

Характеристика белково-пептидного экстракта семян мари белой (*Chenopodium album* L.): изучение компонентного состава, антимикробных и анальгетических свойств

*Е. А. РОГОЖИН^{1,2}, О. В. КИСИЛЬ², И. В. ЧЕРЕТАЕВ³, С. К. ЗАВРИЕВ¹

¹ Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва

² НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва

³ Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, Симферополь

Characterization of Protein and Peptide Extract from Lamb's Quarters' (*Chenopodium album* L.) Seeds: Studying of Composition, Antimicrobial and Analgesic Properties

*E. A. ROGOZHIN^{1,2}, O. V. KISIL², I. V. CHERETAEV³, S. K. ZAVRIEV¹

¹ M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow

² G. F. Gause Institute of New Antibiotics, Moscow

³ V. I. Vernadsky Crimea State University, Simferopol

В рамках настоящего исследования был проведён первичный структурный анализ и изучены биологические свойства белково-пептидного экстракта, полученного из семян мари белой (*Chenopodium album* L.). Было показано, что полученный обогащённый концентрат обладал выраженными фунгицидными свойствами по отношению к ряду фитопатогенных (*Fusarium oxysporum*, *Thielaviopsis basicola*) и условно-патогенных грибов (*Aspergillus* spp.) на количественном уровне, сопоставимом с действием коммерческих противогрибных препаратов, при этом обладал умеренными антибактериальными свойствами (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*), не связанными с рибосоминактивирующей активностью. При изучении анальгетической активности данного экстракта в моделях острой боли «горячая вода», «горячая пластина» и «электростимуляция» продемонстрировано её наличие в широком диапазоне действующих концентраций, при этом их эффект проявляется как на спинальном, так и на супраспинальном уровнях регуляции болевой чувствительности. Первичная структурная характеристика суммарных фракций активного экстракта, по данным масс-спектрометрического анализа, позволила выявить набор компонентов в широком диапазоне молекулярных масс (1,9—12,5 кДа), белковая природа некоторых из них была подтверждена спектрофотометрически и N-концевым автоматическим секвенированием по методу Эдмана. Совокупность полученных данных позволяет позиционировать семена мари белой как богатый источник биологически активных полипептидов с антибиотическими и терапевтическими свойствами.

Ключевые слова: мари белая, *Chenopodium album*, семена, белки и пептиды, антимикробная активность, анальгетические свойства, жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, секвенирование по Эдману.

In this work a primary structural analysis has been carried out and biological properties of protein-peptide extract from lamb's quarters (*Chenopodium album* L.) were studied. It has been shown that the obtained enriched concentrate displayed potent fungicidal properties towards a number of phytopathogenic (*Fusarium oxysporum*, *Thielaviopsis basicola*) and opportunistic fungi (*Aspergillus* spp.) at a quantitative level comparable with the effect of commercial antifungal drugs, at the same time possessing moderate antibacterial properties (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*) not associated with ribosome-inactivating activity. When studying the analgesic activity of this extract in acute pain models («hot water», «hot plate», and «electro stimulation»), it demonstrated activity in a wide range of active concentrations and at the same time their effect was manifested both at the spinal and supraspinal levels of pain sensitivity. The primary structural characteristic of the total fractions of the active extract based on mass spectrometry analysis revealed a set of compounds in a wide range of molecular masses (1.9—12.5 kDa), and protein chemical base of some of them has been confirmed by a combination of spectrophotometric analysis and N-terminal Edman sequencing. The totality of the data obtained allows positioning of the lamb's quarters' seeds as a rich source of biologically active polypeptides with antibiotic and analgesic properties.

Keywords: lamb's quarters, *Chenopodium album*, seeds, proteins and peptides, antimicrobial activity, analgesic properties, liquid chromatography, mass spectrometry, Edman sequencing.

Введение

Существует растущий интерес общественности к фитотерапии, особенно при лечении боль-

шого спектра хронических, а также инфекционных заболеваний отчасти из-за ограниченного выбора в фармакотерапии. Данные *in vitro*, *in vivo*, доклинические и клинические испытания показывают, что компоненты растительных экстрактов могут быть полезны как альтернативный или дополнительный метод терапии. Растения издав-

© Коллектив авторов, 2017

*Адрес для корреспонденции: E-mail: rea21@list.tu

на используются в качестве источника биологически активных соединений. Одним из таких растений является марь белая (*Chenopodium album* L.) — монокарпическое однолетнее стержнекорневое растение семейства маревых (*Chenopodiaceae*), которое обладает антимикробным, противовоспалительным и успокоительным действием и широко распространена на территории России, от полярного круга до высокогорий в южных районах и является сорным видом во всех областях средней России [1]. Марь белая является лекарственным растением и используется в народной медицине и является источником экстрактов с антиоксидантным, антимикробным, противовоспалительным и успокоительным действием [2]. Информация о том, что различные виды *Chenopodium* обладают целебными свойствами, встречается в таких древних текстах, как Аюрведа, *Atharva Veda*, *Charak Samhita*, *Sushruta Samhita* etc. [3]. Для органических экстрактов из различных органов данного растения (листьев, стеблей, семян, вегетативная масса полностью) разными авторами показан спектр разнообразных активностей, таких как гепатопротекторное действие в сравнении с силимарином против гепатотоксичности, вызванной тетрахлорметаном совместно с парацетамолом (этанольный экстракт) [4], спазмолитический и анальгетический эффекты *in vitro* на гладкой мускулатуре кролика и *in vivo* на лабораторных мышах (бутанольный экстракт) [4], фунгицидное и бактерицидное действие по отношению к спектру патогенных и условно-патогенных бактерий и грибов (метанольный, этанольный и гексановый экстракты) [5, 6], а также целый ряд других. Однако, несмотря на вышесказанное, характеристика компонентов водных экстрактов мари белой как в структурном, так и в функциональном аспектах, практически не была затронута, что открывает широкие возможности для выявления новых и потенциально эффективных биологически активных эффекторных молекул, в том числе полипептидной природы.

Таким образом, цель настоящего исследования заключалась в изучении антифунгальных и анальгетических свойств кислотно-водного экстракта семян мари белой (*C. album*), а также проведении его первичной структурной характеристики.

Материал и методы

Биологический материал. Семена мари белой (*C. album* L.) были собраны в г. Пушкино Московской области в 2008 году и хранились в сухом проветриваемом помещении при средней температуре 15°C.

Микроорганизмы. Культуры фитопатогенных грибов: *Fusarium oxysporum* штамм ТСХА-4 (из коллекции сектора фитопатологии кафедры защиты растений РГАУ-МСХА им. К. А. Тимирязева), *Thielaviopsis basicola* штамм VKM F-972 (Всероссийская коллекция микроорганизмов ИБФМ им. Г. К. Скрыбина РАН). Условно-патогенные грибы *Aspergillus niger* штамм INA 007606, *A.oryzae* 1K, *A.niger* 2K, *A.fumigatus* 4K, *A.terreus* 4K, *A.fischeri* 3K,

A.flavus 7K были получены из коллекции НИИНА им. Г. Ф. Гаузе). Культуры бактерий *Escherichia coli* штамм ATCC 25922 и *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (из коллекции НИИНА им. Г. Ф. Гаузе).

Кислотная экстракция и фракционирование. Получение обогащённого белково-пептидного экстракта семян мари белой проводили в точном соответствии с методикой, описанной в работе [7]. Дальнейшее разделение полученного обессоленного концентрата проводили методом препаративной гель-проникающей хроматографии среднего давления на колонке Sephacryl S100HR (20×495 мм), согласно протоколу, изложенному в работе [8]. Детектирование поглощения осуществляли при длине волны 280 нм.

Масс-спектрометрия. Масс-спектры регистрировались с использованием прибора Ultraflex MALDI-TOF/TOF (Bruker Daltonics, Германия) в режиме положительных ионов. В качестве матрицы была использована 2,5-дигидроксibenзойная кислота (DHB) (Sigma, США).

Измерение спектров УФ-поглощения. Для получения спектров поглощения лиофильно высушенную суммарную фракцию растворяли в 1 мл воды MQ (Millipore, США). Спектры поглощения снимали на спектрофотометре U-3210 (Jasco, Япония). Длина оптического пути составляла 1 см. В качестве контроля использовали воду MQ.

N-концевое секвенирование по Эдману суммарных фракций проводили на приборе PPSQ-33A (Shimadzu Corp., Япония) в точном соответствии с протоколом фирмы-производителя. Идентификацию ФТГ-производных аминокислот осуществляли с помощью программного обеспечения LabSolution версия 1.1 (Shimadzu Corp., Япония).

Анализ антимикробной активности проводили согласно методу, описанному в работе [9].

Исследование анальгетической активности. Исследования выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах (250—270 г, разделены на 4 группы по 10 особей) в моделях острой боли «горячая вода» (53°C), «горячая пластина» (45°C) и «электростимуляция». Контрольной группе вводили внутривенно 0,2 мл 0,9% NaCl, а опытным — тотальный обессоленный экстракт семян мари белой в дозах 8,5, 85 и 850 мкг/кг в том же объёме. Разведение осуществляли 0,9% NaCl.

Рибосоминактивирующие свойства экстракта мари белой устанавливали методом ингибирования трансляции на модельном штамме *E.coli*, трансформированном репортерным плазмидным вектором pRFPCER-TrpL2A [10,11].

Статистическую обработку проводили критерием Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Изучение антимикробной активности тотального экстракта семян мари белой *in vitro*. Из покоящихся семян мари белой по разработанному и многократно апробированному ранее протоколу [7, 12, 13] методом кислотной экстракции с последующим высаждением органическим растворителем (ацетоном) и обессоливанием методом обращено-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) был получен тотальный экстракт, обогащённый белково-пептидными компонентами. В дальнейшем данный экстракт был протестирован на наличие антимикробной (антибиотической) активности *in vitro* диско-диффузионным методом, а также анальгетических свойств *in vivo* с применением трёх базовых моделей острой боли («горячая вода», «горячая пластина» и «электростимуляция»).

При исследовании экстракта ингибирующей активности по отношению к спектру мицелли-

альных грибов была показана выраженная тотальная фунгицидная активность для фитопатогенов при действующей концентрации 100 мкг/мл (так, для культур *F.oxysporum* и *T.basicola* диаметр зон подавления роста составил 25 и 28 мм, соответственно), что касается тест-объектов — видов рода *Aspergillus* (*A.niger*, *A.oryzae*, *A.fumigatus*, *A.terreus*, *A.fisheri* и *A.flavus*), то среди них наибольшую степень восприимчивости к действию компонентов исследуемого экстракта продемонстрировали *A.niger* и *A.oryzae* (15 и 17 мм, соответственно), в то время как биологический эффект на остальные тестируемые микроорганизмы был минимальный (в среднем 10–11 мм), что в целом соответствовало уровню подавляющего действия положительного контроля — коммерческого антигрибного антибиотика амфотерицина Б (при концентрации 40 мкг/мл). Интересно, что биологическая активность белково-пептидного экстракта семян мари белой оказалась более выражена именно по отношению к грибам-микромикотам — специфическим фитопатогенам, тогда как на условно-патогенные микроорганизмы ингибирующий эффект был детектирован на гораздо менее выраженном количественном уровне, даже несмотря на то, что некоторые виды рода *Aspergillus* (*A.niger*, *A.oryzae*) часто входят в состав комплексной грибной инфекции, вызывающей плесневение семян злаков в поле. Так, в серии предыдущих работ были проведены комплексные лабораторные исследования и исследования пептидных экстрактов некоторых лекарственных растений, используемых в традиционной медицине для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, на проявление как прямого антимикробного действия на прорастание конидий и рост колоний фитопатогенных грибов и оомицетов [14], так и опосредованно, за счёт ингибирования системы так называемого «чувства кворума» («quorum sensing») патогенных грамотрицательных бактерий [15, 16].

С целью выявления полученных ранее коллективом авторов [6, 17] данных о наличии у экстрактов из различных органов мари белой антибактериальных свойств, а также способности к ауторегуляции путём ингибирования процесса трансляции собственных мРНК, было проведено тестирование изучаемого экстракта на рибосоминактивирующую активность в прокариотической системе (*E.coli*) на основе трансформированного репортёрного плазмидного вектора pRFPCER-TrpL2A [10], который был успешно использован как для скрининга новых антибиотиков — ингибиторов трансляции, так и для первичной идентификации молекулярной мишени для многообразия уже охарактеризованных в функциональном плане молекул — амикумацина А [11], авиламицина, эвернимицина [18] и клеб-

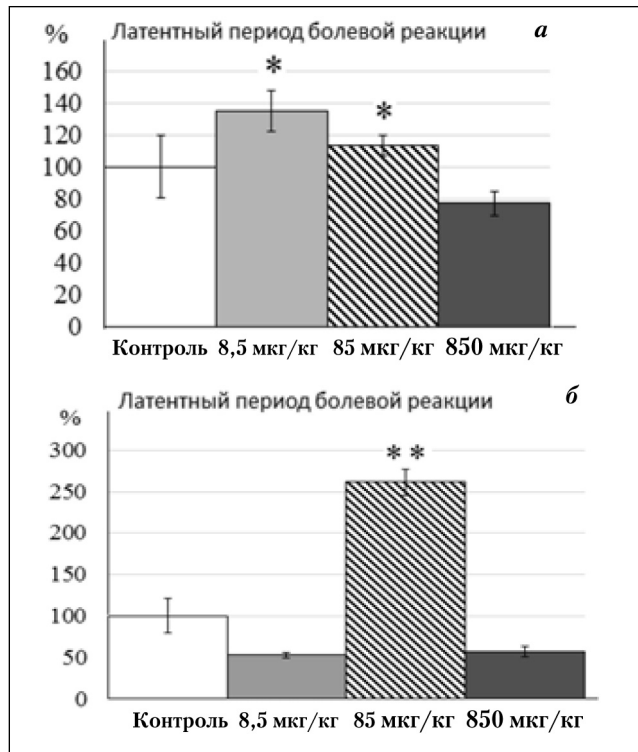


Рис. 1. Эффекты различных доз тотального белково-пептидного экстракта семян мари белой на болевую чувствительность крыс.

а — в тесте «горячая вода»; б — тесте «горячая пластина».

сазолицина [19]. Однако при действующей концентрации 500 мкг/мл обогащённый белково-пептидный концентрат семян мари не проявил детектируемых рибосоминактивирующих свойств, несмотря на ингибирование роста колоний как грамположительного (*B.subtilis*), так и грамотрицательного (*E.coli*) модельных штаммов.

Исследование анальгетических свойств тотального экстракта семян мари в моделях острой боли. Другим направлением настоящего исследования послужило выявление у изучаемого экстракта семян мари возможных анальгетических свойств, основой которому послужили литературные данные об активности спиртового экстракта листьев близкородственного *C.album* вида — мари амброзиевидной (*C.ambrosioides*) [20]. Настоящие исследования были выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах на моделях острой боли «горячая вода» (53°C), «горячая пластина» (45°C) и «электростимуляция» в трёх концентрациях, полученных посредством 10-кратного разведения (8,5; 85 и 850 мкг/кг в 0,9% растворе NaCl). В результате по тесту «горячая вода» исследуемый обессоленный тотальный экстракт мари белой увеличивал ($p \leq 0,05$) латентный период болевой реакции крыс в дозах 8,5 и 85 мкг/кг относительно контроля (рис. 1, а). Следовательно, можно заключить, что в этом тесте тотальный экстракт ма-

ри белой обладает анальгетическим эффектом в дозах 8,5 и 85 мкг/кг, достоверно повышая латентный период болевой реакции крыс на термораздражитель. Это свидетельствует об эффективности указанных доз экстракта на спинальном уровне регуляции болевой чувствительности. В тесте «горячая пластина» достоверные изменения латентного периода болевой реакции животных по сравнению с контролем наблюдались только в дозе 85 мкг/кг (рис. 1, б). Таким образом, в тесте «горячая пластина» тотальный экстракт мари белой проявляет анальгетическую активность в дозе 85 мкг/кг. Это указывает на эффективность тестируемого экстракта в данной дозе на супраспинальном уровне регуляции болевой чувствительности.

В тесте «электростимуляция» исследуемый экстракт достоверно увеличивал болевой порог животных в дозах 8,5 ($p \leq 0,01$) и 850 ($p \leq 0,05$) мкг/кг относительно контрольной группы (рис. 2). Таким образом, в тесте «электростимуляция» тотальный экстракт мари белой проявляет анальгетическую активность в дозах 8,5 и 850 мкг/кг, достоверно снижая болевой порог животных. Изменения в данном тесте свидетельствуют о том, что тестируемый экстракт эффективен как на спинальном, так и на супраспинальном уровне регуляции болевой чувствительности.

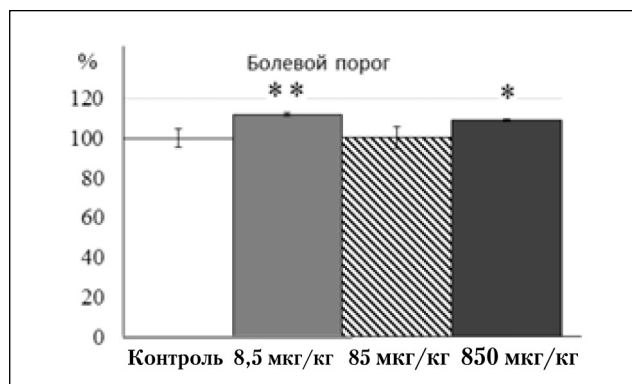


Рис. 2. Эффекты различных доз тотального белково-пептидного экстракта семян мари белой на болевую чувствительность крыс в тесте «электростимуляция».

Фракционирование тотального экстракта семян мари белой и первичная структурная характеристика компонентного состава. Для осуществления фракционирования и проведения первичной структурной характеристики суммарных фракций активного экстракта был использован подход, который ранее был успешно применён при анализе белков и пептидов семян одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* Wigg.) [8]. Принципиальная общая схема анализа приведена на рис. 3. Как было уже отмечено ранее, полученный концентрат был разделён методом препаративной гель-проникающей хроматографии среднего давления, в результате которого было получено 4 основных суммарных объединённых фракции в зависимости по времени их удерживания на колонке (названных «Б», «П», «ОС» и «ПГ»), что имело прямую корреляцию с уменьшением их молекулярной массы и/или размера (рис. 4).

Каждая из собранных фракций была сконцентрирована и протестирована на наличие антифунгальной активности исключительно в отношении спектра наиболее восприимчивых к действию тотального экстракта модельных культур мицелиальных грибов (*F.oxysporum*, *T.basicola*, *A.niger* и *A.oryzae*). В результате на-

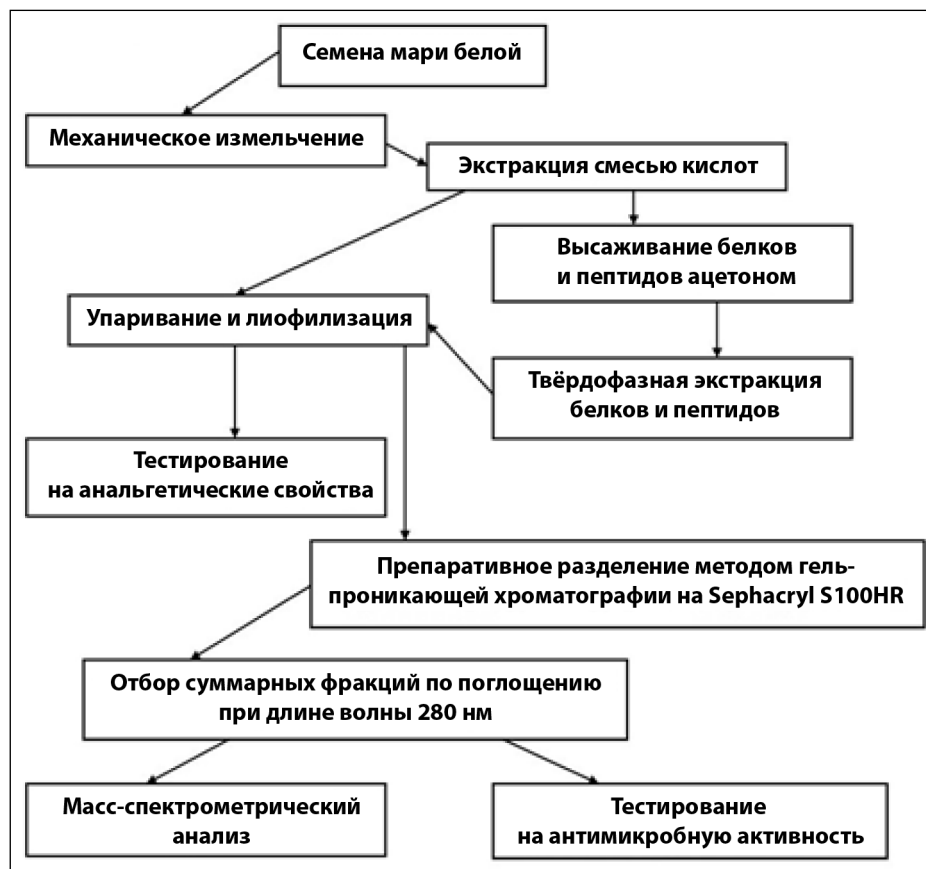


Рис. 3. Принципиальная схема структурно-функционального анализа компонентов семян мари белой (*C.album*).

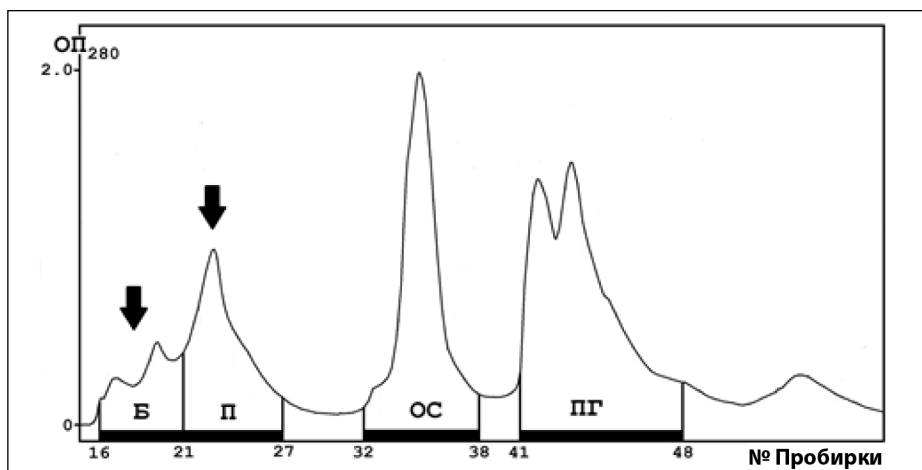


Рис. 4. Профиль хроматографического разделения суммарного кислотного экстракта семян мари после высаживания ацетоном. Обозначены зоны элюирования суммарных фракций: «Б» — белковая; «П» — пептидная; «ОС» — органические соли; «ПГ» — пигменты.

личие рост-ингибирующей активности показали все 4 тестируемых фракции, однако наиболее выраженный эффект был отмечен у вариантов «Б» и «П» (значения диаметров зон ингибирования были отмечены в диапазоне 18–32 мм, что выше таковых по тотальному концентрату). С целью выявления потенциального разнообразия компонентного состава данных фракций был проведён их анализ методом MALDI времяпролётной масс-спектрометрии в режиме положительных ионов. Результат позволил идентифицировать набор масс-зарядов в широком диапазоне молекулярных масс (1,9–12,5 кДа) (таблица), при этом их наибольшее количество было детектировано в варианте «П» (пептидной фракции), а также в «Б» (белковой фракции). Белково-пептидная природа была подтверждена только для первых двух фракций «Б» (время выхода с колонки 16–21 пробирка, согласно рис. 4) и «П» (21–27 пробирка), соответственно, спектофотометрическим методом посредством измерения поглощения в УФ (210–340 нм) и видимом (340–800 нм) диапазонах. Так, для первых двух фракций были отмечены два характерных максимума экстинкции при 275–282 нм, а также 210–220 нм, минимум при 250–265 нм, в то время как для 3-й фракции («ОС» со временем элюирования 32–38 пробирка) наблюдался высо-

кий уровень поглощения при 250–260 нм на фоне низкого значения в коротковолновой области УФ-диапазона, что предполагает наличие в ней преимущественно низкомолекулярных органических солей. Что касается суммарной фракции «ПГ» (время удерживания на колонке 41–48 пробирка), то она характеризовалась наличием характерного светлорозового окрашивания, что выражалось также в присутствии дополнительного максимума в диапазоне длин волн видимого света (540–570 нм). Анализируя вышеописан-

ное и принимая во внимание достаточно высокое значение m/z для данной фракции (около 3,4 кДа) можно предположить, что её основу составляют водорастворимые пигменты. Для дополнительного подтверждения локализации полипептидов каждая из фракций после гель-фильтрации была проанализирована методом автоматической ступенчатой деградации по Эдману, и только в первых двух из них (наиболее высокомолекулярных) было идентифицировано наличие фенилтиогидантоин(ФТГ)-производных N-концевых аминокислот (при этом наибольшее поглощение было преимущественно показано для гидрофобных остатков — валина, фенилаланина, лизина и лейцина).

Таким образом, совокупность полученных данных позволяет позиционировать семена мари белой как богатый источник биологически активных полипептидов с антибиотическими и терапевтическими свойствами.

Благодарности

Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант № 14-50-00131) (раздел «Исследование анальгетических свойств тотального экстракта семян мари в моделях острой боли»), Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-34-60217-мол_а_дк (разделы

Масс-спектрометрический анализ суммарных фракций после гель-фильтрации упаренного и лиофилизованного кислотного экстракта семян мари

Название суммарной фракции*	Молекулярная масса (средняя), Да
Б	12580; 9900; 8870; 7863; 6506; 5523; 5493**
П	9904; 9873 ; 9713; 6528; 6506 ; 6319 ; 6302 ; 6262 ; 6154 ; 6017 ; 5799 ; 5719; 5528; 5493 ; 4841 ; 4440 ; 3948 ; 3929; 3717; 3633; 3391; 3365; 3075; 3021; 2728; 2470 ; 2163 ; 1940
ОС	465
ПГ	3455

Примечание. * — Название суммарной фракции в соответствии с обозначением на рис. 4; ** — жирным шрифтом отмечены массы с наибольшей интенсивностью (в отн. ед.).

«Изучение антимикробной активности тотального экстракта семян мари *in vitro*», «Фракционирование тотального экстракта семян мари и первичная структурная характеристика компонентного состава»). Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории химического изучения биологически активных соединений микробного происхождения ФГБНУ «НИИНА им. Г. Ф. Гаузе» д.б.н. В. С. Садыковой и аспирантке А. А. Барановой за помощь в проведении тестов анти-

фунгальной активности, сотрудникам отдела структуры и функций РНК НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ д.х.н. П. В. Сергееву и к.х.н. И. А. Остерману за анализ рибосоминактивирующей активности экстракта семян мари. Отдельная благодарность студентке факультета «Биомедицина» Бристольского университета (Великобритания) А. Ланкиной за помощь в поиске и анализе литературы по теме исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков В.С., Губанов И.А. Атлас-определитель высших растений предназначен для школьников и юных натуралистов. Школьный атлас-определитель высших растений ... М.: Т-во научных изданий КМК 2002; 526. / Novikov V.S., Gubanov I.A. Atlas-opredelitel' vysshikh rastenij prednaznachenn dlya shkol'nikov i junykh naturalistov. Shkol'nyj atlas-opredelitel' vysshikh rastenij ... М.: Т-во научных изданий КМК 2002; 526. [in Russian]
2. Гродзинский А.М., Гродзинский Д.М. Краткий справочник по физиологии растений. Второе изд., исправ. и доп. К. Наукова думка 1973; 592 С. / Grodzinskiy A.M., Grodzinskiy D.M. Kratkij spravochnik po fiziologii rastenij. Vtoroe izd., isprav. i dop. K. Naukova dumka 1973; 592.
3. Pandey S., Gupta R.K. Screening of nutritional, phytochemical, antioxidant and antibacterial activity of *Chenopodium album* (Bathua). J Pharmacognosy Phytochemistry 2014; 3 (3): 1–9.
4. Amjad L., Alizad Z. Antibacterial Activity of the *Chenopodium album* Leaves and Flowers. Int J Medical, Health, Biomedical, Bioengineering and Pharmaceutical Engineering 2012; 6 (1): 2012.
5. Yadav N., Vasudeva N., Singh S., Sharma S.K. Medicinal Properties of genus *Chenopodium* Linn. Nat Product Radiance 2007; 6 (2): 131–134.
6. Singh K.P., Dwevedi A.K., Dhakre G. Evaluation of antibacterial activities of *Chenopodium album* L. Inter J Appl Biol Pharm Technol 2011; 2 (3): 1–9.
7. Rogozhin E.A., Oshchepkova Y.I., Odintsova T.I., Khadeeva N.V., Veshkurova O.N., Egorov T.A., Grishin E.V., Salikhov S.I. Novel antifungal defensins from *Nigella sativa* L. seeds. Plant Physiol Biochem 2011; 49 (2): 131–137.
8. Odintsova T.I., Rogozhin E.A., Sklyar I.V., Musolyamov A.K., Kudryavtsev A.M., Pukhalsky V.A., Smirnov A.N., Grishin E.V. and Egorov T.A. Antifungal activity of storage 2S albumins from seeds of the invasive weed dandelion *Taraxacum officinale* Wigg. Prot Pept Lett 2010; 17: 522–529.
9. Садыкова В.С., Кураков А.В., Коршун В.А., Рогожин Е.А., Громовых Т.И., Куварица А.Е., Баранова А.А. Антимикробная активность веществ, продуцируемых штаммом *Trichoderma citrinoviride* ВКПМ-1228: оптимизация лабораторного культивирования и спектр действия индивидуальных пептидов. Антибиотики и химиотер. — 2015. — Т. 60. — № 11–12. — С. 3–8. / Sadykova V.S., Kurakov A.V., Korshun V.A., Rogozhin E.A., Gromovyy T.I., Kuvarina A.E., Baranova A.A. Antimikrobnaya aktivnost' veshchestv, producirovemykh shtammom *Trichoderma citrinoviride* ВКПМ-1228: optimizatsiya laboratornogo kultivirovaniya i spektr dejstviya individual'nykh peptidov. Antibiotiki i khimioterap 2015; 60 (11–12): 3–8. [in Russian]
10. Osterman I.A., Prokhorova I.V., Sysoev V.O., Boykova Y.V., Efremenkova O.V., Svetlov M.S., Kolb V.A., Bogdanov A.A., Sergiev P.V., Dontsova O.A. Attenuation-based dual-fluorescent-protein reporter for screening translation inhibitors. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56 (4): 1774–1783.
11. Polikanov Y.S., Osterman I.A., Szal T., Tashlitsky V.N., Serebryakova M.V., Kusochev P., Bulkley D., Malanicheva I.A., Efimenko T.A., Efremenkova O.V., Konevega A.L., Shaw K.J., Bogdanov A.A., Rodnina M.V., Dontsova O.A., Mankin A.S., Steitz T.A., Sergiev P.V. Amicoumacin inhibits translation by stabilizing mRNA interaction with the ribosome. Mol Cell 2014; 56(4): 531–540.
12. Odintsova T.I., Rogozhin E.A., Baranov Yu.V., Musolyamov A.Kh., Yalpani N., Egorov Ts.A., Grishin E.V. Seed defensins of barnyard grass *Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv. Biochimie 2008; 90: 1667–1673.
13. Slavokhotova A.A., Odintsova T.I., Rogozhin E.A., Musolyamov A.K., Andreev Y.A., Grishin E.V., Egorov T.A. Isolation, molecular cloning and antimicrobial activity of novel defensins from common chickweed (*Stellaria media* L.) seeds. Biochimie 2011; 93 (3): 450–456.
14. Рогожин Е.А., Тенкеева И.И., Зайцев Д.В., Демушкин В.П., Смирнов А.Н. Биологическая активность пептидных экстрактов лекарственных растений против фитопатогенных грибов и оомицетов. Доклады РАСХН. — 2011. — № 4. — С. 34–37. / Rogozhin E.A., Tepkeeva I.I., Zajcev D.V., Demushkin V.P., Smirnov A.N. Biologicheskaya aktivnost' peptidnykh ehkstraktov lekarstvennykh rastenij protiv fitopatogennykh gribov i oomicetov. Doklady RASKHN 2011; 4: 34–37. [in Russian]
15. Tolmacheva A.A., Rogozhin E.A., Deryabin D.G. Antibacterial and quorum sensing regulatory activities of some traditional Eastern-European medicinal plants. Acta Pharm 2014; 64: 139–152.
16. Deryabin D.G., Tolmacheva A.A. Antibacterial and Anti-Quorum Sensing Molecular Composition Derived from Quercus cortex (Oak bark) Extract. Molecules 2015; 20 (9): 17093–17108.
17. Park J.S., Hwang D.J., Lee S.M., Kim Y.T., Choi S.B., Cho K.J. Ribosome-inactivating activity and cDNA cloning of antiviral protein isoforms of *Chenopodium album*. Molecules and Cells 2004; 17 (1): 73–80.
18. Arenz S., Juetz M.F., Graf M., Nguyen F., Huter P., Polikanov Y.S., Blanchard S.C., Wilson D.N. Structures of the orthosomycin antibiotics avilamycin and evernimicin in complex with the bacterial 70S ribosome. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113(27): 7527–7532.
19. Mentelev M., Osterman I.A., Ghilarov D., Khabibullina N.F., Yakimov A., Shabalina K., Utkina I., Travin D.Y., Komarova E.S., Serebryakova M., Artamonova T., Khodorkovskii M., Konevega A.L., Sergiev P.V., Severinov K., Polikanov Y.S. Klebsazolicin inhibits 70S ribosome by obstructing the peptide exit tunnel. Nat Chem Biol 2017; 13 (10): 1129–1136.
20. Carvalho e Silva M.A.G., Carneiro L.P., Castelo Branco M.F.G., Barros E.M.L., Lemos S.I., de Barros T.L., Marques R.B. Anti-Inflammatory Effect Of Mastruz (*Chenopodium Ambrosioides*) Extract In Respiratory Distress Syndrome. Int J Pharm Sci Invent 2016; 5 (5): 34–39.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рогожин Евгений Александрович — к.х.н., н.с. лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук», Москва

Кисиль Ольга Валерьевна — к.х.н., ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва

Чертаев Игорь Владимирович — к.б.н, с.н.с Таврической академии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь

Завриев Сергей Кирилович — д.б.н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом молекулярной биологии и биотехнологии растений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук», Москва