobolanii albi. Analiza datelor obținute a arătat că, numărul de reflexe condiționate la șobolani alimentați cu rație suplimentată cu BM2 a fost

mult mai mare decât la animalele din grupul martor care au primit rația standard. Analiza comparativă a suplimentelor BM2 și BM referitor la dezvoltarea reflexelor condiționate la șobolani, indică că BM este mai eficientă în faza inițială a experimentului (ziua 2 – 4), însă eficiența BM este semnificativ mai înaltă la etapa următoare și, în special, în stadiul final al experimentului de formare a reflexelor condiționate.

În continuare a fost investigată modificarea fertilității animalelor experimentale sub influența BM de streptomicete. Pentru aceasta la femelele din grupul martor și cel experimental se repartizau masculi din grupele respective în raport de 2:1, pe durata a două săptămâni. Pe durata perioadei de împerechere și sarcină, animalele din grupurile experimentale au primit suplimentar la rația de bază BM de streptomicete. Au fost monitorizate data nașterii, numărul de șobolani nou-născuți și greutatea lor corporală din grupurile experimentale și de control.

S-a constatat că utilizarea BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 ca supliment la rația de bază înainte, în timpul și după sarcină nu a afectat în mod negativ organismul animalelor și a descendenților acestora și a contribuit la creșterea numărului de șobolani nou-născuți per femelă în grupurile experimentale, fertilitatea majorându-se cu 35,5% comparativ cu indicii animalelor din grupul martor (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Indicii de fertilitate și mortalitate postnatală a șobolanilor nou-născuți la suplimentarea rației alimentare a șobolanilor albi cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11

Indicii monitorizați	Grupul de animale	
	Martor (rație standard)	Experimental (rație standard +BM)
Numărul de șobolani nou-născuți per femelă	8,00±3,81	11,33±0,65
Indicele de fertilitate, % M	100,0±0,01	135,50±7,85
Mortalitatea postnatală a nou-născuților peste 3 săptămâni, %	7,07±3,07	0

La următoarea etapă a cercetării a fost studiat procesul de absorbție a nutrienților în intestinul subțire sub influența diferitor rații alimentare, deoarece absorbția este o verigă indispensabilă a unui proces complex de nutriție, care asigură procesele morfologice și biochimice în organism. Se cunoaște că, procesul de absorbție a nutrienților în intestinul subțire este foarte sensibil la factorii de stres și este perturbat în condițiile stresului cronic [4].

Rezultatele cercetărilor au demonstrat că alimentarea pe termen lung a animalelor experimentale cu rații suplimentate cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 a contribuit la normalizarea parțială a absorbției substanțelor nutritive (în special glucozei) transportate activ în intestinul subțire în condițiile de stres prin imobilizarea cronică.

De asemenea, rezultatele obținute au demonstrat că, suplینirea rației alimentare standard cu BM de streptomicete duce la modificări în titrul diferitor reprezentanți ai microflorei intestinale a șobolanilor. Astfel, numărul unităților formatoare de colonii (UFC) de *Bifidobacterium spp.* a crescut cu 18,0% deja în a 3-a zi de alimentare și s-a majorat pînă la 119,0% comparativ cu martorul în timpul alimentării de lungă durată. Numărul UFC de *Lactobacillus spp.* și *Escherichia coli* cu proprietăți enzimactice normale a rămas practic nemodificat. Numărul *Enterococcus spp.* a crescut la a 3-a zi – 130% și a ajuns la valori de 139,0% față de martor în timpul alimentării de lungă durată. Numărul UFC de *Candida spp.*, *Yersinia spp.*, *Shigella spp.* și, în special, fungilor de mucegai a scăzut ca urmare a consumului prelungit a rației alimentare suplinite cu BM de streptomicete, în schimb, a crescut ușor numărul UFC de *Proteus spp.* Toate rezultatele sunt prezentate în Figura 4.5.

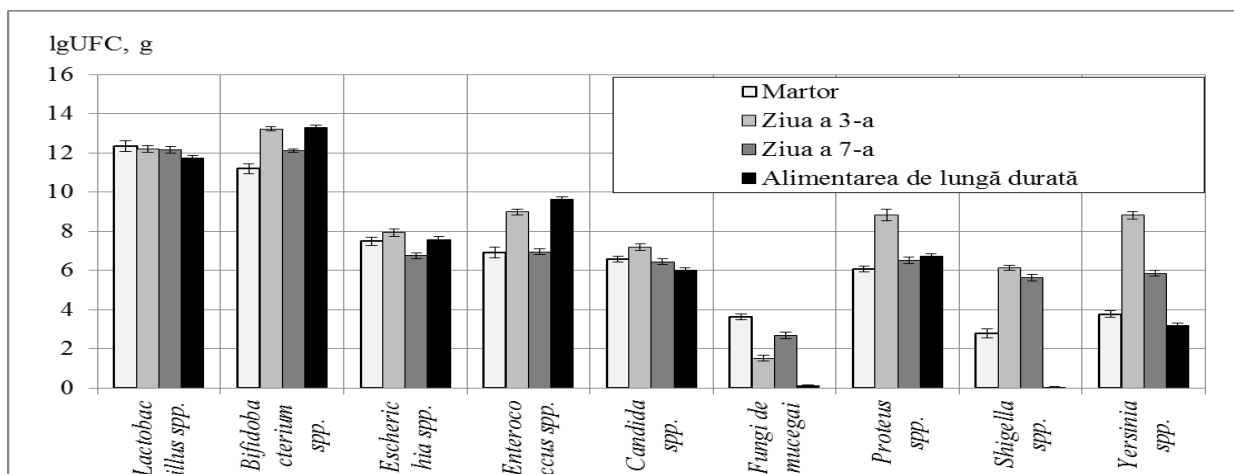


Fig. 4.5. Modificarea microflorei intestinale a șobolanilor la utilizarea rației alimentare suplinite cu BM de streptomicete în condiții normale

Pentru a studia efectul suplینirii rației alimentare cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra microflorei intestinale a șobolanilor în condiții de stres, animalele au fost supuse imobilizării periodice sau temperaturilor ridicate timp de 2 săptămâni, urmate de o perioadă de recuperare. Anterior, timp de 3 luni, precum și în timpul experimentului și în timpul perioadei de recuperare, animalele din grupul martor și cele din grupul experimental au primit rația standard și respectiv cea suplinită cu BM de streptomicete.

Cercetările au demonstrat, că în condiții de stres cronic, s-au produs modificări semnificative în microflora intestinală normală a șobolanilor: numărul microorganismelor obligatorii a scăzut, iar numărul bacteriilor condiționat patogene a crescut. Sub influența consumului de lungă durată a rației splimentate cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, chiar și în condiții de stres, a fost observată o creștere a numărului UFC de *Bifidobacterium spp.*

și diminuarea microflorei oportuniste (*Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*) și a fungilor de mucegai, în comparație cu animalele stresate care au primit o rație standard (Figura 4.6).

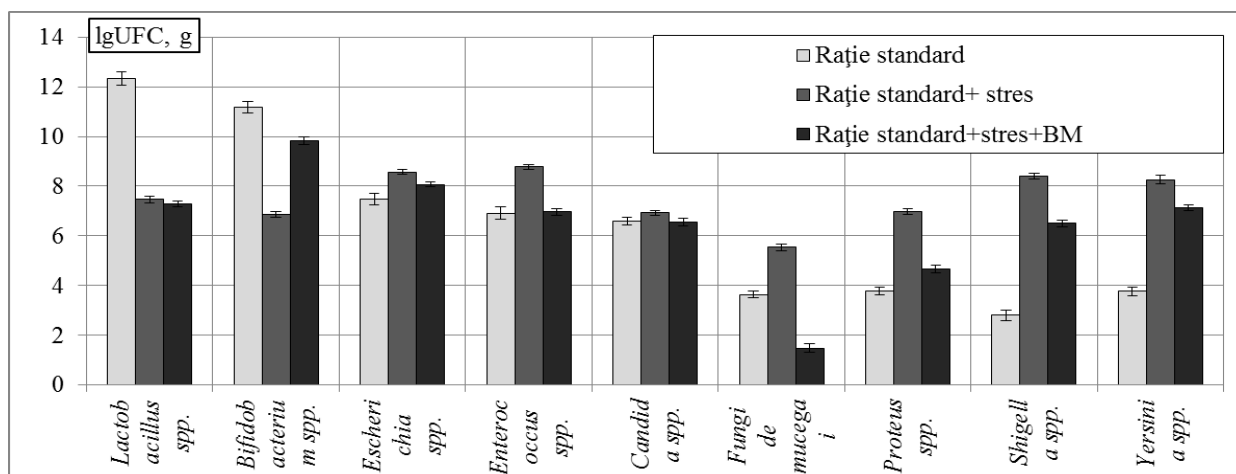


Fig. 4.6. Modificarea microflorei intestinale a șobolanilor la utilizarea rației alimentare suplinite cu BM de streptomicete în condițiile de stres prin imobilizare

Cercetările privind efectul suplirii rației alimentare cu BM *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra microflorei intestinale în condiții de stres termic, au evidențiat modificări în microflora intestinală a șobolanilor similare cu modificările produse în condiții de stres de imobilizare, dar care au avut un caracter mai puțin pronunțat.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Realizarea cercetărilor și analiza rezultatelor obținute în cadrul tezei de doctor „Proprietățile biosintetice ale *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 și efectele fiziologice ale biomasei asupra organismului animalelor homeoterme (șobolani)” au condus la formularea următoarelor concluzii:

1. Tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 se caracterizează prin conținut sporit de biomasă 13,46 – 14,15 g/L, conținut înalt de lipide 12,11 – 12,85% BAU, bogate în fosfolipide 13,80 – 19,34% și steroli 12,11 – 12,14%, din suma lipidelor totale [21].

2. Proprietățile morfo-culturale și fiziologo-biochimice determinate, au permis identificarea tulpinii, atribuirea ei la specia *Streptomyces fradiae* și depozitarea ulterioară în CNMN cu denumirea de *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

3. Tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 posedă activitate antimicrobiană față de 11 din 13 test culturi de bacterii și fungi, cea mai înaltă activitate fiind înregistrată față de microorganismele condiționat patogene *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* și tulpina de bacterii fitopatogene *Xanthomonas campestris* [19].

4. Optimizarea mediului complex R cu 0,1% extract de origine cianobacteriană BioR duce la majorarea conținutului de biomasă (15,88 g/L), fosfolipide (19,93% din suma lipidelor), steroli (18,84% din suma lipidelor), proteine (361,56 mg/g) și aminoacizi atât imunoactivi (204,80 mg/g) cât și indispensabili (172,54 mg/g) [20].

5. Suplinirea rației alimentare cu biomasa *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 duce la majorarea masei corporale a șobolanilor cu 23,0 – 26,0%, atât în condiții fiziologice normale, cât și în condiții de stres, intensificarea proceselor de absorbție a substanțelor nutritive în intestinul subțire, facilitarea formării reflexelor condiționate și majorarea fertilității cu 35,5% față de martor. Suplinirea rației alimentare cu biomasa *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, obținută la cultivare pe mediul complex R cu adaos de BioR (0,1%), duce la sporirea mai pronunțată a masei corporale a șobolanilor (cu 30,0 – 33,0% față de martor) în condiții fiziologice normale [5, 18].

6. La alimentarea de lungă durată (90 de zile) cu rație alimentară suplinită cu biomasa *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 în microflora intestinală a șobolanilor crește numărul microorganismelor benefice a microflorei normale (*Bifidobacterium spp.*, *Enterococcus spp.*) și scade numărul de bacterii condiționat patogene (*Shigella spp.*, *Yersinia spp.*, *Proteus spp.*) atât în condiții normale cât și în condiții de stres cronic [6].

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în elucidarea activității biosintetice a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 – sursă de substanțe biologice active, ce a permis dirijarea proceselor pentru majorarea conținutului de biomasă, aminoacizi și a fracțiilor lipidice, stabilind perspectiva de utilizare a biomasei în scopul îmbunătățirii indicilor morfologici, funcționali și reproductivi ai șobolanilor albi în condiții de stres cronic.

Aportul personal. Rezultatele care reflectă conținutul brevetului de invenție fac parte din drepturile de autor în conformitate cu lista autorilor. Toate celelalte rezultate, analiza datelor, generalizările și concluziile aparțin autorului.

Recomandări practice

1. Pentru majorarea producției de biomasă, conținutului de lipide, inclusiv fosfolipide și steroli, proteine, inclusiv aminoacizi indispensabili și imunoactivi se recomandă cultivarea tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 pe mediul complex R suplimentat cu extract de origine cianobacteriană BioR în concentrație de 0,1%/V.

2. Pentru majorarea masei corporale, fertilității, normalizarea microflorei intestinale și rezistenței la stres a animalelor homeoterme, se recomandă suplinirea rațiilor furagere cu biomasa *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 obținute pe mediul complex R.

Propuneri de perspectivă.

Rezultatele principale ale tezei evidențiază perspectiva cercetărilor ce țin de elaborarea unui produs biologic complex bazat pe biomasa *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, care contribuie la creșterea masei corporale, fertilității, rezistenței la stres și normalizarea microflorei intestinale a animalelor homeoterme, precum și de determinare în biomasa de streptomicete a substanțelor cu proprietăți neuroprotectoare și antioxidante.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Rudic V. și col. Ficobiotehnologie – cercetări fundamentale și realizări practice. Chișinău: Elena V.I., 2007. 365 p.
2. Бурцева С.А. Биологически активные вещества стрептомицетов (биосинтез, свойства, перспективы применения). Автореф. дисс. док. хаб. биол. наук. Кишинев, 2002. 35 с.
3. Фурдуй Ф.И. и др. Стресс и адаптация сельскохозяйственных животных в условиях промышленных технологий. Кишинев: Штиинца, 1992. 223 с.
4. Шептицкий В.А., Чебан Л.И., Попану Л.В. Всасывание моносахаридов в тонкой кишке при хроническом стрессе. În: Buletinul AȘM, Științele vieții, 2009, nr 1, p.12-19.
5. **Березюк Ю.Н.** и др. Влияние метаболитов стрептомицетов, выделенных из почв Молдовы, на теплокровных животных. В: Теория, практика и перспективы применения биологически активных соединений в сельском хозяйстве. Материалы XI Международной практической конференции daRostim. Сыктывкар, 2015, с. 25-26.
6. **Березюк Ю.** Влияние длительного применения биопрепарата на основе штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 на состав кишечной микрофлоры белых крыс. В: ХИСТ, Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых, вып. 19. Черновцы, 2017, с. 205.
7. Бондарцев А.С. Шкала цветов. Москва-Ленинград: Изд-во АН СССР, 1954. 28 с.
8. Громова Л.В., Груздков А.А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах. В: Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова, 2002, т. 88, nr 4, с. 510-518.
9. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. М.: Изд-во МГУ, «Наука», 2004. 525 с.
10. Зенова Г.М. Почвенные актиномицеты. Москва: Изд-во МГУ, 1992. 87 с.
11. Красильников Н.А. Лучистые грибки. Москва: Наука, 1970. 536 с.
12. Маланин Л.П., Морозов А.П., Селиванова А.С. Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве. Москва: Агропромиздат, 1988. 319 с.

13. Постолакий О.М., Бурцева С.А. Влияние миллиметрового излучения на рост и липидообразование *Streptomyces canosus* CNMN-Ас-02 и его вариантов. В: Электронная обработка материалов, 2009, nr 2, с. 93–97.
14. Ракова Т.Н. Применение микробных метаболитов в животноводстве. Кишинев: Штиинца, 1985. 80 с.
15. Зарайская И.Ю. Системный анализ оборонительного поведения крыс Вистар при обучении двустороннему активному избеганию. В: Журнал ВНД, 1995, т. 45, nr 3, с. 472-478.
16. Руководство к практическим занятиям по микробиологии. Под ред. Егорова Н.С. Москва: Изд-во МГУ, 1995. 242 с.
17. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. – Под редакцией М.О. Биргер. Москва: Медицина, 1982, с. 172-182.
18. Шептицкий В.А., **Березюк Ю.Н.**, Бурцева С.А. Условно-рефлекторная деятельность белых крыс при длительном применении биомассы штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11. În: Buletinul AȘM. Științele vieții, 2017, nr 1 (331), p. 16-24.
19. **Bereziuk Y.** Antimicrobial characteristics of *Streptomyces fradiae* 19 isolated from chernozem soil of the central part of the Republic of Moldova. In: Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie, 2016, tom XXIII, is. 2, p. 56-61.
20. **Bereziuc Iu.** Influența extractului de aminoacizi și oligopeptide de origine cianobacteriană din biomasa *Spirulina (Arthrospira) platensis* asupra creșterii și lipidogenezei tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11. În: Studia Universitatis Moldaviae. Seria Științe reale și ale naturii, 2017, nr 6(106), p. 30-34.
21. Boortseva S. et al. Qualitative and quantitative composition of lipids of biomass of streptomycetes after cultivation on media with different composition. In: Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie, 2015, Tom XXII, Issue: 2, p. 57-62.
22. Dey P., Harborne J. Methods in Plant Biochemistry. Carbohydrates. Press, 1993. V. 2, 529 p.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

2. Articole în diferite reviste științifice

2.2 în reviste din străinătate recunoscute

1. Boortseva S., **Bereziuk Y.**, Byrsa M., Chiselitsa O., Manciu A., Chiselitsa N. Qualitative and quantitative composition of lipids of biomass of streptomycetes after cultivation on media with different composition. In: Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie. 2015, Tom XXII, Issue: 2, p. 57-62. Print-ISSN: 1224-5119.

2. **Bereziuk Y.** Antimicrobial characteristics of *Streptomyces fradiae* 19 isolated from chernozem soil of the central part of the Republic of Moldova. In: Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie. 2016, Tom XXIII, Issue: 2, p. 56-61. Print-ISSN: 1224-5119.

3. **Bereziuk Y.**, Boortseva S., Garaeva S., Byrsa M., Manciu A. The amino acid composition of the biomass of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-ac-11, cultivated on a complex medium with bio products of a cyanobacterial nature. In: Analele Universității din Oradea, Fascicula Biologie. 2017, Tom XXIV, Issue: 2, p. 60-65. Print-ISSN: 1224-5119.

2.3 în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

Categoria B

4. Шептицкий В.А., **Березюк Ю.Н.**, Бурцева С.А. Условно-рефлекторная деятельность белых крыс при длительном потреблении биомассы штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. *Buletinul AȘM, Științele vieții*. 2017, nr 1 (331), p. 16-24. ISSN 1857-064X.

5. **Bereziuc Iu.** Influența extractului de aminoacizi și oligopeptide de origine cianobacteriană din biomasa *Spirulina (Arthrospira) platensis* asupra creșterii și lipidogenezei tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. *Studia Universitatis Moldaviae, Seria Științe reale și ale naturii*. 2017, nr 6(106), p. 30-34. ISSN 1814-3237.

3. Articole în culegeri științifice

3.2. culegeri de lucrări ale conferențelor internaționale

6. **Березюк Ю.Н.**, Шептицкий В.А., Бурцева С.А., Братухина А.А., Бырса М.Н., Ганкевич А.Б. Влияние метаболитов стрептомицетов, выделенных из почв Молдовы, на теплокровных животных. В: XI Международная научно-практическая конференция daRostim 2015 «Теория, практика и перспективы применения биологически активных соединений в сельском хозяйстве». 2015, 17-19 июня, Сыктывкар, с. 25-26. ISBN 978-5-89606-541-8.

7. **Березюк Ю.** Аминокислотный состав биомассы штамма *Streptomyces fradiae* 19 из черноземов Молдовы. В: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції

«Актуальні питання розвитку біології та екології». 2016, 3-7 жовтня, Вінниця, с. 203-206. ISBN 978-966-924-354-6.

8. **Березюк Ю.Н.**, Братухина А.А., Бурцева С.А., Шептицкий В.А. Влияние препаратов из стрептомицетов почв Молдовы на привесы теплокровных животных в обычных и стрессорных условиях. In: XII International scientific-applied conference "Biotechnology for agriculture and environmental protection". 2016, 7-10 september, Odessa, с. 37-38. ISBN 978-617-689-179-6.

4. Materiale/ teze la forurile științifice

4.1. conferințe internaționale (peste hotare)

9. **Березюк Ю.Н.** Рост и липидообразование стрептомицетов почв Молдовы на синтетических и комплексных средах. В: 19-ая Международная школа-конференция молодых ученых «Биология – наука XXI века». 2015, 20 - 24 апреля, Пущино, с. 413-414. ISBN 978-5-9906586-0-8.

10. **Березюк Ю.** Влияние длительного применения биопрепарата на основе штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 на состав кишечной микрофлоры белых крыс. В: Всеукраинский медицинский журнал молодых ученых ХИСТ. 2017, вып. 19, Черновцы, с. 205.

4.2. conferințe internaționale în republică

11. **Bereziuk Y.** Influence of the medium of cultivation on antimicrobial characteristics of strain *Streptomyces fradiae*. In: International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, 3rd edition. 2016, 12-13 october, Chisinau, p. 123. ISBN 978-9975-3129-3-6.

12. **Bereziuk Y.**, Burtseva S., Kolotilova N., Byrsa M. Antagonism of *Streptomyces fradiae* in relation to phytopathogenic microorganisms. In: International Scientific Conference on Microbial Biotechnology, 3rd edition. 2016, 12-13 october, Chisinau, p. 122. ISBN 978-9975-3129-3-6.

7. Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții

13. Brevet de invenție MD 1180 Y. Procedeu de stimulare a formării reflexelor condiționate în perioada diminuării funcțiilor/ Șeptițchi V., **Bereziuc Iu.**, Burțeva S (MD). BOPI nr. 8/2017.

ADNOTARE

Bereziuc Iulia «Proprietățile biosintetice ale *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 și efectele fiziologice ale biomasei asupra organismului animalelor homeoterme (șobolani)». Teză de doctor în științe biologice, Chișinău, 2019.

Teza conține 4 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 211 titluri, 6 anexe, 120 pagini de text de bază, 31 de figuri, 12 tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 13 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: streptomicete, aminoacizi, lipide, carbohidrați, activitate antimicrobiană, mediu nutritiv, efecte fiziologice, șobolani albi.

Domeniul de cercetare: 163.04 – Microbiologie.

Scopul lucrării constă în studiul proprietăților culturale, activității biosintetice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 și argumentarea posibilității utilizării ei ca producător de biomasă care influențează parametrii fiziologici ai organismului animalelor homeoterme (șobolani albi) în condiții normale și de stres cronic.

Obiectivele lucrării: studiul proprietăților culturale ale tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11; determinarea capacității de acumulare a biomasei și sintezei fracțiilor lipidice, conținutului de aminoacizi și carbohidrați la cultivarea tulpinii pe diferite medii nutritive; studiul influenței extractelor de origine cianobacteriană asupra acumulării biomasei și activității biosintetice a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11; evaluarea influenței biomasei tulpinii asupra indicatorilor morfologici, funcționali și reproductivi și stabilirea efectului biomasei asupra microflorei intestinale a animalelor homeoterme în condiții normale și de stres cronic.

Noutatea și originalitatea științifică. Au fost obținute date noi cu privire la conținutul calitativ și cantitativ al fracțiilor lipidice fiziologic active a tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11. Pentru prima dată s-a relevat efectul utilizării substanțelor de origine cianobacteriană în calitate de adaos adițional la mediul nutritiv de bază. În premieră s-a stabilit că biomasa tulpinii *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 contribuie la normalizarea microflorei intestinale și procesului de asimilare a glucozei în intestinul subțire, duce la majorarea masei corporale și facilitează formarea reflexelor condiționate la animalele homeoterme (șobolani albi).

Problema științifică soluționată constă în elucidarea activității biosintetice a *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 – sursă de substanțe biologice active, ce a permis dirijarea proceselor pentru majorarea conținutului de biomasă și a fracțiilor lipidice stabilind perspectiva de utilizare a biomasei în scopul îmbunătățirii indicilor morfologici, funcționali și reproductivi ai șobolanilor albi în condiții de stres cronic.

Semnificația teoretică constă în argumentarea științifică a posibilității majorării cantității fracțiilor lipidice fiziologic active prin utilizarea substanțelor de origine cianobacteriană în calitate de stimulatori ai lipidogenezei la actinomicetele din genul *Streptomyces*. Deasemenea a fost studiată influența biomasei *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 asupra indicilor funcționali și reproductivi ai șobolanilor albi.

Valoarea aplicativă a lucrării. Se propune tulpina *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 cu activitate biosintetică înaltă; se propun noi variante de medii nutritive ce duc la majorarea productivității de biomasă a tulpinii. Rezultatele experimentale obținute conturează perspectiva elaborării preparatelor biologice active în baza biomasei *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

Implementarea rezultatelor. Rezultatele de bază a cercetărilor sunt implementate în procesul de studii a Universității de Stat din Tiraspol „T.G. Șevcenco” și cercetările CNMN a IMB.

РЕЗЮМЕ

Березюк Юлия «Биосинтетические свойства *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 и физиологические эффекты биомассы на организм теплокровных животных (крыс)». Диссертация кандидата биологических наук, Кишинев, 2019.

Диссертация содержит введение, 4 главы, выводы и рекомендации, библиографический список из 211 наименований, 6 приложений, 120 страниц основного текста, 31 рисунок, 12 таблиц. Опубликовано 13 научных работ.

Ключевые слова: стрептомицеты, аминокислоты, липиды, углеводы, антимикробная активность, питательная среда, физиологические эффекты, белые крысы.

Область исследования: 163.04 – Микробиология.

Цель работы: изучение культуральных свойств и биосинтетической активности штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 и обоснование возможности применения его в качестве продуцента биомассы, влияющей на физиологические показатели организма теплокровных животных (белых крыс) в обычных физиологических условиях и при действии хронического стресса.

Задачи работы: изучение культуральных свойств штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11; определение способности к накоплению биомассы и синтезу основных липидных фракций, аминокислотного и углеводного состава при культивировании штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 на разных средах; исследование влияния веществ цианобактериального происхождения на способность штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 активно наращивать биомассу с измененным качественным составом; исследование влияния биомассы штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 на морфологические, функциональные, репродуктивные показатели, а также на количественные характеристики отдельных представителей микрофлоры кишечника, теплокровных животных (белых крыс) в обычных условиях и при хроническом стрессе.

Научная новизна и оригинальность. Получены данные о качественном и количественном составе физиологически активных липидных фракций штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11. Впервые выявлен эффект применения веществ цианобактериального происхождения в качестве дополнительного компонента к основной питательной среде. Обнаружено, что биомасса штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 способствует нормализации количества отдельных представителей микрофлоры кишечника, процессу всасывания глюкозы в тонкой кишке, увеличению прироста массы тела, облегчению выработки условных рефлексов.

Решенная важная научная проблема состоит в определении биосинтетической активности штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 – продуцента БАВ, что позволяет управлять процессами увеличения количества биомассы и липидных фракций, определяя перспективу использования ее с целью улучшения функциональных и репродуктивных показателей белых крыс в условиях хронического стресса.

Теоретическое значение работы. Научно обоснована возможность увеличения количества физиологически активных липидных фракций при использовании веществ цианобактериального происхождения в качестве стимуляторов их синтеза у актиномицетов рода *Streptomyces*. Изучено влияние биомассы штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11 на функциональные и репродуктивные показатели белых крыс.

Практическое значение. Предложен штамм *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11, отличающийся высокой биосинтетической активностью; предложены новые варианты питательных сред, способствующие увеличению количества биомассы *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11; полученные экспериментальные данные наметили перспективу для разработки препаратов на основе биомассы штамма *Streptomyces fradiae* CNMN-Ас-11.

Внедрение результатов. Основные результаты исследований внедрены в учебный процесс ЕГФ ПГУ им. Т.Г. Шевченко, а также в исследования НКНМ ИМБ.

ANNOTATION

Bereziuc Yulia «The biosynthetic properties of *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 and the physiological effects of biomass on the organism of homoiotherm animals (rats)». PhD thesis in biological sciences, Chisinau, 2019.

The thesis consists of an introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, bibliography list with 211 references. It comprises 120 pages of main content, 31 figures, 12 tables and 6 annexes. The results were published in 13 scientific papers.

Key words: streptomycetes, amino acids, lipids, carbohydrates, antimicrobial activity, nutrient medium, physiological effects, white rats.

Field of study: 163.04 – Microbiology.

Research goal consists in research of the cultural properties and biosynthetic activity of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 and substantiation of the possibility of using it as a biomass producer, affecting the physiological parameters of the organism of homoiotherm animals (white rats) under normal physiological conditions and under the action of chronic stress.

Objectives: the study of the cultural properties of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11; determination of the ability to accumulate biomass and synthesis of basic lipid fractions, amino acid and carbohydrate composition during the cultivation of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 on different media; study of the effect of substances of cyanobacterial origin on the ability of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 to actively increase biomass with altered qualitative composition; study of the biomass of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 on morphological, functional, reproductive indicators, as well as on the quantitative characteristics of individual representatives of the intestinal microflora, homoiotherm animals (white rats) under normal conditions and under chronic stress.

Scientific novelty and originality. The data on the qualitative and quantitative composition of the physiologically active lipid fractions of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 were obtained. For the first time, the effect of using substances of cyanobacterial origin as an additional component to the main nutrient medium was revealed. The biomass of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 was found to help normalize the number of the intestinal microflora microorganisms, the process of glucose absorption in the small gut, increase body weight gain, facilitate the development of conditioned reflexes.

The main scientific problem solved in the study consists in the elucidation of the biosynthetic activity of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 – a producer of biologically active substances, which allows to manage the processes of increasing the amount of biomass and lipid fractions, determining the prospect of using it with the aim of improving the functional and reproductive parameters of white rats under chronic stress.

Theoretical value. The possibility of increasing the amount of physiologically active lipid fractions using substances of cyanobacterial origin as stimulants of their synthesis in actinomycetes of the genus *Streptomyces* has been scientifically substantiated. The effect of the biomass of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 on the functional and reproductive characteristics of white rats was studied.

Applicative value. The proposed strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11, characterized by high biosynthetic activity; new nutrient media options have been proposed to increase the amount of *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11 biomass; Experimental data have outlined the prospects for the development of drugs based on the biomass of the strain *Streptomyces fradiae* CNMN-Ac-11.

Implementation of scientific results. The main results of the research are implemented in the educational process of the Faculty of Natural Sciences of the Shevchenko USN, as well as in the work of the National Collection of Nonpathogenic Microorganisms of IMB.

BEREZIUC IULIA

**PROPRIETĂȚILE BIOSINTETICE ALE *STREPTOMYCES
FRADIAE* CNMN-AC-11 ȘI EFECTELE FIZIOLOGICE ALE
BIOMASEI ASUPRA ORGANISMULUI ANIMALELOR
HOMEOTERME (ȘOBOLANI)**

163.04 – MICROBIOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor în științe biologice

Aprobat spre tipar: 08.04.19

Formatul hîrtiei 60x84 1/16

Hîrtie ofset. Tipar ofset.

Tiraj ...50 ex...

Coli de tipar.: 2,0...

Comanda Nr. 744

Изд-во Приднестр. ун-та. 3300, Тирасполь, ул. Мира, 18