

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

**Інститут (факультет) біотехнології та екологічного контролю**  
**Кафедра біотехнології і мікробіології**

**«До захисту в ЕК»**  
Директор інституту (декан факультету)  
Наталія ГРЕГІРЧАК  
(підпис) (ім'я та прізвище)

«08» \_\_\_\_\_ грудня \_\_\_\_\_ 2025 р.

**«До захисту допущено»**  
Завідувач кафедри  
Віктор СТАБНИКОВ  
(підпис) (ім'я та прізвище)

«08» \_\_\_\_\_ грудня \_\_\_\_\_ 2025 р.

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
**НА ЗДОБУТТЯ ОСВІТНЬОГО СТУПЕНЯ МАГІСТРА**

зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»  
(код та назва спеціальності)

освітньо-професійної програми «Промислова та фармацевтична біотехнологія»  
на тему: «Поверхнево-активні речовини пробіотичних молочнокислих бактерій»

Виконав: здобувач II курсу, групи ПФБ-2-1М

ДОН Єлизавета Андріївна  
(прізвище, ім'я, по батькові повністю) (підпис)

Керівник ПИРОГ Тетяна Павлівна  
(прізвище, ім'я та по батькові повністю) (підпис)

Консультанти \_\_\_\_\_  
(ім'я та прізвище) (підпис)

\_\_\_\_\_ (ім'я та прізвище) (підпис)

Рецензент Віталій БОБИК  
(ім'я та прізвище) (підпис)

Я, як здобувач(ка) Національного університету харчових технологій, розумію і підтримую політику університету з академічної доброчесності. Я не надавав(-ла) і не одержував(-ла) незарядженої допомоги під час підготовки цієї роботи. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Здобувач \_\_\_\_\_

(підпис)

Київ – 2025 р.

# НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Інститут (факультет) Біотехнології та екологічного контролю

Кафедра Біотехнології і мікробіології

Освітній ступінь магістр

Спеціальність 162 «Біотехнології та біоінженерія»  
(код і назва)

Освітньо-професійна програма «Промислова та фармацевтична біотехнологія»  
(назва)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри біотехнології і мікробіології

Віктор СТАБНИКОВ

“01” жовтня 2025 року

## З А В Д А Н Н Я

### НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧА

ДОН Єлизавети Андріївни

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема роботи «Поверхнево-активні речовини пробіотичних молочнокислих бактерій»

керівник роботи ПИРОГ Тетяна Павлівна, д.т.н., професор  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом закладу вищої освіти від 05.11.2025 року № 912-кв

2. Строк подання здобувачем роботи 26.11.2025 р.

3. Вихідні дані до роботи Поверхнево-активні речовини пробіотичних молочнокислих бактерій. Етапи післяферментаційних стадій. Створення противірусного крему на їх основі

4. Зміст пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) Реферат, Вступ, РОЗДІЛ 1 Біотехнологічні аспекти синтезу поверхнево-активних речовин молочнокислими бактеріями. РОЗДІЛ 2. Техніко-економічне обґрунтування виробництва противірусного крему. РОЗДІЛ 3. Обґрунтування післяферментаційних стадій виділення та очищення поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій. РОЗДІЛ 4. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків після-ферментаційних стадій одержання поверхнево-активних речовин *Lactobacillus plantarum* 60 FHE. РОЗДІЛ 5. специфікація обладнання для виділення та очищення поверхнево-активних речовин *Lactobacillus plantarum* 60 FHE. РОЗДІЛ 6. Опис технологічної схеми виділення та очищення поверхнево-активних речовин *Lactobacillus plantarum* 60 FHE і виробництва крему. РОЗДІЛ 7. Контроль виробництва. РОЗДІЛ 8. Перспективи застосування поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій для реалізації циркуляційної економіки у контексті сталого розвитку. РОЗДІЛ 9. Проєкт заявки на корисну модель.

5. Перелік графічного матеріалу 2 аркуша формату А1. Апаратурна схема, 2 аркуша формату А1. Технологічна схема післяферментаційних стадій отримання поверхнево-активних речовин та виробництва пртивовірусного крему.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

7. Дата видачі завдання \_\_\_\_\_ 01 жовтня 2025 року \_\_\_\_\_

**КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН**

№	Назва етапів виконання кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Розділ 1. Біотехнологічні аспекти синтезу поверхнево-активних речовин молочнокислими бактеріями	01.10.25-07.10.25	
2	Розділ 2. Техніко-економічне обґрунтування виробництва пртивовірусного крему	08.10.25-11.10.25	
3	Розділ 3. Обґрунтування післяферментаційних стадій виділення та очищення поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій	11.10.25-15.10.25	
4	Розділ 4. Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків післяферментаційних стадій одержання поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	15.10.25-21.10.25	
5	Розділ 5 Специфікація обладнання для виділення та очищення поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	17.10.25-21.10.25	
6	Розділ 6. Опис технологічної схеми виділення та очищення поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE і виробництва крему	21.10.25-03.11.25	
7	Розділ 7. Контроль виробництва	04.11.25-07.11.25	
8	Розділ 8. Перспективи застосування поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій для реалізації циркуляційної економіки у контексті сталого розвитку	08.11.25-11.11.25	
9	Розділ 9. Проект заявки на корисну модель	12.11.25-15.11.25	
10	Оформлення графічної частини	16.11.25-19.11.25	
11	Оформлення списку літературних джерел	19.11.25-21.11.25	
12	Оформлення вступу та реферату	21.11.25-23.11.25	
13	Оформлення презентації	23.11.25-25.11.25	
14	Оформлення пояснювальної записки	25.11.25-26.11.25	

Здобувачка \_\_\_\_\_  
(підпис)

Єлизавета ДОН \_\_\_\_\_  
(ім'я та прізвище)

Керівник роботи \_\_\_\_\_  
(підпис)

Тетяна ПИРОГ \_\_\_\_\_  
(ім'я та прізвище)

## РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота присвячена розробленню технологічної та апаратурної схем виділення та очистки поверхнево-активних речовин (ПАР) *Lactobacillus plantarum* 60 FHE попередній синтез яких реалізовується на відходах виробництва (м'яса, пересмажена олія та молочна сироватка).

Літературний огляд продемонстрував різноманітність хімічного складу, фізико-хімічної/біологічної активностей ПАР пробіотичних молочнокислих бактерій та охопив огляд сфер застосування цільової речовини. Техніко-економічне обґрунтування продемонструвало необхідність зміни існуючого склад протвовірусного крему, які представлені на ринку України та дозволило розрахувати річну потребу в ПАР (75 кг), синтез яких реалізуватиметься культивуванням *L. plantarum* 60 FHE (4,4 г/л за 120 год). Розрахувавши необхідну кількість культуральної рідини за циклу було підібране технологічне обладнання з врахуванням матеріальних потоків післяферментаційних процесів. Технологічна схема післяферментаційних етапів ПАР передбачає: допоміжні роботи (приготування концентрованої хлоридної кислоти) та технологічні процеси (зберігання культуральної рідини, відділення біомаси, осадження ПАР концентрованою хлоридною кислотою, центрифугування для відділення осаду ПАР, розчинення ПАР в дистильованій воді, екстракція дихлорметаном, вакуум-випарювання, сушіння на розпилювальній сушарці, фасування, маркування і відвантаження ПАР). Розроблена технологічна схема виготовлення крему має наступні етапи: допоміжні роботи (підготовка компонентів крему та підготовка жирової та водної основ крему) та технологічний процес (приготування кремової маси, стерилізація основи крему, охолодження, гомогенізація, дозування та фасування крему).

**Кваліфікаційна робота складається** з вступу, дев'яти розділів, списку використаної літератури (90 найменувань), технологічної (формат А1, 2 аркуші) та апаратурної (формат А1, 2 аркуша) схем. Загальний обсяг роботи – 124 сторінки, 6 рисунків, 3 схеми, 10 таблиці.

**Ключові слова:** поверхнево - активні речовини, *Lactobacillus plantarum* 60 FHE, протвовірусний крем фармацевтичної якості, ланцюгова природоохоронна безвідходна біотехнологія.

## REVIEW

The qualification work is devoted to the development of technological and instrumental schemes for the isolation and purification of surfactants (surfactants) *Lactobacillus plantarum* 60 FHE, the preliminary synthesis of which is carried out on production waste (molasses, over-fried oil and whey).

The literature review demonstrated the diversity of the chemical composition, physicochemical/biological activities of surfactants of probiotic lactic acid bacteria and covered an overview of the areas of application of the target substance. The feasibility study demonstrated the need to change the existing composition of the protovirus cream, which is presented on the Ukrainian market and allowed to calculate the annual need for surfactants (75 kg), the synthesis of which will be realized by cultivating *L. plantarum* 60 FHE (4.4 g/l for 120 h). Having calculated the required amount of culture liquid per cycle, technological equipment was selected taking into account the material flows of post-fermentation processes. The technological scheme of the post-fermentation stages of surfactants provides for: auxiliary work (preparation of concentrated hydrochloric acid) and technological processes (storage of culture liquid, separation of biomass, precipitation of surfactants with concentrated hydrochloric acid, centrifugation to separate the surfactant precipitate, dissolution of surfactants in distilled water, extraction with dichloromethane, vacuum evaporation, drying in a spray dryer, packaging, labeling and shipment of surfactants). The developed technological scheme for the production of cream has the following stages: auxiliary work (preparation of cream components and preparation of fat and water bases of cream) and technological process (preparation of cream mass, sterilization of cream base, cooling, homogenization, dosing and packaging of cream).

**The qualification work consists** of an introduction, nine chapters, a list of used literature (90 titles), technological (format A1, 2 sheets) and hardware (format A1, 2 sheets) schemes. The total volume of the work is 124 pages, 6 figures, 3 schemes, 10 tables.

**Keywords:** surfactants, *Lactobacillus plantarum* 60 FHE, antiviral cream of pharmaceutical quality, chain environmental waste-free biotechnology.

## ЗМІСТ

РЕФЕРАТ .....	4
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИНТЕЗУ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИМИ БАКТЕРІЯМИ.....	11
1.1. Особливості синтезу поверхнево-активних речовин представниками різних родів молочнокислих бактерій.....	11
1.2. Фізико-хімічні властивості поверхнево активних речовин, синтезованих молочнокислими бактеріями.....	20
1.3. Біологічна активність поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій	33
РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОТИВОВІРУСНОГО КРЕМУ .....	47
2.1 Причини виробництва лікарських засобів проти бактеріальних та вірусних захворювань .....	47
2.2 Обґрунтування вибору біологічного агенту для інженерної частини роботи .....	48
2.3 Вибір лікарської форми для заміни компоненту на поверхнево-активні речовини синтезовані <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE.....	55
2.4 Аналіз ринку препаратів України .....	56
2.5 Розрахунок річної потужності виробництва крему .....	57
2.6 Розрахунок кількості культуральної рідини та геометричного об'єму ферментера .....	58
2.7 Обґрунтування вибору первинної та вторинної упаковки противірусного крему .....	59
РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНИХ СТАДІЙ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ.....	63
3.1. Асоційовані з клітинами поверхнево-активні речовини.....	63
3.2. Комплекс позаклітинних і асоційованих з клітинами поверхнево-активних речовин .....	66
3.3. Позаклітинні поверхнево-активні речовини .....	69
РОЗДІЛ 4. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПІСЛЯ-ФЕРМЕНТАЦІЙНИХ СТАДІЙ ОДЕРЖАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>LACTOBACILLUS PLANTARUM</i> 60 FHE .	74
РОЗДІЛ 5. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>LACTOBACILLUS PLANTARUM</i> 60 FHE .	79

РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>LACTOBACILLUS PLANTARUM</i> 60 FHE I ВИРОБНИЦТВА КРЕМУ .....	82
6.1 Опис технологічної схеми виділення та очищення поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE .....	82
6.2 Опис технологічної схеми виробництва крему .....	84
РОЗДІЛ 7. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА .....	89
7.1. Контроль субстанції поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE .....	89
7.1.1. Визначення молекулярної маси та ідентифікація гліколіпідів .....	89
7.1.2. Хімічна структура .....	90
7.1.3. Визначення вологості .....	90
7.2. Контроль противірусного крему на основі поверхнево-активних речовин <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE .....	91
РОЗДІЛ 8. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ ДЛЯ РЕАЛІЗАЦІЇ ЦИРКУЛЯЦІЙНОЇ ЕКОНОМІКИ У КОНТЕКСТІ СТАЛОГО РОЗВИТКУ .....	97
8.1. Аналіз ринку виробництва поверхнево-активних речовин .....	97
8.2. Використання поверхнево-активних речовин, синтезованих пробіотичними молочнокислими бактеріями у деструкції нафти та ксенобіотків .....	98
8.3. Використання поверхнево-активних речовин, синтезованих пробіотичними молочнокислими бактеріями у мийно-дезенфікуючих засобах .....	99
8.4. Ланцюгова природоохоронна безвідходна біотехнологія .....	102
РОЗДІЛ 9. ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ .....	106
ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА .....	114

## ВСТУП

Глобальне зростання екологічної обізнаності людства та посилення вимог до сталого розвитку, сприяло зростанню зацікавленості до поверхнево-активних речовин (ПАР), отриманих в результаті мікробного синтезу (Abbot, 2022; Gayathiri, 2024; Thakur, 2024). Так, у порівнянні з ПАР, які отримують синтетичним шляхом перевагами мікробних ПАР є: біодеградабельність, низька токсичність, адаптивність та біосумісність, що значною мірою сприяло їх популяризації та прагненням впровадження в різні галузі промисловості (Abbot, 2022; Nagtode, 2023). Відзначають (Mohanty, 2021; Noll, 2024; Abbot, 2022), що найактуальнішими проблеми, які трапляються на шляху отримання ПАР, завдяки мікробному синтезу зазвичай є дороговартісне обладнання для реалізації післяферментаційних процесів (виділення та очищення), а також багатоконпонентні, а отже дорогі субстрати, що використовуються для синтезу кінцевого продукту. Дотепер зростають спроби пошуку дешевих субстратів (Mohanty та ін., 2021;) таких, як: відходи харчової промисловості, а саме: фруктові та овочеві шкірки (шкірка яблук, бананів, апельсинів, моркви, пересмажені олії, молочна сироватка, патока, меляса та інші. Так, як поводження з відходами є серйозною проблемою у сучасному світі, то їх використання у якості субстратів для мікробного синтезу може вирішити як проблему утилізації відходів, так і їх довгостроковий негативний вплив на навколишнє середовище, а також значно здешевити процесу культивування, а отже кінцевого продукту синтезу (Abbot, Paliwal, Sharma, & Sharma, 2022).

Останніми роками зріс попит на дослідження властивостей ПАР, які синтезовані пробіотичними молочнокислими бактеріями роду *Lactobacillus* завдяки притаманним їм властивостям, а саме:

- **Безпечності.** Так, як ПАР роду *Lactobacillus* є нормальною мікрофлорою людини, їм надано статусу GRAS (Generally Recognized As Safe), (Soberón, 2021; Al-Shamiri, 2023; Eras-Muñoz, 2022). що дозволяє зосередити увагу на розробці та

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Дон Є.А				ВСТУП	Лім.	Арк.	Аркушів
Перевірив	Пироз Т.П.						8	124
Консультант						Кафедра БТМ		
Н.Контр.								
Затверд.	Стадніков В.П.					8		

створенні нових безпечних лікарських засобів .

- **Широка антимікробна активність.** Поверхнево-активні речовини молочнокислих бактерій проявляють антимікробну активність щодо широкого спектру тест-культур саме **людських патогенів** (*Enterobacter*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Candida*, *Streptococcus*, *Proteus*) при яких мінімальні інгібуючі концентрації перебували у межах від 0,095 до 25 мг/мл, а зони затримки росту наведених вище тест-культур становлять від 3,7 до 38 мм (Zampolli, 2022; Sharma, 2015; Cerqueira, 2024; Ramachandran, 2018; Clements, 2019; Havenga, 2019).

- **Здатність до руйнування біоплівки та зниження адгезії.** Поверхнево-активні речовини молочнокислих бактерій здатні до адгезія бактерій, що кріпляться на **біотичних поверхнях** (полістирол, силіконова гума, катетери, хірургічні імпланти), Наприклад, при обробленні поверхні ПАР (2,0-50 мг/мл), на яких кріпилися тест-культури роду *Staphylococcus* адгезія становила в середньому 4,5-56 % (Eduardo, 2015; Yan, 2019; Kadhum, 2021).

- **Противовірусна активність.** Серед представників пробіотичних молочнокислих бактерій наявні штами, яким притаманні противовірусні та противоракові активності. Так, противовірусна дія проти герпесу А зафіксована при обробці ПАР (1000 мкл/мл) *Lactobacillus plantarum* 60 FHE, завдяки яким життєдіяльність вірусних часток становила близько 10% (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021).

- **Противоракова активність.** Унікальною особливістю вторинного метаболіту обраного представника молочнокислих бактерій, а саме ПАР *Lactobacillus plantarum* 60 FHE є противоракова активність щодо карциноми товстої кишки (HCT-116), які в концентрації 53 мкг/мл знизили життєдіяльності пухлинних клітин до 50% (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021).

Також, поширеною проблемою сучасності є зростання захворюваності на вірус герпесу А, у наслідок впливу якого утворюються сприятливі умови для розвитку супутніх бактеріальних захворювань (*Staphylococcus* та *Pseudomonas*), які зазвичай вимагають антибіотикотерапії, що загострює питання щодо пошуку нових комплексних засобів.

**Мета роботи** – узагальнення сучасних літературних даних щодо біосинтезу ПАР молочнокислими бактеріями, їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність для оцінки потенціалу практичного використання цих продуктів мікробного синтезу

**Новизна роботи** - проектування ділянки виробництва субстанції поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій з наступним використанням її як емульгатора для виготовлення крему, який характеризується протівірусною щодо герпесу А і антимікробною щодо збудників супутніх бактеріальних інфекцій активністю.

## РОЗДІЛ 1. БІОТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СИНТЕЗУ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИМИ БАКТЕРІЯМИ

Починаючи з 1979 сфера досліджень поверхнево-активних речовин (ПАР) швидко розширилася у зв'язку з першою публікацією, в якій було використано термін «ПАР» (Soberón-Chávez, Hausmann & Déziel, 2021).

У 1990-ті роки відбулося активне дослідження промислового застосування поверхнево-активних речовин, синтезованих молочнокислими бактеріями у консервуванні харчових продуктів, фармацевтичних препаратів та біоремедіації навколишнього середовища. Згідно інформації від науковців (Satpute та ін., 2016), які детально розглянули поверхнево-активні речовини та їх виробництво молочнокислими бактеріями, підкреслили їхні екологічні властивості та комерційний потенціал. Дотепер (Gayathiri та ін., 2024; Thakur, 2024) активно тривають дослідження використання поверхнево-активних, синтезованих молочнокислими бактеріями у медицині та харчовій промисловості через їх стабільність, антимікробні та емульгуючі властивості.

### 1.1. Особливості синтезу поверхнево-активних речовин представниками різних родів молочнокислих бактерій

Серед молочнокислих пробіотичних бактерій здатні до синтезу ПАР представники наступних родів: *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Sporolactobacillus* і *Bifidobacterium* (Eslami, Mokhtarani & Akbari, 2017).

Згідно з табл. 1.1, за хімічною природою поверхнево-активні речовини, синтезовані представниками роду *Lactobacillus*, належать до різних класів. Зокрема, *L. plantarum* 60 FHE, *L. jensenii* P6A, *L. gasseri* P65, *L. agilis* CCUG 31450, *L. plantarum* OL5, *L. plantarum* ATCC 8014, *L. pentosus* NCIM 2912, *L. delbrueckii* N2, *L. Acidophilus* NCIM 2903, *L. plantarum* G88, *L. paracasei* subsp. *tolerans* N2, та *L. crispatus* BC1, ПАР утворюють гліколіпопротеїни. Винятками є *L. helveticus* MRTL

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист.	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Дан Є.А				РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ МОЛОЧНОКИСЛИМИ БАКТЕРІЯМИ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН ТА ЇХНІ ПРАКТИЧНО ЦІННІ ВЛАСТИВОСТІ	Лім.	Арк.	Аркушів
Перевірів	Пироз Т.П.						11	124
Консультант						Кафедра БТМ		
Н.Контр.						11		
Затверд.	Стадніков В.П.							

*L. helveticus* M5, *L. rhamnosus* MBP002 та *L. crispatus* BC1 які синтезують ксилоліпіди (Sharma та ін., 2014). У деяких дослідженнях автори не визначали хімічну природу синтезованих ПАР (Zerrin, 2019; Yan, 2019; Algburi, 2024; Giordani, 2019).

Відповідно до табл. 1.2, хімічна природа ПАР, синтезованих представниками інших родів молочнокислих бактерій, здебільшого представлена, гліколіпопротеїнами (Patel, 2022; Adnan, 2021; Subsanguan, 2020) гліколіпідами (Patel, 2021; Kadhum, 2020) та ліпопептидами (Foschi, 2021; De Gregorio, 2020). У роботах (Tchakouani, 2023; Yan, 2019) хімічний склад поверхнево-активних речовин не визначали.

Синтез поверхнево-активних речовин представниками роду *Lactobacillus*

Штам-продуцент	Середовище для біосинтезу ПАР	Концентрація синтезованих ПАР, г/л	Хімічна природа ПАР	Літературні джерела
<i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	Оптимізований склад поживного середовища: -сирна сироватка: 4,55% (об./об.) -м'яса цукрової тростини: 5–10% (об./об.) -відпрацьована (пересмажена) олія: 3–5% (об./об.)	4,4	Гліколіпопротеїни	Sakr E. A. E., Ahmed H. A. E., Abo Saif F. A. A. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. <i>International journal of biological macromolecules</i> , 170, 94–106. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140">10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140</a>
<i>Lactobacillus jensenii</i> P6A	MRS	0,27	Гліколіпопротеїни	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasserii</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>
<i>Lactobacillus gasserii</i> P65	MRS	0,42	Гліколіпопротеїни	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasserii</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>
<i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450	Сирна сироватка	959 мг/л	Гліколіпопротеїни	Eduardo J. Gudina, Elisabete C., Fernandes, Jose A. Teixeira, Ligia R. Rodrigues (2015). Antimicrobial and anti-adhesive activities of cell-bound biosurfactant from <i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450. <i>RSC Adv.</i> , 5(110).doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C5RA11659G">10.1039/C5RA11659G</a>
	MRS	84,4 мг/л		
<i>Lactobacillus helveticus</i> MRTL 91	Середовище культивування складалося з депротейнізованої сироватки та 10 г/л дріжджового екстракту з контрольованим рН 6,2	0,80	Ксилілоліпіди	Sharma D., Saharan B.S., Chauhan N., Bansal A., Procha S.(2014). Production and structural characterization of <i>Lactobacillus helveticus</i> derived biosurfactant. <i>Scientific World Journal</i> . 1(4) doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2014/493548">10.1155/2014/493548</a>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> MBP002	MRS-Лас в якому глюкозу замінено лактозою	4,32	Гліколіпіди	Patel M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Surti M., Awadelkareem A.M., Ashraf S.A.,... Bardakci F.(2021) Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from <i>Lactobacillus rhamnosus</i> with Its Physicochemical and Functional Properties <i>Antibiotics (Basel)</i> . 10(2), 1546. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10121546">10.3390/antibiotics10121546</a>

Продовження табл.1.1

<i>Lactobacillus plantarum</i> OL5	MRS (ферментативний перевар тваринна тканина (10 г); екстракт яловичини (10 г); екстракт дріжджів (5 г); декстроза (20 г); NaC <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> (5 г); полісорбат 80 (1 г); KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (2 г); цитрат амонію (2 г); MgSO <sub>4</sub> (0,1 г); MnSO <sub>4</sub> (0,05 г), на 1000 мл).	Не вказано	Гліколіпопептиди	Ammar A.B., Bouassida M., Bouallegue A., Fourati N., Gerardi G., Muñiz P.,...Ghribi D.(2023). Isolation and characterization of two glycolipopeptids biosurfactants produced by a <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> OL5 strain isolated from green olive curing water. <i>World J Microbiol Biotechnol.</i> 39(11), 308. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s11274-023-03744-8">10.1007/s11274-023-03744-8</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCC 36	Молочна сироватка та MRS	Не вказано	Не вказано	Zerrin A., Zerrin E., Konuray G., Turhan E. (2019). Production of biosurfactant by lactic acid bacteria using whey as growth medium. <i>Turkish J. of Veterinary &amp; Animal Sciences.</i> (43)5,676-683. doi: <a href="https://doi.org/10.3906/vet-1903-48">10.3906/vet-1903-48</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> ATCC 8014	Модифіковане середовище MRS (склад: 30 г/л глюкози; 10 г/л дріжджового екстракту; 10 г/л пептону; 10 г/л м'яса. екстракту, 5 г/л; C <sub>2</sub> H <sub>9</sub> NaO <sub>5</sub> *3H <sub>2</sub> O; 2 г/л K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ; 2 г/л C <sub>6</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> ; 0,2 г/л MgSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O; 0,05 г/л MnSO <sub>4</sub> .4H <sub>2</sub> O та 1 мл/л C <sub>24</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub>	2,01	Гліколіпопротеїни	Behzadnia A., Moosavi-Nasab M., Tiwari B.K, Setoodeh P.(2020) <i>Lactobacillus plantarum</i> -derived biosurfactant: Ultrasound-induced production and characterization. <i>Ultrason Sonochem.</i> 65,105037 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105037">10.1016/j.ultsonch.2020.105037</a>
<i>Lactobacillus pentosus</i> NCIM 2912	Модифікована середа Де Мана, Рогози і Шарпа (MRS), що містить лактозу 10 г/л; пептон 10 г/л; говяжий екстракт 10 г/л; дрожжевой екстракт 5 г/л; дикалій фосфат 2 г/л; триамоній гідроксид 2 г/л; ацетат натрію 5 г/л; сульфат магнію 2 г/л; і сульфат марганця 0,2 г/л; без Tween 80®	Не вказано	Гліколіпопептид	Sharma V., Singh D., Manzoor M., Banpurkar A.G., Satpute S.K., Sharma D. (2022). Characterization and cytotoxicity assessment of biosurfactant derived from <i>Lactobacillus pentosus</i> 53(1), 327-340. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770-021-00654-5">10.1007/s42770-021-00654-5</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> 27172	MRS	Не вказано	Не вказано	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1	MRS	Не вказано	Не вказано	Algburi A.R., Jassim S.M., Popov I.V., Weeks R., Chikindas M.L. (2024). <i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1 co-aggregates and inhibits biofilm formation of chronic otitis media-associated pathogens. <i>Braz J Microbiol.</i> 55(3), 2581-2592. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770">10.1007/s42770</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIM 2903	Склад середовища MRS(г/л): Протеозопептон: 10,000 г/л; яловичий екстракт: 10,000 г/л; дріжджовий екстракт: 5,000 г/л; декстроза: 20,000 г/л; полісорбат 80: 1,000 г/л; цитрат амонію: 2,000 г/л; ацетат натрію: 5,000 г/л; сульфат магнію: 0,100 г/л; сульфат марганцю: 0,050 г/л; дикалійфосфат: 2,000 г/л	0,175	Гліколіпопротеїни	Satpute S.K., Mone N.S., Das P., Banat I.M., Banpurkar A.G.(2019). Inhibition of pathogenic bacterial biofilms on PDMS based implants by <i>L. acidophilus</i> derived biosurfactant. <i>BMC Microbiol.</i> 19(1), 1-15. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12866-019-1412-z">10.1186/s12866-019-1412-z</a>

<i>Lactobacillus helveticus</i> M5	Оптимізоване середовище: Джерело вуглецю -лактоза Джерело азоту- пептон Співвідношення джерел C/N: 5:1	6,2	Гліколіпіди	Kadhoo M. KH. Haydar N. H. (2020). Production and characterization of biosurfactant (glycolipid) from <i>Lactobacillus helveticus</i> M5 and evaluate its antimicrobial and antiadhesive activity. <i>Iraqi Journal of Agricultural Sciences</i> , 51(6),1543-1558. doi: <a href="https://doi.org/10.36103/ijas.v51i6.1182">10.36103/ijas.v51i6.1182</a>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> N2	Склад середовища на 1л: K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> : 1,6 г/л; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 0,4 г/л; NaCl: 0,1 г/л; MgSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: 0,1 г/л, CaCl <sub>2</sub> : 0,02 г/л; 1 мл/100 мл мікроелементів: CuSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O: 0,5; H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> : 1,0; MnSO <sub>4</sub> 5H <sub>2</sub> O: 1,0; ZnSO <sub>4</sub> : 0,7; і МоО <sub>3</sub> : 1,0), пептон: 8 г/л; дріжджовий екстракт: 5 г/л і субстрат (меляса або гліцерин) 9% (мас./об.).	ПАР на мелясі: 3,03  ПАР на гліцерині: 2,77	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus cellobiosus</i> TM1	Склад середовища на 1л: K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> : 1,6 г/л; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 0,4 г/л; NaCl: 0,1 г/л; MgSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: 0,1 г/л, CaCl <sub>2</sub> : 0,02 г/л; 1 мл/100 мл мікроелементів: CuSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O: 0,5; H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> : 1,0; MnSO <sub>4</sub> 5H <sub>2</sub> O: 1,0; ZnSO <sub>4</sub> : 0,7; і МоО <sub>3</sub> : 1,0), пептон: 8 г/л; дріжджовий екстракт: 5 г/л і субстрат (меляса або гліцерин) 9% (мас./об.).	ПАР на мелясі: 2,79 ПАР на : 2,82	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> G88	Склад середовища на 1л: K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> : 1,6 г/л; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 0,4 г/л; NaCl: 0,1 г/л; MgSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: 0,1 г/л, CaCl <sub>2</sub> : 0,02 г/л; 1 мл/100 мл мікроелементів: CuSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O: 0,5; H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> : 1,0; MnSO <sub>4</sub> 5H <sub>2</sub> O: 1,0; ZnSO <sub>4</sub> : 0,7; і МоО <sub>3</sub> : 1,0), пептон: 8 г/л; дріжджовий екстракт: 5 г/л і субстрат (меляса або гліцерин) 9% (мас./об.).	ПАР на мелясі: 2,43 ПАР на гліцерині: 2.32	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus crispatus</i> BC1	MRS з додаванням 0,05% L-цистеїну	Не вказано	Ліпопептиди	Foschi C., Parolin C., Giordani B., Morselli S., Luppi B., Vitali B., Marangoni A. (2021) <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 Biosurfactant Counteracts the Infectivity of <i>Chlamydia trachomatis</i> Elementary Bodies. <i>Microorganisms</i> . 9(5), 975. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms9050975">10.3390/microorganisms9050975</a>
<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 0,4 г/л; NaCl: 0,1 г/л; MgSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: г/л, CaCl <sub>2</sub> : 0,02 г/л та 1 мл розчину мікроелементів (мг/100 мл): CuSO <sub>4</sub> *5H <sub>2</sub> O: 0,5; H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> : 1,0; пептон: 6,20 г/л; меляса: 59,5 г/л	2,70	Гліколіпопротеїни	Hippolyte M.T., Augustin, M., Hervé T.M., Ndjouenkeu R., Somashekar D. (2018) Application of response surface methodology to improve the production of antimicrobial biosurfactants by <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2 using sugar cane molasses as substrate. <i>Bioresource Technol.</i> 248, doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.02.034">10.1016/j.biortech.2018.02.034</a>
<i>Lactobacillus crispatus</i> BC1	MRS з додаванням 0,05% L-цистеїну	Не вказано	Ліпопептиди	De Gregorio P.R., Parolin C., Abruzzo A., Luppi B., Protti M., Mercolini L.,... Vitali B.(2020). Biosurfactant from vaginal <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 as a promising agent to interfere with <i>Candida</i> adhesion. <i>Microb Cell Fact.</i> 19(1), 133. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5">10.1186/s12934-020-01390-5</a>
<i>Lactobacillus gasseri</i> BC9	На MRS з додаванням 0,05% L-цистеїну	Не вказано	Не вказано	Giordani B., Costantini P.E., Fedi S., Cappelletti M., Abruzzo A., Parolin C.,... Vitali B.(2019). Liposomes containing biosurfactants isolated from <i>Lactobacillus gasseri</i> exert antibiofilm activity against methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains. <i>Eur. J. Pharm Biopharm.</i> , 139:246-252. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.011">10.1016/j.ejpb.2019.04.011</a>

## Синтез поверхнево-активних речовин представниками інших родів молочнокислих бактерій

Штам-продуцент	Середовище для біосинтезу ПАР	Концентрація синтезованих ПАР, г/л	Хімічна природа ПАР	Літературні джерела
<i>Levilactobacillus brevis</i> S4	MRS без Tween 80	3,48	Не вказано	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. <i>Food science &amp; nutrition</i> , 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5	MRS без Tween 80	4,37	Не вказано	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. <i>Food science &amp; nutrition</i> , 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> MBP001	MRS, в якому замість глюкози використовується лактоза	Не вказано	Гліколіпіди	Patel M., Siddiqui A.J., Ashraf S.A., Surti M., Awadelkareem A.M., Snoussi M.,...Adnan M. (2022). <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> -Derived Biosurfactant Attenuates Quorum Sensing-Mediated Virulence and Biofilm Formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Chromobacterium violaceum</i> . <i>Microorganisms</i> . 10(5),1026. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms10051026">10.3390/microorganisms10051026</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 1625	Апельсинова шкірка (4%)	Не вказано	Гліколіпопротеїни	Thakur B., Kaur S., Dwibedi V., Albadrani G.M., Al-Ghadi M.Q., Abdel-Daim M.M. (2024). Unveiling the antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactant produced by newly isolated <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> strain 1625. <i>Front Microbiol.</i> 10(15), 1459388 doi: <a href="https://doi.org/10.3389/2024.1459388">10.3389/2024.1459388</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM	NaNO <sub>3</sub> : 2,0 г/л; KCl: 0,1 г/л; KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> : 1,0 г/л; CaCl <sub>2</sub> : 0,01; MgSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O: 0,5 г/л); пептон: 8,0 г/л, дріжджовий екстракт 5,0 г/л, і джерело вуглецю (соняшникова олія) 9% (м/о) та 1 мл розчину мікроелементів, що містить 1 мг/100мл : (CuSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: 0,5; H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> : 1,0; MnSO <sub>4</sub> *7H <sub>2</sub> O: 1,0 та ZnSO <sub>4</sub> : 0,7).	Не вказано	Гліколіпопротеїни	Alaa A., Wael A., Murtabak Y., Fatima H., Amal K. (2022). Isolation and Partial Characterization of Glycolipoprotein Biosurfactant Derived from A Novel <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM. 35(2), 78-98. doi: <a href="https://doi.org/10.37077/25200860.2022.35.2.06">10.37077/25200860.2022.35.2.06</a>
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBP003	MRS, в якому замість глюкози використовується лактоза	4,75	Гліколіпіди	Adnan M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Ashraf S.A., Hassan M.I., Snoussi M., Badraoui R., Jamal A., Bardakci F., Awadelkareem, A.M.(2021). Functional and Structural Characterization of <i>Pediococcus pentosaceus</i> -Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation. <i>Antibiotics</i> . 10(1), 1371. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371">https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371</a>

## Закінчення табл. 1.2

<i>Pediococcus acidilactici</i> 27167	MRS	Не вказано	Не вказано	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>
<i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593	Середовище MRS, в якому глюкоза замінена на мелясу	0,7	Ліпопротеїн	Ghasemi A., Moosavi-Nasab M., Setoodeh P., Mesbahi G., Yousefi G. (2019). Biosurfactant Production by Lactic Acid Bacterium <i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593 Grown on Different Carbon Sources: Strain Screening Followed by Product Characterization. <i>Scientific reports</i> , 9(1), 5287. doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-41589-0">10.1038/s41598-019-41589-0</a>
<i>Weissella cibaria</i> PN3	5 г/л глюкози, 0,1 г/л дріжджового екстракту, 10,17 г/л NaNO <sub>3</sub> , 1 г/л K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 0,5 г/л KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , 0,1 г/л KCl, 5 г/л MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O, 0,01 г/л CaCl <sub>2</sub> , 0,06 г/л FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O, 0,326 г/л MnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O та 0,005 (% об./об.) мікроелементів (0,26 г/л H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> , 0,5 г/л CuSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O, 0,5 г/л MnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O, 0,06 г/л MoNa <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O, і ZnSo <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O) Соева олія (2% об./об.)	Позаклітинні: 1,46 Асоційовані з клітинами: 1,99	Гліколіпіди	Subsanguan T., Khondee N., Nawavimarn P., Rongsayamanont W., Chen C.Y., Luepromchai E. (2020) Reuse of Immobilized <i>Weissella cibaria</i> PN3 for Long-Term Production of Both Extracellular and Cell-Bound Glycolipid Biosurfactants. <i>Front Bioeng Biotechnol.</i> , 3 (8), 751. doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00751">10.3389/fbioe.2020.00751</a>

Дані, наведені у табл. 1.1 та 1.2, свідчать про те, що концентрації гліколіпідів та гліколіпопротеїнів, синтезованих молочнокислими бактеріями на різних середовищах і субстратах (MRS, сирна/ молочні сироватки, меляса, гліцерин) перебувають у достатньо широкому діапазоні (від 84,4 мг/л до 6,2 г/л). Зазначимо, що й інші продуценти, відмінні від молочнокислих бактерій, утворюють ПАР у концентрації від 0,7 г/л до 4,75 г/л (Ghasemi, 2019; Adnan, 2021).

Так, наприклад, у роботі (Punniyakotti, Punniyakotti, Kuppusamy, Devaraj, 2017) *Pseudomonas stutzeri* NA3 та *Acinetobacter baumannii* MN3 синтезують на промислових відходах 3,81 і 4,68 г/л відповідно поверхнево-активних гліколіпідів *Pseudomonas aeruginosa* UCP 0992 на середовищі, що містить 0,5% кукурудзяного екстракту і 4,0% рослинної олії, утворював 26 г/л гліколіпідів (рамноліпідів) (Eras-Muñoz, Farré, Sánchez, Font, Gea, 2022), що суттєво перевищує показники синтезу ПАР молочнокислими бактеріями (див. табл. 1.1 і 1.2).

У роботі (Biniarz, Coutte, Gancel & Łukaszewicz, 2018) встановлено, що *Pseudomonas fluorescens* BD5 синтезує 10 г/л поверхнево-активних ліпопептидів, у статті (Zouari, Ellouze-Chaabouni & Ghribi-Aydi, 2015) повідомляється про те, що *Bacillus subtilis* SPB1 на агропромислових відходах утворює 12,61 г/л ліпопептидів, що вище в порівнянні з синтезом ПАР аналогічної хімічної природи молочнокислими бактеріями (див. табл. 1.1 і 1.2).

Наведені дані у табл. 1.1 та табл. 1.2, свідчать про те, що переважна більшість науковців досліджувала синтез молочнокислими бактеріями поверхнево-активних речовин на традиційному для цих мікроорганізмів середовищі MRS (середовище Блікфелда) або його модифікації (без Tween ® або заміна глюкози на мелясу/лактозу). Разом з тим, у деяких дослідженнях для здешевлення процесу біосинтезу ПАР автори здійснювали культивування молочнокислих бактерій на дешевших середовищах. Так, наприклад, у роботі (Eduardo, 2015; Zerrin, Zerrin, Konuray & Turhan, 2019) досліджували синтез ПАР *L. agilis* CCUG31450 та *L. acidophilus* NCC 36 на сирній сироватці, що характеризується високим вмістом лактози, білка, органічних кислот і вітамінів. У роботі (Sakr ін., 2021) було продемонстровано, що при одночасному використанні сирної сироватки, меляси та

відпрацьованої (пересмаженої) олії кінцева концентрація синтезованих ПАР *L. plantarum* 60 FHE була у 1,5 рази вищою у порівнянні з концентрацією ПАР, які були синтезовані на середовищі MRS. У статтях (с Mbawala & Ndjouenkeu, 2018; Thaku ін., 2024) повідомляється про використання відходів виробництва біодизелю та шкірок апельсину як субстратів для біосинтезу ПАР молочнокислими бактеріями, проте автори не визначали концентрацію синтезованих ПАР.

Зазначимо, що у літературі є багато повідомлень про синтез на промислових відходах поверхнево-активних речовин представниками інших фізіологічних і таксономічних груп мікроорганізмів (Nowrouzi, Mohammadi, Manshad, 2020).

Так у дослідженні (Bruna ін., 2017) показано, що *Candida lipolytica* UCP 0988 ПАР на середовищі з 2,5% відпрацьованої соєвої олії; 2,5% кукурудзяного екстракту та 4,0% меляси синтезує 12 г/л поверхнево-активних речовин. У роботі (Asgher, Afzal, Ahmad Qamar & Khalid, 2020) зазначається, що *B. subtilis* MS1 утворював 4,798 г/л ПАР під час культивування на відпрацьованому автомобільному мастилі (5%). *Streptomyces* sp. DPUA1559, ізольований з лишайників регіону Амазонки на середовищі з 1% фритюрної (пересмаженої) соєвої олії синтезував 1,74 г/л (Santos ті ін., 2018).

Для підвищення синтезу ПАР молочнокислими бактеріями та оптимізації процесу культивування дослідники застосували математичні методи, такі як метод центрального композитного дизайну та метод поверхні відгуку (Hippolyte, 2018; Thaku, 2024).

Зокрема, у дослідженні (Hippolyte, Augustin, Hervé, Ndjouenkeu, Somashekar, 2018) було встановлено оптимальні умови культивування *L. paracasei* subsp. *tolerans* N2 (рН 6,5–7,0, температура 33–34 °С, концентрація меляси 5,49–6,35%), при яких концентрація ПАР становила 2,7 г/л, що було у 4 рази більше ніж до оптимізації (0,75 г/л).

У роботі (Thaku та ін., 2024) продемонстровано підвищення емульгуючої активності на 82% у штаму *Lactiplantibacillus plantarum* 1625, що свідчить про підвищення синтезу ПАР в оптимізованих умовах культивування (рН=7; t= 37; концентрація апельсинової шкірки: 4%).

Згідно даних, наведених у табл. 1.1 і 1.2, можна зробити висновок про перспективність використання пробіотичних молочнокислих бактерій, таких як *Lactobacillus helveticus* M5 та *Pediococcus pentosaceus* МВР003, які синтезують 6,2 та 4,75 г/л ПАР відповідно виробництва ПАР за умов оптимізації процесів культивування.

## **1.2. Фізико-хімічні властивості поверхнево активних речовин, синтезованих молочнокислими бактеріями**

Дані, наведені у табл. 1.3 засвідчують, що ПАР, синтезовані різними штамми лактобактерій характеризуються високою поверхневою активністю: Так, поверхнево-активні речовини штаму *L. plantarum* АТСС 8014 знижували поверхневий натяг фосфатно-сольового буфера: з 72,2 до 37,3 мН/м (Behzadnia, Moosavi-Nasab, Tiwari & Setoodeh, 2020), за наявності ПАР *L. pentosus* NCIM 2912 у концентрації 0,5 мг/мл поверхневий натяг знижувався до 32,62 (Sharma та ін., 2022). Крім того, поверхнево-активні речовини, синтезовані *L. pentosus* NCIM 2912 характеризувалися високою емульгувальною активністю щодо різних олій: так, за концентрації 1 мг/мл індекс емульгування ( $E_{24}$ , %) становив: для кокосової – 67, оливкової – 53, кунжутної – 50 і соєвої – 47. Розчином ПАР (1,25 мг/мл) штаму *L. crispatus* ВС1 також притаманна висока емульгувальна активність: індекс емульгування ( $E_{24}$ , %) для різних видів олій становив: для оливкової – 55, соняшникової – 58, зародків пшениці – 66. Крім того, ці поверхнево-активні речовини знижували поверхневий натяг з 63,75 до 49,57 дин/см (Mouafo, Mbawala, Ndjouenkeu, 2018). Для ПАР штаму *L. helveticus* MRTL 91 характерним було зниження поверхневого натягу фосфатно-сольового буферного розчину з 72 до 39,5 мН/м, а за наявності ПАР *L. plantarum* 60 FHE у концентрації 5 мг/мл індекс емульгування ( $E_{24}$ , %) для рідких парафінів становив 66,67–76,67 (Sakr, Ahmed, Abo Saif F., 2021).

ПАР штаму *L. acidophilus* NCIM 2903 у концентрації 23,6 мг/мл знижував міжфазний натяг між водою та гідрофобними рідинами (зокрема гасом): з 27 до 1,5 мН/м (Satpute, Mone, Das, Banat & Vanpurkar, 2019). Для даних ПАР емульгувальна активність щодо н-декану становила 65%. Крім того, ПАР, синтезовані *L. acidophilus* NCIM 2903 характеризувалися стабільністю поверхневих властивостей

у широкому діапазоні температури (4–60°C) і рН (6–10): поверхневий натяг розчину ПАР (5 мг/мл) залишався на рівні 26–27 мН/м протягом 120 год. ПАР штаму *L. helveticus* M5 знижував поверхневий натяг води до 33,2 мН/м, а його емульгувальна здатність для толуолу була на рівні 75,37%. Так само ПАР штаму *L. paracasei subsp. tolerans* N2 при концентрації 1,0 мг/мл знижували поверхневий натяг до 37,85 мН/м (Hippolyte, Augustin, Hervé, Ndjouenkeu & Somashekar, 2018). Дещо нижчими поверхневими властивостями характеризувалися ПАР штамів *L. jensenii* P6A та *L. gasseri* P65, які знижували поверхневий натяг води до 56 мН/м та 46 мН/м відповідно. Індекс емульгування ПАР, синтезованих *L. jensenii* P6A та *L. gasseri* P65, щодо толуолу становив відповідно 63,75 та 70% (Morais та ін., 2017).

Під час культивування *L. delbrueckii* N2 на мелясі і гліцерині синтезувалися ПАР, емульгувальна активність яких щодо пальмової олії становила 81% і 61,81%, відповідно (Hippolyte, Augustin, Hervé, Ndjouenkeu, & Somashekar, 2018). Водночас ПАР, синтезовані *L. agilis* CCUG31450 на сирній сироватці та MRS знижували поверхневий натяг до 42,5 мН/м та емульгувальна активність яких для н-гексадекану досягала 60% (Eduardo та ін., 2015).

У роботах (Mouafo, Mbawala & Ndjouenkeu, 2018) також встановлено залежність фізико-хімічних властивостей поверхнево-активних речовин від умов культивування молочнокислих бактерій, зокрема, від природи ростового субстрату. Так, під час росту *L. cellobiosus* TM1 на мелясі і гліцерині синтезувалися ПАР, які знижували поверхневий натяг води до 44,2 і 48,5 мН/м відповідно. Емульгувальна здатність щодо пальмової олії поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. cellobiosus* TM1 на мелясі і гліцерині становила 63,5 і 53,28% відповідно (Mouafo, Mbawala & Ndjouenkeu, 2018). ПАР, утворені *L. plantarum* G88 на мелясі і гліцерині знижували поверхневий натяг води до 47,5 і 49,0 мН/м відповідно, а індекс емульгування таких ПАР щодо рафінованої пальмової олії становив 49,89 % і не залежав від природи джерела вуглецю у середовищі культивування продуцента (Mouafo, Mbawala, Ndjouenkeu, 2018). За наявності ПАР *L. acidophilus* NCC 36, синтезованих на середовищі MRS та середовищі з молочною сироваткою поверхневий натяг становив 43,44 та 53,51

мН/м відповідно. Крім того ПАР, утворені на молочній сироватці характеризувалися вищою стабільністю фізико-хімічних властивостей (Mouafo, Mbawala, Ndjouenkeu, 2018).

У статті (Амтар та ін., 2023) повідомляється про те, що як асоційовані клітини, так і позаклітинні ПАР *L. plantarum* OL5 характеризувалися практично однаковими властивостями (поверхневий натяг 34 і 37 мН/м відповідно), які зберігалися стабільними у широкому діапазоні температури (4–60°C).

Фізико-хімічні властивості поверхнево активних речовин, синтезованих представниками роду *Lactobacillus*

Штам-продуцент	Хімічна природа ПАР	Поверхнево-активні властивості	Емульгувальна здатність	Стабільність фізико-хімічних властивостей	Літературні джерела
<i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	Гліколіпопротеїни	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) парафінового масла сягнув 66,67 - 76,67% при концентрації ПАР, що становила 5 мг/мл	Не досліджувалося	Sakr E. A. E., Ahmed H. A. E., Abo Saif F. A. A. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. <i>International journal of biological macromolecules</i> , 170, 94–106. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140">10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140</a>
<i>Lactobacillus jensenii</i> P6A	Гліколіпопротеїни	Поверхневий натяг при концентрації ПАР (2,5 мг/мл): 56 мН/м Критична концентрація міцел (ККМ) становила: 7,1 мг/мл	Індекс емульгування (EI24, %) для толуолу становив: 63,75 при обраній концентрації ПАР (5 мг/мл)	Не досліджувалося	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasseri</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>
<i>Lactobacillus gasseri</i> P65	Гліколіпопротеїни	Поверхневий натяг при концентрації ПАР (5 мг/мл): 46 мН/м . Критична концентрація міцел (ККМ): 8,58 мг/мл	Індекс емульгування (% EI24) для толуолу був 70 при обраній концентрації ПАР (5 мг/мл).	Не досліджувалося	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasseri</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>
<i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450	Гліколіпопротеїни	Поверхневий натяг (при синтезованій концентрації): 42,5 мН/м Критична концентрація міцел (ККМ): 7,5 мг/мл	Індекс емульгування (% EI24) н-гексадекана: 60	Не досліджувалося	Eduardo J. Gudina, Elisabete C., Fernandes, Jose A. Teixeira, Lúcia R. Rodrigues (2015). Antimicrobial and anti-adhesive activities of cell-bound biosurfactant from <i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450. <i>RSC Adv.</i> , 5(110).doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C5RA11659G">10.1039/C5RA11659G</a>
<i>Lactobacillus helveticus</i> MRTL 91	Ксиліліпіди	Зменшення поверхневого натягу фосфатно-сольового буферного розчину при концентрації ПАР (1.8–2.9 мг/мл): з 72,0 до 39,5 мНм <sup>-1</sup> Критична концентрація міцел (ККМ): 2,5 мг/мл	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Sharma D., Saharan B.S., Chauhan N., Bansal A., Procha S.(2014). Production and structural characterization of <i>Lactobacillus helveticus</i> derived biosurfactant. <i>Scientific World Journal</i> . 1(4) doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2014/493548">10.1155/2014/493548</a>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> MBR002	Гліколіпіди	Зниження поверхневого натягу з 71,12 ± 0,73 мН/м (концентрація ПАР: 0,2 мг/мл) концентрація ПАР: до 41,76 ± 0,60 мН/м (концентрація ПАР: 4 мг/мл) Критична концентрація міцел (ККМ): 3,0 г/л	Індекс емульгування (EI24, %) для емульсії н-гексадекану/ПАР становив 55,89 ± 1,12, а для емульсії соняшникової олії/ПАР EI24 = 35,65 ± 1,31). Індекс емульгування (EI24, %) визначали при концентрації ПАР, яка становила 3г/л.	Не досліджувалося	Patel M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Surti M., Awadelkareem A.M., Ashraf S.A.,... Bardakci F.(2021) Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from <i>Lactobacillus rhamnosus</i> with Its Physicochemical and Functional Properties <i>Antibiotics (Basel)</i> . 10(2), 1546. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10121546">10.3390/antibiotics10121546</a>

<i>Lactobacillus plantarum</i> OL5	Гліколіпопептиди	Зниження поверхневого натягу води з 69 мН/м до 34 мН/м (для асоційованих ПАР) та 37 мН/м (для клітинних ПАР) у межах критичної концентрації міцелоутворення (ККМ) 7 мг/мл та 1,8 мг/мл відповідно	Індекс емульгування (EI24, %) для кукурудзяного масла становив 27,93	Асоційовані ПАР (10 мг/мл) зберігали 95–100% активності при температурах 4–60°C, а позаклітинні: 87–100%. Емульгуюча активність залишалася стабільною в рН 2–10, з понад 80% збереженням у діапазоні рН 3–10., при концентрації NaCl 10–40% емульгуюча активність знижувалася для обох форм ПАР	Ammar A.B., Bouassida M., Bouallegue A., Fourati N., Gerardi G., Muñiz P.,...Ghribi D.(2023). Isolation and characterization of two glycolipopeptids biosurfactants produced by a <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> OL5 strain isolated from green olive curing water. <i>World J Microbiol Biotechnol.</i> 39(11), 308. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s11274-023-03744-8">10.1007/s11274-023-03744-8</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCC 36	Не вказано	Поверхневий натяг для ПАР з MRS склав: 43.44 ± 1.06 мН/м. Для ПАР з молочної сироватки поверхневий натяг води становив: 53.51 ± 5.29 мН/м	Не досліджувалося	Оцінювали за індексом емульгування (E24%) протягом часу. ПАР, отримані з MRS, показали: 41,75 ± 1,50 (1 година), 33,25 ± 2,36 (24 години) і 20,25 ± 1,70 (168 годин). ПАР із молочної сироватки продемонстрували вищу стабільність: 58,00 ± 1,63 (1 година), 50,50 ± 1,00 (24 години) і 32,50 ± 1,73 (168 годин).	Zerrin A., Zerrin E., Konuray G., Turhan E. (2019). Production of biosurfactant by lactic acid bacteria using whey as growth medium. <i>Turkish J. of Veterinary &amp; Animal Sciences.</i> (43)5.676-683. doi: <a href="https://doi.org/10.3906/vet-1903-48">10.3906/vet-1903-48</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> ATCC 8014	Гліколіпо-протеїни	Зниження поверхневого натягу фосфатно-сольового буфера (спочатку 72,2±0,13 мН/м) до 37,3±0,21 мН/м з критичною концентрацією міцел (ККМ) на рівні 1 мг/мл	Не досліджувалося	ПАР (1 мг/мл) показало, що поверхневий натяг стабільний (39,0–40,0 мН/м) при концентрації NaCl до 10%, але зростає до 42,69 мН/м при солоності 12–20%. У діапазоні рН 6–10 поверхневий натяг майже незмінний (38,72–39,61 мН/м), але підвищується до 44,06 мН/м при зниженні рН до 2.	Behzadnia A., Moosavi-Nasab M., Tiwari B.K., Setoodeh P.(2020) <i>Lactobacillus plantarum</i> -derived biosurfactant: Ultrasound-induced production and characterization. <i>Ultrason Sonochem.</i> 65,105037 doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105037">10.1016/j.ultsonch.2020.105037</a>

## Продовження табл. 1.3

<i>Lactobacillus pentosus</i> NCIM 2912	Гліколіпопептид	Поверхневий натяг при концентрації ПАР (0,5 мг\мл): 32.62±0.3 Критична концентрація міцелотворення (ККМ) 33.2 мг/мл	ПАР (1 мг/мл) показали Індекс емульгування (EI24, %) для кокосової (67±0,67%), оливкової (53±0,23%), кунжутної (50±0,41%) і соєвої олії (47±0,57%).	Не досліджувалося	Sharma V., Singh D., Manzoor M., Banpurkar A.G., Satpute S.K., Sharma D. (2022). Characterization and cytotoxicity assessment of biosurfactant derived from <i>Lactobacillus pentosus</i> 53(1), 327-340. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770-021-00654-5">10.1007/s42770-021-00654-5</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> 27172	Не вказано	Не вказано	Не вказано	Не досліджувалося	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1	Не вказано	Не вказано	Не вказано	Не досліджувалося	Algburi A.R., Jassim S.M., Popov I.V., Weeks R., Chikindas M.L. (2024). <i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1 co-aggregates and inhibits biofilm formation of chronic otitis media-associated pathogens. <i>Braz J Microbiol.</i> 55(3), 2581-2592. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770">10.1007/s42770</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIM 2903	Глікопротеїни	Зниження міжфазного натягу між водою та гідрофобними рідинами для гасу в концентрації ПАР 23, 6 мг/мл з 27 до 1,5 мН/м Критична концентрація міцел (ККМ) становила 23,6 мг/м	Індекс емульгування (EI24, %) для н-декану 65%	ПАР (5 мг/мл) демонструють стабільний поверхневий натяг (26–27 мН/м) у широкому діапазоні температур (4–60°C) і рН (6–10) протягом 120 годин.	Satpute S.K., Mone N.S., Das P., Banat I.M., Banpurkar A.G.(2019). Inhibition of pathogenic bacterial biofilms on PDMS based implants by <i>L. acidophilus</i> derived biosurfactant. <i>BMC Microbiol.</i> 19(1), 1-15. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12866-019-1412-z">10.1186/s12866-019-1412-z</a>
<i>Lactobacillus helveticus</i> M5	Гліколіпіди	Поверхневий натяг становив 33.2 мН/м	Індекс емульгування (EI24, %) для толуолу: 75.37	Не досліджувалося	Kadhun M. KH. Haydar N. H. (2020). Production and characterization of biosurfactant (glycolipid) from <i>Lactobacillus helveticus</i> M5 and evaluate its antimicrobial and antiadhesive activity. <i>Iraqi Journal of Agricultural Sciences</i> , 51(6),1543-1558. doi: <a href="https://doi.org/10.36103/ijas.v51i6.1182">10.36103/ijas.v51i6.1182</a>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> N2	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Гліко-протеїни при синтезі на мелясі	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) супернатанту ПАР синтезованих на мелясі при концентрації ПАР (1%) був: 81.00 % та гліцерині становив: 61.81 % (субстрат для емульгування – рафінована пальмова олія)	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>

## Закінчення табл. 1.3

<i>Lactobacillus cellobiosus</i> TM1	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Поверхневий натяг дистильованої води для супернатанту ПАР синтезованого на мелясі: 44,20 ± 0,37 мН/м, а з гліцерину: 48,50 ± 1,33 мН/м. Критична концентрація міцел (ККМ) становить 10 мг/мл (отриманні при синтезі на мелясі) та 20 мг/мл (синтезовані на гліцерині)	Індекс емульгування (EI24, %) рафінованої пальмової олії при дії супернатанту ПАР синтезованих на мелясі: 63.50 ± 4.94 та гліцерині: 53.28 ± 7.91	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> G88	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Поверхневий натяг дистильованої води для супернатанту ПАР отриманого з меляси: 47,50 ± 1,78 мН/м, а з гліцерину: 49,00 ± 2,43 мН/м. Критична концентрація міцел (ККМ) для меляси становить 15 мг/мл, а для гліцерину — 20 мг/мл.	Індекс емульгування (EI24, %) рафінованої пальмової олії при дії супернатанту ПАР синтезованих на мелясі: 49.89 ± 5.28 та гліцерині: 49.89 ± 5.28	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus crispatus</i> BC1	Ліпопептиди	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Foschi C., Parolin C., Giordani B., Morselli S., Luppi B., Vitali B., Marangoni A. (2021) <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 Biosurfactant Counteracts the Infectivity of <i>Chlamydia trachomatis</i> Elementary Bodies. <i>Microorganisms</i> . 9(5), 975. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms9050975">10.3390/microorganisms9050975</a>
<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2	Гліколіпопротеїн	Поверхневий натяг: 37,85 мН/м при концентрації ПАР (1,0 мг/мл)	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Hippolyte M.T., Augustin, M., Hervé T.M., Ndjouenkeu R., Somashekar D. (2018) Application of response surface methodology to improve the production of antimicrobial biosurfactants by <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2 using sugar cane molasses as substrate. <i>Bioresour. Bioprocess.</i> 5(48), doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s40643-018-0234-4">10.1186/s40643-018-0234-4</a>
<i>Lactobacillus crispatus</i> BC1	Ліпопептиди	Поверхневий натяг: з 63,75±2,48 дин/см до 49,57±1,31 дин/см при зниженні концентрації ПАР від до 0,2 мг/мл до 8,0 мг/мл Критична концентрація міцел (ККМ) становить 2,0 мг/мл	Індекс емульгування (EI24, %) для оливкової олії: 55% ±1.4 Індекс емульгування (EI24, %) для соняшникової олії: 58% ±1.4 Індекс емульгування (EI24, %) для олії зародків пшениці: 66±1.4.	Не досліджувалося	De Gregorio P.R., Parolin C., Abruzzo A., Luppi B., Protti M., Mercolini L.,...Vitali B.(2020). Biosurfactant from vaginal <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 as a promising agent to interfere with <i>Candida</i> adhesion. <i>Microb Cell Fact.</i> 19(1), 133. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5">10.1186/s12934-020-01390-5</a>
<i>Lactobacillus gasseri</i> BC9 Стаття 34	Не вказано	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Giordani B., Costantini P.E., Fedi S., Cappelletti M., Abruzzo A., Parolin C.,...Vitali B.(2019). Liposomes containing biosurfactants isolated from <i>Lactobacillus gasseri</i> . <i>Eur. J. Pharm Biopharm.</i> , 139:246-252. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.011">10.1016/j.ejpb.2019.04.011</a>

У табл. 1.4, наведено дані про фізико-хімічні властивості ПАР, синтезованих представниками інших родів молочнокислих бактерій. Так, у статті (Tchakouani, Mouafo, Nguimbou, Nganou & Mbawala, 2023) встановлено що емульгувальна активність розчинів ПАР (40 мг/мл) *L. brevis* S4 та *L. plantarum* S5 щодо рафінованої пальмової олії становила 51,17 і 53,65% відповідно. Поверхневі властивості даних ПАР залишалися на рівні 23,77-43,33 і 22,32-40,33 мН/м у широкому діапазоні температур (до 120°C), концентрації NaCl (0-50%) та pH (4-10).

У роботах (Patel, 2022; Adnan, 2021; Ghasemi, 2019) значна увага була зосереджена на дослідженні емульгувальних властивостей по відношенню гідрофобного вуглеводню, а саме до гексадекану.

Так, при вивченні ПАР штамів *L. plantarum* MBP001 (100 мг/мл), *P. pentosaceus* MBP003 (2,4 мг/мл) та *P. dextrinicus* SHU1593 (2,7 мг/мл) емульгувальна активності (EI24%) для гексадекану становила: 64,38; 39,73 та 43,04 відповідно. Крім того, ПАР синтезовані *P. dextrinicus* SHU1593 та *P. pentosaceus* MBP003 характеризувалися високою здатністю до зниження поверхневого натягу фосфатно-сольового буфера: з 72,8 до 39,01 мН/м та води до 43,15 мН/м відповідно (Patel, 2022; Adnan, 2021; Ghasemi, 2019).

Дослідження (Thakur, 2023; Alaa, 2022; Adnan, 2021 ) ПАР *L. plantarum* 1625 *L. plantarum* Lbp\_WAM та *P. pentosaceus* MBP003 були зосереджені на оцінці рівня емульгування по відношенню до олій та масел різного походження. Так при наявності ПАР штаму *L. plantarum* Lbp\_WAM (1 мг/мл) емульгувальна активність (EI24%) для різних досліджуваних субстратів становила: для соняшникової олії – 60 , для гліцерину – 53,9, для оливкової олії: 49,0, для мінеральної олії – 50,7 , для гексану: 36,03% та для гасу: 31%. Аналогічна висока емульгувальна активність (EI24%) була притаманна і для *P. pentosaceus* MBP003 (2,4 мг/мл) та *L. plantarum* 1625 (0,1 мг/мл) по відношенню до соняшникової олії: (38,55) та моторного масла (80,5) відповідно.

У статті (Subsanguan та ін., 2020) наголошено на тому, що висока емульгувальна здатність притаманна як асоційованим з клітиною (3,2 мг/мл), так і

позаклітинним (1,6 мг/мл) ПАР *W. cibaria* РНЗ (див табл.1.4). Крім того для синтезованих ПАР характерним було зниження поверхневого натягу в середньому до 31,96 мН/м.

**Фізико-хімічні властивості поверхнево активних речовин, синтезованих представниками інших родів молочнокислих бактерій**

Штам-продуцент	Хімічна природа ПАР	Поверхнево-активні властивості	Емульгувальна здатність	Стабільність фізико-хімічних властивостей	Літературні джерела
<i>Levilactobacillus brevis</i> S4	Не вказано	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) рафінованої пальмової олії: 51,17 ± 3,55 при концентрації ПАР 40 мг/мл	Поверхнева активність максимальна при рН 8 (23,77 ± 2,09) і знижується на кислому (рН 4) та високолужному (рН 10) рівнях при концентрації ПАР 50 мг/мл). Активність зростає з температурою, досягаючи 29,08 ± 1,08 при 100°C і 30,33 ± 2,08 після автоклавування при 121°C (100 мг/мл). Активність збільшується з концентрацією солі, від 36,07 ± 4,58 (0% NaCl) до 43,33 ± 2,08 (50% NaCl) (50 мг/мл). Водопоглинальна здатність: 54,37% ± 0,57% при концентрації ПАР 0,25 мг/мл.	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. Food science & nutrition, 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5	Не вказано	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) рафінованої пальмової олії: 53,65% ± 4,14% при концентрації ПАР 40 мг/мл	Поверхнева активність стабільна в межах рН 4–8, із зниженням при рН 10 (22,32 ± 1,36) (50 мг/мл). Активність стабільна, пікове значення при 100°C (30,88 ± 1,52), але знижується після автоклавування при 121°C (28,64 ± 2,08) (100 мг/мл). Активність зростає зі збільшенням солоності, від 35,08 ± 2,64 (0% NaCl) до 40,33 ± 2,51 (50% NaCl) (50 мг/мл). Водопоглинальна здатність: 56,13% ± 0,34% при концентрації ПАР 0,25 мг/мл.	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. Food science & nutrition, 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>

<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> MBP001	Гліколіпіди	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) для н-гексадекана: $64.38 \pm 1.47$ % при концентрації ПАР, яка становила 100 мг/мл	Не досліджувалося	Patel M., Siddiqui A.J., Ashraf S.A., Surti M., Awadelkareem A.M., Snoussi M.,...Adnan M. (2022). <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> -Derived Biosurfactant Attenuates Quorum Sensing-Mediated Virulence and Biofilm Formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Chromobacterium violaceum</i> . <i>Microorganisms</i> . 10(5),1026. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms10051026">10.3390/microorganisms10051026</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> strain 1625	Гліколіпо-протеїни	Не досліджувалося	Індекс емульгування (EI24, %) моторного масла через 1 годину: 40 Індекс емульгування (EI24, %) моторного масла через 28 годин: 80,5 Для визначення даних показників використовували ПАР концентрацією 0,1 мг/мл	Не досліджувалося	Thakur B., Kaur S., Dwibedi V., Albadrani G.M., Al-Ghadi M.Q., Abdel-Daim M.M. (2024). Unveiling the antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactant produced by newly isolated <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> strain 1625. <i>Front Microbiol</i> . 10(15), 1459388 doi: <a href="https://doi.org/10.3389/2024.1459388">10.3389/2024.1459388</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM	Гліколіпо-протеїни	Поверхневий натяг для води був знижений від 72 мН/м до 32 мН/м при концентрації ПАР, яка становила 2,4 мг/мл	Індекс емульгування (EI24, %) для різних субстратів при концентрації ПАР: 1мг/мл: Соняшникова олія: $60\% \pm 3,0$ Гліцерин: $53,9\% \pm 0,11$ Оливкова олія: $49,0\% \pm 2,0$ Мінеральна олія: $50,7\% \pm 0,60$ (найвищий показник) Гексан: $36,03\% \pm 0,05$ Гас: $31\% \pm 0,05$	Не досліджувалося	Alaa A., Wael A., Murtakab Y., Fatima H., Amal K. (2022). Isolation and Partial Characterization of Glycolipeptide Biosurfactant Derived from A Novel <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM. 35(2), 78-98. doi: <a href="https://doi.org/10.37077/25200860.2022.35.2.06">10.37077/25200860.2022.35.2.06</a>
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBP003	Гліколіпіди	Поверхневий натяг води при дослідженій концентрації ПАР (2,4 мг/мл): $43.15 \pm 1.17$ мН/м	Індекс емульгування (EI24, %): н-гексадекан: $39,73 \pm 1,59$ ; соняшникова олія: $38,55\% \pm 1,28$ .	Не досліджувалося	Adnan M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Ashraf S.A., Hassan M.I., Snoussi M., Badraoui R., Jamal A., Bardakci F., Awadelkareem, A.M.(2021). Functional and Structural Characterization of <i>Pediococcus pentosaceus</i> -Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation. <i>Antibiotics</i> . 10(1), 1371. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371">https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371</a>

Закінчення табл 1.4

<i>Pediococcus acidilactici</i> 27167	Не вказано	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>
<i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593	Ліпопротеїн	Поверхневий натяг при відповідній концентрації ПАР (1,25 мг/мл) становив: 44.98±0.26 Зниження поверхневого натягу фосфатно-сольового буфера: від 72,80±0,10 до 39,01±0,32 мН/м при концентрації ПАР 2,7 мг/мл	Індекс емульгування (EI24, %) для гексадекана: 43.04% ± 2.39 при концентрації ПАР 2,7 мг/мл	Не досліджувалося	Ghasemi A., Moosavi-Nasab M., Setoodeh P., Mesbahi G., Yousefi G. (2019). Biosurfactant Production by Lactic Acid Bacterium <i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593 Grown on Different Carbon Sources: Strain Screening Followed by Product Characterization. <i>Scientific reports</i> , 9(1), 5287. doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-41589-0">10.1038/s41598-019-41589-0</a>
<i>Weissella cibaria</i> PN3	Гліколіпіди	Поверхневий натяг (асоційованих ПАР): 31.32±0.08 мН/м Поверхневий натяг (позаклітинних ПАР): 32.59±0.03 мН/м	Індекси емульгування (EI24, %): Нафта (клітинні ПАР): 30,7% Бензин: 82,7% (асоційовані), 80,0% (позаклітинні) Дизель: 78,7% (асоційовані), 69,3% (позаклітинні) Октан: 36,1% (обидва види ПАР) Гексадекан (асоційовані): 16,7% Лавандова олія: 100% (обидва види ПАР) Лемонграс: 80,0% (обидва види ПАР) Кокосова олія: 74,7% (позаклітинні), 68,0% (асоційовані) Показники фіксували при концентраціях ПАР асоційованих з клітиною/позаклітинними ПАР у концентраціях ПАР 3,2 мг/мл та 1,6 мг/мл відповідно).	Не досліджувалося	Subsangan T., Khondee N., Nawavimarn P., Rongsayamanont W., Chen C.Y., Luepromchai E. (2020) Reuse of Immobilized <i>Weissella cibaria</i> PN3 for Long-Term Production of Both Extracellular and Cell-Bound Glycolipid Biosurfactants. <i>Front Bioeng Biotechnol.</i> , 3 (8), 751. doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00751">10.3389/fbioe.2020.00751</a>

У літературних джерелах (Roberto, 2017; Giri, 2019; Umar, 2021; Afordoanyi та ін, 2023) також наведено дані про фізико-хімічні властивості поверхнево-активних речовин мікроорганізмами, що належать до інших фізіологічних і таксономічних груп.

У літературних джерелах (Roberto, 2017; Giri, 2019; Umar, 2021; Afordoanyi та ін, 2023) також наведено дані про фізико-хімічні властивості поверхнево-активних речовин мікроорганізмами, що належать до інших фізіологічних і таксономічних груп.

Так, для ПАР, які були синтезовані *C. glabrata* UCP 1556, *B. subtilis* VSG4 і *B. licheniformis* VS16 та *Bacillus subtilis* SNW3 характерним було збереження стабільності у різноманітному діапазоні температур (від 0 до 120 °C), рН (0-12) та концентрацій солей (1-12%). Окрім цього для ПАР *C. glabrata* UCP 1556 та *B. subtilis* SNW3 було притаманне однакове зниження поверхневого натягу до 28,8 мН/м. Також, дослідження підкреслює (Umar, 2021), що ПАР *Bacillus subtilis* SNW3, демонстрували емульгувальну активність (E24, %) для нафти: 69,8. Аналогічні властивості були притамані ПАР *C. glabrata* UCP 1556 та *Rhodococcus erythropolis* MGMM8 для яких індекс емульгування становив 75% (Roberto, 2017) та 45,18 (Afordoanyi та ін, 2023) відповідно.

Підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновок, що поверхнево-активні речовини (ПАР), синтезовані *L. acidophilus* NCIM 2903 та *L. plantarum* OL5, значно ефективніше знижують поверхневий натяг різних субстратів порівняно з іншими штамами, досягаючи показників до 1,5 мН/м та 31,96 мН/м відповідно, щоє набагато вищим значенням, ніж для ПАР *Candida glabrata* UCP 1556 та *Bacillus subtilis* SNW3, які знижують поверхневий натяг до 28,8 мН/м та *Rhodococcus erythropolis* MGMM8 (45,8) відповідно.

За емульгувальною активністю лідером є ПАР *C. glabrata* UCP 1556, які досягають 75% емульгування для пальмової олії. Водночас, ПАР *W. cibaria* PN3 не проявляють такої активності по відношенню до пальмової олії, вони демонструють високу здатність до емульгування різних олій, зокрема до лавандової олії, досягнувши 100% ефективності.

Що стосується стабільності, молочнокислі бактерії мають беззаперечну перевагу. ПАР *L. acidophilus* NCIM 2903 (Satpute, Mone, Das, Banat, Vanpurkar, 2019) зберігають свою активність у широкому діапазоні рН (6–10) і температур (4–60°C), при цьому демонструючи стабільність навіть після 120 годин експозиції. На відміну від цього, ПАР *C. glabrata* UCP 1556 стабільні лише протягом 30 хвилин, що обмежує їх використання в екстремальних умовах. ПАР *B. subtilis* VSG4 і *B. licheniformis* VS16 забезпечують високу стабільність при температурах від 0 до 120°C і рН від 0 до 12, але мають меншу здатність створювати стабільні емульсії для рослинних олій.

### **1.3. Біологічна активність поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій**

Згідно з табл. 1.5, можна стверджувати, що для ПАР роду *Lactobacillus* характерним є біологічна активність, а саме: антимікробна, антиадгезивна та здатність до руйнування утворення біоплівки патогенних мікроорганізмами (див. табл 1.5.).

У роботах (Morais, 2017; Algburi, 2024; Hippolyte, 2018; Patel, 2021; Adnan, 2021; Yan, 2019; Subsanguan, 2020) антимікробну активність ПАР визначали за мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК), у дослідженнях (Sakr, 2021; Eduardo, 2015; Kadhum, 2020; Mouafo, 2018; Adnan, 2021; Alaa, 2022; Thakur, 2024, Tchakouani, 2023 ) - методом дифузії в агар.

Згідно даних, наведених у табл. 1.5 та 1.6 мінімальні інгібуючі концентрації щодо тест-культур людських патогенів (представників родів *Enterobacter*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Candida*, *Streptococcus*, *Proteus*) поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. rhamnosus* MBP002, *L. acidophilus* VB1, *L. paracasei* subsp. *tolerans* N2, *Pediococcus pentosaceus* MBP003, *Pediococcus pentosaceus* 27167, *Weissella cibaria* PN3 перебували у межах від 0,095 до 25 мг/мл. За наявності ПАР, утворених *Pediococcus pentosaceus* MBP003, *L. plantarum* Lbp\_WAM, *L. plantarum* 1625, *L. plantarum* S5, і *L. brevis* S4, *L. plantarum* G88, *L. cellobiosus* TM1, *L. delbrueckii* N2, *L. helveticus* M5, *L. plantarum* 60 FHE, зони затримки росту наведених вище тест-культур становили від 3,7 до 38 мм.

Для оцінки рівня антимікробної активності ПАР молочнокислих бактерій порівнюємо її з активністю щодо аналогічних тест-культур поверхнево-активних речовин, синтезованих іншими мікроорганізмами (Zampolli, 2022; Sharma, 2015; Cerqueira, 2024; Ramachandran, 2018; Clements, 2019; Havenga, 2019).

Мінімальні інгібуючі концентрації ПАР, які були синтезовані *Rhodococcus opacus* R7, *Bacillus pumilus* DSVP18, *Pseudomonas aeruginosa* BM02 щодо родів *Escherichia*, *Bacillus*, *Staphylococcus* перебували у межах 0,015 мг/мл до 50 мг/мл. При дослідженні МІК ПАР *B. subtilis* RLID 12.1. та *B. circulans* (штам не вказано) межі варіювалися від 20 до 100 мкг/мл щодо роду *Candida* (Zampolli, 2022 Sharma, 2015; Cerqueira, 2024)

Встановлено, що для ПАР *B. pumilus* DSVP18, *P. aeruginosa* P1R16, *B.amyloliquefaciens* ST34 зони інгібування для аналогічних тест-культур перебували у межах 11-25 мм. Зони затримки росту *Pseudomonas aeruginosa* S168 та PA3, *Enterococcus faecalis* S1, *Listeria monocytogenes* ATCC 13932 і *Candida albicans* ATCC 66027 за наявності ПАР *Serratia marcescens* P1 перебували в межах 16-25 мм (Ramachandran, 2018; Clements, 2019; Havenga, 2019; Ndlovu, 2017.).

У дослідженнях (Zerrin, 2019; Kadhum,2020; Yan ,2019; Eduardo,2015, Ghasemi, 2019; Gregorio, 2020; Bastos, 2024) увага була привернута до антиадгезивних властивостей, які притаманні молочнокислим бактеріям .

Так, ПАР при концентрації 2,0-50 мг/мл *L. agilis* CCUG31450, *P. acidilactici* 27167, *L. helveticus* M5, *L. plantarum* 27172 ступінь адгезії щодо родів *Staphylococcus* та *Pseudomonas*, які здатні кріпитися на біотичних поверхнях (медичних інструментів, катеторах, хірургічних імплантах ) перебував у межах 4,5-75% та 10,25- 74,5 % відповідно. Окрім цього для ПАР (0,0125–1,25 мг/мл) *L. crispatus* BC1 ступінь адгезії *Candida* до клітин шийки матки людини становила не менше 50% (Eduardo, 2015; Yan, 2019; Kadhum, 2021).

Для порівняння адгезивної активності ПАР молочнокислих бактерій порівнюємо її з активністю ПАР культивованих представниками відмінними від

молочнокислих бактерій (Chebbi, 2017; Kuyukina, 2016; Araujo, 2016; Giri, 2019; Wannasrichan, 2022).

Встановлено, що ПАР *P. aeruginosa* W10, *B. subtilis* VSG4 та *B. licheniformis* VSG16 у концентраціях від 0,09 мкг/мл до 5 мг/мл зменшували адгезію у межах 57-97% на нержавіючій сталі для родів *Staphylococcus* та *Bacillus* (Chebbi, 2017; Kuyukina, 2016; Araujo, 2016; Giri, 2019; Wannasrichan, 2022).

ПАР (0,5 мг/мл-2 мг/мл), які синтезували *Rhodococcus fascians* BD8 та *Candida sp.* UFSJ7A проявили антиадгезивний ефект щодо *Candida* та *Escherichia*, який варіювався 30-97% та 11-57% відповідно для поверхонь з силікону (Janek, 2018; Bastos, 2024).

Для ПАР *R. ruber* IEGM 231 та *P. aeruginosa* PA1 (4,7-100,0 мг/мл) пригнічення адгезії до абіотичних поверхонь (полістерол, сталь, скло) щодо *A. simplex* IEGM 667, *B. linens* IEGM 1830, *C. glutamicum* IEGM 1861, *M. luteus* IEGM 401 та *P. fluorescens* NCIMB 9046 перебувало у межах 30-73% (Krivoruchko, 2018; El-Sheshtawy, 2014).

### Біологічна активність поверхнево-активних речовин молочнокислих бактерій синтезованих родом *Lactobacillus*

Штам-продуцент	Хімічна природа ПАР	Антимікробна активність	Антиадгезивна активність	Здатність до руйнування біоплівок	Інші активності	Літературні джерела
<i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	Гліколіпо-протеїни	Зони затримки росту (мм) для тест-культур: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29737: 20,3; <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228: 35,0; <i>Bacillus subtilis</i> : 23,0; <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240: 36,3; <i>Escherichia coli</i> ATCC 1053: 38,0; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027: 20,3; <i>Salmonella typhimurium</i> : 14,0; <i>Serratia marcescens</i> 98,027: 35,0; <i>Enterobacter aerogenes</i> 9805: 28,0 ;	Не досліджувалося	Не досліджувалося	ПАР показали протипухлинну активність проти карциноми товстої кишки (НСТ-116), знижуючи життєздатність клітин на 50% при концентрації 53 мкг/мл. Антифугальна дія не виявлена. Найвища протівірусна активність проти герпесу А зафіксована при 1000 мкг/мл, при якій зафіксовано 9,57% життєздатності клітин патогену.	Sakr E. A. E., Ahmed H. A. E., Abo Saif F. A. A. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. <i>International journal of biological macromolecules</i> , 170, 94–106. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140">10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140</a>
<i>Lactobacillus jensenii</i> P6A	Гліколіпо-протеїни	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) ПАР (мкг/мл) для наступних тест-культур: <i>Escherichia coli</i> : 16; <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> та <i>Staphylococcus saprophyticus</i> : 128; <i>Candida albicans</i> : повне пригнічення росту при 16; <i>Candida krusei</i> , <i>Candida tropicalis</i> : відсутність активності навіть при 256.	Не досліджувалося	Зниження ступеня руйнування біоплівки (%) при різних концентраціях ПАР (мкл/мл) для тест-культур: <i>Candida albicans</i> : 22,5 мкл/мл: ~10%; 45 мкл/мл: ~15%; 90 мкл/мл: ~25%; 180 мкл/мл: ~20%; <i>Candida tropicalis</i> : 22,5 мкл/мл: ~8%; 45 мкл/мл: ~18%; 90 мкл/мл: ~35%; 180 мкл/мл: ~25%; <i>Candida krusei</i> : 22,5 мкл/мл: ~18%; 45 мкл/мл: ~28%; 90 мкл/мл: ~45%; 180 мкл/мл: ~38%; <i>Escherichia coli</i> : 22,5 мкл/мл: ~12%; 45 мкл/мл: ~22%; 90 мкл/мл: ~35%; 180 мкл/мл: ~28%; <i>Enterobacter aerogenes</i> : 22,5 мкл/мл: ~30%; 45 мкл/мл: ~40%; 90 мкл/мл: ~48%; 180 мкл/мл: ~45%;	Не досліджувалося	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasseri</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>

<i>Lactobacillus gasseri</i> P65	Гліколіпопротеїни	Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) ПАР (мкг/мл) для наступних тест-культур: <i>Escherichia coli</i> : 16; <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> та <i>Staphylococcus saprophyticus</i> : 128; <i>Candida albicans</i> : повне пригнічення росту при 16; <i>Candida krusei</i> , <i>Candida tropicalis</i> : відсутність активності навіть при 256.	Не досліджувалося	Зниження ступеня руйнування біоплівки (%) при різних концентраціях ПАР (мкл/мл) для тест-культур: <i>Candida albicans</i> : 22,5 мкл/мл: ~15%; 45 мкл/мл: ~18%; 90 мкл/мл: ~25%; 180 мкл/мл: ~22%. <i>Candida tropicalis</i> : 22,5 мкл/мл: ~18%; 45 мкл/мл: ~30%; 90 мкл/мл: ~45%; 180 мкл/мл: ~38%; <i>Candida krusei</i> : 22,5 мкл/мл: ~20%; 45 мкл/мл: ~25%; 90 мкл/мл: ~38%; 180 мкл/мл: ~40%; <i>Escherichia coli</i> : 22,5 мкл/мл: ~15%; 45 мкл/мл: ~30%; 90 мкл/мл: ~42%; 180 мкл/мл: ~35%; <i>Enterobacter aerogenes</i> : 22,5 мкл/мл: ~22%; 45 мкл/мл: ~30%; 90 мкл/мл: ~50%; 180 мкл/мл: ~45%; <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 22,5 мкл/мл: ~25%; 45 мкл/мл: ~38%; 90 мкл/мл: ~48%; 180 мкл/мл: ~50% <i>Staphylococcus saprophyticus</i> : 22,5 мкл/мл: ~8%; 45 мкл/мл: ~12%; 90 мкл/мл: ~28%; 180 мкл/мл: ~18%	Не досліджувалося	Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by <i>Lactobacillus jensenii</i> P6A and <i>Lactobacillus gasseri</i> P65. <i>Microbial cell factories</i> . 16(1), 155 doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7">10.1186/s12934-017-0769-7</a>
<i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450	Гліколіпопротеїни	ПАР у концентрації 5 мг/мл знижують ріст таких бактерій: <i>Staphylococcus aureus</i> : на 20,0%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : на 13,5%; <i>Streptococcus agalactiae</i> : на 10,7%	Зменшення прикріплення до поверхонь до <i>Staphylococcus aureus</i> (64.6 %; 62.7%; 56.3%; 50.3% в концентраціях ПАР 10 мг\мл, 5 мг\мл, 2 мг\мл, 1 мг\мл відповідно	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Eduardo J. Gudina, Elisabete C., Fernandes, Jose A. Teixeira, Ligia R. Rodrigues (2015). Antimicrobial and anti-adhesive activities of cell-bound biosurfactant from <i>Lactobacillus agilis</i> CCUG31450. <i>RSC Adv.</i> , 5(110).doi: <a href="https://doi.org/10.1039/C5RA11659G">10.1039/C5RA11659G</a>

<i>Lactobacillus helveticus</i> MRTL 91	Ксилोलіпіди	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Фітотоксичність ПАР для насіння <i>Brassica nigra</i> та <i>Triticum aestivum</i> виявилися, що ПАР менш токсичні при критичній концентрації порівняно з хімічно-синтезованими. Проростання насіння, довжина кореня та індекси зростання збільшуються при зростанні концентрації ПАР. Максимальна життєздатність мишачих фібробластів клітин становила близько 43,3% при концентрації 6,25 мг/мл, тоді як при концентрації 25 мг/мл життєздатність клітин знижувалася до 30,9%.	Sharma D., Saharan B.S., Chauhan N., Bansal A., Procha S.(2014). Production and structural characterization of <i>Lactobacillus helveticus</i> derived biosurfactant. <i>Scientific World Journal</i> . 1(4) doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2014/493548">10.1155/2014/493548</a>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> MBP002	Гліколіпіди	Значення МІК (мг/мл) складало близько 12,5 для <i>Bacillus subtilis</i> та <i>Escherichia coli</i> , 25 для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> та 50 для <i>Staphylococcus aureus</i>	Не досліджувалося	Зниження ступеня руйнування біоплівки ПАР в концентрації 100 мг/мл для <i>Lactobacillus rhamnosus</i> MBP002: 70,49 % для <i>Bacillus subtilis</i> : 66,65 для <i>Escherichia coli</i> : 59,78% для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> і 55,77% для <i>Staphylococcus aureus</i> .	Не досліджувалося	Patel M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Surti M., Awadelfkareem A.M., Ashraf S.A.,... Bardakci F.(2021) Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from <i>Lactobacillus rhamnosus</i> with Its Physicochemical and Functional Properties <i>Antibiotics (Basel)</i> . 10(2), 1546.doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10121546">10.3390/antibiotics10121546</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> OL5	Гліколіпопептиди	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Ammar A.B., Bouassida M., Bouallegue A., Fourati N., Gerardi G., Muñiz P.,...Ghribi D.(2023). Isolation and characterization of two glycolipopeptids biosurfactants produced by a <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> OL5 strain isolated from green olive curing water. <i>World J Microbiol Biotechnol</i> . 39(11), 308. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s11274-023-03744-8">10.1007/s11274-023-03744-8</a>

Продовження табл. 1.5

<p><i>Lactobacillus acidophilus</i> NCC 36</p>	<p>Не вказано</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Для ПАР, отриманих на MRS, ступінь адгезії для <i>Escherichia coli</i> складав: 0%, 3,17% і 11,25%, а для ПАР синтезованих на молочній сироватці: 0%, 2,75% і 8,25%. Ступінь адгезії проти <i>Staphylococcus aureus</i> для ПАР, які культивовані на MRS становили: 4,5%, 31,5% і 41,75%, а при дії ПАР отриманих з молочної сироватки: 7,12%, 39,75% і 45,25%. Ступінь адгезії проти <i>Pseudomonas aeruginosa</i> для ПАР синтезованих на молочній сироватці: 0%, 10,25% і 19,75%, а ПАР з MRS — 0%, 6% і 15,5%.</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Zerrin A., Zerrin E., Konuray G., Turhan E. (2019). Production of biosurfactant by lactic acid bacteria using whey as growth medium. <i>Turkish J. of Veterinary &amp; Animal Sciences.</i> (43)5,676-683. doi: <a href="https://doi.org/10.3906/vet-1903-48">10.3906/vet-1903-48</a></p>
<p><i>Lactobacillus plantarum</i> ATCC 8014</p>	<p>Гліколіпо-протеїни</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Behzadnia A., Moosavi-Nasab M., Tiwari B.K, Setoodeh P.(2020) <i>Lactobacillus plantarum</i>-derived biosurfactant: Ultrasound-induced production and characterization. <i>Ultrason Sonochem.</i> 65,105037 doi:<a href="https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105037">10.1016/j.ultsonch.2020.105037</a></p>

## Продовження табл. 1.5

<i>Lactobacillus pentosus</i> NCIM 2912	Гліколіпопептид	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Асоційовані ПАР продемонстрували високий рівень життєздатності клітин: 90,3% для ембріональних нирок людини, 94,3% для мишачих фібробластів та 99,2% для людського епітелію.	Sharma V., Singh D., Manzoor M., Banpurkar A.G., Satpute S.K., Sharma D. (2022). Characterization and cytotoxicity assessment of biosurfactant derived from <i>Lactobacillus pentosus</i> 53(1), 327-340. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770-021-00654-5">10.1007/s42770-021-00654-5</a>
<i>Lactobacillus plantarum</i> 27172	Не вказано	ПАР у концентраціях 12,5 мг/мл та 50 мг/мл показали антимікробну активність, пригнічуючи ріст <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003 на 25% та 50% відповідно.	Антиадгезивна активність проти <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003 складає 15.4% (при концентрації ПАР 12,5мг/мл), 38.6% (при концентрації ПАР 25мг/мл), 56.1% (при концентрації ПАР 50мг/мл)	При концентрації ПАР 12,5 мг/мл було зафіксовано зниження утворення біоплівки (P < 0,05). Концентрації ПАР 25 мг/мл, 50 мг/мл і 100 мг/мл спричинили руйнування біоплівок (P < 0,01)	Не досліджувалося	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1	Не вказано	При мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) 50% відбувалося інгібування росту <i>Pseudomonas aeruginosa</i> SM17 (98,3%). При зниженні МІК до 25% спостерігалось пригнічення росту <i>Klebsiella pneumoniae</i> SM9 (92,3%), <i>Proteus mirabilis</i> SM42 (89,6%) та <i>Staphylococcus aureus</i> SM23.	Не досліджувалося	Не досліджувалося	При комбінованому використанні ПАР і ципрофлоксацину спостерігалися синергічний ефект	Algburi A.R., Jassim S.M., Popov I.V., Weeks R., Chikindas M.L. (2024). <i>Lactobacillus acidophilus</i> VB1 co-aggregates and inhibits biofilm formation of chronic otitis media-associated pathogens. <i>Braz J Microbiol.</i> 55(3), 2581-2592. doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s42770">10.1007/s42770</a>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIM 2903	Глікопротеїни	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Satpute S.K., Mone N.S., Das P., Banat I.M., Banpurkar A.G.(2019). Inhibition of pathogenic bacterial biofilms on PDMS based implants by <i>L. acidophilus</i> derived biosurfactant. <i>BMC Microbiol.</i> 19(1), 1-15. doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s12866-019-1412-z">10.1186/s12866-019-1412-z</a>

Продовження табл. 1.5

<i>Lactobacillus helveticus</i> M5	Гліколіпіди	Зони затримки росту (мм) для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12; 19; 21; 26;29) та <i>Staphylococcus aureus</i> (15; 19; 23; 28; 31 ) при концентраціях ПАР 20 мг/мл, 40 мг/мл, 60 мг/мл, 100 мг/мл відповідно.	Найвища антиадгезивна активність була зафіксована проти <i>Staphylococcus aureus</i> (78%) та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (74,5%) при концентрації ПАР 50 мг/мл.	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Kadhum M. KH. Haydar N. H. (2020). Production and characterization of biosurfactant (glycolipid) from <i>Lactobacillus helveticus</i> M5 and evaluate its antimicrobial and antiadhesive activity. <i>Iraqi Journal of Agricultural Sciences</i> , 51(6),1543-1558. doi: <a href="https://doi.org/10.36103/ijas.v51i6.1182">10.36103/ijas.v51i6.1182</a>
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> N2	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Гліко-протеїни при синтезі на мелясі	Зони затримки росту (мм) для ПАР синтезованих на мелясі/гліцерині: для <i>Bacillus sp.</i> BC1 (30,02/28,46); для <i>Staphylococcus aureus</i> STP1 (25,89/22,73); для <i>Escherichia coli</i> : (26,88/23,78); для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : (21,57/19,05); для <i>Staphylococcus epidermidis</i> (24,53/);для <i>Streptococcus agalactiae</i> (28,72/21,94);для <i>Streptococcus pyogenes</i> (23,65/20,87).	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus cellobiosus</i> TM1	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Зони затримки росту (мм) для ПАР синтезованих на мелясі/гліцерині: для <i>Bacillus sp.</i> BC1 (26,23 /20,66); для <i>Staphylococcus aureus</i> STP1 (23,89/21,32); для <i>Escherichia coli</i> : (24,12/17,48); для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : (19,45 /19,67); для <i>Staphylococcus epidermidis</i> (22,35/23,05);для <i>Streptococcus agalactiae</i> (25,64 /18,89);для <i>Streptococcus pyogenes</i> (21,48 /18,89).	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R.(2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>

Продовження табл. 1.5

<i>Lactobacillus plantarum</i> G88	Гліколіпіди при синтезі на гліцерині або Глікопротеїни при синтезі на мелясі	Зони затримки росту (мм) для ПАР синтезованих на мелясі/гліцерині: для <i>Bacillus sp.</i> BC1 (29,67 /27,36); для <i>Staphylococcus aureus</i> STP1 (24,73/21,89); для <i>Escherichia coli</i> : (25,54/22,43); для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : (20,89 /18,52); для <i>Staphylococcus epidermidis</i> (22,35/20,94); для <i>Streptococcus agalactiae</i> (27,55 /24,31); для <i>Streptococcus pyogenes</i> (27,55 /19,75).	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Mouafo T.H., Mbawala A., Ndjouenkeu R. (2018). Effect of Different Carbon Sources on Biosurfactants Production by Three Strains of <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Biomed Res Int</i> , 13, 5034783. doi: <a href="https://doi.org/10.1155/2018/5034783">10.1155/2018/5034783</a>
<i>Lactobacillus crispatus</i> BC1	Ліпопептиди	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	При концентрації 1 мг/мл спостерігалось значне зниження рівня інфекційності проти елементарних тілець <i>Chlamydia trachomatis</i> . на 50% ( $p < 0,0001$ ). При концентрації 0,5 мг/мл інфекційність знижувалась на 30%. Однак, при концентраціях 0,25 мг/мл, 0,12 мг/мл та 0,06 мг/мл помітного зниження інфекційності не спостерігалось.	Foschi C., Parolin C., Giordani B., Morselli S., Luppi B., Vitali B., Marangoni A. (2021) <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 Biosurfactant Counteracts the Infectivity of <i>Chlamydia trachomatis</i> Elementary Bodies. <i>Microorganisms</i> . 9(5), 975. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms9050975">10.3390/microorganisms9050975</a>
<i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2	Гліколіпопротеїни	Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК, мг/мл) та мінімальні бактерицидні концентрації (МБК, мг/мл) проти тест культур: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PSB2 (6,40 та 25,6 відповідно); <i>Pseudomonas putida</i> PSJ1 (6,40 та 12,8 відповідно); <i>Salmonella sp.</i> SL2 (12,80 та 25,6 відповідно); <i>Escherichia coli</i> MTCC 118 (12,80 та 50,0 відповідно); <i>Bacillus sp.</i> BC1 (3,20 та 12,8 відповідно); <i>Staphylococcus aureus</i> STP1 (3,20 та 6,40 відповідно)	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Hippolyte M.T., Augustin, M., Hervé T.M., Ndjouenkeu R., Somashekar D. (2018) Application of response surface methodology to improve the production of antimicrobial biosurfactants by <i>Lactobacillus paracasei</i> subsp. <i>tolerans</i> N2 using sugar cane molasses as substrate. <i>Bioresour. Bioprocess.</i> 5(48), doi: <a href="https://doi.org/10.1186/s40643-018-0234-4">10.1186/s40643-018-0234-4</a>

Закінчення табл. 1.5

<p><i>Lactobacillus crispatus</i> BC1</p>	<p>Ліпопептиди</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>При концентрації 0,125 мг/мл ПАР спостерігалось зниження адгезії <i>Candida albicans</i>, <i>Candida tropicalis</i> та <i>Candida krusei</i> не менше ніж на 50%. Для <i>Candida albicans</i> зниження адгезії на 50% відбулося при концентраціях 0,0125–0,125 мг/мл, а для <i>Candida tropicalis</i> і <i>Candida krusei</i> значне зниження спостерігалось при концентрації ПАР 1,25 мг/мл.</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Суміш ПАР і муцину показала підвищену каламутність (122±2%), що вказує на сильну взаємодію між ними. Цитотоксичність ПАР на клітинах шийки матки людини була відсутня при концентраціях до 2,5 мг/мл (0,3 мг/мл, 0,6 мг/мл, 1,25 мг/мл). При концентраціях ПАР: 2,5 мг/мл, 5 мг/мл, 10 мг/мл життєздатність клітин зменшувалася на: 15,63%; 22,52% і 39,43% відповідно.</p>	<p>De Gregorio P.R., Parolin C., Abruzzo A., Luppi B., Protti M., Mercolini L.,... Vitali B. (2020). Biosurfactant from vaginal <i>Lactobacillus crispatus</i> BC1 as a promising agent to interfere with <i>Candida</i> adhesion. <i>Microb Cell Fact.</i> 19(1), 133. doi:<a href="https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5">10.1186/s12934-020-01390-5</a></p>
<p><i>Lactobacillus gasseri</i> BC9</p>	<p>Не вказано</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Зниження ступеня руйнування біоплівки (%) при різних концентраціях ПАР (мкл/мл) для тест-культур: <i>Staphylococcus aureus</i> 2 (при 1,25 ~40%; при 2,5~60%, при 5 ~70%. При комбінації з ліпосомами - ~60%. <i>Staphylococcus aureus</i> 7: (при 1,25 ~20%, при 2,5~45%, при 5 мг/мл~55%) При комбінації з ліпосомами - ~70%. <i>Staphylococcus aureus</i> 45: (при 1,25~25%, при 2,5~40%, при 5 ~65%. При комбінації з ліпосомами - ~75%. <i>Staphylococcus aureus</i> 83 (при 1,25~15%, при 2,5 ~35%, при 5 ~80%. При комбінації з ліпосомами - ~30%. <i>Staphylococcus aureus</i> 86 (при 1,25 мг/мл ~30%, при 2,5~45%, при 5~85%) При комбінації з ліпосомами - ~90%.</p>	<p>Життєздатність клітин залишалася на рівні 100-110% при концентраціях 0,05–0,5 мг/мл. При концентраціях 1,25–2,5 мг/мл життєздатність зменшувалася до 90–110%. При концентраціях 5–10 мг/мл життєздатність залишалася понад 80%, що вказує на низьку цитотоксичність ПАР.</p>	<p>Giordani B., Costantini P.E., Fedi S., Cappelletti M., Abruzzo A., Parolin C.,... Vitali B. (2019). Liposomes containing biosurfactants isolated from <i>Lactobacillus gasseri</i> exert antibiofilm activity against methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> strains. <i>Eur. J. Pharm Biopharm.</i>, 139:246-252. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.011">10.1016/j.ejpb.2019.04.011</a></p>

Таблиця 1.6

**Біологічна активність поверхнево активних речовин, синтезованих представниками інших родів молочнокислих бактерій**

Штам-продуцент	Хімічна природа ПАР	Антимікробна активність	Антиадгезивна активність	Здатність до руйнування біоплівок	Інші активності	Літературні джерела
<i>Levilactobacillus brevis</i> S4	Не вказано	Зони інгібування (мм) для <i>Escherichia coli</i> E1 (5,70) та <i>Staphylococcus aureus</i> S1 (4,85) при концентрації ПАР 50 мг/мл	Не досліджувалося	Не досліджувалося	Не вказано	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. Food science & nutrition, 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5	Не вказано	Зони інгібування (мм) для <i>Escherichia coli</i> E1 (3,70) та <i>Staphylococcus aureus</i> S1 (3,83) при концентрації ПАР 0,25 мг/мл	Не вказано	Не досліджувалося	Не вказано	Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by <i>Levilactobacillus brevis</i> S4 and <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. Food science & nutrition, 12(1). doi: <a href="https://doi.org/10.1002/fsn3.3740">10.1002/fsn3.3740</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> MBP001	Гліколіпіди	Значення МІК ПАР проти <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MTCC2488 та <i>Chromobacterium violaceum</i> MTCC2656 становили 6,25 мг/мл та 3,12 мг/мл відповідно	Не вказано	Інгібування біоплівки при різних концентраціях ПАР (мг/мл) для тест-культур: <i>Chromobacterium violaceum</i> MTCC2656: 0,5 - 37%; 1,0 - 56%; 2,0 - 69%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MTCC2: 0,5 - 35%; 1,0-42% 2,0 - 58%	Не вказано	Patel M., Siddiqui A.J., Ashraf S.A., Surti M., Awadelkareem A.M., Snoussi M.,...Adnan M. (2022). <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> -Derived Biosurfactant Attenuates Quorum Sensing-Mediated Virulence and Biofilm Formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Chromobacterium violaceum</i> . <i>Microorganisms</i> . 10(5),1026. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms10051026">10.3390/microorganisms10051026</a>

Продовження табл. 1.6

<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> strain 1625	Гліколіпо-протеїни	Зони інгібування (мм) для: <i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 10449: 20; <i>Escherichia coli</i> MTCC 587: 11 <i>Pseudomonas putida</i> MTCC-1655: 14	Не вказано	Інгібування біоплівки при концентраціях 0,1 мг/мл та 0,25 мг/мл відповідно для тест культур: <i>Escherichia coli</i> MTCC 587: 90,62% і 98,7% відповідно; <i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 10449: 97,88% і 99,65% відповідно; <i>Pseudomonas putida</i> MTCC-1655: 94,22% і 98,92% відповідно	Не вказано	Thakur B., Kaur S., Dwibedi V., Albadrani G.M., Al-Ghadi M.Q., Abdel-Daim M.M. (2024). Unveiling the antimicrobial and antibiofilm potential of biosurfactant produced by newly isolated <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> strain 1625. <i>Front Microbiol.</i> 10(15), 1459388 doi: <a href="https://doi.org/10.3389/2024.1459388">10.3389/2024.1459388</a>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM	Гліколіпо-протеїни	Зони інгібування (мм) для: <i>Micrococcus luteus</i> : 16,5; <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29737: 13,0 та <i>Bacillus cereus</i> SAMU1: 11,6; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027: 11,3; <i>Escherichia coli</i> ATCC10536: 10,3 та <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 8,6	Не вказано	Не досліджувалося	Не вказано	Alaa A., Wael A., Murtakab Y., Fatima H., Amal K. (2022). Isolation and Partial Characterization of Glycolipopeptide Biosurfactant Derived from A Novel <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> Lbp_WAM. 35(2), 78-98. doi: <a href="https://doi.org/10.37077/25200860.2022.35.2.06">10.37077/25200860.2022.35.2.06</a>
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBP003	Гліколіпіди	Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК, мг/мл) для: <i>Bacillus subtilis</i> MTCC 121: 6,25; <i>Escherichia coli</i> MTCC 9537: 12,5; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MTCC 741: 12,5; <i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 96: 25 . Зони затримки росту (мм) при дії неочищеного ПАР (100 мг/мл) проти <i>Bacillus subtilis</i> MTCC 121 $\approx$ 17; <i>Escherichia coli</i> MTCC 9537 $\approx$ 14; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MTCC 741 $\approx$ 13; <i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 96 $\approx$ 10.	Не вказано	Ступені руйнування біоплівки: <i>Bacillus subtilis</i> MTCC 121: 77,47%; для <i>Escherichia coli</i> MTCC 9537: 69,12%; для <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MTCC 741: 63,81%; для <i>Staphylococcus aureus</i> MTCC 96: 59,10	Не вказано	Adnan M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Ashraf S.A., Hassan M.I., Snoussi M., Badraoui R., Jamal A., Bardakci F., Awadelkareem, A.M.(2021). Functional and Structural Characterization of <i>Pediococcus pentosaceus</i> -Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation. <i>Antibiotics.</i> 10(1), 1371. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371">https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371</a>
<i>Pediococcus acidilactici</i> 27167	Не вказано	Значення МІК кожного виду ПАР проти <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC 26003 були вищими, ніж 100 мг/мл.	Не вказано	Зниження ступеня руйнування біоплівки проти <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC 26003 при концентрації ПАР 12,5 мг/мл, 25 мг/мл, 50 мг/мл становило: 11,4%, 25,8% та 52,4 $\pm$ 0,3% відповідно	Не вказано	Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from <i>Pediococcus acidilactici</i> and <i>Lactobacillus plantarum</i> against <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26003. <i>Microb Pathog.</i> 127, 12-20. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039">10.1016/j.micpath.2018.11.039</a>

Продовження табл. 1.6

<p><i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593</p>	<p>Ліпопротеїни</p>	<p>Антимікробну активність визначали по зонам затримки росту за допомогою методу дифузії в агарі .У дослідженні антимікробну активність було зафіксовано для ПАР при концентрації 25 мг/мл для <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Escherichia coli</i> та <i>Pseudomonas aeruginosa</i> при цьому в концентрації 4 мг/мл пригнічення росту взагалі не спостерігалось для <i>Bacillus cereus</i> та <i>Staphylococcus aureus</i> .</p>	<p>При концентрації ПАР 4/25 (мг/мл) ступінь адгезії становив для <i>Bacillus cereus</i>: 22.53%/70.50%; <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: 17.12%/61.84% <i>Salmonella typhimurium</i>: 12.88%/58.69% <i>Enterobacter aerogenes</i>: 5.22% /29.87% <i>Escherichia coli</i>: 4.00%/44.25% <i>Staphylococcus aureus</i>: 8.59% /53.18%</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Ghasemi A., Moosavi-Nasab M., Setoodeh P., Mesbahi G., Yousefi G. (2019). Biosurfactant Production by Lactic Acid Bacterium <i>Pediococcus dextrinicus</i> SHU1593 Grown on Different Carbon Sources: Strain Screening Followed by Product Characterization. <i>Scientific reports</i>, 9(1), 5287. doi: <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-019-41589-0">10.1038/s41598-019-41589-0</a></p>
<p><i>Weissella cibaria</i> PN3</p>	<p>Гліколіпіди</p>	<p>Мінімальні інгібуючі концентрації (мг/мл) ПАР щодо різних патогенів : <i>Staphylococcus aureus</i>: Для позаклітинних ПАР: 10,7;для асоційованих з клітинами ПАР: 4,8 мг/мл <i>Aspergillus niger</i>: для асоційованих з клітинами ПАР: 16 ; <i>Candida albicans</i>: для позаклітинних ПАР:4,8 для асоційованих з клітинами ПАР: 3,2 ; <i>Escherichia coli</i>: для обох форм ПАР: 10,7</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Не досліджувалося</p>	<p>Subsangan T., Khondee N., Nawavimarn P., Rongsayamanont W., Chen C.Y., Luepromchai E. (2020) Reuse of Immobilized <i>Weissella cibaria</i> PN3 for Long-Term Production of Both Extracellular and Cell-Bound Glycolipid Biosurfactants. <i>Front Bioeng Biotechnol.</i>, 3 (8), 751. doi: <a href="https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00751">10.3389/fbioe.2020.00751</a></p>

## РОЗДІЛ 2. ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА ПРОТИВОВІРУСНОГО КРЕМУ

### 2.1 Причини виробництва лікарських засобів проти бактеріальних та вірусних захворювань

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), станом на 2023 рік приблизно 3,7 мільярда людей були інфіковані вірусом герпесу А (<https://www.who.int/herpes-simplex-virus>), серед яких більше ніж 50 % були підлітки (<https://www.singlecare.com/herpes-statistics>). Під час інфікування оральним герпесом на обличчі, як правило, на губах або поблизу рота з'являються наповнені рідиною пухирці, які розриваються, що створює не лише фізичний але й психоемоційний дискомфорт (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail>; <http://guidelines.moz.gov.ua/documents>).

Також, за рахунок пошкодження шкіри, як наслідку дії вірусу А, можливі виникнення супутніх бактеріальних захворювань, а саме імпетиго, фолікуліт та абсцеси (<http://guidelines.moz.gov.ua>; <https://healthmatch.io/impetigo>) які зазвичай викликані родами *Staphylococcus* та *Pseudomonas* (<https://kurs.com.ua/sinegnoinaja-palochka>; <https://my.clevelandclinic.org>).

Лікування даних бактеріальних захворювань здійснюється за допомогою антибіотиків до яких на разі, зазначені вище роди мають стійкість, що загострює питання щодо антибіотикрезистентності. Наприклад, роди *Staphylococcus* є стійкими до дії пеніциліну (74%), азитроміцину (34%), цефокситину (5%), ципрофлоксацину (5%), тетрацикліну (4%) і триметоприму (1%), а штами *Pseudomonas* мали найвищий рівень стійкості до ампіциліну (93%), гентаміцину (89,5%), ципрофлоксацин (82,5%), імipенему та (78%), амікацин (77,3%) та цефтазидиму (57%) (Congdon, 2023; Ahmadi, 2016; Khan, 2020). Тому доцільним є розробка та впровадження комплексного лікування для запобігання наслідків вірусного та бактеріальних захворювань.

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ		
Змн.	Лст.	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив		Дон Є.А			Літ.	Арк.	Акрушів
Перевірив		Пироз Т.П.				47	124
Консультант					47		
Н.Контр.					Кафедра БТМ		
Затверд.		Стадніков В.П.					

## 2.2 Обґрунтування вибору біологічного агента для інженерної частини роботи

Серед пробіотичних молочнокислих бактерій найвищі концентрації поверхнево-активних речовин (ПАР) синтезують *Lactobacillus helveticus* M5 (Kadhun & Haydar, 2020), *Lactobacillus rhamnosus* MBR002 (Adnan та ін., 2021), *Lactobacillus plantarum* 60 FHE (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021) та *Pediococcus pentosaceus* MBR003 (Patel та ін., 2021). З цієї причини перераховані вище штами були обрані нами як найактивніші потенційні біологічні агенти.

Літературні дані свідчать також про те, що поверхнево-активним речовинам, синтезованим *L. helveticus* M5 (Kadhun & Haydar, 2020), *L. rhamnosus* MBR002 (Adnan та ін., 2021), *L. plantarum* 60 FHE (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021) і *P. pentosaceus* MBR003 (Patel та ін., 2021). притаманна антимікробна та антиадгезивна активність щодо патогенних для людини мікроорганізмів, а також здатність до руйнування біоплівки, які утворюються на біотичних поверхнях. Але з наведених вище продуцентів тільки *L. plantarum* 60 FHE синтезує поверхнево-активні речовини, для яких, окрім антимікробної та антиадгезивної активності, характерна ще є протипухлинна та антивірусна активність (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021).

Окрім біологічної активності для наведених вище штамів притаманною є достатньо висока емульгувальна активність ( $E_{24}$ , %) та поверхнево-активні властивості. Так, індекс емульгування парафіну за наявності різних концентрацій ПАР *L. plantarum* 60 FHE становив 66,67-76,67 (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021), емульгувальна активність поверхнево-активних речовин *L. helveticus* M5 щодо толуолу досягала 75,37%, під впливом цих ПАР поверхневий натяг води знижувався до 33,2 мН/м (Kadhun & Haydar, 2020). ПАР *L. rhamnosus* MBR002 знижували поверхневий натяг води до 41,76 мН/м і емульгували н-гексадекан (55,89%) і соняшникову олію (35,65%) (Adnan та ін., 2021). За наявності ПАР *P. pentosaceus* MBR003 індекс емульгування гексадекану і соняшникової олії становив 39,73 і 38,55 % відповідно, а зниження поверхневого натягу - 43,15 мН/м (Patel та ін., 2021).

Найбільшою проблемою при синтезі поверхнево-активних речовин є дороговартісне середовище культивування найпопулярнішим з яких є MRS. У зв'язку з цим для пропонованих біологічних агентів середовища культивування були оптимізовані за рахунок заміни глюкози на лактозу або повного переходу на промислові відходи.

Згідно даних, наведених у табл.2.1, можна зробити висновок про те, що максимальна концентрація синтезованих поверхнево-активних речовин зафіксована для *L. helveticus* M5 (6,2 г/л), а найнижча (4,32 г/л) для *L. rhamnosus* MBR002. Хоча для штаму *L. plantarum* 60 FHE не притаманний максимальний синтез ПАР (концентрація ПАР становить 4,4 г/л), проте синтезовані поверхнево-активні речовини характеризуються сукупністю різних видів біологічної активності: антибактеріальної (при концентрації 100 мг/мл зони затримки росту людських патогенів становили 14,0-38,0 мм), противірусної (при 1000 мкг/мл пригнічення вірусу герпесу А майже на 90%) та протипухлинної щодо клітин колоректального раку, лінія НСТ-116 (при концентрації 53 мкг/мл пригнічення становить 50%), що суттєво вирізняє поданий штам від інших (див. табл 1.1.)

Крім того, тривалість культивування та склад поживних середовищ для кожного штаму різняться, тому для обрання оптимального біологічного агента порівнюємо вартість поживних середовищ (табл. 2.2) і умовну вартість 1 г синтезованих поверхнево-активних речовин (табл. 2.3).

## Особливості одержання поверхнево-активних речовин представниками молочнокислих бактерій

Біологічний агент	Склад поживного середовища	Тривалість культивування, год	Концентрація ПАР, г/л	Особливості процесу	Біологічна активність	Література
<i>Lactobacillus helveticus</i> M5**	Цитрат амонію 2 г/л Ацетат натрію 5 г/л Сульфат магнію (MgSO <sub>4</sub> ) 0,1 г/л Сульфат марганцю (MnSO <sub>4</sub> ) 0,05 г/л Дикалійфосфат (K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) 2 г/л Лактоза 0,5% (мас./об.) Пептон 0,1% (мас./об.)	120	6,2	pH=7,0 T=37°C в колбах Ерленмейера на 250 мл при перемішуванні (120 об/хв)	Найвища антиадгезивна активність спостерігалася при дії ПАР(50 мг/мл) проти родів: <i>Staphylococcus</i> (78%) та <i>Pseudomonas</i> (74,5%) Для роду <i>Pseudomonas</i> зони затримки росту зростають від 12 мм при концентрації ПАР 20 мг/мл до 29 мм при 120 мг/мл. Для роду <i>Staphylococcus</i> зона затримки росту зростають від 15 мм при концентрації 20 мг/мл до 31 мм при 120 мг/мл.	Kadhun M. KH. Haydar N. H. (2020). Production and characterization of biosurfactant (glycolipid) from <i>Lactobacillus helveticus</i> M5 and evaluate its antimicrobial and antiadhesive activity. <i>Iraqi Journal of Agricultural Sciences</i> , 51(6),1543-1558. doi: <a href="https://doi.org/10.36103/ijas.v51i6.1182">10.36103/ijas.v51i6.1182</a>
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBR003*	MRS-Lac : Пептон з казеїну: 10 г/л Яловичий екстракт: 10 г/л Дріжджовий екстракт: 4 г/л Лактоза (замість глюкози): 20 г/л Твін 80: 1 мл Цитрат амонію: 2 г/л Ацетат натрію: 5 г/л Сульфат магнію (MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O): 0,2 г/л Сульфат марганцю (MnSO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O): 0,04 г/л Дикалійфосфат (K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ): 2 г/л	48	4,75	T=37°C без перемішування	Мінімальні інгібуючі концентрації (МІК, мг/мл) ПАР для родів: <i>Bacillus</i> : 6,25; <i>Escherichia</i> та <i>Pseudomonas</i> 12,5 <i>Staphylococcus</i> : 25 мг/мл Зони затримки росту при дії неочищеного ПАР(100 мг/мл) для родів: <i>Bacillus</i> : ≈17 мм; <i>Escherichia</i> ≈14 мм; <i>Pseudomonas</i> ≈13 мм. <i>Staphylococcus</i> ≈10 мм Ступінь руйнування біоплівки для родів: <i>Bacillus</i> : 77,47%; <i>Escherichia</i> : 69,12%; <i>Pseudomonas</i> : 63,81%. <i>Staphylococcus</i> : 59,10%	Adnan M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Ashraf S.A., Hassan M.I., Snoussi M., Badraoui R., Jamal A., Bardakci F., Awadelkareem, A.M.(2021). Functional and Structural Characterization of <i>Pediococcus pentosaceus</i> -Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation. <i>Antibiotics</i> . 10(1), 1371. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371">https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371</a>

<p><i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE**</p>	<p>Сирна сироватка: 300 мл/л Меляса цукрової тростини: 30 г/л Відпрацьована (пересмажена) олія: 30 г/л</p>	<p>120</p>	<p>4,4</p>	<p>pH=6,5 T=37°C</p>	<p>Зони інгібування (мм)для: <b>Staphylococcus</b>: 20,3–35,0 мм <b>Bacillus</b>: 23,0 мм <b>Micrococcus</b>: 36,3 мм <b>Escherichia</b>: 38,0 мм <b>Pseudomonas</b>: 20,3 мм <b>Salmonella</b>: 14,0 мм <b>Serratia</b>: 35,0 мм <b>Enterobacter</b>: 28,0 мм ПАР знижували життєздатність клітин НСТ-116 на 50% при 53 мкг/мл. Противірусна активність проти герпесу А — 9,57% життєздатності патогену при 1000 мкг/мл.</p>	<p>Sakr E. A. E., Ahmed H. A. E., Abo Saif F. A. A. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by <i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. <i>International journal of biological macromolecules</i>, 170, 94–106. doi:<a href="https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140">10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140</a></p>
<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> MBP002*</p>	<p>MRS-Lac : Пептон з казеїну: 10 г/л Яловичий екстракт: 10 г/л Дріжджовий екстракт: 4 г/л Лактоза (замість глюкози): 20 г/л Твін 80: 1 мл Цитрат амонію: 2 г/л Ацетат натрію: 5 г/л Сульфат магнію (MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O): 0,2 г/л Сульфат марганцю (MnSO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O): 0,04 г/л Дикалійфосфат (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>): 2 г/л</p>	<p>48</p>	<p>4,32</p>	<p>T=37°C без перемішуван ня</p>	<p>Мінімальна інгібуюча концентрація (МІК) ПАР становить: 12,5 мг/мл для родів <i>Bacillus</i> та <i>Escherichia</i>; 25 мг/мл для родів <i>Pseudomonas</i>; 50 мг/мл для родів <i>Staphylococcus</i> Ступінь руйнування біоплівки при дії ПАР (100 мг/мл) становить 66,65% (для роду <i>Bacillus</i>); 59,78% (для роду <i>Escherichia</i>); 55,77% (для роду <i>Staphylococcus</i>); 55,77% (для <i>Pseudomonas</i>).</p>	<p>Patel M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Surti M., Awadelkareem A.M., Ashraf S.A.,... Bardakci F.(2021) Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from <i>Lactobacillus rhamnosus</i> with Its Physicochemical and Functional Properties <i>Antibiotics (Basel)</i>. 10(2), 1546. doi: <a href="https://doi.org/10.3390/antibiotics10121546">10.3390/antibiotics10121546</a></p>

**Примітки.** \*\* Антиадгезивну активність та здатність до руйнування біоплівки не досліджували; \* Антиадгезивну активність не досліджували.

## Вартість складу поживного середовища для культивування штамів молочнокислих бактерій

Продуцент	Компонент поживного середовища, г/л	Концентрація, г/л	Ціна компонента, грн/кг	Вартість компонента (грн) на 1 л середовища	Джерела інформації
<i>Lactobacillus helveticus</i> M5	Цитрат амонію	2	300	0,7	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/">https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/</a>
	Ацетат натрію	5	72	0,36	<a href="https://novohim.com.ua/catalog/promislova-ximiya">https://novohim.com.ua/catalog/promislova-ximiya</a>
	Сульфат магнію	0,1	30	0,01	<a href="https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniia">https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniia</a>
	Сульфат марганцю	0,05	54	0,01	<a href="https://www.systopt.com.ua/item-marganets">https://www.systopt.com.ua/item-marganets</a>
	Калій фосфорнокислий	2	200	0,4	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/">https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/</a>
	Лактоза	0,5%	90	0,05	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/lactose/">https://www.covalent.com.ua/shop/lactose/</a>
	Пептон	0,1%	1300	1,3	<a href="https://www.systopt.com.ua/item-pepton-fermentatyvny">https://www.systopt.com.ua/item-pepton-fermentatyvny</a>
<b>Вартість 1 л середовища – 2,73 грн</b>					
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBP003	Пептон з казеїну	10	6708,90	67,09	<a href="https://shop.hlr.ua/ua/pepton-pankreaticheskiy-iz-kazeina">https://shop.hlr.ua/ua/pepton-pankreaticheskiy-iz-kazeina</a>
	Яловичий екстракт	10	7296,0	72,96	<a href="http://lab-mir.com/index.php/каталог/поживні/середовища">http://lab-mir.com/index.php/каталог/поживні/середовища</a>
	Дріжджовий екстракт	4	1616,90	6,47	<a href="https://shop.hlr.ua/ua/drojjevoy-ekstrakt-granulirovannyi">https://shop.hlr.ua/ua/drojjevoy-ekstrakt-granulirovannyi</a>
	Лактоза	20	90	1,80	<a href="https://all-him.com.ua/p/2165287-laktoza/?o=tG0FgrPrk">https://all-him.com.ua/p/2165287-laktoza/?o=tG0FgrPrk</a>
	Твін 80	1 мл	264,2	0,27	<a href="https://beurre.ua/ua/emulgator-polysorbat-80-twin-80">https://beurre.ua/ua/emulgator-polysorbat-80-twin-80</a>
	Цитрат амонію	2	300	0,6	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/">https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/</a>
	Ацетат натрію	5	72	0,36	<a href="https://chemsale.com.ua/ua/product/natrij-uksusnokislyj/">https://chemsale.com.ua/ua/product/natrij-uksusnokislyj/</a>
	Сульфат магнію	0,2	30	0,01	<a href="https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniia">https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniia</a>
	Сульфат марганцю	0,04	54	0,01	<a href="https://chemsale.com.ua/ua/product/marganecz-sernokislyj">https://chemsale.com.ua/ua/product/marganecz-sernokislyj</a>
	Калій фосфорнокислий	2	200	0,4	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/">https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/</a>
<b>Вартість 1 л середовища – 149,97 грн</b>					
<i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	Сирна сироватка	300 мл	28	0,84	<a href="https://zapodarkom.com.ua/ua/product/syvorotka">https://zapodarkom.com.ua/ua/product/syvorotka</a>
	Меляса цукрової тростини	30	10	0,3	<a href="https://www.olx.ua/d/uk/obyavlenie/prodam-patoku">https://www.olx.ua/d/uk/obyavlenie/prodam-patoku</a>

	Відпрацьована (пересмажена) олія	30	8	0,45	<a href="https://flagma.ua/uk/soniashnykova-oliia-o16609282.html">https://flagma.ua/uk/soniashnykova-oliia-o16609282.html</a>
<b>Вартість 1 л середовища – 1,59 грн</b>					
<i>Lactobacillus rhamnosus MBP002</i>	Пептон з казеїну	10	6708,90	67,09	<a href="https://shop.hlr.ua/ua/pepton-pankreaticheskiy-iz-kazeina">https://shop.hlr.ua/ua/pepton-pankreaticheskiy-iz-kazeina</a>
	Яловичий екстракт	10	7296,0	72,96	<a href="http://lab-mir.com/index.php/каталог/поживні/середовища">http://lab-mir.com/index.php/каталог/поживні/середовища</a>
	Дріжджовий екстракт	4	1616,90	6,47	<a href="https://shop.hlr.ua/ua/drojjevoy-ekstrakt-granulirovanny">https://shop.hlr.ua/ua/drojjevoy-ekstrakt-granulirovanny</a>
	Лактоза	20	90	1,80	<a href="https://all-him.com.ua/p/2165287-laktoza/?o=tG0FgrPrk">https://all-him.com.ua/p/2165287-laktoza/?o=tG0FgrPrk</a>
	Твін 80	1 мл	264,2	0,27	<a href="https://beurre.ua/ua/emulgator-polysorbat-80-twin-80">https://beurre.ua/ua/emulgator-polysorbat-80-twin-80</a>
	Цитрат амонію	2	300	0,6	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/">https://www.covalent.com.ua/shop/ammonium_citrate/</a>
	Ацетат натрію	5	72	0,36	<a href="https://chemsale.com.ua/ua/product/natrij-uksusnokislyj/">https://chemsale.com.ua/ua/product/natrij-uksusnokislyj/</a>
	Сульфат магнію	0,2	30	0,01	<a href="https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniya">https://td-everest.com.ua/p1387042939-sulfat-magniya</a>
	Сульфат марганцю	0,04	54	0,01	<a href="https://chemsale.com.ua/ua/product/marganecz-ternokislyj/">https://chemsale.com.ua/ua/product/marganecz-ternokislyj/</a>
	Калій фосфорнокислий	2	200	0,4	<a href="https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/">https://www.covalent.com.ua/shop/potassium_phosphate/</a>
<b>Вартість 1 л середовища – 149,97 грн</b>					

**Примітки.** \*Вартість компонентів середовища вказано станом на грудень 2024 року

Згідно даним наведеним у табл 2.2 можна стверджувати, що середовище для культивування *L. plantarum* 60 FHE є найдешевшим (1,59 грн), а середовища для *P. pentosaceus* MBR003 та *L. rhamnosus* MBR002 є найдорожчими (149,97), тому у подальшому штам *L. rhamnosus* MBR002 розглядати не будемо, так у порівнянні з перерахованими штамми він синтезує найменшу кількість ПАР (4,32 г/л) та має високу вартість середовища для синтезу (149,96 грн)

Таблиця 2.3

**Умовна вартість 1 г поверхнево-активних речовин, синтезованих представниками молочнокислих бактерій**

Біологічний агент	Концентрація ПАР, г/л	Тривалість культивування, год	Кількість утворених ПАР за годину, г/год	Вартість 1 л середовища, грн/л	Умовна вартість 1 г цільового продукту, грн/г
<i>Lactobacillus helveticus</i> M5	6,2	120	0,052	2,73	0,441
<i>Pediococcus pentosaceus</i> MBR003	4,75	48	0,099	149,97	31,573
<i>Lactobacillus plantarum</i> 60 FHE	4,4	120	0,037	1,59	0,362

Підсумовуючі дані, які наведені у табл 2.1, 2.2 та 2.3 можна сказати, що найвигіднішим біологічним агентом є штам *Lactobacillus plantarum* 60 FHE, у зв'язку з тим, що умовна вартість цільового продукту становить 0,362грн/г, завдяки синтезу ПАР на відходах промисловості. Також, обраний штам яскраво вирізняється серед вищенаведених завдяки своїм унікальним біологічним активностям, а саме противірусній щодо герпесу А та протипухлинній щодо раку товстої кишки, що робить його вигідним не тільки з економічної точки зору але й із медико-біологічної, оскільки синтезовані ПАР сприяють розробці ефективних противірусних та протипухлинних засобів, що підвищує зацікавленість у фармацевтичній та біотехнологічній галузях.

### 2.3 Вибір лікарської форми для заміни компоненту на поверхнево-активні речовини синтезовані *Lactobacillus plantarum* 60 FHE

На даний момент на ринку препарати для лікування захворювання, що викликані вірусом герпесу А за способом введення поділяються на засоби (Пуль-Лузан, Котенко, Ярних, Тарасова, 2023):

- місцевого використання (креми та мазі)
- парентерального ведення (ліофілізати та розчини для ін'єкцій)
- ентерального ведення (таблетки та капсули)

Незважаючи на велику кількість пропонуванних форм щодо боротьби з герпесом орального вірусу пріоритети надаються м'яким формам (МЛФ) (85%), а саме кремам (за АТС-класифікацією D06BB) за рахунок наступних переваг (<https://www.advantages-of-topical-drug>; <https://www.vioscompounding.com>):

- швидша дія ніж у твердих лікарських форм за рахунок безпосереднього впливу на осередок інфекції;
- мінімальний вплив препарату на здорові тканини людини, уникаючи розповсюдження по всьому тілу, що значно зменшує потенційні побічні ефекти;
- прості у застосуванні та потребують менш частого введення порівняно з пероральними препаратами, що значно підвищує комплаєнсу пацієнтів;
- універсальність та простота застосування за рахунок простого нанесення, що зменшує складнощі, пов'язані, наприклад, з проковтуванням таблеток, які часто виникають у дітей та/або людей похилого віку;
- економічність у витратах при застосуванні за рахунок густої консистентної та довготривалий термін придатності.

Для поверхнево-активних речовин, які здатний синтезувати *Lactobacillus plantarum* 60 FHE (Sakr, Ahmed & Saif, 2021) притаманними є зниження поверхневого натягу (76,67%), антимікробна активність щодо штамів людських патогенів, а саме *Staphylococcus aureus* ATCC 29737 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, а також протівірусна активності проти вірусу герпесу А.

Тож, пропонуємо ввести ПАР, як компонент МЛФ, що дозволить одночасно покращити фізико-хімічні властивості крему (стабільність, зовнішній вигляд),

посилити дію активно-фармацевтичного інгредієнту (АФІ), забезпечити додатковий протівірусний та антибактеріальний захисти, запобігти подразненню та виникненню алергічних реакцій, а також знизити вплив хімічних речовин на екологію довкілля за рахунок біодеградабельності, яка притаманна мікробним ПАР.

#### 2.4 Аналіз ринку препаратів України

Згідно державного реєстру лікарських засобів України лікування інфекції, яка викликана герпесом А найчастіше здійснюється за допомогою кремів на основі наступних діючих речовин: ацикловір, пенцикловір або валацикловір.

Проаналізувавши ринок продажів кремів, наведемо найпопулярніші засоби, які використовуються для лікування герпесної хвороби (див. табл. 2.4)

Таблиця 2.4

#### Топ найкращих кремів при боротьбі з вірусом герпесу А

№	Назва препарату	Діюча речовина	Допоміжні речовини	Джерело інформації
1	Пен-Герпевір	Пенцикловір	Поліетиленгліколю (макроголу) цетостеариловий ефір, спирт цетостеариловий, вода очищена, пропіленгліколь, парафін білий м'який, олія мінеральна	<a href="https://www.pen-gerpevir-krem">https://www.pen-gerpevir-krem</a>
2	Ацик	Ацикловір	Стеарилполіоксилгліцерид, диметикон 350, спирт цетиловий, парафін білий м'який, олія мінеральна, пропіленгліколь, вода очищена	<a href="https://www.atsik-krem">https://www.atsik-krem</a>
3	Ліпстер	Ацикловір	Парафін білий м'який, парафін рідкий, спирт цетостеариловий (тип А) емульгований, пропіленгліколь, <b>полоксамер</b> , диметикон, вода очищена	<a href="https://www.lipster-krem">https://www.lipster-krem</a>
4	Ацикlostад	Ацикловір	диметикон, <b>стеарилмакроголгліцери</b> ди, спирт цетиловий, олія мінеральна, парафін білий м'який, пропіленгліколь, вода очищена	<a href="https://www.atsiklostad">https://www.atsiklostad</a>
5	Агерп	Ацикловір	Парафін білий м'який, спирт цетостеариловий, пропіленгліколь, олія мінеральна, арлацел 165, <b>полоксамер</b> , натрію лаурилсульфат, диметикон, вода очищена	<a href="https://www.apteka24.ua/uk/agerp">https://www.apteka24.ua/uk/agerp</a>

При аналізі компонентів кремів стало зрозуміло, що у складі найчастіше використовують хімічні ПАР, наприклад, поліетиленглікол (макрогол) цетостеариловий ефір, стеарилполіоксилгліцерид, полоксамер, стеарилмакроголгліцериди, проксанол, які виступають у ролі емульгаторів та стабілізаторів суспензії. Як було зазначено вище, пропонуємо замінити перераховані компоненти у кремах на ПАР *L. plantarum* 60 FHE, яким також притаманна здатність до емульгування та стабілізації розчинів.

Дана заміна вдосконалисть не лише склад та безпечність препарату, але й покращить його ефективність за рахунок синергії з основною діючою речовиною, яка зумовлена противірусною активністю ПАР, а також додатково надасть антибактеріальні властивості препарату за рахунок антибактеріальної активності ПАР, що дозволить (у разі необхідності) виключити або скоротити тривалість лікування протибактеріальними препаратами.

## 2.5 Розрахунок річної потужності виробництва крему

Проаналізувавши інструкції на пропоновані препарати (<https://likicontrol.com.ua>) було з'ясовано, що крему слід використовувати з інтервалом у 2-4 години в день (в середньому в день: 5 нанесень) протягом 4-10 днів. Також, врахуємо те, що для ефективного покриття уражених ділянок використовують зазвичай 0,2–0,5 г крему (<https://empendium.com.ua>) для нанесення залежно від площі ураження (0,3 г в середньому)

Тож, на мінімальний курсу, що складає 4 дні треба:  $5_{\text{нанесень}} * 4_{\text{днів}} * 0,3_{\text{г}} = 6 \text{ г}$

На максимальний курсу, що складає 10 дні треба:  $5_{\text{нанесень}} * 10_{\text{днів}} * 0,3_{\text{г}} = 15 \text{ г}$

Тому приймемо, що в середньому на курс лікування нам треба 10 г крему. Згідно інформації (<https://empendium.com.ua>; <https://www.kunsht.com.ua/articles>) рецидив орального герпесу у середньому складає 2 рази на рік, у декого щомісячно тому приймемо, що в середньому інфекція може проявити себе 5 разів на рік. Згідно цього для лікування захворюваності на 1 людину треба 50 г крему на рік. Припустимо, що в Україні близько 50% населення хворіють даним захворюванням, а враховуючи, що кількість населення станом на 2024 (без врахування окупованих територій) становить

близько 30 мільйонів (<https://naseleattia-ukrayini-skorochuietsia>) маємо, що на рік крему необхідно:

$$15000000_{\text{людей}} * 50_{\text{г/рік}} = 750000000 \text{ г} = 750 \text{ кг крему на рік}$$

Так, як ми пропонуємо замінити емульгатори/стабілізатори у складі кремів, (середньому у складі 10%) на наш ПАР, що синтезовані *L. plantarum* 60 FHE маємо, що для поданої заміни нам треба:  $750 * 0,1 = 75 \text{ кг ПАР}$

Знаючи, що максимальна противірусна активність ПАР *L. plantarum* 60 FHE проти герпесу А зафіксована при  $1000 \text{ мкг/мл} = 1 \text{ г/л} = 1 \text{ кг/м}^3$  а протимікробна щодо *Staphylococcus* та *Pseudomonas* при  $0,5 \text{ г/л} = 0,5 \text{ кг/м}^3$ , а також враховуючи те, що обраний біологічний агент синтезує  $4,4 \text{ г/л}$  маємо, що для найкращого комбінованого ефекту нам необхідно культуральної рідини:

$$75 \text{ кг} - X \text{ м}^3$$

$$4,4 \text{ кг} - 1 \text{ м}^3$$

$$X = 17,05 \text{ м}^3 \text{ культуральної рідини}$$

Враховуючи втрати цільового продукту при виділенні та очищенні (30%) слід одержати наступну кількість культуральної рідини:

$$V_{\text{кр}} = 17,05 * 1,3 = 22,17 = 22 \text{ м}^3$$

## **2.6 Розрахунок кількості культуральної рідини та геометричного об'єму ферментера**

З метою забезпечення потреби населення нам необхідно отримати  $22 \text{ м}^3$  культуральної рідини .

Припустимо, що за  $T_{\text{рд}} = 110$  робочих трудоднів ми зможемо виробити необхідну кількість продукту тоді *об'єм культуральної рідини за добу*:

$$V_{\text{д}} = V_{\text{гп}} / T_{\text{тр}} = 22 / 110 = 0,20 \text{ м}^3$$

Тоді *кількість продукту за цикл* буде:

$$V_{\text{цк}} = (K_1 * V_{\text{д}} * T_{\text{цф}}) / 24 = (1,3 * 0,20 * 82) / 24 = 0,89 \text{ м}^3 / \text{цикл} ,$$

де  $K_1$  - коефіцієнт запасу, знаходиться в межах 1,1-1,5 та передбачає ймовірність нестерильних операцій

$$T_{\text{цф}} = T_{\text{к}} + T_{\text{пр}} = 72 + 1,5 + 1 + 0,5 + 1 + 1 + 1 + 3 + 1 = 82 \text{ год}$$

де  $T_{\text{цф}}$  – цикл роботи ферментера, в якому враховано тривалість виробничого біосинтезу ( $T_{\text{к}}=72$  год) та час підготовки ферментера до роботи ( $T_{\text{пр}}=10$  год): миття та огляд апарата (1,5 год), перевірка на герметичність (1 год), підігрів (0,5 год), стерилізація апарату (1 год), охолодження (1 год), завантаження середовища (1 год), охолодження середовища та засів (3 год), вивантаження культуральної рідини (1 год)

Знаючи об'єм культуральної рідини за циклу та коефіцієнт заповнення знайдемо приблизний геометричний об'єм ферментера:

$$V_{\text{пф}} = V_{\text{цк}} / K_3 = 0,89 / 0,6 = 1,49 \text{ м}^3$$

Згідно додатку 1 обираємо ферментер об'ємом  $V_{\text{ф}}=1,60 \text{ м}^3$ , який є найближчим до розрахованого значення.

Уточнимо коефіцієнт заповнення:

$$K_3 = V_{\text{цк}} / V_{\text{ф}} = 0,89 / 1,60 = 0,56$$

Згідно розрахунків коефіцієнт перебуває у межах, що передбачають аеробні процеси (від 0,55 до 0,65)

## **2.7 Обґрунтування вибору первинної та вторинної упаковки противовірусного крему**

З метою забезпечення безпеки пацієнтів та якості продукції, упаковка лікарського засобу має відповідати суворим правилам та стандартам, які були встановлені Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA) у Сполучених Штатах Америки та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) у Європі (<https://adragos-pharma.com/pharmaceutical-packaging>) і які наведено у табл. 2.5

Таблиця 2.5

### **Характеристика вимог щодо упаковки лікарських засобів**

№	Вимога	Опис
1	Безпека матеріалів	Пакувальні матеріали повинні бути нетоксичними та сумісними з лікарським засобом, не взаємодіяти та не вивільняти шкідливих речовин.
2	Бар'єрні властивості	Упаковка повинна забезпечувати захист від факторів навколишнього середовища, таких як волога, світло та кисень, які можуть погіршити стан лікарського засобу.

3	Захист від несанкціонованого втручання	Упаковка повинна мати захист від несанкціонованого втручання для запобігання порушення цілісності упаковки та зміни складу лікарського засобу.
4	Маркування	Упаковка повинна містити чітко та точно маркування з такою інформацією, як назва препарату, сила дії, дозування, термін придатності та умови зберігання.
5	Екологічна безпечність	Впровадження екологічно чистих та перероблювальних матеріалів, що сприятимуть скороченню відходів

Первинна упаковка відіграє вирішальну роль у фармацевтичній промисловості, оскільки вона безпосередньо впливає на безпеку, ефективність та стабільність фармацевтичної продукції. Її основна функція полягає у прямому контакті з лікарським засобом, забезпеченні захисного бар'єру від забруднювачів навколишнього середовища та збереженні терміну придатності продукту.

Згідно літературним джерелам (<https://sedpharma.com>) найпопулярнішими первинними упаковками для кремів є туби (алюмінієві або пластикові) або банки (скляні або пластикові). З метою обрання кращого типу упаковки проаналізуємо переваги та недоліки вище зазначених первинних упаковок для кремів (Див. табл. 2.6)

Таблиця 2.6

### Переваги та недоліки первинних упаковок для противірусного крему

Тип пропонованої первинної упаковки	Переваги	Недоліки
Туби	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Високий рівень герметичності, що знижує рівень контамінації зовнішнім середовищем (повітрям, світло, вологість)</li> <li>-Точність дозування</li> <li>-Портативність та зручність</li> <li>-Економічність у використанні та виробництві</li> <li>-ECO-friendly</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Можливість деформації</li> <li>-Менш привабливий вигляд</li> </ul>
Банки	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Можливість використання крему без залишків у банці</li> <li>-Преміальний зовнішній вигляд</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ризик контамінації</li> <li>-Незручність дозування</li> <li>-Велика ймовірність пошкодження ємності</li> </ul>

Як видно з наведених у табл. 2.6 даних для крему, що буде реалізовуватися як фармацевтична продукція, найоптимальнішими варіантом є туби. Даний вибір обумовлений високою герметичністю туб, що дозволить надійно та надовго зберегти

від контамінації обраний кінцевий продукт, контрольованості дозування та зручності у використанні та транспортуванні.

Також, важливою характеристикою при обранні первинної форми упаковки є обрання матеріалу з якого буде виготовлена обраний вище тип упаковки, від чого залежатимуть захист продукту, його екологічність та економічність впровадження.

На даний момент, на ринку популярними матеріалами з яких виробляються туби є алюміній (<https://www.perfektup.it/en/aluminum-tubes>; <https://somewang.com/blog/types-of-tube-packaging> ) та пластик (PE, PP). Згідно літературі (<https://www.chaluminium.com/aluminum-tubevs-plastic-tube-which-is-better>; <https://apackaginggroup.com/blogs/news/why-are-collapsible-tubes-more-preferred-than-ointment-jars> ) алюмінієвим тубам надається перевага саме у фармацевтичній галузі, завдяки непроникності матеріалу, що дозволяє ефективно блокувати світло, повітря та вологу в порівнянні з пластиковими, які забезпечують лише базовий бар'єр. Взаємодія матеріалу з продуктом, який він містить, є одним з критичних факторів у фармацевтичній упаковці. Алюміній дуже стійкий до реакцій, що мінімізує ризик потрапляння матеріалу туби в продукт в порівнянні з пластиком, який є хімічно інертним. Не менш важливим для фармацевтичного підприємства є оцінка вартості реалізації продукту. В даному контексті, алюміній може вимагати більших початкових інвестицій за рахунок вартості виробничих процесів та сировини, але надійність захисту, що гарантує безпеку та стабільність лікарського засобу, що у перспективі виправдовує витрати. У зв'язку з Євроінтеграцією України та зростанням уваги, щодо впровадження сталого розвитку, в окремих сферах виробництва важливим питанням є передбачення правильної утилізації. З огляду доступних літературних джерел було з'ясовно, що алюміній можна переробляти, не втрачаючи його властивостей, що сприятиме розвитку циркулярної економіки та зменшить вплив на навколишнє середовище. В свою чергу, інфраструктура для переробки пластику залишається доволі обмеженою, що сприяє накопиченню пластикових відходів.

Тож, пропонуємо у якості первинної упаковки для противірусного крему, на основі поверхнево-активних речовин *L. plantarum* 60 FHE, обрати алюмінієву тубу, яка забезпечить надійний та довгостроковий захист кінцевої продукції, а також

відповідатиме цілям сталого розвитку, що дозволить підприємству вийти на міжнародний ринок збуту та зберегти екологічно чисте довкілля.

Вторинна упаковка є критично важливим елементом не тільки для продовження захисту кінцевого продукту, але й для транспортування лікарського засобу від виробник до споживача (<https://adragos-pharma.com/secondary-packaging>). Найпопулярнішим видом вторинної упаковки для туб з мазями є картоні пачки. Популярність обраного матеріалу зумовлена його здатністю знаходити баланс між захистом, економічною ефективністю та екологічністю (<https://shop.datecpackaging.com/blog/help-advice-on-packaging>).

На вторинній упаковці (в нашому випадку картонна пачка) має міститись така інформація:

- Назва препарату
- Дата виготовлення.
- Склад препарату
- Умови зберігання
- Інструкція
- Номер партії/серії
- Термін придатності
- Адреса та назва виробника

Тож, для реалізації противірусного крему на основі поверхнево-активних речовин *L. plantarum* 60 FHE, пропонуємо обрати як первинну упаковку – алюмінієві туби, а вторинна - картонна пачка. Так, як обрані типи упаковок задовольняють вимоги регуляторних органів та дозволять забезпечити надійний захист та стабільність крему від моменту виробництва до надходження до споживача.

### РОЗДІЛ 3. ОБГРУНТУВАННЯ ПІСЛЯФЕРМЕНТАЦІЙНИХ СТАДІЙ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ

Для обрання методів виділення та очистки кінцевого продукту слід приділити увагу наступним нюансам:

1. Формі поверхнево-активних речовин в залежності від зв'язку з клітиною (асоційовані, позаклітинні, і ті і ті);
2. Фізичному стану кінцевого продукту (рідкий чи твердий)
3. Галузі застосування одержаного продукту (чистота кінцевого продукту)

#### 3.1. Асоційовані з клітинами поверхнево-активні речовини

У літературних джерелах найбільша кількість публікацій (Ghasemi, 2019; Sharma, 2014; Madhu, 2014; Patel, 2022; Yan, 2019; Vecino, 2015; Kadhum, 2020; Satpute, 2019; Merghni, 2017; Sharma, 2016; Mouafo, 2023) присвячена синтезу асоційованих з клітинною поверхнево-активних речовин (див. рис.1). У цих роботах зазначено, що культуральну рідину піддавали центрифугуванню (5000-15000g) в діапазоні 5- 20 хв при дотриманні температури в межах 4-10°C, осад двічі промивали демінералізованою водою (Ghasemi, 2019; Patel, 2022; Satpute, 2019; Merghni, 2017; Sharma, 2016; Kadhum, 2020) або дистильованою водою (Yan, 2019; Madhu, 2014) та ресуспендували у фосфатно-буферному розчині (0,01 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0,15 М NaCl, pH 7,2) (Sharma, 2014; Patel, 2022; Vecino, 2015; Satpute, 2019; Merghni, 2017; Sharma, 2016). Отриману суспензію залишили при кімнатній температурі, обережно перемішуючи (60-150 об/хв) протягом певного часу (20 - 480 хв), що сприяло вивільненню асоційованих поверхнево-активних речовин у супернатант. По закінченню часу супернатант повторно центрифугували та фільтрували крізь фільтри з діаметром пор 0,2-0,45 мкм (Sharma, 2014; Madhu, 2014; Patel, 2022; Yan, 2019; Satpute, 2019; Sharma, 2016; Mouafo, 2018) та/або додатково діалізували проти демінералізованої води з мембранами, що мають молекулярну масу відсічення в межах 8000-12000 Да

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ		
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив	Дон Є.А				Літ.	Арк.	Аркушів
Перевіриб	Пироз Т.П.					63	124
Консцльмант					Кафедра БТМ <span style="float: right;">63</span>		
Н.Контр.							
Затверд.	Стадніков В.П.						

(Sigma-Aldrich, США або Cellu-Sep) при 4 °C протягом 36-48 год (Satpute, 2019; Mouafo, 2023). Додатково у літературі (Madhu, & Prapulla, 2014) пропонують кислотне-осадження за допомогою 12 N HCl (pH 2,0) при 4 °C для кращого осадження ПАР.

В свою чергу у статті (Ghasemi, Moosavi-Nasa, Setoodeh, Mesbahi, & Yousefi, 2019) з метою оптимізації процесу екстракції підібрали оптимальну концентрацію NaCl (9 г/л) та максимальну температуру на рівні 65 °C, оскільки більшість ПАР містять білки, як нестабільні при високих температурах. Крім цього з промислової точки зору використання більш високої температури збільшить собівартість виробництва ПАР, скоротивши їх комерційне застосування порівняно з хімічно-синтезованими ПАР.

Натомість, автори (Kadhun, 2020; Sharma, 2016) після інкубації надали перевагу екстрагуванню за допомогою суміші хлороформу та метанолу. Так, у літературі (Kadhun, & Naydar, 2020) супернатант, що містить ПАР, переносили в ділільну лійку і екстрагували з використанням суміші та окремо хлороформу та метанолу (2:1). Нижній шар відкидали, а верхній висушували при температурі (40–45) °C. Отриманий продукт зважували і зберігали в чистих флаконах.

Також, з метою додаткової очистки у статті (Sharma, & Saharan, 2023) ліофілізовані ПАР очищали за допомогою колонкової хроматографії при якій використовували колонку, що була наповнена силікагелем (як адсорбент) з розміром часток 60-120 мікрон. Для елюції використовували градієнтну суміш хлороформу та метанолу в співвідношенні від 2:1 до 20:1 (об/об), що дозволило ефективно розділити наявні фракції. Після елюювання органічні розчинники випаровували з метою отримання чистого продукту.

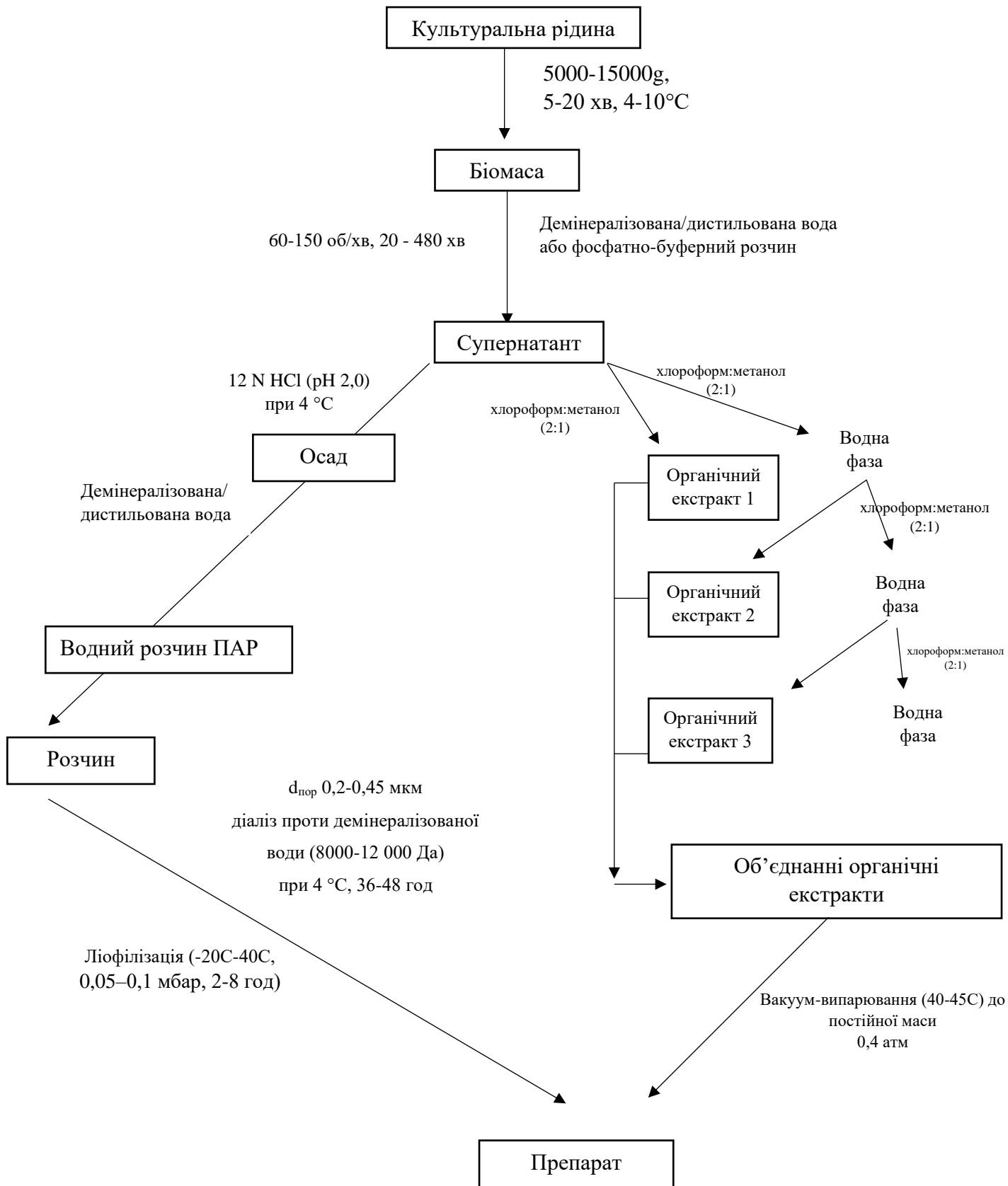


Рисунок 3.1. Схема виділення та очистки асоційованих з клітиною поверхнево-активних речовин

### 3.2. Комплекс позаклітинних і асоційованих з клітинами поверхнево-активних речовин

Також, деяким штамам пробіотичних молочнокислих бактерій притаманним є синтез і позаклітинних і асоційованих з клітиною ПАР (Subsanguan, 2020; Sharma, 2014; Eduardo, 2015; Gerardi, 2023; Algburi, 2024; Shokouhfard, 2015) для виділення яких як початкову стадію застосували центрифугування культуральної рідини (8000 об/хв протягом 10 хв або 10000 об/хв протягом 20 хв при 4 °C відповідно). Надалі методам притаманні суттєві відмінності тому розглянемо їх окремо (див. рис.3.2).

Так, автори (Subsanguan та ін., 2020) повідомляють, що в подальшому використали промивання біомаси 0,85% NaCl, який є ізотонічним розчином, що не призведе до руйнування клітини та дозволить виділити відповідну форму ПАР. Для виділення залишкової олії (субстрат для біосинтезу ПАР) з супернатанту була проведена екстракція гексаном, а отриманні асоційовані з клітинами ПАР ресуспендували в метанолі і витримували при перемішуванні упродовж 1 год. Далі рН супернатанту і метанольного розчину асоційованих ПАР доводили до 2,0 за допомогою 6 М HCl. В результаті кислотної обробки випадав осад ПАР, його розчиняли у воді. З отриманого розчину екстрагували ПАР додаючи суміш хлороформу і метанолу (2:1 об./об.) та витримуючи при перемішуванні (200 об./хв) упродовж 1 год. Органічні розчинники видаляли випарюванням на роторному випарнику, у результаті чого отримували в'язкий жовтуватий продукт, який розчиняли у метанолі до концентрації 1-2 г/л (нижче критичної концентрації міцелоутворення (ККМ)). Видалення домішок (білків і жирних кислот) з метанольного розчину ПАР здійснювали ультрафільтрацією через мембрану (5 кДа). Метанол з ПАР-вмісного пермеату видаляли випарюванням на роторному випарнику при 40 °C.

Натомість, дослідники (Subsanguan, 2020; Sharma, 2014; Eduardo, 2015) зазначають, після центрифугування ПАР, що містяться в супернатанті, осаджували, доводячи рН до 2 при використанні 6М HCl і витримуючи протягом ночі при температурі 4°C. Після цього осад позаклітинних ПАР відділяли центрифугуванням та розчиняли у нейтральній/демініралізованій воді Отриманий розчин

позаклітинних ПАР перед ліофілізацією нейтралізували за допомогою 1N NaOH. Біомасу промивали один раз деіонізованою водою і ресуспендували в 10 мл 0,1 М фосфатно-сольового буферу (0,01 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  та 0,15 М NaCl з рН, доведеним до 7,0) витримували при кімнатній температурі протягом 24 год з легким перемішуванням для вивільнення асоційованих з клітинами ПАР, після чого центрифугували для відділення клітин, а супернатант фільтрували (фільтри з розміром пор 0,22 мкм), піддавали діалізу проти демінералізованої води в діалізній мембрані (молекулярна маса відсічення 6000-8000 дальтон) з подальшою ліофілізацією

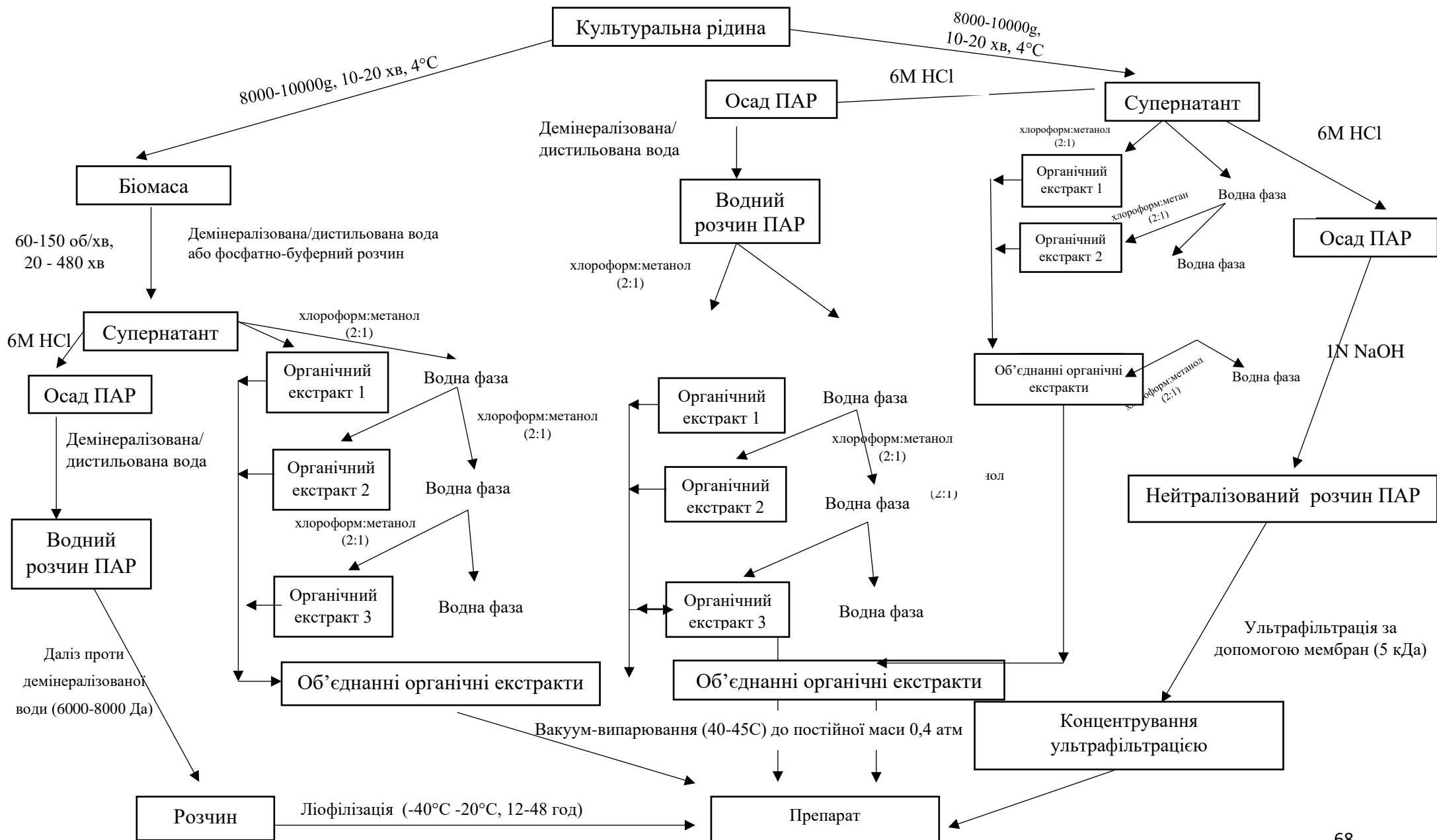


Рисунок 3.2. Схема виділення та очистки асоційованих з клітиною та позаклітинних поверхнево-активних речовин

### 3.3. Позаклітинні поверхнево-активні речовини

Зауважимо, що у літературі (Sakr, 2021; Morais, 2017; Tchakouani, 2015; Patel, 2021; Adnan, 2021; Zerrin, 2019; Ferreira, 2017; Sharma 2022; Thakur, 2024; Alaa, 2022; Virginia, 2020) наявна інформація щодо синтезу пробіотичними молочнокислими бактеріями позаклітинних форм поверхнево-активних речовин, серед яких не виключенням є обраний нами біологічний агент (Sakr, Ahmed, & Saif, 2021) (див. рис.3).

З метою відділення біомаси дослідники (Sakr, 2021; Morais, 2017; Tchakouani, 2015; Patel, 2021; Adnan, 2021; Zerrin, 2019; Ferreira, 2017; Sharma 2022; Thakur, 2024; Alaa, 2022; Virginia, 2020) пропонують застосувати центрифугування, де мінімальна кількість обертів на хвилину становить 4000 г (Tchakouani, Mouafo, Nguimbou, Nganou, & Mbawala, 2023), а максимальна 10000 г (Sarma, 2021; Al-Seraih, 2022) в умовах часового інтервалу від 10 хв до 20 хв та при температурі 4 °C .

Для осадження позаклітинних ПАР було використано два класи речовин, а саме кислоти (хлоридну кислоту) або спирти (етанол), які сприяють зменшенню розчинності ПАР і як результат їх випаданню в осад. Так, у літературі (Sakr, 2021; Morais, 2017; Alaa, 2022) рН супернатанту доводили до рівня 2,0 за допомогою концентрованої HCl, витримували від 20 хвилин (Sakr, Ahmed, & Saif, 2021) до 24 годин (Virginia та ін., 2020) при 4 °C і знову центрифугували при зазначених вище умовах. Додатково перед підкисленням автори (Mouafo, Mbawala, & Ndjouenkeu, 2018) пропонують фільтрувати супернатант (0,22 мкм; Millipore), фільтрат обробляти каталазою (2000 од/мг в фосфатному буфері 10 мМ, рН 7) і протеїназою К (50 од/мл, у фосфатному буфері 50 мМ, рН 6,5), нейтралізувати до рН 7 за допомогою 0,1 н NaOH. Натомість, у наведеному дослідженні (Galvany, Hippolyte, Nguimbou, Nganou, & Mbawala) замість кислоти додавали рівний об'єм охолодженого етанолу, отриману суміш витримували при 4°C (протягом 16 год), осад відділяли центрифугуванням при 4000 г протягом 15 хвилин при 4°C.

Згідно літературі (Sakr, 2021; Thakur, 2024; Sakr, 2021) на наступній стадії ПАР тричі екстрагували етилацетатом або сумішшю хлороформ/метанол (2:1) або рівною кількістю суміші етилацетату і метанолу (4:1) енергійно струшуючи,

при цьому ПАР переходили в органічну фазу (верхній шар). Також, у статті (Thakur, 2024; Zerrina, 2019) запропоновано додатково об'єднувати органічні екстракти, обробляти безводним сульфатом натрію (Thakur, 2024; Zerrina, 2019) або кислою водою (Sakr, Ahmed, & Saif, 2021).

З огляду літератури кінцевою стадією передбачено ліофілізацію (Tchakouani, 2023; Patel, 2021; Behzadnia, 2020; Seraih, 2022) або упарювання за допомогою роторного випарника при 35–40°C (Thakur, 2024; Sharma, 2021; Zerrina, 2019). Попередньо з метою очищення автори (Al-Seraih та ін., 2022) фільтрували концентрований розчин ПАР через мембрану (0,2-0,22 мкм), а фільтрат наносили на колонку з Sephadex® G- 100® (2,6 см × 90 см), заздалегідь врівноважену фосфатним буфером (рН 7,2). Елюцію здійснювали фосфатним буфером (рН 7,2) (швидкість вимивання 1 мл/хв) з подальшою ліофілізацією.

Тож, незалежно від форми зв'язку ПАР з клітиною, основними стадіями їх виділення є: відділення біомаси, екстракція або концентрування, та очищення. Біомасу зазвичай видаляють центрифугуванням, осадження ПАР здійснювали за допомогою HCl або додаванням охолодженого етанолу. Для екстракції використовували органічні розчинники (етилацетат, хлороформ/метанол), після чого органічну фазу очищували сульфатом натрію або кислою водою. Додатково очистку проводять за допомогою хроматографії, а концентрування проводять ліофілізацією або упарювання на роторному випарнику при 35–40 °C.

Так, дані, що представленні у табл. 3.1 узагальнюють стадії які характерні для всіх форм (позаклітинні, асоційовані з клітиною, і ті і ті) поверхнево- активних речовин

Таблиця 3.1

## Узагальнююча таблиця щодо виділення та очистки позаклітинних поверхнево-активних речовин

Етапи	Метод	Умови	Переваги	Недоліки
<b>Виділення біомаси</b>	Центрифугування	4000–65000 g, 10–20 хв, 4°C	Швидке та ефективне виділення клітин Просте масштабування при використанні промислових сепараторів Простий у використанні, автоматизовані установки	Висока енергоємність при масштабуванні Високий рівень шуму, потреба у спеціальному навчанні, складність конструкції
<b>Осадження ПАР (кислотою)</b>	Підкислення HCl, центрифугування	pH 2, 20 хв – 24 год, 4°C, 4000–65000 g	Простий метод, не потребує дорогих реагентів Легко інтегрується у виробничий процес Простота виконання, не потребує складного обладнання Мінімальні відходи при правильній нейтралізації	Корозійність HCl, потребує стійкого обладнання Ризик контакту з кислотою, потреба у засобах захисту Генерація кислих стоків, необхідність нейтралізації
<b>Осадження ПАР (спиртом)</b>	Додавання етанолу, центрифугування	16 год, 4°C, 4000 g, 15 хв	Спирти менш агресивні до ПАР, ніж кислоти Не потребує складного обладнання, тільки холод, центрифуга і якісний спирт. Вакуумне випаровування або ректифікація дозволяють повторно використовувати етанол.	Потребує значного об'єму етанолу Високі витрати на розчинник Вимагає спеціальних умов зберігання, вентиляції, вибухозахищеного обладнання Осадження не завжди дає повне вилучення
<b>Екстракція ПАР</b>	Органічні розчинники	Етилацетат; хлороформ/метанол (2:1); етилацетат/метанол (4:1)	Висока ефективність вилучення Добре відомий метод для промислової екстракції, можливість автоматизації Висока селективність, менше механічної обробки Можливість регенерації розчинників	Висока токсичність органічних розчинників Потреба в утилізації та очищенні.
<b>Фінальне очищення</b>	Хроматографія, ультрафільтрація	колонка Сефадекс G-100, pH 7,2, 1 мл/хв	Дозволяє отримати високу чистоту ПАР Хроматографія забезпечує стандартизовану якість продукту Висока відтворюваність процесу Мінімальна кількість хімічних відходів	Трудомісткість, потрібне дороге обладнання Високі витрати на сорбенти та повільність процесу У промисловості замінюється на мембранні або хроматографічні системи на основі інертних полімерів Забиття мембран при фільтрації.
<b>Отримання кінцевого продукту</b>	Ліофілізація або упарювання	Вакуум-випарник	Забезпечує тривале збереження активності ПАР Висока ефективність зберігання у формі порошку Безпечний кінцевий продукт для роботи	Ліофілізація потребує дорогого обладнання Високі енергетичні витрати. Тривалий час, Необхідність у подальшому просіюванні та сушінні

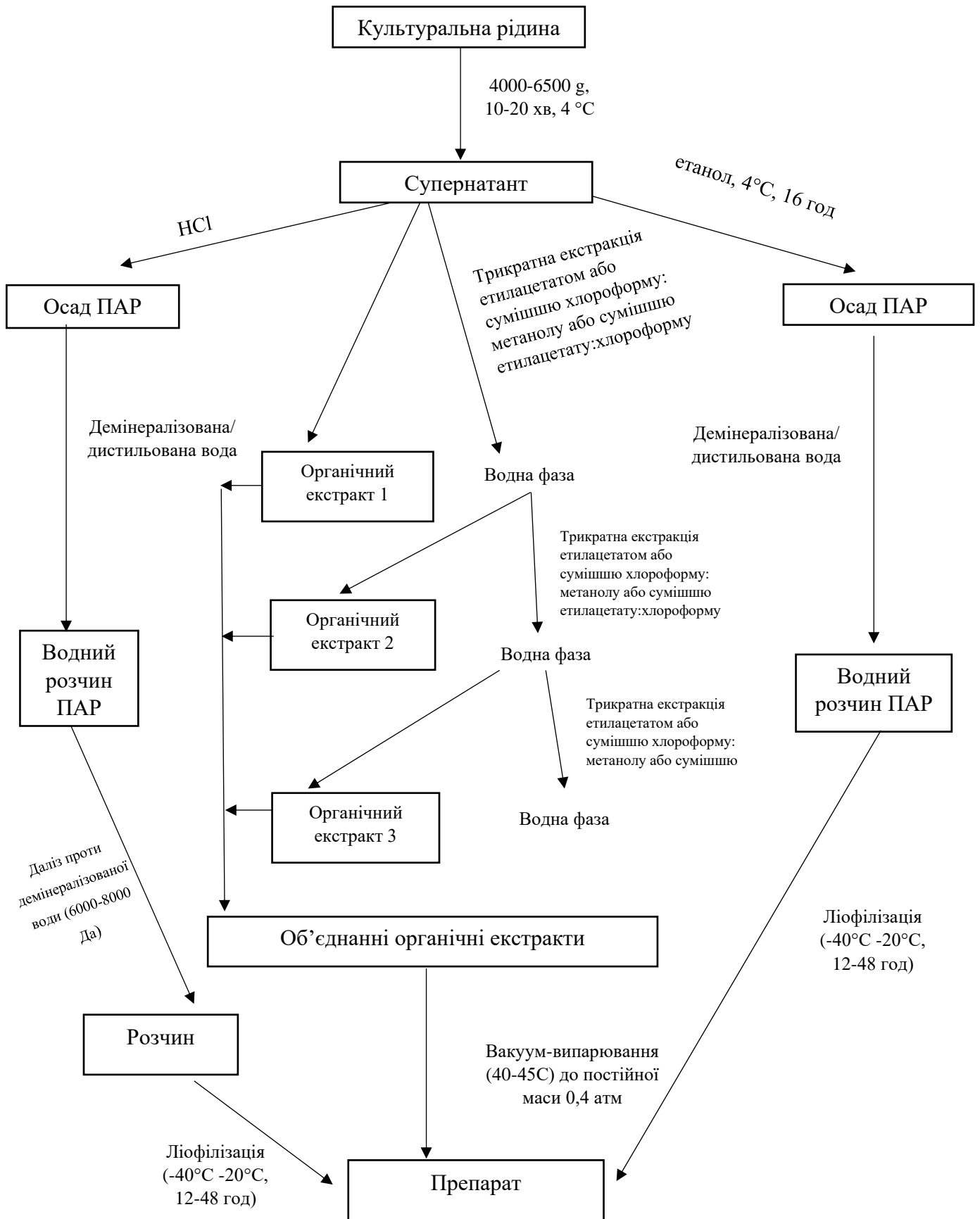


Рисунок 3.3 Схема виділення та очистки позаклітинних поверхнево-активних речовин

Тож, проаналізувавши літературні джерела, а також обравши фармацевтичну сферу використання для поверхнево-активних речовин (компонент крему проти вірусу А), що синтезує *Lactobacillus plantarum* 60 FHE можемо запропонувати наступні етапи виділення та очистки цільового продукту:

- відділення біомаси
- осадження ПАР концентрованою хлоридною кислотою (протягом 30 хвилин)
- центрифугування для відділення осаду ПАР (при 6000 об/хв протягом 20 хвилин)
- розчинення ПАР в дистильованій воді
- екстракція дихлорметаном
- вакуум-випарювання (40-45С, до постійної маси при 0,4 атм)
- сушіння на розпилювальній сушарці
- Фасування, маркування і відвантаження поверхнево-активних речовин

**РОЗДІЛ 4. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ  
МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПІСЛЯ-ФЕРМЕНТАЦІЙНИХ СТАДІЙ  
ОДЕРЖАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН  
*LACTOBACILLUS PLANTARUM* 60 FHE**

Вихідні дані:

1. Об'єм культуральної рідини (КР) з однієї ферментації -  $V_{кр} = 0,89 \text{ м}^3$ ;
2. Концентрація біомаси у КР = 6 г/л;
3. Концентрація поверхнево-активних речовин у КР = 4,4 г/л ( $\text{кг/м}^3$ );
4. Втрати на стадіях виділення та очищення ПАР складають 30 %:

$(0,89\text{м}^3 \times 4,4 \text{ кг/м}^3 = 3,92 \text{ кг} - 30\% = 2,8 \text{ кг}$  абсолютно сухих ПАР, або з врахуванням 10 % вологості  $2,8 + (2,8 \times 0,1) = 3,1 \text{ кг}$ .

					<b>НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ</b>		
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата			
Розробив	Дон Є.А				Лім.	Арк.	Акрушів
Перевірив	Пироз Т.П.					74	124
Консультант					Кафедра БТМ		
Н.Контр.					74		
Затверд.	Стадніков В.П.				РОЗДІЛ 4. ПІДБІР ТЕХНОЛОГІЧНОГО ОБЛАДНАННЯ З ВРАХУВАННЯМ МАТЕРІАЛЬНИХ ПОТОКІВ ПІСЛЯ- ФЕРМЕНТАЦІЙНИХ СТАДІЙ ОДЕРЖАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>LACTOBACILLUS</i> <i>PLANTARUM</i> 60 FHE МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ		

Таблиця 4.1

## Підбір технологічного обладнання з врахуванням матеріальних потоків по стадіям

№ п/п	Назва стадії (операції)	Матеріальні потоки на стадії	Кількість по стадіях			Необхідне обладнання
			Надійшло	Втрати (всього 30 %)	Вийшло	
1	2	3	4	5	6	7
<b>ДР 1 Приготування розчину 6 М хлоридної кислоти</b>						
1	ДР 1.1 Приготування та зберігання 6 М розчину хлоридної кислоти	Питна вода	64,9 л	-	-	Реактор-змішувач об'ємом 100 л
		Концентрована хлоридна кислота	14,6 л	-	-	
		6 М розчин HCl	-	-	79,5 л	Самоплином до реактора-змішувача об'ємом 1000 л
<b>ТП 2 Зберігання культуральної рідини</b>						
2	ТП 2.1 Зберігання культуральної рідини	КР	0,89 м <sup>3</sup> (890 л, 890×4,4= 3,92 кг ПАР)	-	0,89 м <sup>3</sup> (890 л, 3,92 кг ПАР)	Реактор-змішувач об'ємом 1000 л
<b>ТП 3 Відділення біомаси</b>						
3	ТП 3.1 Сепарування культуральної рідини	Біомаса	5340 г (890 ×6 ) враховуючи вологість (90 %) 53400 г	-	53,4 кг	Сепаратор продуктивністю 400-1000 л/год Біомаса – на утилізацію
		Супернатант	836,6 л (890 – 53,4=836,6)	5% (836,6 ×0,05= 41,8 л) 3,92×0,05=0,2 кг ПАР	794,8 л (836,6 -41,8) 3,72 кг ПАР (3,92-0,2)	Відцентровим насосом (60л\хв ) перекачуємо до реактора-змішувач об'ємом 1000 л

<b>ТП 4 Осадження поверхнево-активних речовин</b>						
4	ТП 4.1 Обробка 6 М розчином хлоридної кислоти (10:1)	Супернатант	794,8л 3,72 кг ПАР	-		Реактор-змішувач об'ємом 1000 л
		6 М розчин HCl	79,5 л	-	-	Реактор-змішувач об'ємом 100 л
		Супернатант з осадом ПАР	874,3 л (794,8+79,5) 3,72 кг ПАР		874,3 л 3,72 кг ПАР	Відцентровим насосом (60 л/хв) подається до сепаратора продуктивністю продуктивність 400-1000 л/год
5	ТП 4.2 Відділення осаду ПАР сепаруванням	Супернатант з осадом ПАР	874,3л 3,72 кг ПАР	-	-	Сепаратор продуктивністю 400-1000 л/год
		Вологий осад ПАР	3,72 кг ПАР враховуючи вологість (90 %) 37,2 кг ПАР	5% $37,2 \times 0,05 = 1,86$ кг ПАР	35,3 кг ПАР (37,2 – 1,86)	Конвеєром подаємо осад до реактора змішувача об'ємом 250 л
		Супернатант	837,1 л (874,3- 37,2)		837,1 л	На знешкодження відходів
6	ТП 4.3 Розчинення осаду ПАР	Вологий осад ПАР	35,3 кг	-	-	Реактор-змішувач об'ємом 250 л
		Деіонізована вода	176,5 л (35,3 × 5)	-	-	
		Водний розчин ПАР	-	-	211,8 л (176,5 + 35,3) 3,5 кг ПАР	Відцентровим насосом 60 л/хв перекачуємо до екстрактора 500 л
<b>ТП 5 Екстракція поверхнево-активних речовин</b>						
7	ТП 5.1 Екстракція ПАР (Етап 1)	Водний розчин ПАР	211,8 л 3,5 кг ПАР	-	-	Екстрактор об'ємом 500 л
		Дихлорметан	211,8	-	-	

Продовження табл. 4.1

		Органічний екстракт (нижня фаза, густина дихлорметану 1,33 г/см <sup>3</sup> , що вище за густину води)	211,8 л 2,8 кг ПАР При першій екстракції в органічний екстракт переходить 80 % ПАР	5% (212,04×0,05=10,6 л) 2,8×0,05=0,14 кг ПАР	201,44 л (212,04 - 10,6) 2,66 кг ПАР (2,8-0,14)	Відцентровим насосом 60 л/хв перекачуємо до збірника 500 л
		Водний розчин (верхня фаза)	211,8 л 0,7 кг ПАР (20% ПАР у водній залишається після першої екстракції)	-	211,8 л 0,7 кг ПАР	Екстрактор об'ємом 500 л
	ТП 5.2 Екстракція ПАР (Етап 2)	Водний розчин ПАР	211,8 л 0,7 кг ПАР	-	-	Екстрактор об'ємом 500 л
		Дихлорметан	211,8 л	-	-	
		Органічний екстракт (нижня фаза)	211,8 л 0,7 кг ПАР	5 % (211,8×0,05=10,6 л) (0,7×0,05=0,04 кг ПАР)	201,2 л (211,8 - 10,6) 0,66 кг ПАР (0,7-0,04)	Відцентровим насосом 20 л/хв перекачуємо до збірника 500 л
		Водний розчин (верхня фаза)	211,8 л	-	211,8 л	На знешкодження відходів
<b>ТП 6 Концентрування поверхнево-активних речовин</b>						
8	ТП 6.1 Вакуум-випаровування	Сумарний органічний екстракт (етап 1 і 2)	402,4 л (201,2+201,2) 3,3 кг ПАР (2,66+0,66)	-	-	Вакуум-випарна установка продуктивністю 45-50 л/год
		Органічний розчинник і випарена вода (70%)	282 л (402,4×0,7)			На регенерацію розчинника

Закінчення табл. 4.1

		Концентрат ПАР	120,4 л 3,3 кг ПАР	5% $120,4 \times 0,05 =$ 6,02 л $3,3 \times 0,05 =$ 0,17 кг ПАР	114,4 л (120,4-6,02) 3,1 кг ПАР (3,3-0,17)	Відцентрованим нососом з продуктивністю 20 л/хв на розпилювальну сушарку
<b>ТП 7 Висушування поверхнево-активних речовин</b>						
9	ТП 7.1 Розпилювальне сушіння ПАР	Концентрат ПАР	114,4 л 3,1 кг ПАР	-	-	Розпилювальна сушарка з продуктивністю: 10 л/год
		Порошок ПАР (вміст води 10 %)	3,4 кг ПАР ( $3,1 \times 0,1$ )+3,1	5% 0,2 кг ПАР ( $3,4 \times 0,05$ )	3,2 кг ПАР (3,4-0,2)	
		Випарена вода (90%)	103 л ( $114,4 \times 0,9$ )			На регенерацію
<b>ПВМ 8 Фасування, маркування і відвантаження</b>						
10	ПВМ 8.1 Фасування, маркування і відвантаження поверхнево-активних речовин	Порошок ПАР(вміст води 10 %)	3,2 кг ПАР	-	-	Пересувна ємність об'ємом 50 л
		Пакетики з поліетилену по 10 г	-	3% 0,1 кг ПАР ( $3,2 \times 0,03$ )	3,1 кг ПАР (вміст води 10 %) (3,2-0,1)	Фасувально-пакувальна машина з продуктивністю 5 уп/хв місткістю 10 г

## РОЗДІЛ 5. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН *LACTOBACILLUS PLANTARUM 60 FHE*

Специфікація обладнання, що відповідає апаратурній схемі (див. графічна частина), представлено у табл. 5.1

Таблиця 5.1

### Специфікація обладнання для реалізації процесів виділення та очистки позаклітинних поверхнево – активних речовин *Lactobacillus plantarum 60 FHE*

Позиція	Найменування	К-сть	Характеристика	Джерело інформації
P3-1	Реактор-змішувач для приготування хлористоводневої кислоти	1	Реактор-змішувач GR-100L об'ємом 100 л (Виробник: «Shanghai Linbel Instrument»). Має сорочку та лопатеву мішалку (0 - 600 об/хв) з потужністю двигуна мішалки: 200 Вт. Максимальна температура: 90°C; матеріал корпусу: високоміцне боросилікатне скло 3.3, рама з нержавіючої сталі SUS304 Габаритні розміри (Ш*Г*В,мм): 800*710 мм*2600 мм.	<a href="https://linbel.en.made-in-china.com/product/DOYfSohwMeVH/China-100L">https://linbel.en.made-in-china.com/product/DOYfSohwMeVH/China-100L</a>
H-2 H-4 H-6 H-8 H-12 H-14 H-16	Відцентровий насосом	7	Насос відцентровий WETRON з продуктивністю 60 л/хв (Виробник: «Аква-Дім©») Матеріал: Чавун з антикорозійною обробкою	<a href="https://akvadim.com.ua/nasos-vidcentrovij-wetron-samovsmoktuiucii">https://akvadim.com.ua/nasos-vidcentrovij-wetron-samovsmoktuiucii</a>
P3-3 P3-7	Реактор-змішувач для зберігання культуральної рідини	2	Реактор-змішувач об'ємом 1000 л (Виробник: «TSTS Group»). Має сорочку та рамну мішалку( 25 - 70 об/хв) з потужністю двигуна мішалки: 5,5кВт. Матеріал: нержавіюча сталь (AISI 316L) Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 1400*1400*2400	<a href="https://stprom.com.ua/ua/p1723667546-reaktor-laboratoryj-1000.html">https://stprom.com.ua/ua/p1723667546-reaktor-laboratoryj-1000.html</a>

НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ				
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата
Розробив	Дон Є.А			
Перевірив	Пироз Т.П.			
Консультант				
Н.контр				
Затверд.	Стабніков В.П.			
РОЗДІЛ 5. СПЕЦИФІКАЦІЯ ОБЛАДНАННЯ ДЛЯ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН <i>LACTOBACILLUS PLANTARUM 60 FHE</i>				
		Лім.	Арк.	Акрюшів
			79	124
Кафедра БТМ				

C-5 C-9	Сепаратор	2	Сепаратор BTSX15 (Виробник: «YIXING HUADING MACHINERY») Продуктивність (л/год): 400-1000 Швидкість обертання 5000 - 10000 об/хв Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 950*950*1250	<a href="https://ru.made-in-china.com/co_separators">https://ru.made-in-china.com/co_separators</a>
K-10	Конвеєр	1	Прямий горизонтальний стрічковий конвеєр КС.Г.М.3.800.380. (Виробник: «KONSORT») Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 10000*1140*830	<a href="https://konsort.com.ua/catalog/pryamyj">https://konsort.com.ua/catalog/pryamyj</a>
P3-11	Реактор-змішувач для промивання осаду	1	Реактор-змішувач об'ємом 250 л (Виробник: «STS Group»). Має сорочку та електрична мішалку з максимальною кількістю обертів: 93 об/хв, потужність двигуна 50/60 Гц Матеріал: нержавіюча сталь Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм):1050*1050*1600	<a href="https://stprom.com.ua/p1719804126-himicheskij-reaktor-250">https://stprom.com.ua/p1719804126-himicheskij-reaktor-250</a>
E-13	Екстрактор	1	Відцентровий екстрактор CWL150-M Потужність двигуна 1,5 кВт Матеріал: нержавіюча сталь (316L) Продуктивність: 50-1000 л/год Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 400*370*900	<a href="https://www.tyextractor.com/product/centrifugal-extractors.html#">https://www.tyextractor.com/product/centrifugal-extractors.html#</a>
H-18 H-20	Відцентровий насосом	2	Відцентровий насос LEO 3.0 з продуктивністю 20 л/хв (Виробник: «Електромотор») Матеріал: нержавіюча сталь	<a href="https://elektromotor.com.ua/ua/p1224216865-tsentrobezhnyj-nasos-leo.html?srsltid">https://elektromotor.com.ua/ua/p1224216865-tsentrobezhnyj-nasos-leo.html?srsltid</a>
3-15	Збірник для зберігання дихлорметану	1	Збірник об'ємом 500 л (Виробник: «Focus Technology»). Має електричну мішалку з максимальною кількістю обертів: 53 об/хв, потужність двигуна 0,55 кВт. Матеріал: нержавіюча сталь (316L) Габаритні розміри (d*h, мм): 900*2340	<a href="https://wilsontech.en.made-in-china.com/product/OBTQzNmChWrY">https://wilsontech.en.made-in-china.com/product/OBTQzNmChWrY</a>
3-17	Збірник для об'єднаних екстрактів	1	Збірник для екстракту 500 л Габаритні розміри (d*h, мм): 800*1320	<a href="https://wise-master.com/reaktori/zbirnik">https://wise-master.com/reaktori/zbirnik</a>

ВПУ-19	Вакуум-випарна установка	1	Вакуум-випарна установка 110/100 об'ємом 100 л (Виробник: «Normit»). Температура відпарювання: 57-59 °С Матеріал: нержавіюча сталь Продуктивність по випареній волозі, л/год: 45-55 Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 658*1000*1329	<a href="https://foodtechprocess.com/en/evaporators/571-vacuum-evaporator-110100.html">https://foodtechprocess.com/en/evaporators/571-vacuum-evaporator-110100.html</a>
Н-20	Насос	1	Насос мембранний високого тиску з продуктивністю 5 л/хв (Виробник: «МегаШара»)	<a href="https://megashara.biz/ua/p551012937-nasos">https://megashara.biz/ua/p551012937-nasos</a>
РС-21	Розпилювальна сушарка	1	Розпилювальна сушарка RS-010 (Виробник: ТОВ"Чумаки в Китаї") Продуктивність: 10 л/год Температура на: вході 50-300°С, на виході: 80-90°С. Матеріал: нержавіюча сталь Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 2500*1600*2800 мм	<a href="https://chumaki.in.ua/ua/p1697673563-sushka-rozpilyuvalna">https://chumaki.in.ua/ua/p1697673563-sushka-rozpilyuvalna</a>
ПС-22	Пересувна ємність	1	Пересувна ємність FASD-050 об'ємом 50 л (Виробник: «Meissner's One-Touch®») Температура 0°С – 40 °С, матеріал: поліетилен	<a href="https://www.meissner.com/products/quadrum-storage-containers/">https://www.meissner.com/products/quadrum-storage-containers/</a>
ФПМ-23	Фасувально-пакувальна машина	1	Фасувально-пакувальна машина LTWGF-W50 з продуктивністю 5 уп/хв по 10 г Матеріал: нержавіюча сталь Габаритні розміри (Д*Ш*В, мм): 1200*900*2200	<a href="https://pharmamachinery.en.made-in-china.com/product/hEyYpDWMhJks/China-Touch-Screen-Dry-Powder-Filler-Machine-Manua">https://pharmamachinery.en.made-in-china.com/product/hEyYpDWMhJks/China-Touch-Screen-Dry-Powder-Filler-Machine-Manua</a>

## РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

### *LACTOBACILLUS PLANTARUM* 60 FHE І ВИРОБНИЦТВА КРЕМУ

#### 6.1 Опис технологічної схеми виділення та очищення поверхнево-активних речовин *Lactobacillus plantarum* 60 FHE

##### ДР 1 Приготування розчину 6 М хлоридної кислоти

##### ДР 1.1. Приготування та зберігання 6 М розчину хлоридної кислоти

У реактор-змішувач об'ємом 100 л (РЗ-1) за допомогою лічильника води подають 64,9 л питної води та 14,6 л 35% розчину хлоридної кислоти, вмикають перемішування (200 об/хв) протягом 10-15 хв. Одержаний розчин подають самоплином у реактор-змішувач об'ємом 1000 л (РЗ-7) (до ТП 4.1)

##### ТП 2. Зберігання культуральної рідини

##### ТП 2.1. Зберігання культуральної рідини

Культуральну рідину (0,89 м<sup>3</sup>) після біосинтезу подають насосом (Н-2) у реактор-змішувач (РЗ-3) об'ємом 1000 л і зберігають при температурі 10-12°C.

##### ТП 3. Відділення біомаси

##### ТП 3.1 Сепарування культуральної рідини

Культуральну рідину (від ТП 2.1) з реактор-змішувача (РЗ-3) допомогою насоса (Н-4) подають у сепаратор (С-5), в якому при 6000 об/хв протягом 20 хв відділяють біомасу від культуральної рідини. Одержаний супернатант перекачують насосом (Н-6) у реактор-змішувач (РЗ-7) об'ємом 1000 л. Біомасу передають на утилізацію.

##### ТП 4. Осадження поверхнево-активних речовин

##### ТП 4.1. Обробка 6 М розчином хлоридної кислоти (10:1)

У реакторі-змішувачі (РЗ-7) з супернатантом (від ТП 3.1) самоплином з РЗ-1 подають 79,5 л 6 М розчину хлоридної кислоти (від ДР 1.1). Вмикають перемішування (100 об/хв) протягом 30 хв. Отриманий супернатант з осадом ПАР передають насосом (Н-8) на наступну стадію (ТП 4.2)

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Дон Є.А				РОЗДІЛ 6. ОПИС ТЕХНОЛОГІЧНОЇ СХЕМИ ВИДІЛЕННЯ ТА ОЧИЩЕННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ	Лім.	Арк.	Акрушів
Перевірів	Пироз Т.П.						82	124
Консультант						Кафедра БТМ 82		
Н.Контр.								
Затверд.	Стадніков В.П.							

## **ТП 4.2. Відділення осаду ПАР**

Супернатант з осадом ПАР, об'єм якого становить 874,3 л (від ТП 4.1) перекачують до сепаратора (С-9), в якому при 6000 об/хв протягом 20 хв одержують вологий осад ПАР, який конвеєром (К-10) передають до реактора для (РЗ-11) об'ємом 250 л. Одержаний супернатант передається на утилізацію.

## **ТП 4.3 Розчинення осаду ПАР**

В реактор-змішувач (РЗ-11) з вологим осадом ПАР (від ТП 4.2) за допомогою лічильника води подають деінізовану воду (176,5 л), вмикають перемішування (85-90 об/хв). Після розчинення осаду ПАР, яке триває орієнтовно 2-3 години, розчин ПАР насосом (Н-12) подають в екстрактор (Е-13).

## **ТП 5 Екстракція поверхнево-активних речовин**

### **ТП 5.1. Екстракція ПАР (Етап 1)**

В екстрактор (Е-13) з водним розчином поверхнево-активної речовини насосом (Н-14) подають зі збірника об'ємом 500 л (З-15) дихлорметан (211,8 л). У внутрішній зоні змішування екстрактора дві фази інтенсивно перемішуються за допомогою мішалки (1000 об/хв). Після змішування отримана емульсія надходить у швидкообертальну чашу (2300 об/хв) екстрактора, де під дією центрифужної сили відбувається швидке та ефективне розділення фаз. Після завершення процесу розділення органічну фазу об'ємом 211,8 л відводять через відповідний вихід насосом (Н-16) у збірник З-17 об'ємом 500 л, а водну фазу повертають до повторного циклу екстракції разом із новою порцією органічного розчинника. Після розділення нижню фазу (органічний екстракт об'ємом 211,8 л) відводять насосом (Н-16) у збірник (З-17) об'ємом 500 л. Верхню фазу лишають для повторної екстракції.

### **ТП 5.2. Екстракція ПАР (Етап 2)**

Відбувається другий цикл екстракції за аналогічним принципом. В екстрактор (Е-13) з водним розчином поверхнево-активної речовини насосом (Н-14) подають зі збірника об'ємом 500 л (З-15) дихлорметан (211,8 л). Дві фази інтенсивно перемішуються за допомогою мішалки (1000 об/хв). Після змішування отримана емульсія надходить у швидкообертальну чашу (2300 об/хв) екстрактора. Після завершення процесу розділення органічну фазу об'ємом 211,8 л відводять через

відповідний вихід насосом (Н-16) у збірник 3-17 об'ємом 500 л, а водну фазу направляють на утилізацію.

## **ТП 6. Концентрування поверхнево-активних речовин**

### **ТП 6.1. Вакуум-випаровування**

Органічний екстракт зі збірника 3-17 (від ТП 5.1 та ТП.5.2) подають насосом (Н-18) у вакуум-випарну установку (ВПУ-19), де проходить концентрування поверхнево-активних речовин (приблизно у 3 рази) при 40-45°C (8 годин) при 0,4 атм, після чого концентрат подають на розпилювальну сушарку (РС-21), а органічний розчинник - на регенерацію

## **ТП 7. Висушування поверхнево-активних речовин**

### **ТП 7.1. Сушіння ПАР**

Концентрат об'ємом 114,4 л (від ТП 6.1) за допомогою відцентрового насосу (Н-20) подають на розпилювальну сушарку (РС-21) в якій проходить процес сушіння протягом 12 год. Сухий препарат (3,2 кг) подають у пересувну ємність об'ємом 50 л (ПЄ-22) та подають на стадію (ТП 8.1).

## **ПВМ 8. Фасування, маркування і відвантаження**

### **ПВМ 8.1. Фасування, маркування і відвантаження поверхнево-активних речовин**

Порошок поверхнево-активних речовин (від ТП 7.1) з пересувної ємності ПЄ-21 завантажують у фасувально-пакувальну машину (ФПМ-23), яка зі швидкістю 5 пак/хв здійснює пакування у поліетиленові пакети по 10 г. Додатково кожен пакет маркується на якому зазначається номер партії, дата виробництва, маса, повна назва виробника, адреса виробництва, термін придатності та умови зберігання. Далі пакети надсилають на склад.

## **6.2 Опис технологічної схеми виробництва крему**

### **ДР 1. Підготовка води.**

#### **ДР 1.1. Підготовка води очищеної.**

#### **ДР 1.1 Очищення від механічних часток**

З метою отримання очищеної води використовують воду водопровідну. Вода подається насосом на синтезований полімер (діаметр пор 100 мкм, 50 мкм та 25 мкм), який дозволяє позбавити воду від механічних включень. Наступним кроком для

видалення органічних речовин, а також частинок заліза і хлору, що містяться у воді, використовують фільтр, який заповнено гранулами активованого вугілля. На кінцевому етапі застосовують механічний фільтр, що дозволяє видалити вугілля, яке було використано на попередній стадії.

### **ДР 1.2 Пом'якшення води**

Процес пом'якшення проводять з метою позбавлення води очищеної лужноземельних катіонів магнію та калію, замінюючи їх на іони натрію. Даний процес реалізується за рахунок іоннообінної установки, що обладанні колонами ( $h= 1-2$  м), які виготовлені з нержавіючої сталі та заповнені селективними смолами типу катіонідами і аніонідами

### **ДР 1.3 Зворотній осмос**

За допомогою установки зворотнього-осмосу, яка оснащена напівпроникною осматичною мембраною ( $d=0,1-0,3\text{м}$ ; тиск до 10 атм ), куди за допомогою насосу подається попередньо очищена вода, здійснюється процес затримки неорганічних та органічних домішок, іонів хлору та вірусних частинок. По закінченню процесу через ввідводи у каналізацію потрапляє вода, що містить домішки, а у збірник тимчасового зберігання подається вода очищена.

### **ДР 1.4. Зберігання очищеної води**

У збірнику та прилеглих до нього трубопроводів вода очищена має зберігатися за наступних умов: не більше 3-ох днів та при температурі до  $18^{\circ}\text{C}$

## **ДР 2. Підготовка жирової та водної основ крему**

### **ДР 2.1 Формування гідрофобної основи крему**

У плавильний котел (ПК-2) завантажують за допомогою електронних терезів (ВЕ-1) парафін білий м'який (320,0 кг), олію мінеральну (210,0 кг) та цетостеариловий спирт (110,0 кг) Процес плавлення ведуть за температури не вище  $75-80^{\circ}\text{C}$  протягом 40-45 хв.

### **ДР 2.2 Формування гідрофільної основи крему**

Водну фазу готують у реакторі (Р-4). Завантажують очищену воду та пропіленгліколь (190,0 кг), який подають з вагового дозатора (ВД-3). Для забезпечення стерильності водної фази та повного розчинення пропіленгліколю суміш нагрівають до  $70-75^{\circ}\text{C}$ , подаючи пару в рубашку апарата.

## **ДР 2.3 Підготовка емульгатора**

Після зважування поверхнево-активної речовини (ВЕ-5), отриманого із *Lactobacillus plantarum* 60 FHE (100,0 кг), вводять у реактор (Р-6) із невеликою кількістю очищеної води при температурі 40–45 °С. Перемішують протягом 15–20 хв, поки утвориться рівномірна гідратована маса.

## **ТП 3. Приготування кремової маси**

### **ТП 3.1. Змішування та емульгування основ крему**

У вакуумний-реактор (ВР-7) завантажують підігріту розплавлену гідрофобну (при температурі 70-75°C) (від. ДР 2.1) та гідрофільну фазу (від. ДР 2.2) при постійному перемішуванні (100-200 об/хв). Після 30 хв ( утворення грубої емульсії) додають поверхнево-активні речовини (від ДР 2.3) у якості емульгаторів та продовжують перемішування при 70-75°C протягом 20-30 хв до утворення однорідної стабільної емульсії.

## **ТП 4. Стерилізація основи крему**

### **ТП4.1 Стерилізація температурою основи для крему**

Отриману емульсію в герметичному реакторі (ВР-7) витримують при температурі 120±2°C протягом 40-60 хв

## **ТП 5 Охолодження**

### **ТП 5.1 Охолодження кремової основи**

Простерилізовану кремову основу за допомогою фільтра (Ф-8) перекачують у вакуумний реактор (ВР-10), де при постійному перемішуванні в перші 15–20 хв охолодження проводять без подачі холодної води, потім у сорочку подають охолоджену воду. При досягненні 28-30 °С з метою унеможливлення дегарадації активного фармацевтичного інгредієнта, додають пенциколовір (ВЕ-9) і продовжують перемішування протягом 20 хв.

## **ТП 6 Гомогенізація**

### **ТП 6.1 Гомогенізація кремової маси**

Охолоджену кремову основу гомогенізують в гомонізаторі (Г-11) при швидкості 2500-2900 об/хв протягом 30–45 хв під вакуумом, що забезпечує дрібнодисперсну структуру емульсії та високу стабільність системи. З герметичного змішувача контролер ОТК відбирає пробу для проведення аналізу на визначення

активності пенциколовіру, однорідності крему та його рН. По закінченню процесу крем вивантажують в збірник готової маси (З-12) для подачі на фасування.

## **ПМВ 7. Дозування та фасування крему.**

### **ПМВ 7.1 Огляд алюмінієвих туб**

Перед початком фасування крему у туби перевіряють правильність маркування та упаковки, відбраковуючи ті які мають відхилення по розміру, пошкодження туби/кришечок, неякісно нанесений текст

### **ПМВ 7.2. Продування алюмінієвих туб**

З метою видалення включень та пилу алюмінієві туби продувають гарячим повітрям (90°C) протягом 20-30 хв.

### **ПМВ. 7.3 Фасування крему в алюмінієві туби**

Готову кремову масу завантажують у спеціальне відділення (бункер) автомату, який призначений для тубонаповнювачів (МЗГ-13) за допомогою стисненого повітря. Пусті туби автоматично розміщуються в гніздах обертового столу, де заповнюються кремом та закупорюються. Встановлюють дозування туб ( $10 \pm 0,2$  г), при якому контроль маси відбувається оператором на вагах.

### **ПМВ. 7.4. Маркування алюмінієвих туб**

Слідкують за правильністю нанесення наступної інформації: назва перепарату та його склад, назва компанії та її адреса, дата виготовлення, умови зберігання, термін зберігання, маса нетто та брутто, а також номер серії.

### **ПМВ. 7.5 Пакування алюмінієвих туб у пачки**

Попередньо розфасований крем у алюмінієві туби разом з інструкцією з медичного призначення пакують у картоні пачки на автоматі пакування туб у пачки (МЗГ-13). В кінці процесу пачка в автоматі автоматично заклеюється з безпосереднім нанесенням терміну придатності та номером серії.

### **ПМВ. 7.6. Маркування упаковок**

Методом тиснення наноситься на пачки інформація про термін придатності, умови зберігання та номер серії.

### **ПМВ. 7.7. Пакування пачок у коробки**

Пачки за допомогою пакувального автомату у коробки (ПЛ-14) поміщають у коробку із картону для споживчої тари. Перевіряють інформацію (назву препарату,

дату виробництва, кількість продукту у коробці), що зазначена на етикетці, опломбовують та передають на склад

### **ПМВ 7.8. Карантинне зберігання**

По закінченню процесів маркування та упаковки готовий продукт відвантажують на склад для проміжного контролю, зберігання для продажів при температурі не вище 25<sup>0</sup>С.

### **ЗВ 8. Знешкодження відходів виробництва**

#### **ЗВ 8.1 Сортування твердих відходів**

Відходи розподіляють відповідно категорії та переадресовуються для знешкодження відповідно до Наказу МОН №1602 від 06.09.2022

**ЗВ 8.2. Утилізація рідких відходів.** Інактивація забрудненої води та її викид у каналізацію.

## РОЗДІЛ 7. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА

### 7.1. Контроль субстанції поверхнево-активних речовин

#### *Lactobacillus plantarum* 60 FHE

##### 7.1.1. Визначення молекулярної маси та ідентифікація гліколіпідів

Визначення молекулярної маси та ідентифікація основних фракцій гліколіпідних поверхнево-активних речовин (ПАР) проводяться за допомогою рідинної хроматографії з електроспрей-іонізацією та мас-спектрометричним детектуванням (LC/ESI-MS). Метод дозволяє виявляти сполуки як у позитивному, так і в негативному іонізаційних режимах, ідентифікуючи їх за співвідношенням маса/заряд ( $m/z$ ). Кількісну оцінку здійснюють за площею піків на хроматограмі, що пропорційна концентрації сполук. Аналіз проводять на приладі XEVO TQD (Waters, США), оснащеному колонкою типу C18 (ACQUITY UPLC BEH C18, 1.7 мкм, 2.1 × 50 мм). Розділення фракцій здійснюється за рахунок відмінностей у полярності сполук і їхньої взаємодії з нерухомою фазою сорбенту (Sakr, Ahmed & Saif, 2021).

##### Умови хроматографування:

- рухома фаза:– елюент А: H<sub>2</sub>O з додаванням 0,1% мурашиної кислоти(HCOOH), елюент В: ацетонітрил з додаванням 0,1% HCOOH
- режим елюювання: градієнтне елюювання
- швидкість потоку: 0,2 мл/хв
- об'єм ін'жекції: 10 мкл
- розчинник зразка: H<sub>2</sub>O
- концентрація зразка: 5–10 мг/мл
- режим іонізації: позитивний та негативний (ESI<sup>+</sup>, ESI<sup>-</sup>)

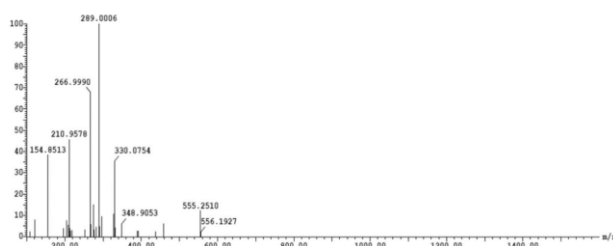


Рис. 7.1 Мас-спектри гліколіпідів синтезованих *Lactobacillus plantarum* 60FHE, отримані за допомогою рідинної хроматографії з мас-спектрометриєю

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Дон Є.А				РОЗДІЛ 7. КОНТРОЛЬ ВИРОБНИЦТВА	Лім.	Арк.	Акрюшіб
Перевірив	Пироз Т.П.						89	124
Консультант						Кафедра БТМ		
Н.контр						89		
Затверд.	Стадніков В.П.							

### 7.1.2. Хімічна структура

Якісний аналіз структури поверхнево-активних речовин (ПАР), зокрема гліколіпідів, проводять методом ядерного магнітного резонансу на протонах ( $^1\text{H}$  NMR) із використанням спектрометра BRUKER (400,15 МГц, Bruker Corp., Німеччина) за температури 25 °С. Для аналізу зразок розчиняють у важкій воді ( $\text{D}_2\text{O}$ ) до концентрації 50 мг/мл. Хімічні зсуви ( $\delta$ ) виражають у ppm відносно сигналу залишкового розчинника.

Метод дозволяє виявити сигнали алкільних, алілових, олефінових та ароматичних протонів, а також підтвердити наявність цукрового кільця, естерових зв'язків, NH- та CH-груп. Також можлива ідентифікація фрагментів амінокислот і жирних кислот, що свідчить про гліколіпідну природу сполук і їхню ймовірну циклічну організацію (Sagr, Ahmed & Saif, 2021).

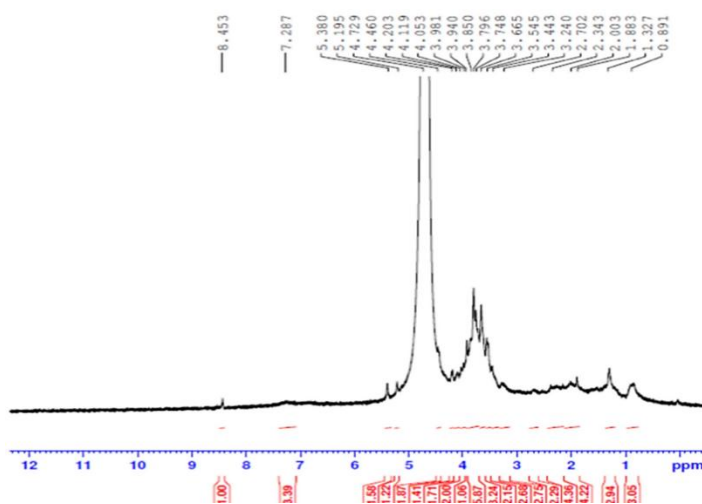


Рис. 7.2  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр зразка ПАР у  $\text{D}_2\text{O}$

### 7.1.3. Визначення вологості

Згідно Держаній Фармакопеї України (ДФУ) 2.5.12 пропонуємо визначати вологість ПАР за допомогою методу Карла Фішера, який базується на хімічній взаємодії води з реагентом Карла Фішера у присутності йоду, діоксиду сірки та спирту (збезводний метанол). Для аналізу використовують автоматичний титратор (наприклад, Metrohm або Mettler Toledo), оснащений електродною камерою та дозуючою системою.

Перед початком аналізу титраційну камеру промивають і заповнюють безводним метанолом або іншим відповідним розчинником. Систему приводять у нульовий стан шляхом бланкового титрування, щоб виключити вплив залишкової вологи. Після цього аналітичну пробу ПАР у кількості 20–100 мг зважують на

аналітичних вагах з точністю до 0,1 мг. Зразок швидко переносять у титраційну камеру за допомогою герметичної ложки. Визначення вологи відбувається автоматично: титратор фіксує точку еквівалентності і розраховує кількість води, що прореагувала. Масову частку вологи (%) обчислюють за наступною формулою: маса води (мг), поділена на масу зразка (мг)  $\times 10$ , що дає масову частку вологи у відсотках (%).



Рис. 7.3 Волуметричний титратор Metrohm 890 Titrando

## 7.2. Контроль противірусного крему на основі поверхнево-активних речовин *Lactobacillus plantarum* 60 FHE

Назва показника контролю	Допустимі межі	Метод контролю
Опис	Крем має бути білого або майже білого кольору	По п.1 АНД Візуально
Однорідність	Не має бути присутні видимі частинки, сторонні включення, ознаки фізичної нестабільності: агрегація частинок, коагуляція.	По п.2 АНД Візуально
Ідентифікація	УФ- спект розчину порівняння має збігатися з УФ-спектром випробовуваного розчину	По п.3 АНД ДФУ 2.5.25
Маса вмісту туби	Кожна туба має бути не менше 95% від номіналу	По п.4 АНД
pH	від 5,5 до 7,5	По п.5 АНД, ДФУ 2.2.3
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС): $\leq 10^2$ КОЕ в 1г Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС): $\leq 10$ КОЕ в 1 г. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> у 1 г. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> у 1 г.	По п.6 АНД, ДФУ 2.6.12, 2.6.13 ЄФ 5.1.4
Кількісне визначення	Пенцикловір: від 9,0 мг до 10,0 мг	По п.7 АНД, ДФУ/ ЄФ 2.2.29
Супровідні домішки	Сума площ ідентифікованих піків не перевищує 0,5%. Площа будь-якої неідентифікованої домішки не повинна перевищувати 0,1%. Загальна сума всіх піків домішок не повинна перевищувати 1,0%.	По п.8 АНД, ДФУ/ ЄФ 2.2.29

## Методи контролю Противовірусний крем

### 1. Опис.

Визначають візуально. Крем має бути білого або майже білого кольору

### 2. Однорідність.

Визначають візуально. Беруть 4 проби препарату (від 20 мг до 30 мг), поміщають на предметне скельце та щільно притискають зверху ще одним предметним скельцем, до утворення плями з діаметром приблизно 2 см. Розглядаючи кожен пробу неозброєним оком ( відстань складає приблизно 30 см від очей) не мають бути присутні видимі частинки, сторонні включення, ознаки фізичної нестабільності: агрегація частинок, коагуляція, розшарування шарів. Якщо хоч одна з проб не відповідає зазначеним вище вимогам, то аналіз проводять додатково ще на 8 пробах, які без виключення, мають відповідати поставленим вимогам.

### 3. Ідентифікація

Визначення проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому світлі (ДФУ 2.2.25).

*Приготування випробовуваного розчину.* Зважують 1,000 г препарату у мірну колбу на 100 мл і додають близько 20 мл метанолу. Отриману суміш перемішують та витримують на ультразвуковій бані протягом десяти хвилин, після чого доводять об'єм до мітки тим самим розчинником. Отриманий розчин фільтрують крізь мембранний фільтр 0,45 мкм. Вібирають 1,0 мл отриманої суміші у мірну колбу на 10 мл і доводять до мітки метанолом (10 мкг/мл). *Приготування розчину порівнянн.* Відважують 10,0 мг *СЗ пенцикловіру* (ДФУ/ЕР/USP) і розчиняють у невеликій кількості метанолу, після чого доводять об'єм до 100 мл у мірній колбі. Відбирають 1,0 мл цього розчину, доводять метанолом до 10 мл.

*Компенсаційний розчин.* Метанол

Дослідження проводять на УФ-спектрофотометрі з кварцовими кюветами товщиною 1 см у діапазоні 200–350 нм. Спочатку реєструють спектр розчину порівнянн, визначають положення максимуму поглинання та характер кривої. Потім у тих самих умовах фіксують спектр випробовуваного розчину крему. Ідентифікацію вважають підтвердженою, якщо максимум поглинання випробовуваного розчину збігається з

максимумом поглинання стандарту з відхиленням не більше ніж на 1 нм і форма спектральної кривої аналогічна формі спектра стандартного зразка.

#### **4. Маса вмісту туби**

Зважують з точністю до 0,01 г 10 туб (без кришечек) разом з кремом. Кожну тубу розрізають, спорожнюють, витирають та промивають гарячою водою з подальшим висушуванням в сушильній шафі. Проводять повторне зважування після того як туби охололи. Кожна туба має бути не менше 95% від номіналу.

**5. рН (ДФУ/ЄФ 2.2.3)** Вміст туби вичавлюють у мірний стакан об'ємом 50 мл, щоб крем заповнив приблизно 1,5-2 см стакану, вимірюють рН препарату за допомогою електроду типу «Paratode»

#### **6. Мікробіологічна чистота (ДФУ 2.6.12, 2.6.13, ЄФ 5.1.4)**

##### **6.1 Підрахунок загальної кількості мікроорганізмів**

###### **Підготовка зразків.**

**Зразок 1.** У стерильну мірну ємність поміщали 10 г крему, додають близько 50 мл буферного розчину з хлоридом натрію і пептоном (рН 7,0), який попередньо був підігрітий до 40 °С. Інтенсивно перемішують до утворення гомогенної суспензії і доводять об'єм до 100 мл тим самим розчинником (розведення 1:10). За необхідності поміщають на водяну баню з періодичним перемішуванням для кращого розплавлення основи.

**Зразок 2.** У стерильну мірну ємність поміщають 20 мл зразка 1, доводять об'єм до 100 мл стерильним буферним розчином з натрію хлоридом та пептоном, рН 7,0, який аналогічно підігрівають до 40 °С, перемішують (розведення 1:50). *Визначення загальної кількості аеробних мікроорганізмів (ТАМС).* Попередньо приготований зразок 2 об'ємом 1 мл висівають глибинним методом у кожну з двох чашок Петрі, вносять від 15 мл до 20 мл стерильного соєво-казеїнового агару, який був підігрітий до температури не вище 45 °С, дають агару застигнути. Інкують чашки при температурі 30-35 °С протягом 5 діб.

##### **6.2 Підрахунок загальної кількості дріжджів та пліснявих грибів (ТҮМС).**

Попередньо приготований зразок 1 об'ємом 1 мл висівають глибинним методом у кожну з двох чашок Петрі, вносять від 15 мл до 20 мл Сабуро-декстрозного агара,

який був підігріти до температури не вище 45 °С, дають агару застигнути. Інкують чашки при температурі 20-25 ° С протягом 7 діб.

Число КОЕ в 1 г продукту розраховують за наступною формулою:

$$\sum k^*x/n, \text{де}$$

$\sum k$  - кількість колоній на чашках Петрі;

X-показник розведення (Для ТАМС – 20, для ТУМС – 10);

n- кількість чашек, яка було використанна (2 шт);

### 6.3 Випробування на наявність *S. aureus* та *P. aeruginosa*.

**Підготовка зразка 1.** Зразок 1 готується аналогічно до методики для «Підрахунок загальної кількості мікроорганізмів» ( див. п. 6.1) 10 мл зразка 1 поміщають у 100 мл соєво-казеїнового бульйону, інтенсивно перемішують та інкують при температурі 30–35 °С від 18 до 24 годин. По закінченню часу для визначення *S. aureus* роблять пересів на манітно-солевий агар, для *P. aeruginosa* - цетримідний агар. Зразки інкують при температурі 30–35 °С від 18 до 72 годин.

### 7. Кількісний вміст пенцикловір (ДФУ/ЄФ 2.2.29)

**Розчин порівняння:** Зважують 25,0 мг стандартного зразку пенцикловір, переносять у мірну колбу на 25 мл, додають близько 15 мл розчинника та ретельно перемішують до повного розчинення. Доводять об'єм розчину аналогічним розчинником до мітки.

**Випробувальний розчин:** Зважують 10 мг мазі, переносять у мірну колбу додають 15 мл розчинника та перемішують до отримання однорідної суспензії. Колбу витримують на водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хвилин для екстракції діючої речовини, після чого охолоджують розчин до кімнатної температури. Об'єм доводять розчинником до мітки та ретельно перемішують. Отриманий розчин фільтрують через мембранний фільтр із порами 0,45 мкм, відкидаючи перші мілілітри.

**Розчинник:** Рухома фаза. Як рухому фазу використовують суміш ацетонітрилу, метанолу та фосфатного буфера у співвідношенні 16:20:64 (об/об/об). Для приготування буфера беруть 0,02 М розчин дигідрофосфату калію, доводять рН до 3,0 за допомогою ортофосфатної кислоти, після чого змішують у потрібних об'ємних співвідношеннях із органічними компонентами. Перед використанням рухому фазу дегазують та фільтрують крізь мембранний фільтр з порами 0,45 мкм.

**Умови хроматографування:**

Хроматографування проводять на колонці С18 з розмірами 250 мм\*4,6 мм та розміром часток 5 мкм. Встановлюють потік рухомої фази на рівні 1,0 мл/хв, об'єм інжекції складає 20 мкл. Детекцію здійснювали за допомогою УФ-детектора при довжині хвилі 290 нм, яка відповідає максимуму поглинання пенцикловір. При таких умовах час утримування аналіту становив приблизно 5,01 хвилини.

### **1. Супровідні домішки (ДФУ/ЄФ 2.2.29)**

*Розчин порівняння.*

Зважують 25,0 мг стандартного зразка пенцикловір, переносять у мірну колбу на 25 мл, додають близько 15 мл розчинника та перемішують до повного розчинення. Доводять об'єм розчину тим самим розчинником до мітки та ретельно перемішують.

*Розчин домішок.*

Готують шляхом змішування відповідних стандартних зразків потенційних домішок (А, В, С, та інші, наведені у фармакопейній монографії) у відомих концентраціях у розчиннику. Використовують для ідентифікації піків та перевірки придатності системи.

*Випробувальний розчин.*

Зважують 10,0 мг крему, переносять у мірну колбу на 25 мл, додають близько 15 мл розчинника та перемішують до отримання однорідної суспензії. Колбу витримують на водяній бані при температурі 60 °С протягом 10 хвилин для екстракції діючої речовини, після чого охолоджують до кімнатної температури. Доводять об'єм розчинником до мітки, перемішують та фільтрують крізь мембранний фільтр із порами 0,45 мкм, відкидаючи перші мілілітри.

*Розчинник.*

Як розчинник використовують рухому фазу.

*Рухома фаза.*

*Розчин А:* 0,2 М розчин натрійфосфату, доведений фосфорною кислотою до рН 4,5.

*Розчин В:* метанол.

Хроматографування проводять у градієнтному режимі: від 95% розчину А та 5% розчину В на початку до 70% А та 30% В за 10 хвилин, з подальшим поверненням до вихідних умов. Рухому фазу дегазують та фільтрують через мембранний фільтр із порами 0,45 мкм перед використанням.

### *Умови хроматографування.*

Хроматографування здійснюють на колонці C18 розміром 250 × 4,6 мм з розміром часток 5 мкм. Температура колонки підтримується на рівні 25 °С. Швидкість потоку становить 1,5 мл/хв, об'єм інжекції 10 мкл. Детекцію проводять за допомогою УФ-детектора при довжині хвилі 257 нм.

### *Система придатності.*

Відносне стандартне відхилення площ піків стандартного розчину (n=6) не повинно перевищувати 3,5%. Число теоретичних тарілок для піка пенцикловір має бути не менше 1000, симетрії — не більше 1,5, але не менше 0,8. Розділення між піком пенцикловір та найближчою домішкою має становити не менше 6,0.

### *Оцінка результатів.*

Площа кожного піка, що відповідає домішці, виражається у відсотках від площі піка пенцикловір у розчині порівняння. Сума площ піків що були ідентифіковані повинна перевищувати 0,5%. Площа будь-якої неідентифікованої домішки не повинна перевищувати 0,1%. Загальна сума всіх піків домішок не повинна перевищувати 1,0%. Серія крему вважається такою, що відповідає вимогам, якщо всі зазначені критерії дотримані.

## РОЗДІЛ 8. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ ДЛЯ РЕАЛІЗАЦІЇ ЦИРКУЛЯЦІЙНОЇ ЕКОНОМІКИ У КОНТЕКСТІ СТАЛОГО РОЗВИТКУ

Поверхнево-активні речовини (ПАР) мікробного походження мають широкий спектр фізико-хімічних і біологічних активностей, що робить їх препаратами мультфункціонального призначення і дозволяє використовувати їх у харчовій (емульгатори) та фармацевтичній (компоненти лікарських засобів, мийно-дезінфікуючих засобах) галузях, а також дозволяє вирішити ряд екологічних проблем (біоремедіація, деструкція важких ксенобіотиків (нафата, вуглеводи).

### 8.1. Аналіз ринку виробництва поверхнево-активних речовин

На сьогоднішній день в Україні виробництво мікробних поверхнево-активних речовин (ПАР) не є поширеною практикою. Так, більшість досліджень у зазначеній вище галузі проводяться на рівні наукових установ та лабораторій, тоді як реалізація технологій у промислових масштабах майже відсутня.

З метою впровадження новітніх технологій у національну біотехнологічну галузь у майбутньому необхідно буде проводити додаткові дослідження для підтвердження безпечності як самих біологічних агентів, так і їх метаболітів. У цьому контексті особливо перспективним є використання поверхнево-активних речовин, синтезованих пробіотичними молочнокислими бактеріями, зокрема представниками роду *Lactobacillus*. Багато штамів поданого роду мають статус GRAS (Generally Recognized As Safe), що суттєво спрощує впровадження отриманих продуктів синтезу в харчовій, фармацевтичній та косметичній промисловостях (Soberón, 2021; Al-Shamiri, 2023; Eras-Muñoz, 2022).

Завдяки цьому мінімізується потреба в проведенні дорогівартісних доклінічних досліджень безпечності, що дозволить виробнику не тільки заощадити час та гроші, а й вийти підприємству першим на ринок збуту.

Крім того, ПАР, синтезовані пробіотичними мікроорганізмами, мають виражену біологічну активність, зокрема антимікробну (Morais, 2017; Algburi, 2024;

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Дон Є.А				РОЗДІЛ 8. ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН МОЛОЧНОКИСЛИХ БАКТЕРІЙ ДЛЯ РЕАЛІЗАЦІЇ ЦИРКУЛЯЦІЙНОЇ ЕКОНОМІКИ У КОНТЕКСТІ СТАЛОГО РОЗВИТКУ	Лім.	Арк.	Акрушів
Перевірив	Пироз Т.П.						97	124
Консультант						Кафедра БТМ		
Н.контр								
Затверд.	Стадніков В.П.							

Hippolyte, 2018; Patel, 2021; Adnan, 2021; Yan, 2019; Subsanguan, 2020; Sakr, 2021; Eduardo, 2015; Kadhum, 2020; Mouafo, 2018; Alaa, 2022; Thakur, 2024, Tchakouani, 2023), противірусну (Sakr, 2021; Tjie Kok, 2023), а деякі й противоракову (Sakr, Ahmed & Abo Saif, 2021), що робить їх особливо цінними для створення лікарських форм місцевої дії, мийно-дезінфекційних засобів та функціональних харчових продуктів. Таким чином, використання ПАР на основі безпечних молочнокислих бактерій може стати одним із найперспективніших напрямів розвитку біотехнологій в Україні.

## **8.2. Використання поверхнево-активних речовин, синтезованих пробіотичними молочнокислими бактеріями у деструкції нафти та ксенобіотків**

В наслідок військових дій на територіях України, що спричиняють пожежі на нафтобазах, вибухи, пошкодження інфраструктури, витікання пального з «розбитої» техніки зростає загроза забруднення ґрунтів та водних ресурсів, що несе небезпеку не тільки для екосистемам, а й загрожує населенню всієї країни (Karamushka, 2025; Matkivskyi, 2024).

Тож, серед перспективних продуцентів поверхнево-активних речовин (ПАР), реалізація яких можлива у цілях біоремедіації, особливу увагу заслуговують молочнокислі бактерії роду *Lactobacillus*.

Такий інтерес зумовлений не лише їхньою здатністю синтезувати ПАР з високими емульгувальними властивостями щодо гідрофобних субстратів, а й біодеградабельністю, низькою токсичністю, екологічною безпечністю та GRAS-статусом, що передбачає їх використання у середовищах з високими вимогами до екологічної безпеки, включаючи очищення ґрунтів та води від нафтопродуктів.

У зв'язку з цим у дослідженнях (Moldes A. та ін., 2011) було доведено, що при забрудненні ґрунту октаном (насичений вуглеводень (алкан)) у концентрації 700 мг/кг, застосування ПАР *Lactobacillus pentosus* СЕСТ-4023Т (АТСС-8041) дозволило зменшити вміст алкану на понад 57% через 15 днів інкубації, тоді як у контрольному варіанті (без ПАР) рівень октану залишався незмінним. При вищому рівні забруднення, що становив 70 000 мг/кг після 45 днів обробки ПАР вміст октану зменшився на 99,58% (293,8 мг/кг), у той час як у контролі він знизився лише на 71,57% (до 19 898 мг/кг).

Також, доказом застосування ПАР молочнокислих бактерій для деструкції нафтових забруднень є вивчення питання емульгувальної активності щодо вуглеводнів. Так, у літературі (Eduardo, 2015; Patel, 2021; Satpute, 2019; Kadhun 2020; Adnan, 2021; Ghasemi, 2019; Moldes, 2011) для штамів *Lactobacillus agilis* CCUG31450, *Lactobacillus rhamnosus* MBP002, *Lactobacillus acidophilus* NCIM 2903, *Lactobacillus helveticus* M5 та *Lactobacillus pentosus* CECT-4023T(АТСС-8041) була продемонстрована емульгувальна активність щодо різних вуглеводнів які мають гідрофобну активність та важко піддаються природному розкладу, а саме індекс емульгування ( $E_{24}$ ) варіювався у межах: 30–60% (для н-гексана), 40–60% (для н-октана), 45–65% (для н-декану), 45–60% (для гасу), 50–58% (для дизельного палива), 55–78% (для відпрацьованого моторного масла) і 30–45% (для бензолу). Окремо індекс емульгування був встановлений при застосуванні ПАР *Lactobacillus plantarum* 60 FHE для парафінового масла: 67–77% та при використанні ПАР *Lactobacillus jensenii* P6A та *Lactobacillus gasseri* P65 для толуолу при концентрації 5 мг/мл (Sagr, 2021; Morais, 2017) .

Тож, згідно наведених вище показників можна стверджувати, що ПАР молочнокислих бактерій притаманна висока емульгувальна властивість, що є вагомим фактом для оцінки потенціалу використання ПАР молочнокислих бактерій, так як зазначена вище властивість дозволяє збільшити біодоступність вуглеводнів для мікробіоти відповідного середовища (грунт чи вода), які приймають участь у подальшому руйнуванню забруднення.

### **8.3. Використання поверхнево-активних речовин, синтезованих пробіотичними молочнокислими бактеріями у мийно-дезінфікуючих засобах**

Сталий розвиток передбачає баланс між потребами сучасного суспільства та збереженням довкілля для майбутніх поколінь. У цьому контексті особливої ваги набуває пошук нових підходів до виробництва мийних і дезінфекційних засобів, які щоденно використовуються як у побуті, так і в промисловості. Традиційні продукти такого типу базуються переважно на синтетичних хімічних сполуках, що забезпечують ефективну антибактеріальну дію, проте супроводжуються значними екологічними ризиками. Вони характеризуються низькою біорозкладністю, здатністю накопичуватися у водних системах та ґрунтах, формувати токсичні

метаболіти й порушувати природні мікробіоценози. Для України, яка переживає наслідки воєнних дій і де значні території вже забруднені важкими металами, нафтопродуктами та іншими токсикантами, особливо небезпечним є додаткове навантаження синтетичними детергентами. Тому впровадження екологічно безпечних мийних засобів є стратегічною необхідністю.

Перспективним рішенням є впровадження поверхнево-активних речовин синтезованих молочнокислими бактеріями. Вони відзначаються низкою властивостей, які роблять їх конкурентоспроможними у порівнянні з синтетичними аналогами:

- біорозкладність та екологічна безпека;
- низька токсичність для людини;
- антибактеріальна, протигрибкова та антивірусна дія;
- здатність руйнувати біоплівки, які традиційно важко усунути навіть хімічними дезінфектантами.

Згідно літературі (Morais та ін., 2017) високу антимікробної активності демонструє штам *Lactobacillus gasseri* P65. ПАР, синтезовані цим мікроорганізмом, проявляли мінімальну інгібуючу концентрацію проти *Escherichia coli* на рівні лише 16 мкг/мл, що свідчить про надзвичайно високу ефективність навіть у низьких дозах. Проти інших бактерій, таких як *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* та *Staphylococcus saprophyticus*, спостерігалось пригнічення росту при 128 мкг/мл. Дані результати є особливо цінними з огляду на той факт, що вказані мікроорганізми часто є збудниками внутрішньолікарняних інфекцій, стійких до антибіотиків. Що стосується грибів, то ПАР *L. gasseri* P65 викликали повне пригнічення росту *Candida albicans* при 16 мкг/мл, хоча проти *Candida krusei* та *Candida tropicalis* активності не виявлено навіть при високих концентраціях. Крім того, важливим є здатність цих ПАР знижувати ступінь руйнування біоплівок: так, для *E. coli* та *Enterobacter aerogenes* ефективність досягала 42–50%, для *K. pneumoniae* – 50%, а для *Candida tropicalis* – до 45% залежно від концентрації, що демонструє потенціал ПАР не лише у пригніченні патогенних мікроорганізмів, але й у боротьбі зі складними біоплівковими структурами, які становлять основну проблему для сучасної дезінфекції.

Подібні результати (Patel та ін., 2021) показав і штам *Lactobacillus rhamnosus* MBR002. Для цього мікроорганізму значення МІК становило 12,5 мг/мл для *Bacillus subtilis* та *E. coli*, 25 мг/мл для *Pseudomonas aeruginosa* та 50 мг/мл для *Staphylococcus aureus*. Однак найбільш характерним для ПАР даного штаму стало руйнування біоплівки при концентрації 100 мг/мл: для *B. subtilis* – 66,65%, для *E. coli* – 59,78%, для *P. aeruginosa* – 59,77%, а для *S. aureus* – 55,77%. Отриманні результати свідчать про те, що ПАР здатні значно підвищити ефективність мийних засобів у тих випадках, коли необхідно усунути стійкі біоплівки у лікарняних та харчових середовищах.

Не менш значущі дані отримані авторами (Yan та ін., 2019) для ПАР *Lactobacillus plantarum* 27172. Так, при концентрації 12,5 мг/мл ПАР знижували ріст *S. aureus* на 25%, при 50 мг/мл – на 50%. Водночас антиадгезивна активність проти цього ж збудника зростала від 15,4% при 12,5 мг/мл до 56,1% при 50 мг/мл. Найважливішим було те, що при концентраціях 25–100 мг/мл відбувалося активне руйнування вже сформованих біоплівок ( $p < 0,01$ ), що є ключовим фактором для дезінфекційних засобів.

Штам *Lactobacillus helveticus* M5 проявив високий рівень антимікробної активності щодо штамів *P. aeruginosa* та *S. aureus*, яку оцінювали по зонам інгібування росту і які варіювалися від 12 до 31 мм (в залежності від концентрації ПАР) (Kadhun M., K. & Naydar, 2020)

Іншими перспективними штамами є *Lactobacillus delbrueckii* N2, *Lactobacillus cellobiosus* TM1 і *Lactobacillus plantarum* G88 ПАР якого, синтезовані на мелясі та гліцерині, показали значну активність проти широкого спектру бактерій: зони затримки росту сягали від 21 до 30 мм для *Bacillus sp.*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* та *Streptococcus pyogenes* (Mouafo T.H., Mbawala A., & Ndjouenkeu R 2018).

Окрім вираженої антибактеріальної та протигрибкової активності, ПАР МКБ мають противірусні властивості. Наукові дослідження показують (Sakr, 2021; Kok, 2023), що вони можуть дестабілізувати ліпідні мембрани вірусів і блокувати їх прикріплення до клітин господаря. Так, ПАР штаму *Lactobacillus plantarum* 60 FHE продемонстрували ефективність проти вірусу герпесу А in vitro (до 10% життєдіяльності вірусу після обробки ПАР), а ПАР, які були синтезовані штамами

деяких *Lactobacillus* здатні блокувати проникнення SARS-CoV-2 шляхом руйнування його фосфоліпідної оболонки (до 99,9 % знешкодження вірусу протягом 48 год) що відкриває можливість створення екологічних мийних засобів з противірусними властивостями, що набуває особливого значення у періоди пандемій.

Отже, численні дослідження підтверджують, що ПАР молочнокислих бактерій є перспективною альтернативою синтетичним поверхнево-активним речовинам. Вони поєднують у собі екологічність, біорозкладність і широкий спектр біологічної активності: від пригнічення грамнегативних та грампозитивних бактерій і патогенних грибів до противірусної дії. Використання таких ПАР у складі мийних засобів дозволить не лише підвищити їх ефективність, але й суттєво зменшити екологічне навантаження на довкілля, що повністю відповідає концепції сталого розвитку, де ключовим є створення технологій, що одночасно задовольняють потреби суспільства та зберігають природні ресурси для майбутніх поколінь.

#### **8.4. Ланцюгова природоохоронна безвідходна біотехнологія**

Розробка біотехнологічного процесу з використанням *Lactobacillus plantarum* 60FHE (Sagr, Ahmed & Abo Saif, 2021), який попередньо був обраний як біологічний агент для виконання магістерської роботи, ґрунтується на принципах безвідходності та природоохоронної біотехнології (рис. 8.1), які сьогодні вважаються одним із ключових напрямів сталого розвитку. У виробництві передбачається застосування побічних продуктів харчової промисловості, які в умовах традиційної утилізації створюють суттєве екологічне навантаження. Використання таких відходів як субстратів для мікробного росту забезпечує подвійний ефект: з одного боку відбувається утилізація відходів, що зменшує негативний вплив на довкілля, а з іншого – створюється можливість одержання біологічно цінних продуктів із високою доданою вартістю.



Рис. 8.1 Ланцюгова природоохоронна безвідходна біотехнологія

В якості основних компонентів живильного середовища для культивування обрано сирну сироватку, пересмажену соняшникову олію та мелясу. Кожен із цих субстратів є дешевим, доступним і водночас проблемним у плані утилізації.

Сирна сироватка, яка утворюється у великих обсягах (180–190 мільйонів тонн) (Buchanan, Martindale, Romeih & Hebshy E., 2023) на молокопереробних підприємствах, містить значні кількості лактози, білків і мінеральних речовин, що робить її придатною для використання у ферментаційних процесах. Однак при неконтрольованому скиданні у водойми вона призводить до зростання біохімічного споживання кисню та погіршення якості води, тому її залучення до біотехнологічного виробництва розглядається як екологічно доцільне рішення. Пересмажена соняшникова олія (прогнози щодо виробництва соняшникової олії на 2025/26 складе близько 5,8 мільйонів тонн ([https://ukragroconsult.com/en/news/ukraine-ukroliya-prom-presented-forecasts-for-the-2025-26-oilseed-season/?utm\\_source=chatgpt.com](https://ukragroconsult.com/en/news/ukraine-ukroliya-prom-presented-forecasts-for-the-2025-26-oilseed-season/?utm_source=chatgpt.com))) також є відходом, який зазвичай вимагає спеціальної утилізації через вміст продуктів окиснення та полімеризації, проте для бактерій *L. plantarum* вона може бути

додатковим джерелом вуглецю й енергетичного метаболізму. Меляса як побічний продукт цукрового виробництва є багатим джерелом цукрів, амінокислот і вітамінів, що дозволяє підтримувати активний ріст мікроорганізмів, враховуючи що МКБ є ауксотрофами. Використання цих трьох компонентів у комплексі створює оптимальні умови для розвитку штаму *Lactobacillus plantarum* 60FHE та одночасно забезпечує утилізацію промислових відходів, які інакше могли б стати джерелом забруднення.

Реалізація продуктів культивування пропонуємо побудувати так, щоб усі продукти метаболізму знаходили практичне застосування, що формує основу концепції «zero-waste technology». Так, утворена біомаса після сепарування є перспективним джерелом для створення пробіотичних препаратів, які можуть використовуватися як у харчовій промисловості для підвищення безпечності та терміну зберігання продуктів, так і у фармацевтиці для підтримки мікробіоти кишечника та профілактики інфекційних захворювань.

Не менш важливим є можливість використання супернатанту, що утворюється у наслідок відділення біомаси під час післяферментаційних процесів, який є перспективною основою для створення екологічних мийних і дезінфікуючих засобів, що є особливо актуально з огляду на сучасні вимоги зменшення токсичного навантаження на довкілля та пошуку біорозкладних дезінфікуючих агентів.

Найціннішим компонентом біотехнологічного процесу у пропонованій технології є поверхнево-активні речовини, що синтезуються *Lactobacillus plantarum* 60FHE. Вони мають комплексну дію: проявляють противірусні, протимікробні та противоракові властивості, що робить їх перспективними для застосування у фармацевтичній промисловості. Зокрема, ми пропонуємо можливість включення цих сполук до складу противірусних кремів проти герпесу, де вони додатково посилюють дію активних фармацевтичних інгредієнтів що входять у склад мазі. Окрім цього, завдяки своїй здатності знижувати поверхневий натяг і стабілізувати дисперсні системи, мікробні ПАР можуть використовуватися як емульгатори та стабілізатори у лікарських формах, замінюючи синтетичні добавки та підвищуючи біосумісність препаратів. Крім того, попередні дослідження свідчать про протипухлинний потенціал ПАР молочнокислих бактерій, і подальші ґрунтовні дослідження їх протиракової активності відкриють нові можливості для фармацевтичної галузі,

дозволивши створювати біобезпечні, ефективні та економічно виправдані лікарські засоби.

Таким чином, дана технологія є прикладом інтегрованої безвідходної біотехнології, яка відповідає сучасним тенденціям розвитку циркулярної економіки та сталого розвитку, сприяючи поєднанню екологічних, економічних і соціальних цілей у фармацевтичній та харчовій галузях. Для України, яка нині є кандидатом на вступ до Європейського Союзу, впровадження подібних рішень має стратегічне значення, адже дозволяє адаптувати промисловість до європейських екологічних стандартів, посилити конкурентоспроможність на міжнародних ринках та інтегрувати науково-технологічні досягнення у систему «зеленої» економіки ЄС.

## РОЗДІЛ 9. ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

Корисна модель належить до біотехнологічної промисловості і стосується одержання мікробних поверхнево-активних речовин (ПАР), які можуть бути використані як противірусні агенти у фармацевтичній і косметичній галузях та медицині.

Відомий спосіб одержання ПАР за допомогою штаму *Nocardia vaccinii* ІМВ В-7405 [Патент України на винахід № 105975 "Спосіб одержання поверхнево-активних речовин" / Пирог Т.П., Мащенко О.Ю., Покора Х.А., Гриценко Н.А. Опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13], який включає культивування штаму *Nocardia vaccinii* ІМВ В15 7405 у рідкому середовищі з технічним гліцерином в концентрації, що становить 3,9-4,1 %.

Недоліком цього способу є недостатньо висока антимікробна активність синтезованих ПАР.

Відомим є спосіб одержання ПАР за допомогою штаму *Rhodococcus erythropolis* ІМВ Ас-5017 [Патент України на винахід № 93280 "Спосіб 15 одержання метаболітів з поверхнево-активними і емульгувальними властивостями" / Пирог Т.П., Тарасенко Д.О., Морозова А.П. Опубл. 25.01.2011, Бюл. № 2], який включає культивування *Rhodococcus erythropolis* ІМВ Ас-5017 у рідкому середовищі, що містить мінеральні солі і 2 % етанолу як джерела вуглецю і енергії, а концентрація етанолу у середовищі для одержання посівного матеріалу становить 1,1-1,3 % (об'ємна частка).

Недоліком цього способу є недостатньо висока антимікробна активність синтезованих ПАР.

Відомий спосіб одержання ПАР за допомогою *Acinetobacter calcoaceticus* ІМВ В-7241 [Патент України на винахід № 105304 "Спосіб одержання поверхнево-активних речовин" / Пирог Т.П., Мащенко 15 О.Ю., Парфенюк С.А. Опубл. 25.04.2014, Бюл. № 8], який включає культивування штаму ІМВ В7241 на рідкому середовищі, що містить мінеральні солі, етанол або гексадекан як джерело вуглецю

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив	Лан Є. А				РОЗДІЛ 9. ПРОЄКТ ЗАЯВКИ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ	Літ.	Арк.	Акрушів
Перевірів	Пирог Т.П.						106	124
Консультант						Кафедра БТМ		
Н.контр						106		
Затверд.	Стадніков В.П.							

і енергії, а також сульфат міді (0,15-0,17 мкмоль/л) і сульфат заліза (3,5-3,7 мкмоль/л).

Недоліком цього способу є недостатньо висока антимікробна активність синтезованих ПАР.

Найбільш близьким до запропонованого технічного рішення (прототип) є спосіб одержання ПАР за допомогою *Acinetobacter calcoaceticus* ІМВ В-7241 [Патент України на винахід № 93158 «Спосіб одержання комплексного мікробного препарату» / Пирог Т.П., Леонова Н.О., Гаврилкіна Д.В., Антонюк С.І., Луцай Д.А. Опубл. 10.12.2018, Бюл.№ 23], у якому встановлено те, що при культивуванні штаму *Acinetobacter calcoaceticus* ІМВ В-7241 у рідкому середовищі з пересмаженою соняшnikовою олією для синтезованих ПАР проявляють антимікробну і антиадгезивну активність та здатність до руйнування біоплівки.

Недоліком цього способу є обмежений спектр дій (антимікробна, антиадгезивна, руйнування біоплівки) синтезованих ПАР.

В основу корисної моделі покладено задачу створення нового способу одержання ПАР, який розширить спектр дії поверхнево-активних речовин.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб одержання поверхнево-активних речовин включає культивування штаму *Lactobacillus plantarum* 60 FHE у рідкому середовищі, що містить виключно відходи виробництва, а саме: сирна сироватка, м'яса цукрової тростини, відпрацьована (пересмажена) олія, як джерело вуглецевого живлення.

Причинно-наслідковий зв'язок між запропонованими ознаками і очікуваним технічним результатом полягає в наступному. Використання для біосинтезу ПАР суміші промислових відходів (м'яса (30 г/л), пересмажена соняшnikова олія (30 г/л) та молочна сироватка (300 мл/л) дає змогу отримати поверхнево-активні речовини з широким спектром біологічної активності (антимікробна, противірусна, противорова).

Спосіб здійснюється наступним чином. Культивування *L. plantarum* 60FHE здійснюють у рідкому середовищі такого складу (г/л): сирна сироватка - 300 мл/л; м'яса цукрової тростини - 30 г/л; відпрацьована (пересмажена) олія - 30 г/л, рН=6,5

Культивування бактерій здійснюють при 37 °С упродовж 120 год.

Використання нового способу дає змогу одержати ПАР з широким спектром біологічної дії, а саме з антимікробною, противірусною та противороковою активностями.

**Приклад 1. Антимікробна активність поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. plantarum* 60 FHE**

Культивування *L. plantarum* 60FHE здійснюють у рідкому середовищі такого складу (г/л): сирна сироватка - 300 мл/л та меляса цукрової тростини - 30 г/л. Як джерело вуглецю використовують відпрацьовану (пересмажену) олію - 30 г/л.

Культивування бактерій здійснюють при 37 °С упродовж 120 год.

Позаклітинні поверхнево-активні речовини виділяють так. Культуральну рідину центрифугують (6000 об/хв, 20 хв, 4 °С) для відділення біомаси. Отриманий супернатант підкислюють концентрованою HCl до рН 2,0, витримують 30 хв при 4 °С та повторно центрифугують за тих самих умов. Осад тричі промивають кислою водою, після чого ресуспендують в 2,0 мл дистильованої води та доводять рН до 7 (при перемішуванні) для повного розчинення. Отриманий розчин ліофілізують (-40°С-20°С). Сухі ПАР повторно розчиняють у дистильованій воді, доводять рН до 7 для розчинення. Отриманий розчин переносять у циліндричну ділільну воронку, додають дихлометан (1:1), інтенсивно струшують. Отриману після екстракції суміш залишають у воронці для розділення фаз, після чого нижню фракцію збирають (органічний екстракт 1), а водну фазу ще раз екстрагують. Відбувається другий цикл екстракції за аналогічним принципом. Екстракти 1–2 об'єднують і упарюють на роторному випарнику (40-45°С) до постійної маси 0,4 атм до постійної маси.

Антимікробні властивості поверхнево-активних речовин аналізують по зонам затримки росту методу дифузії в агарі. Попередньо готують чашки Петрі з відповідними поживними середовищами (для бактерій м'ясо-пептонний агар (МПА), для дріжджів – сусло-агар (СА)). На поверхню охолодженого агару рівномірно вносять 0,1 мл суспензії активованих патогенних культур із концентрацією  $1 \times 10^5$  КУО/мл, щоб сформувати суцільний газон росту. Після засіву у агарі за допомогою стерильного пробійника діаметром 6 мм створюють лунки. У кожен лунку вносять по 100 мкл водного розчину ПАР з концентрацією 5,0 мг/мл. Як позитивний контроль використовують розчин гентаміцину з концентрацією 1,0 мг/мл, а як негативний

контроль – стерильну дистильовану воду. Чашки з МПА інкубують при температурі 28-32 °С (1-2 доби) та з СА при температурі 24-28°С (3-5 діб).

Результати оцінюють візуально, вимірюючи діаметр зон інгібування росту навколо лунок у міліметрах.

Як тест-культури під час визначення антимікробних властивостей ПАР використовують штами бактерій *Escherichia coli* ATCC10536, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027, *Salmonella typhimurium*, *Enterobacter aerogenes* 9805 *Serratia marcescens* 98027, *Micrococcus luteus* ATCC 10240, *Staphylococcus aureus* ATCC 29737, *Bacillus pumilis* ATCC 14884, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228 та дріждів *Candida albicans*, *Penicillium* sp., *Aspergillus flavus* і *Aspergillus niger*.

У табл. 1 наведено дані щодо значень зон затримки росту (мм) ПАР, синтезованих штамом 60 FHE.

Таблиця 9.1

**Антимікробна активність поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. plantarum* 60FHE за різних умов культивування**

Тест-культура	Зони затримки росту (мм) для тест-культур:
<i>Bacillus subtilis</i>	23,0
<i>Enterobacter aerogenes</i> 9805	28,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 1053	38,0
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240	36,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	20,3
<i>Salmonella typhimurium</i>	14,0
<i>Serratia marcescens</i> 98	35,0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29737	23,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	35,0

Як видно з наведених у табл. 1 даних, ПАР, синтезовані за умов росту *L. plantarum* 60FHE на суміші промислових відходів, характеризуються високою антимікробною активністю щодо бактерій, але не проявляють дію щодо дріждів у поданій концентрації.

## **Приклад 2. Протиракова активність in vitro поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. plantarum* 60 FHE**

Культивування бактерій здійснюють в умовах, описаних у прикладі 1. Виділення поверхнево-активних речовин здійснюють як наведено у прикладі 1.

Протиракову активність in vitro ПАР визначають так. Готують серію розведень ПАР у дистильованій воді методом послідовних двократних розведень. У стерильних умовах у 10 пробірок вносять по 1 мл дистильованої води, у першу додають 1 мл розчину ПАР певної концентрації, після чого перемішують, відбирають 1 мл і переносять у наступну пробірку. Аналогічно проводять розведення для наступних дев'яти пробірок. З останньої пробірки відбирають 1 мл. Таким чином, кінцевий об'єм у кожній пробірці становить 1 мл, а концентрація ПАР у кожній наступній пробірці знижується у 2 рази. Як контроль використовують 1 мл дистильованої води без додавання розчину ПАР.

Клітини НСТ-116 (лінія людських клітин колоректальної карциноми) отримують із замороженого стану ( $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  у рідкому азоті), розморожують та переносять у стерильні флакони з середовищем RPMI-1640, доповненим 10% фетальної телячої сироватки, 2 мМ L-глутаміну та антибіотиками (100 Од/мл пеніциліну та 100 мкг/мл стрептоміцину). Клітини вирощують у  $\text{CO}_2$ -інкубаторі при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  у зволоженій атмосфері з 5%  $\text{CO}_2$  до досягнення 70–80% конфлюентності. Перед дослідженням клітини знімають з поверхні трипсин-EDTA-розчином, ресуспендують у свіжому середовищі та підраховують їх кількість. У 96-лункові мікропланшети засівають по  $5 \times 10^3$ – $1 \times 10^4$  клітин у кожну лунку та залишають на 24 год у інкубаторі для прикріплення. Приготовані розведення вносять у лунки з клітинами замість середовища, після чого інкубують 24–48 год при  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  та 5%  $\text{CO}_2$ . Контролем є клітини, оброблені лише дистильованою водою (негативний контроль).

Результати оцінюють по життєздатність клітин колориметричним методом. Для цього додавають реагент, що у живих клітинах відновлюється з утворенням забарвленого продукту, інтенсивність якого прямо пропорційна кількості життєздатних клітин. Оптичну густину (OD) вимірюють на мікропланшетному рідері при довжині хвилі 490 нм ( $\text{OD}_{490}$ ). На основі отриманих значень будують криву виживання та визначають концентрацію ПАР, при якій інгібується (пригнічується)

життєздатність або активність клітин ( $IC_{50}$ ) на 50% порівняно з контролем без цієї речовини за допомогою програми GraphPad Prism.

На рис. 9.1 наведено дані щодо впливу концентрації ПАР, синтезованих штамом 60 FHE на життєздатність клітин HCT-116 (лінія людських клітин колоректальної карциноми).

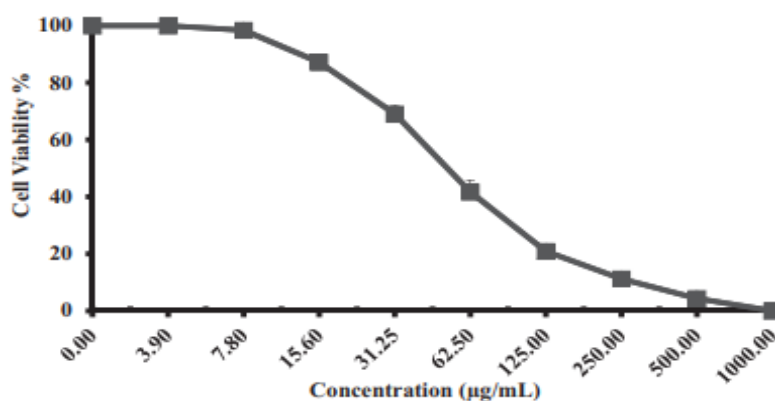


Рис. 9.1 Вплив концентрації поверхнево-активних речовин на життєздатність клітин HCT-116

Згідно результатам наведеним на рис 2, ПАР, синтезовані за умов росту *L. plantarum* 60FHE на суміші промислових відходів, характеризуються високою противораковою дією щодо клітин HCT-116.

### **Приклад 3. Противовірусна активність поверхнево-активних речовин, синтезованих *L. plantarum* 60 FHE**

Культивування бактерій здійснюють в умовах, описаних у прикладі 1. Виділення поверхнево-активних речовин здійснюють як наведено у прикладі 1.

Противовірусну активність ПАР визначають так. Готують серію розведень ПАР у фосфатно-сольовому буфері методом послідовних двократних розведень. У стерильних умовах у 10 пробірок вносять по 1 мл фосфатно-сольового буферу, у першу додають 1 мл розчину ПАР певної концентрації, після чого перемішують, відбирають 1 мл і переносять у наступну пробірку. Аналогічно проводять розведення для наступних дев'яти пробірок. З останньої пробірки відбирають 1 мл. Таким чином, кінцевий об'єм у кожній пробірці становить 1 мл, а концентрація ПАР у кожній наступній пробірці знижується у 2 рази. Як контроль використовують 1 мл фосфатно-сольовому буфері без додавання розчину ПАР.

Клітини Vero (лінія клітин нирки африканської зеленої мавпи, *Cercopithecus*

*aethiops*) вирощують у 96-лункових мікропланшетах у середовищі DMEM, доповненому 10% фетальної телячої сироватки, 2 мМ L-глутаміну та антибіотиками (100 Од/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину). Клітини вирощують у CO<sub>2</sub>-інкубаторі при 37 °С у зволоженій атмосфері з 5% CO<sub>2</sub> до досягнення 70–80% конфлюентності. Для моделювання інфекції клітини заражають вірусом гепатиту А, потім додають приготовані розведення ПАР у фосфатно-сольовому буфері та інкубують 4 год при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>, зволожена атмосфера.

Після інкубації інфікованих клітин Vero з різними концентраціями ПАР у кожному лунку 96-лункового мікропланшета додають розчин МТТ (3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-2,5-дифенілтетразолію бромід, 5 мг/мл у фосфатно-сольовому буфері) у кількості 10–20 мкл на 100 мкл культурального середовища, що забезпечувало кінцеву концентрацію 0,5–1,0 мг/мл. Планшети інкубують за аналогічних умов, що дозволяло відновленим ферментами життєздатних клітин МТТ перетворюватися на кристали формагану. Для їх розчинення до кожної лунки вносять по 100 мкл кислого ізопропанолу, перемішують та залишають на 20 хв при кімнатній температурі.

Результати оцінюють по життєздатності клітин які є прямо пропорційними інтенсивності забарвлення (кількості формагану). Кількість утвореного формагану визначають спектрофотометрично, вимірюючи оптичну густину при довжині хвилі 490 нм за допомогою мікропланшетного рідера. Отримані значення оптичних густин коригують з урахуванням цитотоксичного ефекту ПАР (визначеного у неінфікованих клітинах, оброблених відповідними концентраціями). Після корекції розраховують відсоток виживання клітин відносно контролів. На основі отриманих даних будують криву залежності «% інгібування росту вірусу – концентрація ПАР». Згідно кривої визначають ефективну концентрацію EC<sub>50</sub> (effective concentration 50%) – таку концентрацію речовини, яка пригнічує реплікацію вірусу на 50% у порівнянні з інфікованим контрольним зразком. Розрахунок EC<sub>50</sub> виконують методом графічної екстраполяції за допомогою статистичного програмного забезпечення СТАТА.

На рис. 9.2 наведено дані щодо впливу концентрації ПАР, синтезованих штамом 60 FHE на життєздатність клітин вірусу гепатиту А (HAV-10). Ці дані засвідчують, що ПАР, синтезовані за умов росту *L. plantarum* 60FHE на суміші промислових

відходів, характеризуються високою протвовірусною активністю дією щодо клітин HAV-10.

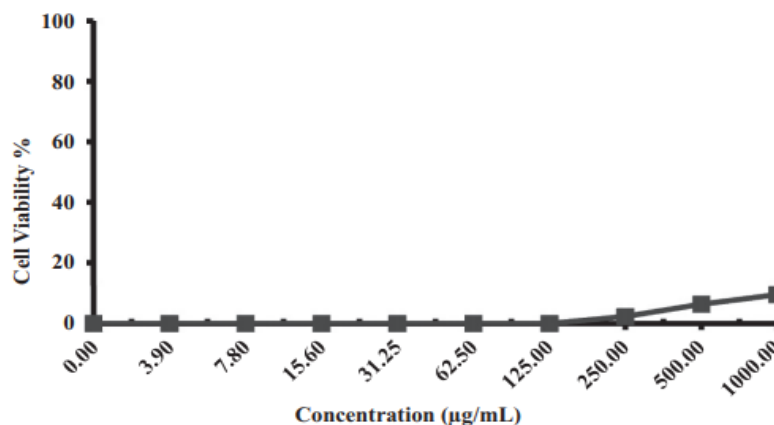


Рис. 9.2 Вплив концентрації поверхнево-активних речовин на життєздатність клітин HAV-10

Отже, використання суміші промислових відходів (меляса, пересмажена соняшникова олія та молочна сироватка), супроводжується синтезом поверхнево-активні речовини з широким спектром біологічної активності (антимікробна, протівірусна, протиракова).

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб отримання поверхнево-активних речовин молочнокислими бактеріями яким притаманна сукупність різноманітної біологічної активності (антимікробна, протівірусна, протиракова) який **відрізняється** тим, що культивування штаму здійснюють у рідкому поживному середовищі, яке є джерелом вуглецю та енергій і містить суміш промислових відходів (меляса (30г/л), пересмажена соняшникова олія (30г/л) та молочна сироватка (300 мл/л)).

#### РЕФЕРАТ

Корисна модель належить до способу одержання поверхнево-активних речовин, що включає культивування *Lactobacillus plantarum* 60 FHE у рідкому середовищі, що містить виключно відходи виробництва.

Корисна модель належить до біотехнологічної промисловості і стосується одержання ПАР з широким спектром біологічної дії, а саме з антимікробною, протівірусною та противороковою активностями, що надає змогу застосувати їх у фармацевтичній промисловості та медицині.

## ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

1. Державна Фармакопея України (2018). Харків. Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»»
2. ЛікиКонтроль, 2024. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://likicontrol.com.ua/пошук-ліків-перегляд-інструкцій/>
3. Населення України скорочується — актуальна статистика 2024 року [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://news.novyny.live/naselennia-ukrayini-skorochuietsia-aktualna-statistika-2024-roku>
4. Настанова 01127. Інфекція вірусу герпесу на шкірі. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm01127&format>
5. Патент України на винахід № 105304 "Спосіб одержання поверхнево-активних речовин" /Пирог Т.П., Мащенко 15 О.Ю., Парфенюк С.А. Опубл. 25.04.2014, Бюл.№8
6. Патент України на винахід № 105975 "Спосіб одержання поверхнево-активних речовин" / Пирог Т.П., Мащенко О.Ю., Покора Х.А., Гриценко Н.А. Опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13
7. Патент України на винахід № 93158 «Спосіб одержання комплексного мікробного препарату» / Пирог Т.П., Леонова Н.О., Гаврилкіна Д.В., Антонюк С.І., Луцай Д.А. Опубл. 10.12.2018, Бюл.№ 23
8. Патент України на винахід № 93280 "Спосіб 15 одержання метаболітів з поверхнево-активними і емульгувальними властивостями" /Пирог Т.П., Тарасенко Д.О., Морозова А.П. Опубл. 25.01.2011, Бюл. № 2
9. Пуль-Лузан О., Котенко Т., Ярних А., Тарасова К. Аналіз фармацевтичного ринку лікарських засобів України, які застосовуються при захворюваннях на герпес. *Annals of Mechnikov institute*, 63(1), 62-67. doi: [10.5281/zenodo.7721588](https://doi.org/10.5281/zenodo.7721588)
10. Синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) діагностика та лікування. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://kurs.com.ua/novost>

					НУХТ БТЕК 02.01.08 КР ПЗ			
Змн.	Лист	№ докум.	Підпис	Дата				
Розробив		Дон Є.А			ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА	Літ.	Арк.	Аркушів
Перевірів		Пироз Т.П.						
Консультант							114	124
Н.контр						Кафедра БТМ		
Затверд.		Стадніков В.П.				114		

11. A Comprehensive Guide to Pharmaceutical Packaging Types & Solutions. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://sedpharma.com/news-events/types-of-pharmaceutical-packaging>
12. A Guide to Pharmaceutical Cardboard Packaging. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://shop.datecpackaging.com/blog/help-advice-on-packaging-3/a-guide-to-pharmaceutical-cardboard-packaging-39>
13. Abbot V., Paliwal D., Sharma A., & Sharma P. (2022). A review on the physicochemical and biological applications of biosurfactants in biotechnology and pharmaceuticals. *Heliyon*. 8(8): 1-12. doi:[10.1016/j.heliyon.2022.e10149](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10149)
14. Adnan M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Ashraf S.A., Hassan M.I., Snoussi M., Badraoui R., Jamal A., Bardakci F., Awadelkareem, A.M.(2021). Functional and Structural Characterization of *Pediococcus pentosaceus*-Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation. *Antibiotics*. 10(1), 1371. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111371>
15. Advantages of Topical Drug Delivery Systems: A Closer Look. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.dowdevelopmentlabs.com/advantages-of-topical-drug-delivery>
16. Ahmadi K., Hashemian A., Pouryaghobi S., Akhavan R., Rozmina S., Bolvardi E. (2016) Antibiotic Resistance Properties of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated From Cases of Superficial Infections at the Emergency Unit. *Jundishapur J. Microbiol.*, 9(1), e27646. doi: [10.5812/jjm.27646](https://doi.org/10.5812/jjm.27646)
17. Alaa A., Wael A., Murtakab Y., Fatima H., Amal K. (2022). Isolation and Partial Characterization of Glycolipopeptide Biosurfactant Derived from A Novel *Lactiplantibacillus plantarum* Lbp\_WAM. 35(2), 78-98. doi:[10.37077/25200860.2022.35.2.06](https://doi.org/10.37077/25200860.2022.35.2.06)
18. Algburi A.R., Jassim S.M., Popov I.V., Weeks R., Chikindas M.L. (2024). *Lactobacillus acidophilus* VB1 co-aggregates and inhibits biofilm formation of chronic otitis media-associated pathogens. *Braz J Microbiol.* 55(3), 2581-2592. doi: [10.1007/s42770](https://doi.org/10.1007/s42770)
19. Al-Shamiri M., Wang J., Zhang S., Odhiambo W., Chen Y., Han B., Yang E., Xun M...Han S. (2023). Probiotic *Lactobacillus* Species and Their Biosurfactants Eliminate

- Acinetobacter baumannii* Biofilm in Various Manners. *Microbiol Spectr* 10(1). doi: <https://doi.org/10.1128/spectrum.04614-22>
20. Aluminum Tube vs. Plastic Tube: Which Is Better for Pharmaceutical Products? [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.chaluminium.com/aluminum-tubevs-plastic-tube-which-is-better-for-pharmaceutical-products#5\\_Cost\\_Considerations](https://www.chaluminium.com/aluminum-tubevs-plastic-tube-which-is-better-for-pharmaceutical-products#5_Cost_Considerations)
21. Aluminum tubes for the pharmaceutical industry: a classic that never goes out of style. Режим доступа: <https://www.perfektup.it/en/aluminum-tubes-for-the-pharmaceutical-industry-a-classic-that-never-goes-out-of-style>
22. Ammar A., Bouassida M., Bouallegue A., Fourati N., Gerardi G., Muñiz P.,...Ghribi D.(2023). Isolation and characterization of two glycolipopeptids biosurfactants produced by a *Lactiplantibacillus plantarum* OL5 strain isolated from green olive curing water. *World J Microbiol Biotechnol.* 39(11), 308. doi: [10.1007/s11274-023-03744-8](https://doi.org/10.1007/s11274-023-03744-8)
23. Bastos C., Livio D., de Oliveira M., Meira H., Tarabal V., Colares H., Parreira A., ... Granjeiro P (2024). Exploring the biofilm inhibitory potential of *Candida* sp. UFSJ7A glycolipid on siliconized latex catheters. *Braz J Microbiol.* 55(3):2119-2130. doi: <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01431-w>
24. Behzadnia A., Moosavi-Nasab M., Tiwari B.K, Setoodeh P.(2020) *Lactobacillus plantarum*-derived biosurfactant: Ultrasound-induced production and characterization. *Ultrason Sonochem.* 65,105037 doi:[10.1016/j.ultsonch.2020.105037](https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105037)
25. Biniarz P., Coutte F., Gancel F., Łukaszewicz M. (2018). High-throughput optimization of medium components and culture conditions for the efficient production of a lipopeptide pseudofactin by *Pseudomonas fluorescens* BD5. *Microb Cell Fact.* 17(1),121. doi: [10.1186/s12934-018-0968-x](https://doi.org/10.1186/s12934-018-0968-x)
26. Cerqueira S., Araújo Torquato C., Santos D., Orsato A., Leite K., Serpeloni J.... Faccin-Galhardi L. (2024). Production and characterization of rhamnolipids by *Pseudomonas aeruginosa* isolated in the Amazon region, and potential antiviral, antitumor, and antimicrobial activity 14(1):4629. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54828-w>
27. Chebbi A., Elshikh M., Haque F., Ahmed S., Dobbin S., Marchant R., Banat I. M. (2017). Rhamnolipids from *Pseudomonas aeruginosa* strain W10; as antibiofilm/antibiofouling products for metal protection. *Journal of Basic Microbiology.* 57(5): 364–375. doi:[10.1002/jobm.201600658](https://doi.org/10.1002/jobm.201600658)

28. Clements T., Ndlovu T., Khan W. (2019) .Broad-spectrum antimicrobial activity of secondary metabolites produced by *Serratia marcescens* strains. *Microbiol. Res.* 2019 Dec;229:126329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micres.2019.126329>
29. Congdon S., Guaglione J., Ricketts O., Murphy K., Anderson M.G., Trowbridge D.,...Silver A. (2023). Prevalence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* associated with a college-aged cohort: life-style factors that contribute to nasal carriage. *Front Cell Infect Microbiol.*, 27;13. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1195758>
30. Danyelle K., Santos A. (2017) Resende *Candida lipolytica* UCP0988 Biosurfactant: Potential as a Bioremediation Agent and in Formulating a Commercial Related Product. *Microbiol.* 8 (767). doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2017.00767>
31. De Gregorio P.R., Parolin C., Abruzzo A., Luppi B., Protti M., Mercolini L.,...Vitali B.(2020). Biosurfactant from vaginal *Lactobacillus crispatus* BC1 as a promising agent to interfere with *Candida* adhesion. *Microb Cell Fact.* 19(1), 133. doi:[10.1186/s12934-020-01390-5](https://doi.org/10.1186/s12934-020-01390-5)
32. Discovering Different Types of Tube Packaging [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://somewang.com/blog/types-of-tube-packaging>
33. Eduardo J. Gudina E., Fernandes E., Teixeira J., Rodrigues L. (2015). Antimicrobial and anti-adhesive activities of cell-bound biosurfactant from *Lactobacillus agilis* CCUG31450. *RSC Adv.*, 5(110).doi:[10.1039/C5RA11659G](https://doi.org/10.1039/C5RA11659G)
34. El-Sheshtawy H., Doheim M. (2014). Selection of *Pseudomonas aeruginosa* for biosurfactant production and studies of its antimicrobial activity. *Egyptian Journal of Petroleum.* 23(1). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2014.02.001>
35. Eras-Muñoz E., Farré A., Sánchez A., Font X., Gea T. (2022). Microbial biosurfactants: a review of recent environmental applications. *Bioengineered.* 13(5):12365-12391. doi: [10.1080/21655979.2022.2074621](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2074621)
36. Foschi C., Parolin C., Giordani B., Morselli S., Luppi B., Vitali B., Marangoni A. (2021) *Lactobacillus crispatus* BC1 Biosurfactant Counteracts the Infectivity of *Chlamydia trachomatis* Elementary Bodies. *Microorganisms.* 9(5), 975. doi: [10.3390/microorganisms9050975](https://doi.org/10.3390/microorganisms9050975)

37. Gayathiri E., Prakash P., Pratheep T., Ramasubburayan R., Thirumalaivasan N., Gaur A...Rengasamy (2024). Bio surfactants from lactic acid bacteria: an in-depth analysis of therapeutic properties and food formulation. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* 64(30):10925-10949. doi: [10.1080/10408398.2023.2230491](https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2230491).
38. Ghasemi A., Moosavi-Nasab M., Setoodeh P., Mesbahi G., Yousefi G. (2019). Biosurfactant Production by Lactic Acid Bacterium *Pediococcus dextrinicus* SHU1593 Grown on Different Carbon Sources: Strain Screening Followed by Product Characterization. *Scientific reports*, 9(1), 5287. doi: [10.1038/s41598-019-41589-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-41589-0)
39. Giordani B., Costantini P.E., Fedi S., Cappelletti M., Abruzzo A., Parolin C.,... Vitali B.(2019). Liposomes containing biosurfactants isolated from *Lactobacillus gasseri* exert antibiofilm activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Eur. J. Pharm Biopharm.*, 139:246-252. doi: [10.1016/j.ejpb.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.011)
40. Giri S., Ryu E., Sukumaran V., Chang S. (2019). Antioxidant, antibacterial, and anti-adhesive activities of biosurfactants isolated from *Bacillus* strains. *Microbial Pathogenesis*. doi:[10.1016/j.micpath.2019.04.035](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.04.035)
41. Giri S., Sen .S, Jun J., Sukumaran V., Park S.(2017). Role of *Bacillus licheniformis* VS16-Derived Biosurfactant in Mediating Immune Responses in Carp Rohu and its Application to the Food Industry. *Front Microbiol.* 28(8):514-523 doi: [10.3389/fmicb.2017.00514](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00514).
42. Hajfarajollah H., Eslami P., Mokhtarani B., Akbari Noghabi K. (2018) Biosurfactants from probiotic bacteria: A review. *Biotechnol Appl Biochem.* 65(6):768-783. doi: [10.1002/bab.1686](https://doi.org/10.1002/bab.1686).
43. Herpes statistics 2024 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.singlecare.com/blog/news/herpes-statistics/>
44. Hippolyte M.T., Augustin, M., Hervé T.M., Ndjouenkeu R., Somashekar D. (2018) Application of response surface methodology to improve the production of antimicrobial biosurfactants by *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* N2 using sugar cane molasses as substrate. *Bioresour. Bioprocess.* 5(48), doi:[10.1186/s40643-018-0234-4](https://doi.org/10.1186/s40643-018-0234-4)
45. Janek T., Krasowska A., Czyżnikowska Ż., Łukaszewicz M. Trehalose (2018). Lipid Biosurfactant Reduces Adhesion of Microbial Pathogens to Polystyrene and Silicone

- Surfaces: An Experimental and Computational Approach. *Front Microbiol.* 16(9):2441. doi: [10.3389/fmicb.2018.02441](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02441).
46. Kadhum M. KH. Haydar N. H. (2020). Production and characterization of biosurfactant (glycolipid) from *Lactobacillus helveticus* M5 and evaluate its antimicrobial and antiadhesive activity. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 51(6),1543-1558. doi: [10.36103/ijas.v51i6.1182](https://doi.org/10.36103/ijas.v51i6.1182)
47. Karamushka V., Boychenko S., Kozak O., Khoriev M. (2025). Destruction of the Natural Environment Caused by the War in Ukraine: Impact on Atmosphere, Land, Water and Ecosystems. *IOP Publishing*, 14(1),1-6. doi:<http://dx.doi.org/10.1088/1755-1315/1474/1/012016>
48. Karlapudi A.P., Venkateswarulu T.C., Krupanidhi S., Rohini K.K. (2018) Evaluation of anticancer, anti-microbial and anti-biofilm potential of biosurfactant extracted from an *Acinetobacter indicus* M6 strain. *J. King Saud. Univ. Sci.* 5(1), 233-247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2018.04.00>
49. Khan M., Stapleton F., Summers S., Rice A., Willcox M. (2020). Antibiotic Resistance Characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Keratitis in Australia and India. *Antibiotics*, 9(9), 600. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090600>
50. Kok T., Nyotohadi D. (2023). Biosurfactant potential and antiviral activity of multistrain probiotics. *Heliyon*, 10(1), 22837-22839. doi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38268598>
51. Krivoruchko A., Iziyuma A, Kuyukina M., Plekhov O., Naimark O., Ivshina I.(2018). Adhesion of *Rhodococcus ruber* IEGM 342 to polystyrene studied using contact and non-contact temperature measurement techniques. *Appl Microbiol Biotechnol.* 102(19):8525-8536. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9297-6>
52. Matkivskyi M., Taras T. Pollution of the atmosphere, soil and water resources as a result of the Russian-Ukrainian war (2024). *Ecological Safety and Balanced Use of Resources*, 15(1), 87-99. doi:<https://doi.org/10.69628/esbur/1.2024.87>
53. Mohanty S., Koul Y., Varjani S., Pandey A., Huu Hao Ngo, Jo-Shu Chang... Xuan-Thanh Bui (2021). Critical review on various feedstocks as sustainable substrates for biosurfactants production: a way towards cleaner production. *Microb Cell Factories*.120(20). doi: [10.1186/s12934-021-01613-3](https://doi.org/10.1186/s12934-021-01613-3)

54. Moldes A., Paradelo R., Rubinos D., Devesa-Rey R., Cruz J. & Barral M. (2011). Ex situ treatment of hydrocarbon-contaminated soil using biosurfactants from *Lactobacillus pentosus*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(17), 9443–9447. doi: <https://doi.org/10.1021/jf201807r>
55. Morais I.M.C., Cordeiro A.L., Teixeira G.S., Domingues V.S., Nardi R.M.D., Monteiro A.S.,...Santos V.L.(2017) Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus jensenii* P6A and *Lactobacillus gasseri* P65. *Microbial cell factories*. 16(1), 155 doi: [10.1186/s12934-017-0769-7](https://doi.org/10.1186/s12934-017-0769-7)
56. Nagtode V.S., Cardoza C., Yasin H.K.A., Mali S.N., Tambe S.M., Roy P., Singh K., Goel A., Amin P.D., Thorat B.R., Cruz J.N., Pratap A.P. Green Surfactants (Biosurfactants): A Petroleum-Free Substitute for Sustainability-Comparison, Applications, Market, and Future Prospects. *ACS Omega*. 2023, 8(13): 11674-11699. doi: [doi.org/10.1021/acsomega.3c00591](https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00591)
57. Nagtode V.S., Cardoza C., Yasin H.K.A., Mali S.N., Tambe S.M., Roy P., Singh K., Goel A., Amin P.D., Thorat B.R., Cruz J.N., Pratap A.P. Green Surfactants (Biosurfactants): A Petroleum-Free Substitute for Sustainability-Comparison, Applications, Market, and Future Prospects (2024). *ACS Omega*., 8(13): 11674-11699. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00591>
58. Ndlovu T., Rautenbach M., Vosloo J., Khan S., Khan W (2017) Characterisation and antimicrobial activity of biosurfactant extracts produced by *Bacillus amyloliquefaciens* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a wastewater treatment plant. *AMB Express*. 7(1):108. doi: [10.1186/s13568-017-0363-8](https://doi.org/10.1186/s13568-017-0363-8).
59. Nowrouzi I., Mohammadi A.H., Manshad A.K. (2020). Primary evaluation of a synthesized surfactant from waste chicken fat as a renewable source for chemical slug injection into carbonate oil reservoirs. *J. Mol. Liq.* 306, 112843. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112843>
60. Oral Herpes: Symptoms, Causes & Treatment. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/oral-herpes>
61. Patel M., Siddiqui A.J., Ashraf S.A., Surti M., Awadelkareem A.M., Snoussi M.,...Adnan M. (2022). *Lactiplantibacillus plantarum*-Derived Biosurfactant Attenuates Quorum Sensing-Mediated Virulence and Biofilm Formation in *Pseudomonas*

*aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum*. *Microorganisms*. 10(5),1026.doi:[10.3390/microorganisms10051026](https://doi.org/10.3390/microorganisms10051026)

62. Patel M., Siddiqui A.J., Hamadou W.S., Surti M., Awadelkareem A.M., Ashraf S.A.,... Bardakci F.(2021) Inhibition of Bacterial Adhesion and Antibiofilm Activities of a Glycolipid Biosurfactant from *Lactobacillus rhamnosus* with Its Physicochemical and Functional Properties *Antibiotics (Basel)*. 10(2), 1546. doi: [10.3390/antibiotics10121546](https://doi.org/10.3390/antibiotics10121546)
63. Pseudomonas Infection: Causes, Symptoms & Treatment. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/25164-pseudomonas-infection>
64. Punniyakotti P., Punniyakotti E., Kuppusamy S., Devaraj S. (2017). Biosurfactant and enzyme mediated crude oil degradation by *Pseudomonas stutzeri* NA3 and *Acinetobacter baumannii* MN3. *Biotech*. 7 (1), 278. doi: <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0902-7>
65. Ramachandran R., Shrivastava M., Narayanan N., Thakur R., Chakrabarti A., Roy U. (2017). Evaluation of Antifungal Efficacy of Three New Cyclic Lipopeptides of the Class Bacillomycin from *Bacillus subtilis* RLID 12.1. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017. 62(1):14-17. doi: <https://doi.org/10.1128/AAC.01457-17>
66. Sakr E. A. E., Ahmed H. A. E., Abo Saif F. A. A. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by *Lactobacillus plantarum* 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. *International journal of biological macromolecules*, 170, 94–106. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140)
67. Sakr E., Ahmed H., Abo Saif F. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by *Lactobacillus plantarum* 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. *International journal of biological macromolecules*, 170, 94–106. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140)
68. Sakr E., Ahmed H., Abo Saif F. (2021). Characterization of low-cost glycolipoprotein biosurfactant produced by *Lactobacillus plantarum* 60 FHE isolated from cheese samples using food wastes through response surface methodology and its potential as antimicrobial, antiviral, and anticancer activities. *International journal of biological macromolecules*, 170, 94–106. doi:[10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.140)

69. Santos A., Silva M., Costa E., Rufino R., Santos V., Ramos C... Porto A. (2017). Production and characterization of a biosurfactant produced by *Streptomyces sp.* DPUA 1559 isolated from lichens of the Amazon region. *Braz J Med Biol Res.* 51(2). doi: [10.1590/1414-431X20176657](https://doi.org/10.1590/1414-431X20176657)
70. Satpute S.K., Kulkarni G.R., Banpurkar A.G., Banat I.M., Mone N.S., Patil R.H., Cameotra S.S.(2016). Biosurfactant/s from *Lactobacilli* species: Properties, challenges and potential biomedical applications. *J. Basic Microbiol.* 56(11):1140-1158. doi: [10.1002/jobm.201600143](https://doi.org/10.1002/jobm.201600143).
71. Secondary Packaging Solutions: Boosting Pharma Supply Resilience. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://adragos-pharma.com/secondary-packaging-solutions-boosting-pharma>
72. Sharma D., Ansari M., Gupta S., Al Ghamdi A., Pruthi P., Pruthi V. (2015). Structural Characterization and Antimicrobial Activity of a Biosurfactant Obtained From *Bacillus pumilus* DSVP18 Grown on Potato Peels. *Jundishapur J Microbiol.* 8(9):212-233. doi [10.5812/jjm.21257](https://doi.org/10.5812/jjm.21257)
73. Sharma D., Saharan B.S., Chauhan N., Bansal A., Procha S.(2014). Production and structural characterization of *Lactobacillus helveticus* derived biosurfactant. *Scientific World Journal.* 1(4) doi: [10.1155/2014/493548](https://doi.org/10.1155/2014/493548)
74. Soberón-Chávez G., Hausmann R., Déziel E. (2021). Editorial: Biosurfactants: New Insights in Their Biosynthesis, Production and Applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 5 (9), 769899. doi: [10.3389/fbioe.2021.769899](https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.769899)
75. Subsanguan T., Khondee N., Nawavimarn P., Rongsayamanont W., Chen C.Y., Luepromchai E. (2020) Reuse of Immobilized *Weissella cibaria* PN3 for Long-Term Production of Both Extracellular and Cell-Bound Glycolipid Biosurfactants. *Front Bioeng Biotechnol.*, 3 (8), 751. doi: [10.3389/fbioe.2020.00751](https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00751)
76. Tchakouani, G. F. Y., Mouafo, H. T., Nguimbou, R. M., Nganou, N. D., & Mbawala, A. (2023). Antibacterial activity of bioemulsifiers/biosurfactants produced by *Levilactobacillus brevis* S4 and *Lactiplantibacillus plantarum* S5 and their utilization to enhance the stability of cold emulsions of milk chocolate drinks. *Food science & nutrition*, 12(1). doi:[10.1002/fsn3.3740](https://doi.org/10.1002/fsn3.3740)

77. Thakur B., Kaur S., Tripathi M., Upadhyay S.K. (2024). Exploring the potential of lactic acid bacteria and its molecular mechanism of action in the development of biosurfactants: Current finding and future outlook. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 40(4):4737-4768. doi: [10.1080/02648725.2023.2216421](https://doi.org/10.1080/02648725.2023.2216421).
78. The call for green cleaners: impact of microbial biosurfactants on the detergents industry. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.gep.com/blog/mind/detergent-industry-impact-of-microbial-biosurfactants>
79. The Differences Between Cold Sores And Impetigo. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://healthmatch.io/cold-sores/impetigo-vs-cold-sore>
80. Ukraine. Ukroliaprom presented forecasts for the 2025/26 oilseed season [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://ukragroconsult.com/en/news/ukraine-ukroliaprom-presented-forecasts-for-the-2025-26-oilseed-season/?utm\\_source=chatgpt.com](https://ukragroconsult.com/en/news/ukraine-ukroliaprom-presented-forecasts-for-the-2025-26-oilseed-season/?utm_source=chatgpt.com)
81. Understanding Pharmaceutical Packaging: An Essential Guide. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://adragos-pharma.com/pharmaceutical-packaging>
82. Wannasrichan W., Htoo H., Suwansaeng R., Pogliano J., Nonejuie P., Chaikereeratisak V.. Phage-resistant *Pseudomonas aeruginosa* against a novel lytic phage JJ01 exhibits hypersensitivity to colistin and reduces biofilm production. *Front Microbiol.* 13 (6):1005-1032. doi: [10.3389/fmicb.2022.1004733](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1004733).
83. What is a Topical Drug Delivery System and Its 5 Main Benefits? [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vioscompounding.com/2021/08/25/what-is-a-topical-drug-delivery>
84. Why are collapsible tubes more preferred than ointment jars? [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://apackaginggroup.com/blogs/news/why-are-collapsible-tubes-more-preferred>
85. World Health Organization (WHO). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
86. Yan X., Gu S., Cui X., Shi Y., Wen S., Chen H., Ge J. (2019). Antimicrobial, anti-adhesive and anti-biofilm potential of biosurfactants isolated from *Pediococcus acidilactici* and *Lactobacillus plantarum* against *Staphylococcus aureus* CMCC26003. *Microb Pathog.* 127, 12-20. doi: [10.1016/j.micpath.2018.11.039](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.11.039)

87. Yanvarov B., Havryliak V. Market analysis of microbial surfactants (2024). *Biotechnologia acta*, 17(1), 1-13. doi:<https://doi.org/10.15407/biotech17.05.005>
88. Zampolli J., De Giani A., Di Canito A., Sello G., Di Gennaro P. (2022). Identification of a Novel Biosurfactant with Antimicrobial Activity Produced by *Rhodococcus opacus* R7. *Microorganisms*. 10(2): 475. doi:[10.3390/microorganisms10020475](https://doi.org/10.3390/microorganisms10020475)
89. Zerrin A., Zerrin E., Konuray G., Turhan E. (2019). Production of biosurfactant by lactic acid bacteria using whey as growth medium. *Turkish J. of Veterinary & Animal Sciences*. (43)5,676-683. doi: [10.3906/vet-1903-48](https://doi.org/10.3906/vet-1903-48)
90. Zouari R., Ellouze-Chaabouni S., Ghribi-Aydi B. (2014). Optimization of *Bacillus subtilis* SPB1 Biosurfactant Production Under Solid-state Fermentation Using By-products of a Traditional Olive Mill Factory. *Achievements in the Life Sciences*, 8(2), 162-169. doi: <https://doi.org/10.1016/j.als.2015.04.007>