

Антимикробные свойства антибиотика эремоксиларина А, образуемого аскомицетным грибом из класса *Sordariomycetes* в условиях глубинного культивирования

О. В. ЕФРЕМЕНКОВА¹, Б. Ф. ВАСИЛЬЕВА¹, В. А. ЗЕНКОВА¹, А. М. КОРОЛЕВ¹,
Ю. Н. ЛУЗИКОВ¹, Т. А. ЕФИМЕНКО¹, И. А. МАЛАНИЧЕВА¹, Е. П. МИРЧИНК¹,
Е. Б. ИСАКОВА¹, Е. Н. БИЛАНЕНКО², О. В. КАМЗОЛКИНА²

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва

Antimicrobial Properties of Eremoxylarin A Produced by Ascomycete of *Sordariomycetes* in Submerged Culture

O. V. EFREMENKOVA, B. F. VASILJEVA, V. A. ZENKOVA, A. M. KOROLEV, Y. N. LUSIKOV, T. A. EFIMENKO,
I. A. MALANICHEVA, E. P. MIRCHINK, E. B. ISAKOVA, E. N. BILANENKO, O. V. KAMZOLKINA

Gause Institute of Antibiotics, Moscow

Lomonosov Moscow State University, Moscow

Из природной среды выделен грибной штамм ИНА 01108, продуцирующий вещество, обладающее широким спектром антибактериальной активности. На основании морфологических признаков и анализа ДНК установлено, что штамм ИНА 01108 принадлежит к аскомицетам класса *Sordariomycetes*. В условиях глубинного культивирования этот штамм образует не менее четырех антибиотиков, из которых основной компонент был идентифицирован как сесквитерпен эремофиланового типа эремоксиларин А. Эремоксиларин А *in vitro* эффективен в отношении грамположительных тест-бактерий, включая метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA) и тест-штамм *Leuconostoc mesenteroides* ВКПМ В-4177, устойчивый к гликопептидным антибиотикам группы ванкомицина. На модели стафилококкового сепсиса мышей определяли эффективность и токсичность эремоксиларина А. Доза 6,25 мг/кг сопровождается 100% излечением и выживаемостью животных, однако доза 3,12 мг/кг близка к ЕД₅₀. Химическая структура эремоксиларина А позволяет модифицировать данный антибиотик; проведение таких исследований может быть целесообразным для получения менее токсичного производного, не утратившего ценных антимикробных свойств.

Ключевые слова: эремоксиларин А, *Sordariomycetes*, бактерии, лекарственная устойчивость, MRSA, *Leuconostoc mesenteroides*.

The fungal strain INA 01108 producing antibiotic substances with broad spectrum of antibacterial activity was isolated from the natural environment. By the morphological characteristics and DNA analysis it was shown to belong to Ascomycetes of *Sordariomycetes*. In submerged culture the strain produced at least four antibiotics. The major component of them was identified as eremophilane-type sesquiterpene eremoxylarin A. Eremoxylarin A is effective *in vitro* against grampositive bacteria, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and vancomycin group glycopeptide antibiotics resistant *Leuconostoc mesenteroides* VKPM B-4177. The efficacy and toxicity of eremoxylarin A was determined on a murine staphylococcal sepsis model. The dose of 6.25 mg/kg provided 100% recovery and survival of the animals, while the dose of 3.12 mg/kg was close to the ED₅₀. The chemical structure of eremoxylarin A allows to modify the antibiotic and such studies may be relevant to design a less toxic derivative without loss of the valuable antimicrobial properties.

Key words: eremoxylarin A, *Sordariomycetes*, bacteria, drug resistance, MRSA, *Leuconostoc mesenteroides*.

Эремоксиларин А относится к природным сесквитерпенам эремофиланового типа [1]. Соединения этой группы описаны преимущественно у растений, они содержатся в составе эфирных масел, живиц, скипидаров и зачастую обуславливают характерный для растения запах. Особенно богаты сесквитерпенами хвойные и

цветковые растения, но также они встречаются у грибов и насекомых. Для медицины представляет интерес эффективность ряда сесквитерпенов в отношении простейших, гельминтов, насекомых, бактерий, в том числе микобактерий, а также в отношении злокачественных новообразований [2—11].

Антибиотики эремоксиларин А и В впервые описаны в Японии в 2005 г. как продукты аскомицетного плесневого гриба из рода *Xylaria* — эндофита растения [11]. Помимо антибактери-

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11. НИИНА им. Г.Ф.Гаузе

Таблица 1. ЯМР-спектры антибиотика эремоксиларина А

№ атома	Сдвиги протонов (м.д.)	Сдвиги атомов углерода (м.д.)	№ атома	Сдвиги протонов	Сдвиги атомов углерода
1	5,49, 1H, CH(д)	73,68	21		116,14
2	1,75; 2,06; 2H, CH ₂ (т)	30,42	21a	5,79, 1H, CH(д)	
3	1,74; 2,25; 2H, CH ₂ (т)	21,02	22		151,17
4	2,40, 1H, CH(д)	53,89	22a	7,28, 1H, CH(д)	
5		38,91	23		132,30
6	2,02; 2,27; 2H, CH ₂ (т)	44,00	23a	1,54, 3H, CH ₃ (квт)	12,30
7	3,70, 1H, CH(д)	44,15	24		149,74
8		197,73	24a	5,70, 1H, CH(д)	
9	6,0, 1H, CH(д)	130,05	25	2,68, 1H, CH(д)	31,63
10		160,39	26	1,13; 1,33; 2H, CH ₂ (т)	45,19
12		166,47	27	1,23, 1H, CH(д)	33,16
14		174,66	28	1,11; 1,28; 2H, CH ₂ (т)	30,81
16	1,46, 3H, CH ₃ (квт)	19,70	29	0,83, 3H, CH ₃ (квт)	11,48
17		149,61	31a,31b	6,22; 6,32; 2H, CH ₂ (т)	136,45
18		194,07	32	0,98, 3H, CH ₃ (квт)	21,29
18a	9,44, 1H, CH(д)		33	0,82, 3H, CH ₃ (квт)	19,24

ального действия показана другая биологическая активность — эремоксиларины А и В ингибируют кальциневрин независимым от иммунофилина образом [12].

Целью исследования было выделение из природной среды продуцентов антибиотиков, преодолевающих лекарственную устойчивость болезнетворных бактерий. В ходе изыскания описан штамм — продуцент эремоксиларина А и показана его эффективность *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов MRSA (meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*).

Материал и методы

Штамм гриба был выделен из природной среды и депонирован в Коллекции культур микроорганизмов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе» (ФГБНУ «НИИНА») под номером ИНА 01108.

Для определения антибиотической активности использовали коллекционные тест-штаммы бактерий, приведённые ниже.

Для поверхностного культивирования штамма ИНА 01108 использовали среду с солодовым экстрактом (%): солодовый экстракт Maltex (Финляндия) — 2%, агар — 2%; вода водопроводная. Штамм ИНА 01108 выращивали 14 сут в пробирках на скошенной агаровой среде при температуре 24°C. Полученный посевной материал хранили при температуре +4°C и использовали на протяжении года без снижения продуктивности. Для тест-штаммов использовали модифицированную агаровую среду № 2 Гаузе следующего состава (%): глюкоза — 1, пептон — 0,5, триптон — 0,3, NaCl — 0,5, агар — 2; вода водопроводная; pH 7,2—7,4.

Глубинное культивирование гриба ИНА 01108 проводили на роторной качалке с 200 об/мин при температуре 28°C в колбах Эрленмейера объёмом 750 мл со 150 мл среды в две стадии. На первой стадии использовали следующую среду (%): солодовый экстракт Maltex (Финляндия) — 2, соевая мука — 0,1; вода водопроводная. Засев производили агаровым блоком площадью 1—2 кв. см с ростом штамма ИНА 01108 и выращивали в течение 7 суток. Полученную на первой стадии посевную культуру в количестве 5 об.% переносили в колбы со средой (%): солодовый экстракт — 2; вода водопроводная; и выращивали на второй стадии от 7 до 21 суток.

Антимикробную активность определяли методом диффузии в агар. Об уровне антимикробной активности судили по диаметрам зон задержки роста тест-культур вокруг лунок или дисков.

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) эремоксиларина А определяли с применением выделенного антибиотика с чистотой не менее 99,5%. МПК определяли *in vitro* методом двукратных серийных разведений в диапазоне концентраций 32—0,125 мкг/мл.

Для определения эффективности эремоксиларина А *in vivo* использовали модель стафилококкового сепсиса. Мышей разбивали на 7 групп по 5 особей и инфицировали внутривенно суспензией клеток штамма *Staphylococcus aureus* 10. Через 24 ч мышам в 6 группах вводили эремоксиларин А в дозах от 50 до 1,56 мг/кг при последовательном двукратном уменьшении дозы в указанном диапазоне. Мышам в седьмой контрольной группе антибиотик не вводили.

Структуру мицелия исследовали с использованием светового микроскопа при увеличениях объективов ×40, ×100 (Axioskop 40FL, фотографировали с помощью камеры AxioCam MRc.) и просвечивающего электронного микроскопа «Jeol» (JEM-100B).

Для исследования методом трансмиссионной электронной микроскопии образцы мицелия, полученного на поверхности агаризованного сусли, помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида (Merck) на 0,1 М Na-фосфатном буфере (pH 7,2) на 2 ч (при комнатной температуре). После промывки в Na-фосфатном буфере (3 раза по 15 мин) проводили постфиксацию в 1% растворе OsO₄ 1 ч при комнатной температуре. Материал промывали в растворе буфера, обезвоживали и заливали в EPON (Ferak). Ультратонкие срезы получали на ультратоме LKB-8800 с использованием алмазных ножей, окрашивали водным раствором уранил-ацетата (30 мин) с последующим докрасиванием по Рейнольдсу (Reynolds, 1963) и микроскопировали.

Анализ нуклеотидной последовательности области D1/D2 региона 26S (LSU) рДНК и внутреннего транскрибируемого района *its1-5.8S-its2* штамма ИНА 01108 проводили путём амплификации ДНК с использованием праймеров ITS1f (5'-CTT GGT CAT TTA GAG GAA GTA) и NL4 (5'-GGT CCG TGT TTC AAG G). Последующее секвенирование осуществляли на геном анализаторе Applied Biosystems 3500 (США). Для сравнения последовательностей использовали материалы базы данных NCBI (<http://ncbi.nlm.nih.gov/>).

На 14-е сутки двухстадийного культивирования штамма ИНА 01108 для выделения эремоксиларина А мицелий из культуральной жидкости осаждали центрифугированием и экстрагировали ацетоном. Полученный экстракт упаривали в вакууме

Таблица 2. Физико-химические свойства антибиотика эремоксиларина А

Параметры	Значения
Молекулярная масса (изотопная масса) m/z	471,2796 (M+1) ⁺ ; 493,2639 (M+Na) ⁺ ; 509,2372 (M+K) ⁺ ; 469,2603 (M-1) ⁻ ;
Брутто-формула	C ₂₈ H ₃₈ O ₆
UV-VIS спектр (EtOH), λ _{max} , нм	217,0; 269,0;
ВЭЖХ: время выхода (мин), чистота (%), длина волны (нм)	16,44 мин; 92,8%; 265 нм
ТСХ (SiO ₂ , Merck, F254), Rf в системе:	
1) хлороформ—метанол (9:1)	0,34
2) гексан—ацетон (1:1)	0,5
Качественная реакция:	
(1) KMnO ₄	+
(2) 0,5% нингидрин в EtOH	—
Растворимость:	
(1) хорошая	Метанол, этанол, этилацетат, ацетон
(2) плохая	Гексан
ИК-спектр, ν, см ⁻¹	3357, 2958, 2925, 2853, 1793, 1743, 1684, 1621, 1559, 1507, 1489, 1458, 1396, 1339, 1288, 1239, 1157, 1129, 1092, 1050, 984, 918, 845, 725

Таблица 3. Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) эремоксиларина А в отношении тест-штаммов бактерий

Бактериальные тест-штаммы	МПК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300 (MRSA)	1,0
<i>Staphylococcus aureus</i> ИНА 00761 (MRSA)	1,0
<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ВКПМ В-4177 (VR)	1,0
<i>Enterococcus faecalis</i> 560 (VR)	>32,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>32,0
<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 14028	>32,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	>32,0

досуха при 37°C, остаток растворяли в этаноле и дальнейшую очистку антибиотика проводили на колонках № 1 и № 2, заполненных силикагелем Kieselgel 60 (фирма Merck, США). На колонке № 1 элюцию осуществляли смесью хлороформ—метанол (95:5). Фракции, обладающие антибиотическим действием в отношении тест-штамма *S. aureus* ИНА 0076 (MRSA), упаривали при 37°C досуха, растворяли в этаноле, вносили в колонку № 2 и элюировали последовательно гексаном и смесью гексан—ацетон (8:2). Фракции с антибиотической активностью объединяли и упаривали в вакууме досуха при 37°C. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на алюминиевых пластинках с закреплённым слоем силикагеля F254 толщиной 0,2 мм (Merck). Системы ТСХ указаны в табл. 2.

Аналитическую ВЭЖХ проводили в жидкостном хроматографе Shimadzu M 20 А, детектируемом фотодиодной матрицей. Анализ проводили на колонке Kromasil 100-5 C18 размером 4,6×250 мм с зернением 5 мкм (Akzo Nobel, Швеция). Объём петли инжектора составлял 20 мкл, образцы вводили в концентрации 0,001—0,005 мг/мл. Подвижная фаза состояла из 0,2% HCOONH₄ рН 4,5 (35%) и ацетонитрила (65%). Элюцию проводили в изократическом режиме 35 мин при скорости потока 1 мл/мин.

Оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241. Регистрацию ИК-спектров проводили с использованием ИК-Фурье спектрометра Nicolet-iS10 (детектор DTGS, светоделиитель KBr) с приставкой Smart Performer, оснащённый ZnSe кристаллом. Измерение проводили при разрешении 4 см⁻¹; зона спектра 3000 — 650 см⁻¹. Спектры обрабатывали с использованием программы OMNIC — 7.0.

В полученном продукте структуру эремоксиларина А устанавливали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, UV-VIS и ИК-спектроскопии. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе VXR-400 с рабочей частотой 400 МГц. Химические сдвиги измерены в CDCl₃ или CD₃OD с использованием этих растворителей как внутренних стандартов (CDCl₃, δ_H 7.25 м.д., δ_C 77.00 м.д.;

CD₃OD, δ_H 3.32 м.д., δ_C 49.00 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на приборе «micrOTOF-Q II» (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

Результаты и обсуждение

На агаризованной питательной среде штамм ИНА 01108 растёт быстро, формируя на 5-е сут роста колонии диаметром 5 см. Вегетативный воздушный мицелий белый, войлоковидный, местами имеются скопления темноокрашенных гиф. Экзопигмент отсутствует. Обратная сторона желтоватая. Стромы (начальная телеоморфная стадия) образуются в культуре на 40—50 сут роста, достигают высоты 2 см, цилиндрические в основании, неразветвлённые, постепенно суживающиеся к верху. Незрелая телеоморфная строма представляет собой плотно прилегающие друг к другу гифы ярко-оранжевого цвета, с возрастом темнеющие до тёмно-коричневого цвета, внутренняя часть стромы не окрашена (рис. 1, а). Конидиеносцы (анаморфная стадия) развиваются на поверхности незрелой телеоморфной стромы. Поверхность стромы имеет неровный бугристый вид из-за полушаровидных выпуклых «подушечек», состоящих из плотного слоя дихотомически разветвлённых несколько раз конидиеносцев. Конидиеносцы заканчиваются широкоовальными, иногда почти цилиндрическими конидиогенными клетками, расположенными палисадным слоем по поверхности стромы (рис. 1, в). Конидии образуются холобластически, места их прикреп-

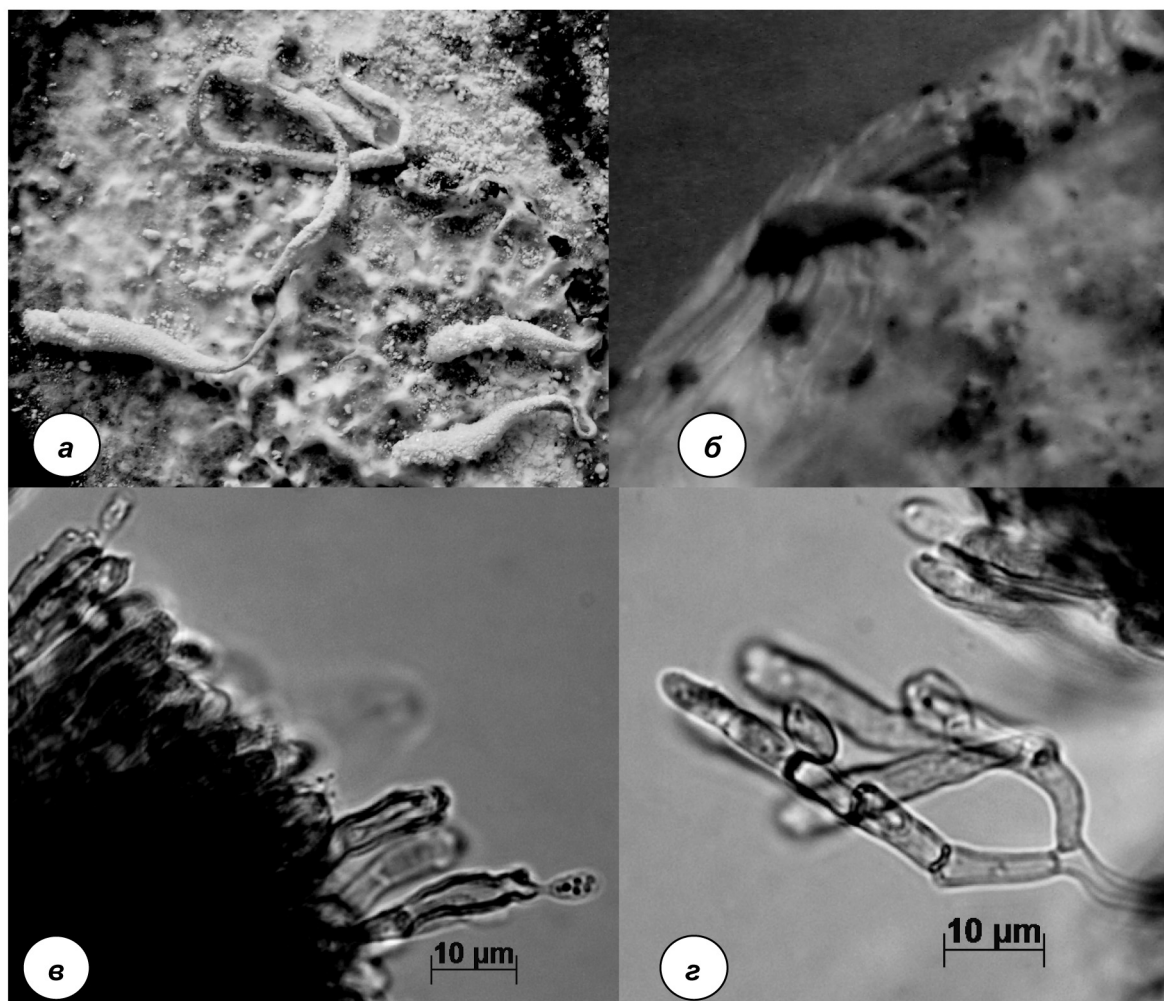


Рис. 1. Штамм гриба ИНА 01108.

а — незрелые телеоморфные стромы на агаризованной питательной среде; б — полушаровидная распростёртая строма в старой культуре; в — палисадный слой конидиогенных клеток; г — дихотомически разветвлённый конидиеносец (световая микроскопия).

Таблица 4. Определение эффективности и токсичности эремоксиларина А на модели стафилококкового сепсиса мышей

Дозы, мг/кг	Дни опыта (в числителе число павших животных, в знаменателе — выживших)									% гибели	% выживших
	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
50	0/5	1/4	1/4	2/3	2/3	3/2	3/2	3/2	3/2	60	40
25	0/5	0/5	0/5	1/4	1/4	2/3	2/3	2/3	2/3	40	60
12,5	0/5	1/4	1/4	1/4	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	40	60
6,25	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0	100
3,12	0/5	0/5	0/5	2/3	2/3	3/2	3/2	3/2	3/2	60	40
1,56	0/5	0/5	1/4	1/4	2/3	3/2	4/1	5/0	5/0	100	0
0 (контроль)	0/5	0/5	1/4	1/4	2/3	4/1	5/0	5/0	5/0	100	0

ления хорошо заметны на конидиогенной клетке (рис. 1, г). Конидии гиалиновые, одноклеточные, $7\text{--}10 \times 3\text{--}5$ мкм, с гладкой поверхностью, булаво-видные, постепенно сужающиеся в базальной части, с усечённым основанием. В процессе длительного культивирования в течение 3—6 месяцев строма претерпевает изменения. Образуются тёмно-коричневые полушаровидные распростёртые

стромы (рис. 1, б), состоящие из плотного сплетения темноокрашенных гиф, из-за чего поверхность колонии приобретает бугристый характер. На этом этапе исследования был сделан вывод о принадлежности грибного штамма ИНА 01108 к аскомицетам класса *Sordariomycetes*. С помощью электронной микроскопии было показано наличие простой поры и приуроченных к ней телец

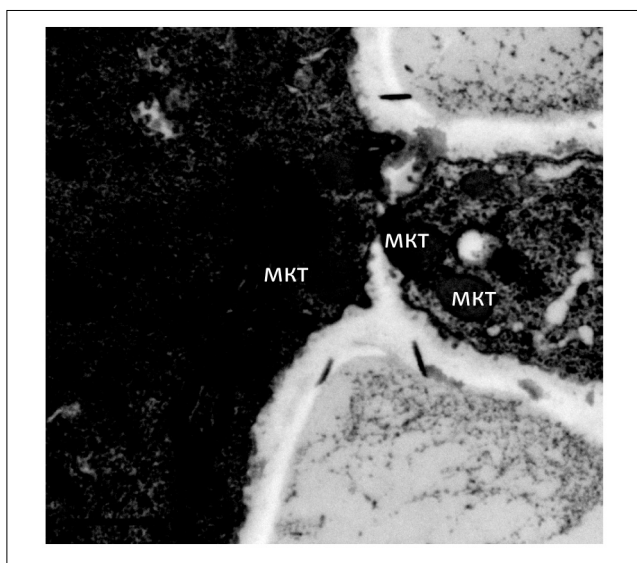


Рис. 2. Межклеточная септа с поровым каналом и тельцами Воронина (мкт) штамма ИНА 01108.

Трансмиссивная электронная микроскопия, масштабный отрезок 0,5 мкм.

Воронина, что подтверждает принадлежность штамма ИНА 01108 к аскомицетам (рис. 2).

Анализ нуклеотидной последовательности фрагмента ДНК штамма ИНА 01108 проводили путем сравнения с материалами базы данных NCBI (<http://ncbi.nlm.nih.gov/>). Установлено, что наиболее близкой последовательностью (совпадение 99%) обладают несколько штаммов аскомицетов — эндобионтов растений и лишайников из класса *Sordariomycetes* [13].

В условиях глубинного культивирования штамм ИНА 01108 проявляет антибиотическую активность как в отношении грамположительных,

так и грамотрицательных бактерий. Исследование в ходе выделения антибиотических веществ показало, что их образуется не менее четырёх. Основной компонент, идентифицированный как эремоксиларин А, максимально образуется на 7 сутки второй стадии культивирования и сохраняется в культуральной жидкости на высоком уровне до 14 суток культивирования. Выделение эремоксиларина А проводили на 7 сутки культивирования на второй стадии ферментации, продуктивность штамма ИНА 01108 составляла от 110 до 140 мг/л.

Структура эремоксиларина А (рис. 3) была подтверждена методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии (табл. 1), масс-спектрометрией высокого разрешения HRMS (ESI) и ИК-спектроскопии (табл. 2). ЯМР спектры были уточнены с помощью 2D- ^1H - ^1H -COSY, ^1H - ^1H -NOESY и 2D обратных гетероатомных ^1H - ^{13}C -HMQC и ^1H - ^{13}C -HMBC экспериментов. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры эремоксиларина А близки к спектрам ранее описанных секвитерпенов — аналогов эремоксиларинов, обладающих бициклической структурой [4]. Масс-спектр высокого разрешения эремоксиларина А содержал пики, соответствующие молекулярным ионам $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}-\text{H}]^-$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $[\text{M}+\text{K}]^+$. В ИК-спектрах эремоксиларина А наблюдалось поглощение, характерное для карбоксильной группы вблизи $1800\text{--}1650\text{ см}^{-1}$, сопряжённой с двойной связью кето-группы 1684 см^{-1} , сопряжённой с двойной связью альдегидной группы 1621 см^{-1} .

Было установлено, что МПК эремоксиларина А в отношении грамположительных бактерий колеблется от 0,25 до 1 мкг/мл, причём независимо от их устойчивости к бета-лактамам (штаммы MRSA и MSSA) и гликопептидным антибиоти-

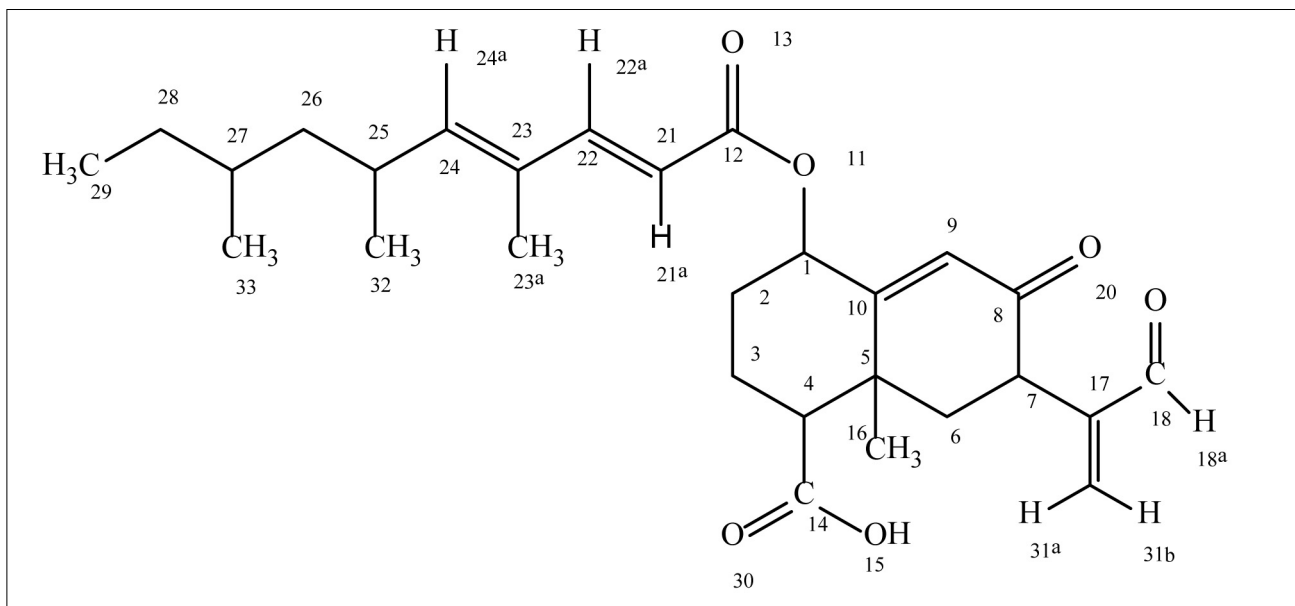


Рис. 3. Антибиотик эремоксиларин А.

кам группы ванкомицина (VR; штамм *Leuconostoc mesenteroides* ВКПМ В-4177 устойчив к ванкомицину в количестве 400 мкг/мл). В отношении грамотрицательных бактерий активности нет, а наблюдаемая активность культуральной жидкости в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, следовательно, связана с другим неидентифицированным антибиотиком штамма ИНА 01108 (табл. 3).

В опытах на мышах показано, что эремоксиларин А в дозах 50, 25 и 12,5 мг/кг проявляет токсичность, особенно выраженную в дозе 50 мг/кг. Доза 6,25 мг/кг сопровождается 100% излечением и выживаемостью животных (табл. 4). Доза 3,12 мг/кг близка к ЕД₅₀ (50% выживаемости животных). Доза 1,56 мг/кг приводит к 100% гибели животных. Также 100% гибель животных наблюдали в контроле на 8-е сутки. Таким образом, нетоксичной дозой в испытаниях на модели стафилококкового сепсиса мышей является доза 6,25 мг/кг, однако она всего лишь в 2 раза отличается от дозы ЕД₅₀.

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: 1987; 693—702. / *Ovchinnikov Ju. A. Bioorganicheskaja himija. M.: 1987; 693—702. [in Russian]*
2. Погребняк А.В., Поройков В.В., Старых В.В., Коновалов Д.А. Компьютерный прогноз противоопухолевой активности сесквитерпеновых лактонов, обнаруженных в представителях семейства *Asteraceae*. Растит ресурсы. 1998; 34: 1: 61—64. / *Pogrebnyak A.V., Porojkov V.V., Staryh V.V., Konovalov D.A. Komp'yuternyj prognoz protivopuholevoj aktivnosti sесkvitерpenovyh laktonov, obnaruзhennyh v predstaviteljah semejstva Asteraceae. Rastit resursy. 1998; 34: 1: 61—64. [in Russian]*
3. Wen J., You K., Lee S., Song C., Kim D. Oxidative stress-mediated apoptosis. The anticancer effect of the sesquiterpene lactone parthenolide. *J Biol Chem* 2002; 277: 41: 38954—38964.
4. McDonald L.A., Barbieri L.R., Bernan V.S., Janso J., Lassota P., Carter G.T. 07H239-A, a new cytotoxic eremophilane sesquiterpene from the marine-derived xylariaceous fungus LL-07H239. *J Nat Prod* 2004; 67: 1565—1567.
5. Zang S., Won Y. K., Ong C. N., Shen H. M. Anti-cancer potential of sesquiterpene lactones: bioactivity and molecular mechanisms. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2005; 5: 239—249.
6. Shiono Y., Murayama T., Takahashi K., Okada K., Katohda S., Ikeda M. Three oxygenated cyclohexenone derivatives, produced by an endophytic fungus. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005; 69: 287—292.
7. Luna-Herrera J., Costa M. C., Gonzalez H. G., Rodrigues A. I., Castilho P. C. Synergistic antimycobacterial activities of sesquiterpene lactones from *Lauins* spp. *Antimicrob Chemother* 2007; 59: 548—552.
8. Патент US 7230033 B2., 2007. Dolan M. C., Panella N.A., Dietrich E. B. G., Karchesy J.J., Maupin G. O. Pest control compositions and methods for their use. / Patent US 7230033 B2., 2007. Dolan M. C., Panella N.A., Dietrich E. B. G., Karchesy J.J., Maupin G. O. Pest control compositions and methods for their use. [in Russian]
9. Патент WO 2011050481 A1, 2010. Zhang J., Ji X., Liu J., Zidichouski J., Wang Y.. New eremophilane sesquiterpene lactones from senecio jacobaea. / Patent WO 2011050481 A1, 2010. Zhang J., Ji X., Liu J., Zidichouski J., Wang Y.. New eremophilane sesquiterpene lactones from senecio jacobaea. [in Russian]
10. Toledo J.S., Ambrosio S.R., Borges C.H.G., Manfrim V., Cerri D.G., Cruz A.K., Da Costa F.B. In vitro leishmanicidal activities of sesquiterpene lactones from *Tithonia diversifolia* against *Leishmania braziliensis* promastigotes and amastigotes. *Molecules* 2014; 19: 6070—6079.
11. Shiono Y., Murayama T. New eremophilane-type sesquiterpenoids, eremoxylarins A and B from xylariaceous endophytic fungus YUA-026. *Z Naturforsch* 2005; 60: 885—890.
12. Ogasawara Y., Yoshida J., Shiono Y., Migakawa T., Kimura K. New eremophilane sesquiterpenoid compounds, eremoxylarins A and B directly inhibit calcineurin in a manner independent of immunophilin. *J Antibiot* 2008; 61: 8: 496—502.
13. U'ren J. M., Lutzoni F., Miadlikowska J., Laetsch A. D., Arnold A. E. Host and geographic structure of endophytic and endolichenic fungi at a continental scale. *Amer J Bot* 2012; 99: 5: 898—914.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ефременкова О. В. — руководитель сектора, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва. E-mail: ovefr@yandex.ru

Васильева Б. Ф. — н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Зенкова В. А. — с.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Королев А. М. — в.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Лузиков Ю. Н. — с.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Ефименко Т.А. — н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

В настоящее время широко распространена устойчивость болезнетворных бактерий к антибиотикам бета-лактамовой группы. До недавнего времени против таких бактерий использовались антибиотики гликопептидной природы группы ванкомицина, однако продолжается распространение устойчивых форм бактерий также к антибиотикам этой группы. В связи с этим существует острая потребность во введении в медицинскую практику новых эффективных антибиотиков. По нашим данным, эремоксиларин А эффективен в отношении устойчивых форм грамположительных бактерий, однако допустимый диапазон лечебных доз очень узок. Химическая структура эремоксиларина А позволяет модифицировать данный антибиотик, и проведение таких исследований может быть целесообразным для получения менее токсичного производного, не утратившего ценных антимикробных свойств.

Маланичева И.А. — с.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Мирчинк Е.П. — в.н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Исакова Е.Б. — н.с., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе», Москва

Биланенко Е.Н. — с.н.с., Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра микологии и альгологии, Москва

Камзолкина О.В. — профессор, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра микологии и альгологии, Москва