УДК 579.61:577.15
https://doi.org/10.29296/25877313-2022-09-08
© Коллектив авторов, 2022

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТЕОЛИТИТЧЕСКОЙ И КОЛЛАГЕНОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МИЦЕЛИАЛЬНЫХ ГРИБОВ В ПРОЦЕССЕ ГЛУБИННОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

З.К. Никитина
д.б.н., профессор, гл. науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР) (Москва, Россия)
E-mail: nikitinaz@yandex.ru

И.К. Гордонова
к.б.н., вед. науч. сотрудник,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР) (Москва, Россия)
E-mail: gordonova777@yandex.ru

Э.М. Насибов
аспирант,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР) (Москва, Россия)

Актуальность. Ферменты с протеолитической и коллагенолитической активностью в последние годы рассматриваются в качестве терапевтических средств, которые могут быть использованы в медицине для лечения различных патологий. Использование микроорганизмов в качестве продуцентов этих биологически активных веществ имеет ряд преимуществ. Несмотря на существование многочисленных исследований, посвященных изучению гидролитической активности различных микроорганизмов, в настоящее время поиск новых продуцентов протеиназ и коллагеназ остается актуальной биотехнологической задачей.

Цель исследования – изучение протеолитической и коллагенолитической активности ранее отобранных мицелиальных грибов при глубинном культивировании с использованием модифицированной среды Чапека.

Материал и методы. Объектами исследования являлись 5 штаммов четырех видов микромицетов из коллекции микроорганизмов ВИЛАР: *Aspergillus fumigatus* F 22, *A. sydowii* F 25, *Botrytis terrestris* F 38, *Cladosporium herbarum* F 33, 57. Глубинное культивирование проводили с использованием жидкой модифицированной среды Чапека с частичной заменой сахарозы на коллаген (0,5% сахарозы и 1,5% коллагена). В фильтратах культуральной жидкости определяли концентрацию белка, сахарозы, общую протеолитическую и коллагенолитическую активность.

Результаты. Проведенные исследования показали, что в процессе глубинного культивирования исследованные микромицеты росли на модифицированных средах с частичной заменой сахарозы на коллаген. Отмечено, что на 3-и – 4-е сутки наблюдалась полная утилизация сахарозы из питательной жидкости и начало активного накопления внеклеточных белков. Обнаружено, что микромицет *A. fumigatus* F 22 обладал наибольшей общей протеолитической и удельной протеолитической активностью в процессе культивирования, а также максимальной коллагенолитической активностью секретируемых ферментов.

Выводы. На основе полученных результатов культура *A. fumigatus* F 22 выбрана для дальнейших исследований в качестве потенциального продуцента коллагеназ.

Ключевые слова: *мицелиальные грибы, протеолитическая и коллагенолитическая активность, глубинное культивирование.*

Для цитирования: Никитина З.К., Гордонова И.К., Насибов Э.М. Изучение протеолититческой и коллагенолитической активности мицелиальных грибов в процессе глубинного культивирования. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(9):53–59. https://doi.org/10.29296/25877313-2022-09-08

Ферменты обладают высокой активностью обычно в очень низких концентрациях при использовании в лабораторных условиях и фармацевтике, что позволяет им играть решающую роль в различных биологических процессах, связанных с живым организмом, особенно в медицине [1]. В последнее время большое внимание уделяется использованию терапевтических методов, основанных на малоинвазивных подходах [2, 3]. Коллагеназы катализируют химические процессы и разрушают пептидные связи в коллагене. Коллаген – фибрилярный белок, составляющий около 30% общего белка организма, который содержится в коже, сухожилиях, костях, зубах, кровеносных сосудах, кишечнике, хрящах [4]. Существует более 26 генетически различных типов коллагенов, которые характеризуются значительной сложностью и разнообразием их конструкции, вариантами стыковки, наличием дополнительных, неспиральных доменов и их функции [5, 6].

Коллагеназы находят широкое применение в медицине. Миграция клеток и ремоделирование

коллагена во время восстановления и регенерации тканей является важным этапом в процессе заживления ран, где коллагеназа играет ключевую роль [7]. Для улучшения процесса заживления используются мази с коллагеназой, которые осуществляют ферментативную очистку и потенциально облегчают процесс эпителизации во время санации [8]. Другие потенциальные применения фермента включают в себя лечение грыжи межпозвоночного диска [9], а также, как показано в доклинических и клинических исследованиях, фиброза и цирроз печени [10], контрактуры Дюпюитрена и болезни Пейрони [11], миомы матки [12]. Получение с помощью коллагеназ отдельных клеток из тканей печени и поджелудочной железы позволяет использовать их для лечения хронического панкреатита и диабета [13].

Коллагеназы присутствуют в тканях животных, микроорганизмах, корнях некоторых растений [1, 14]. Однако микроорганизмы в качестве продуцентов коллагеназ имеют ряд преимуществ: неограниченность источников получения, возможность экзогенной регуляции, отсутствие прионов, относительная простота процессов выделения и очистки, возможность генно-инженерных манипуляций [14–17]. Первый коммерческий препарат коллагеназ, в том числе для использования в медицине, получен с использованием *Clostridium histolyticum* [18, 19, 7, 11]. Однако данный микроорганизм обладает рядом недостатков, к которым относится его патогенность и анаэробность. В связи с этим поиск новых продуцентов коллагеназ остается актуальной биотехнологической задачей. Ранее авторами на основании оценки скоростей роста и индексов лизиса коллекционных штаммов при поверхностном культивировании на средах с заменой сахарозы на коллаген были отобраны 5 культур для проведения их детального изучения [20].

Цель исследования – изучение протеолитической и коллагенолитической активности отобранных грибов в процессе глубинного культивирования на модифицированной среде Чапека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – 5 штаммов четырех видов микромицетов из коллекции микроорганизмов ФГБНУ ВИЛАР: *Aspergillus fumigatus* F 22, *A. sydowii* F 25, *Botrytis terrestris* F 38, *Cladosporium herbarum* F 33, 57. Состав агаризованной питательной среды Чапека для выращивания спорового материала культур (%): $NaNO_3$ – 0,2; KH_2PO_4 – 0,1; $MgSO_4 \times 7H_2O$ – 0,05; KCl – 0,05; $FeSO_4 \times 7H_2O$ – 0,001; $CaCO_3$ – 0,3; сахароза – 2; агар – 2.

При проведении глубинного культивирования посевным материалом служила суспензия спор дейтеромицетов (10^8 спор на 100 мл среды). Культивирование осуществляли в колбах вместимостью 300 мл с 100 мл питательной среды на качалке при скорости вращения 220 об/мин при 26 °С с использованием жидкой модифицированной среды Чапека с частичной заменой сахарозы на коллаген (0,5% сахарозы и 1,5% коллагена). Через каждые сутки отбирали пробы, которые пропускали через мембранный фильтр Minisart NLM (Sartorius) с диаметром пор 0,2 мкм. В фильтратах культуральной жидкости определяли концентрацию белка по Лоури, сахарозы с антроновым реактивом [21], общую протеолитическую (ПЕ) и коллагенолитическую активность (КЛА).

Определение общей протеолитической активности анализировали по методу Ансона [21] следующим образом: к фильтрату культуральной жидкости (1 мл) определенного разведения приливали 1 мл 1%-ного казеина по Гаммерстену (АО «Вектон») в 0,2 М фосфатном буфере (рН 7,2). Смесь инкубировали 10 мин с перемешиванием в термостате при 37 °С. Затем приливали 2 мл 10%-ной трихлоруксусной кислоты и оставляли в тех же условиях на 20 мин. Осадок пропускали через обеззоленный фильтр. Оптическую плотность замеряли на спектрофотометре «Shimadzu MPS – 2000» (Япония) при длине волны 275 нм. Контролем служил раствор воды и 1%-ного казеина, в равных пропорциях.

Протеолитическую активность рассчитывали по следующей формуле:

$$ПЕ = A \times N \times 4/1286 \times 10$$ [21],

где ПЕ – протеолитическая активность; А – оптическая плотность; N – разведение, 4 мл общий объем пробы; 10 – время гидролиза; 1286 – коэффициент поглощения тирозина.

Удельную протеолитическую активность находили как отношение ПЕ на миллиграмм белка.

Для определения КЛА к 1 мл супернатанта приливали 1 мл 1%-ной суспензии коллагена (коллаген тип I, Sigma-Aldrich, США) в 0,01 М фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,2 мкМ $CaCl_2$. Длительность проведения гидролиза составила 3–5 ч при температуре 37 °С. Контролем служили смесь 1 мл воды и 1 мл 1%-ной суспензии коллагена (контроль субстрата) в том же бу-

фере, а также смесь 1 мл супернатанта культуральной жидкости с 1 мл воды (контроль фермента). После инкубации реакцию останавливали кипячением в течение 20 мин. Осадок отделяли центрифугированием на центрифуге К-24 при 4 °С и 6000 об/мин. В надосадочной жидкости КЛА определяли по накоплению α-аминогрупп с использованием нингидринового реактива [22]. Удельную коллагенолитическую активность рассчитывали как отношение КЛА на миллиграмм белка.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Office Excel 2010, рассчитывая доверительные интервалы для уровня значимости $p \leq 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования изучалось изменение концентрации сахарозы и белка в фильтратах культуральной жидкости микромицетов (рис. 1).

Предполагается, что активная секреция протеолитических и коллагенолитических ферментов может начаться только после утилизации легко метаболизируемого углевода – сахарозы. Действительно, для всех исследованных культур показано, что к 3-м – 4-м суткам углевод в фильтратах не определялся, и с этого момента наблюдалась активное накопление внеклеточного белка.

На всех этапах культивирования минимальная концентрация белка в культуральной жидкости отмечалась у *B. terrestris* F 38, а максимальная – у двух штаммов *Cl. herbarum* F 33, 57. У двух исследованных аспергилл фиксировались промежуточные значения концентрации белка. У *A. fumigatus* F 22 и *B. terrestris* F 38 максимальные значения содержания белка в фильтратах были обнаружены на 7-е сутки, тогда как у представителей кладоспориум они были зафиксированы в конце культивирования (9-е сутки), а у *A. sydowii* F 25 – в начале (3-и сутки).

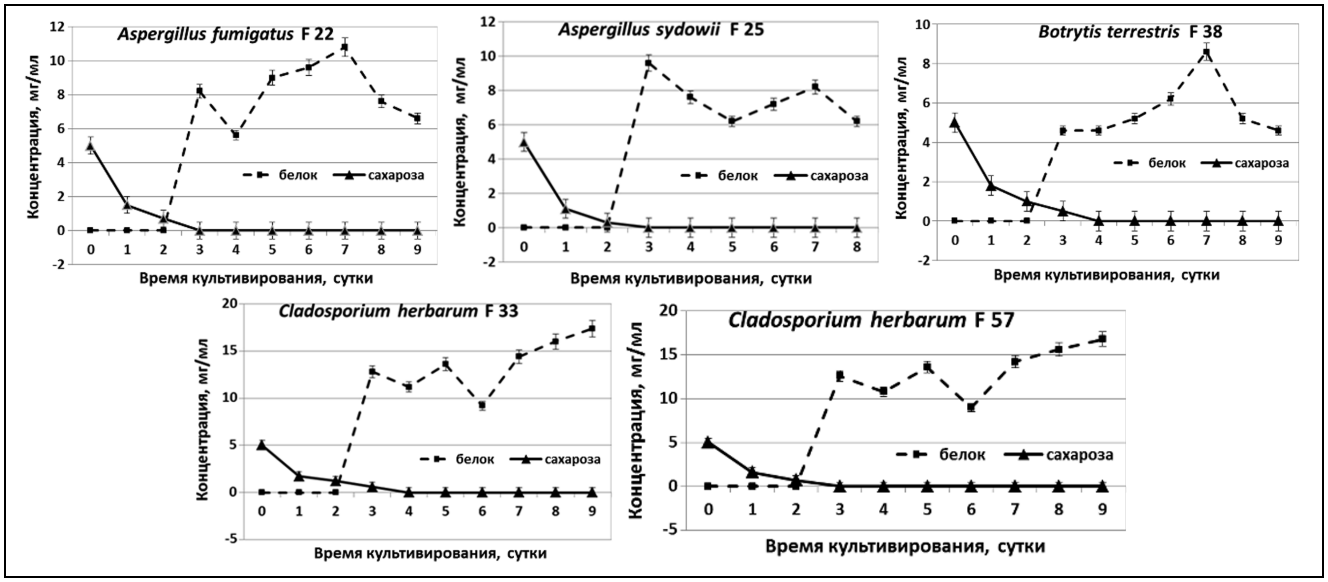


Рис. 1. Изменение концентрации белка и сахарозы в фильтратах при культивировании микромицетов

Рис. 2. Изменение общей протеолитической активности в фильтратах при культивировании микромицетов

Проведенные исследования показали, что для трех их пяти культур на всех этапах культивирования фиксировалась протеолитическая активность по отношению к казеину (рис. 2). Исключение составляли два клостридиальных штамма, у которых на 3-и сутки протеолитическая активность не обнаружена. Максимальная активность наблюдалась у *A. fumigatus* F 22, которая статистически значимо ($p \geq 0{,}95$) превышала аналогичные показатели у других культур. Минимальная активность зафиксирована для одного из штаммов *Clostridium* F 33 с 4-х по 9-е сутки.

Аналогичные закономерности были обнаружены и при анализе удельной протеолитической активности грибов (рис. 3). С 3-х по 5-е и на 7-е сутки культивирования удельная протеолитическая активность *A. fumigatus* F 22 была статистически значимо ($p \geq 0{,}95$) выше, чем аналогичные показатели у других культур.

На 6-, 8- и 9-е сутки удельная протеолитическая активность аспергилл и *B. terrestris* отличалась незначительно. На всех этапах культивирования минимальные показатели зафиксированы у двух штаммов рода *Cladosporium.*

Можно видеть, что максимальная общая и удельная протеолитическая активность были отмечены у культуры *A. fumigatus* F 22 (табл. 1), которые фиксировалась на ранних сроках культивирования – 3-и и 4-е сутки соответственно. Аналогичные показатели других грибов были значительно ниже и наблюдались на более поздних этапах.

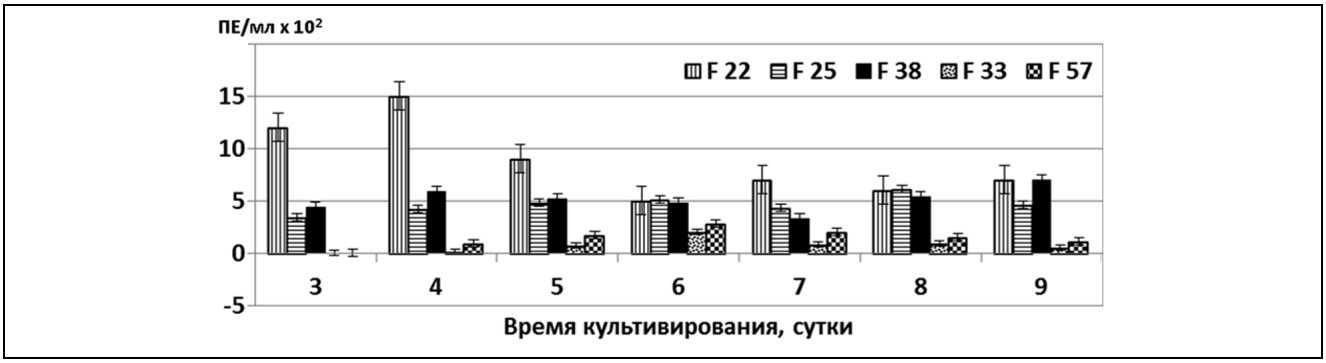


Рис. 3. Изменение удельной протеолитической активности в фильтратах при культивировании микромицетов

Таблица 1. ***Максимальная протеолитическая активность (ПЕ) микромицетов в процессе глубинного культивирования***

№ штамма	ПЕ/мл·10^{-2}	Время, сутки	ПЕ/мг·10^{-2}	Время, сутки
F 22	101±9	3	73±6	4
F 25	38±4	8	37±4	8
F 38	30±3	6	45±5	9
F 33	18±2	6	35±4	6
F 57	28±3	7	13±2	6

Талица 2. ***Коллагенолитическая активность микромицетов при глубинном культивировании на модифицированной среде***

Культура	КЛА, мМ/мл·ч	УКА, мМ/мг·ч
A. fumigatus F 22	8,15±0,82	1,24±0,10
A. sydowii F 25	5,15±0,41	0,68±0,10
B. terrestris F 38	5,35±0,53	1,16±0,08
Cl. herbarum F 33	1,45±0,20	0,08±0,01
Cl. herbarum F 57	3,05±0,31	0,18±0,02

Поскольку для индукции синтеза протеолитических ферментов в проведенных экспериментах использовался коллаген, можно предполагать, что секретируемые в культуральную жидкость протеазы способны обладать и коллагенолитическим эффектом. Для проверки этого предположения было проведено определение коллагенолитической (КЛА) и удельной коллагенолитической активности (УКА) в фильтратах культуральной жидкости (табл. 2).

Проведенные исследования показали, что все грибы при росте на модифицированных средах с частичной заменой сахарозы на коллаген секретировали коллагенолитические ферменты. При этом максимальная ферментативная активность зафиксирована у культуры *A. fumigatus* F 22, что делает этот микромицет перспективным для дальнейших исследований в качестве продуцента коллагеназ.

ВЫВОДЫ

1. Показано, что в процессе глубинного культивирования исследованные микромицеты росли на модифицированных средах с частичной заменой сахарозы на коллаген.
2. Отмечено, что на 3-и – 4-е сутки наблюдалась полная утилизация сахарозы из питательной жидкости и начало активной накопления внеклеточных белков.
3. Обнаружено, что микромицет *A. fumigatus* F 22 обладал наибольшей общей и удельной протеолитической активностью в процессе культивирования, а также максимальной коллагенолитической активностью секретируемых ферментов, что делает указанную культуру перспективной для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Tandon S., Sharma A., Singh S., et al.* Therapeutic enzymes: Discoveries, production and applications. J. Drug Delivery Science and Technology. 2021; 63: 102455–102472.
2. *Alipour H, Raz A., Zakeri S., et al*. Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. Asian. Pac. J. Trop. Biomed. 2016; 6(11): 975–981.
3. *Архинчеева Н.Ц., Бальхаев И.М*. Современное состояние и перспективные направления развития пептидной терапии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022; 25(2): 3–6.
4. *Кистенев Ю.В., Вражнов Д.А., Николаев В.В. и др*. Исследование пространственной структуры коллагена с применением методов многофотонной микроскопии и машинного обучения. Успехи биологической химии. 2019; 59: 219–252.
5. *Потехина Ю.П.* Структура и функции коллагена. Российский остеопатический журнал. 2016; № 1–2 (32–33): 87–99.
6. *Fields G.B*. Interstitional collagen catabolism. J. Biol. Chem. 2013; 288 (13): 8785–8793.
7. *Waycaster C., Carter M.J., Gilligan A.M., et al*. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase ointment for chronic dermal ulcers. J. Comp. Eff. Res. 2018; 7(2): 149–165.
8. *Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Иванкова Ю.О., Ханалиева И.А.* Коллагеназы в медицинской практике: современные средства на основе коллагеназы и перспективы их совершенствования. Фармация и фармакология. 2019; 7(5): 260–270.
9. *Zhang D., Zhang Y., Wang Z., Zhang X., et al*. Target radiofrequency combined with collagenase chemonucleolysis in the treatment of lumbar intervertebral disc herniation. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(1): 526–532.
10. *Salma S.S., Abdel-Halim M., Ali M.E., et al*. Collagenase loaded chitosan nanoparticles for digestion of the collagenous scar in liver fibrosis: The effect of chitosan intrinsic collagen binding on the success of targeting. Europ. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics. 2020; 148: 54–66.
11. *Ziegelmann M.J., Heslop D., Houlihan M., et al.* The Influence of Indentation Deformity on Outcomes with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Monotherapy for Peyronie's Disease. Urology. 2020; 139: 122–128.
12. *Corder R.D., Gadi S.V., Vachieri R.B., et al.* Using rheology to quantify the effects of localized collagenase treatments on uterine fibroid digestion. Acta Biomater. 2021; 134: 443–452.
13. *Loganathan G., Balamurugan A.N., Venugopal S.* Human pancreatic tissue dissociation enzymes for islet isolation: Advances and clinical perspectives. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14: 159–166.
14. *Wanderley M.C.A., Wanderley J.M., Neto D., et al.* Collagenolytic enzymes produced by fungi: a systematic review. Brasilian J. Microbiology. 2017; 48: 13–24.
15. *Sharkova T.S., Kurakov A.V., Osmolovskiy A.A., et al.* Screening of producers of proteinases with fibrinolytic and collagenolytic activities among micromycetes. Microbiology. 2015; 84(3): 359–64.
16. *Zhang Y.-Z., Ran L.-Y., Li C.-Y., Chen X.-L.* Diversity, structures, and collagen-degrading mechanisms of bacterial collagenolytic proteases. Appl. Environ. Microbiol. 2015; 81: 6098–6107.
17. *Pal G.K., Suresh P.V*. Microbial collagenases: Challenges and prospect in production and potential applications in food and nutrition. RSC Advances. 2016; 6: 40–56.
18. *Daboor S.M., Budge S.M., Ghaly A.E., et al*. Extraction and purification of collagenase enzymes: a critical review. Am. J. Biochem. Biotechnol. 2010; 6(4): 239–263.
19. *Конон А.Д., Петровский С.В., Шамбурова М.Ю. и др.* Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения. Медицина экстренных ситуаций. 2019; № 2(56): 45–57.
20. *Никитина З.К., Гордонова И.К., Насибов Э.М.* Сравнительная характеристика коллагенолитической активности грибов, относящихся к различным родам. Сб. материалов юбилейной Междунар. научн. конф. «90 лет – от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы». М., 2021; 293–300.
21. *Кусакина М.Г., Суворов В.И., Чудинова Л.А*. Большой практикум «Биохимия». Лабораторные работы: учеб. пособие. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т, 2012; 148 с.
22. *Lee Y.P., Takahashi T.* An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhydrin. Analytical Biochemistry. 1996; 14: 71–77.

Поступила 26 июля 2022 г.

PROTEOLYTIC AND COLLAGENOLYTIC ACTIVITY OF MYCELIAL FUNGI IN THE PROCESS OF DEEP CULTIVATION STUDY

© Authors, 2022

Z.K. Nikitina
Dr.Sc. (Biol), Professor, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: nikitinaz@yandex.ru
I.K. Gordonova
Ph.D. (Biol), Leading Research Scientist, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)
E-mail: gordonova777@yandex.ru
E.M. Nasibov
Post-graduate Student, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow, Russia)

Relevance. Enzymes with proteolytic and collagenolytic activity have been considered in recent years as therapeutic agents that can be used in medicine for the treatment of various pathologies. The use of microorganisms as producers of these biologically active substances has a number of advantages. Despite the existence of numerous studies devoted to the study of the hydrolytic activity of various microorganisms, the search for new producers of proteinases and collagenases remains an urgent biotechnological task.
Objective. To study the proteolytic and collagenolytic activity of previously selected mycelial fungi during deep cultivation using a modified Chapek medium.
Material and methods. The objects of the study were 5 strains of 4 species of micromycetes from the VILAR microorganisms collection: *Aspergillus fumigatus* F 22, *A. sydowii* F 25, *Botrytis terrestris* F 38, *Cladosporium herbarum* F 33, 57. Deep cultivation was carried out using a liquid modified medium Chapek with partial replacement of sucrose for collagen (0.5% sucrose and 1.5% collagen). The concentration of protein, sucrose, total proteolytic and collagenolytic activity were determined in the filtrates of the culture fluid.
Results. The conducted studies have shown that in the process of deep cultivation, the studied micromycetes grew on modified media with partial replacement of sucrose with collagen. It was noted that on 3-4 days there was complete utilization of sucrose from the nutrient fluid and the beginning of active accumulation of extracellular proteins. It was found that the micromycete *A. fumigatus* F 22 had the highest proteolytic, specific proteolytic activity during cultivation, as well as the maximum collagenolytic activity of secreted enzymes.
Conclusions. Based on the results obtained, the culture of A. fumigatus F 22 was selected for further research as a potential collagenase producer.

Key words: *mycelial fungi, proteolytic and collagenolytic activity, deep cultivation.*

For citation: Nikitina Z.K., Gordonova I.K., Nasibov E.M. Proteolytic and collagenolytic activity of mycelial fungi in the process of deep cultivation study. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(9):53–59. https://doi.org/10.29296/25877313-2022-09-08

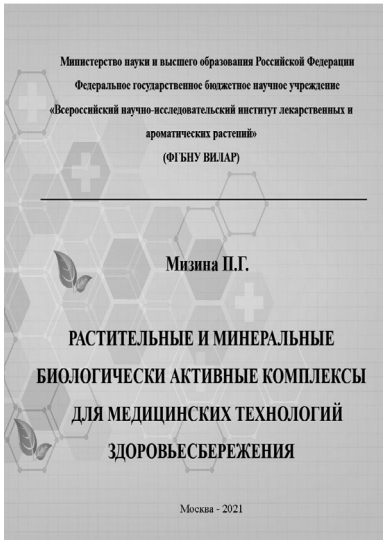
REFERENCES

1. Tandon S., Sharma A., Singh S., et al. Therapeutic enzymes: Discoveries, production and applications. J. Drug Delivery Science and Technology. 2021; 63: 102455–102472.
2. Alipour H, Raz A., Zakeri S., et al. Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. Asian. Pac. J. Trop. Biomed. 2016; 6(11): 975–981.
3. Arhincheeva N.C., Bal'haev I.M. Sovremennoe sostojanie i perspektivnye napravlenija razvitija peptidnoj terapii. Voprosy biologicheskoj, medicinskoj i farmacevticheskoj himii. 2022; 25(2): 3–6.
4. Kistenev Ju.V., Vrazhnov D.A., Nikolaev V.V. i dr. Issledovanie prostranstvennoj struktury kollagena s primeneniem metodov mnogofotonnoj mikroskopii i mashinnogo obuchenija. Uspehi biologicheskoj himii. 2019; 59: 219–252.
5. Potehina Ju.P. Struktura i funkcii kollagena. Rossijskij osteopat. zhurnal. 2016; № 1–2 (32–33): 87–99.
6. Fields G.B. Interstitional collagen catabolism. J. Biol. Chem. 2013; 288 (13): 8785–8793.
7. Waycaster C., Carter M.J., Gilligan A.M., et al. Comparative cost and clinical effectiveness of clostridial collagenase oint-ment for chronic dermal ulcers. J. Comp. Eff. Res. 2018; 7(2): 149–165.
8. Majorova A.V., Sysuev B.B., Ivankova Ju.O., Hanalieva I.A. Kollagenazy v medicinskoj praktike: sovremennye sredstva na osnove kollagenazy i perspektivy ih sovershenstvovanija. Farmacija i farmakologija. 2019; 7(5): 260–270.
9. Zhang D., Zhang Y., Wang Z., Zhang X., et al. Target radiofrequency combined with collagenase chemonucleolysis in the treatment of lumbar intervertebral disc herniation. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015; 8(1): 526–532.
10. Salma S.S., Abdel-Halim M., Ali M.E., et al. Collagenase loaded chitosan nanoparticles for digestion of the collagenous scar in liver fibrosis: The effect of chitosan intrinsic collagen binding on the success of targeting. Europ. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics. 2020; 148: 54–66.
11. Ziegelmann M.J., Heslop D., Houlihan M., et al. The Influence of Indentation Deformity on Outcomes with Intra-lesional Collagenase Clostridium Histolyticum Monotherapy for Peyronie's Disease. Urology. 2020; 139: 122–128.
12. Corder R.D., Gadi S.V., Vachieri R.B., et al. Using rheology to quantify the effects of localized collagenase treatments on uterine fibroid digestion. Acta Biomater. 2021; 134: 443–452.
13. Loganathan G., Balamurugan A.N., Venugopal S. Human pancreatic tissue dissociation enzymes for islet isolation: Advances and clinical perspectives. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14: 159–166.

14. Wanderley M.C.A., Wanderley J.M., Neto D., et al. Collagenolytic enzymes produced by fungi: a systematic review. Brasilian J. Microbiology. 2017; 48: 13–24.
15. Sharkova T.S., Kurakov A.V., Osmolovskiy A.A., et al. Screening of producers of proteinases with fibrinolytic and collagenolytic activities among micromycetes. Microbiology. 2015; 84(3): 359–64.
16. Zhang Y.-Z., Ran L.-Y., Li C.-Y., Chen X.-L. Diversity, structures, and collagen-degrading mechanisms of bacterial collagenolytic proteases. Appl. Environ. Microbiol. 2015; 81: 6098–6107.
17. Pal G.K., Suresh P.V. Microbial collagenases: Challenges and prospect in production and potential applications in food and nutrition. RSC Advances. 2016; 6: 40–56.
18. Daboor S.M., Budge S.M., Ghaly A.E., et al. Extraction and purification of collagenase enzymes: a critical review. Am. J. Biochem. Biotechnol. 2010; 6(4): 239–263.
19. Konon A.D., Petrovskij S.V., Shamburova M.Ju. i dr. Osobennosti biotehnologij klostridial'nyh kollagenaz – perspektivnyh fermentov medicinskogo naznachenija. Medicina jekstrennyh situacij. 2019; № 2(56): 45–57.
20. Nikitina Z.K., Gordonova I.K., Nasibov Je.M. Sravnitel'naja harakteristika kollagenoliticheskoj aktivnosti gribov, otnosjashhihsja k razlichnym rodam. Sb. materialov jubilejnoj Mezhdunar. nauchn. konf. «90 let – ot rastenija do lekarstvennogo preparata: dostizhenija i perspektivy». M., 2021; 293–300.
21. Kusakina M.G., Suvorov V.I., Chudinova L.A. Bol'shoj praktikum «Biohimija». Laboratornye raboty: ucheb. posobie. Perm': Perm. gos. nac. issled. un-t, 2012; 148 c.
22. Lee Y.P., Takahashi T. An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhydrin. Analytical Biochemistry. 1996; 14: 71–77.

И З Д А Н И Я Ф Г Б Н У В И Л А Р

РАСТИТЕЛЬНЫЕ И МИНЕРАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ



Автор: ***Мизина П.Г.***

Монография содержит краткую информацию об использовании в нашей стране некоторых природных компонентов в оздоровлении человека. Обобщены материалы литературных данных и результаты собственных исследований по различным природным компонентам растительного и минерального происхождения, которые используются в медицинских технологиях здоровьесбережения. Материал данной монографии ни в коей мере не является справочником по терапии тех или иных патологий с применением природных биологически активных компонентов, поэтому в ней не содержатся конкретные рецепты и рекомендации по их использованию.

Целью краткого обобщения имеющейся информации по некоторым природным биологически активным комплексам является необходимость снова и снова обратить внимание специалистов и всех интересующихся вопросами здоровьесбережения на то, что в природе заложены огромные запасы оздоровительных компонентов, которые можно успешно использовать, но (!) при условии наличия глубоких знаний и профессиональных умений по их назначению и применению.

Монография рассчитана на специалистов в области медицинских технологий здоровьесбережения, научных работников, аспирантов, магистров, бакалавров, студентов и ни в коей мере не является рекламой тех или иных природных компонентов.

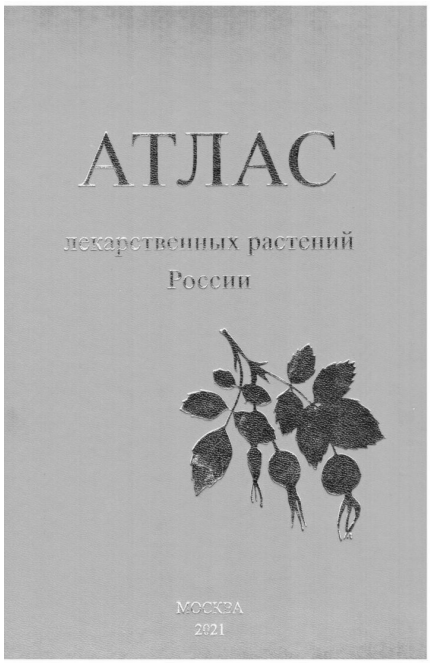
Материал данной работы может быть интересен и широкому кругу читателей.

По вопросам приобретения книг и монографий обращаться в ФГБНУ ВИЛАР:
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7; +7 (495) 338-11-09; e-mail: vilarnii@mail.ru
http://vilarnii.ru/institute/our-publications/

ИЗДАНИЯ ФГБНУ ВИЛАР

АТЛАС ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ РОССИИ

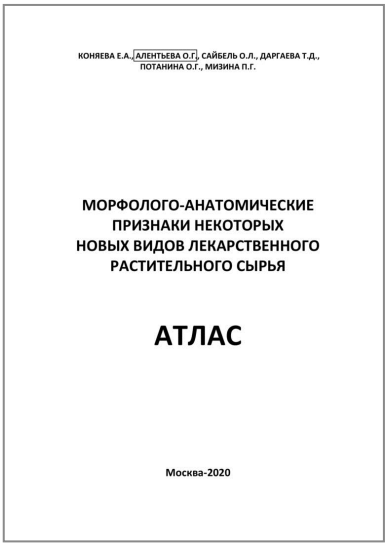
Издание 2-е, переработанное и дополненное
Под общей редакцией академика РАН *Н.И. Сидельникова*



Авторы статей: Адамов Г.В., Анели Д.Н., Антоненко М.С., Бабаева Е.Ю., Бабенко А.Н., Баджелидзе А.Ш., Баджелидзе Л.С., Блинова К.Ф., Бойченко Э.С., Бондаренко А.К., Бондаренко Б.С., Бондарцева М.А., Боровкова М.В., Бородин А.И., Бородина Е.В., Бортникова В.В., Брыкин А.И., Буданова Г.В., Быков В. А., Вандышев В.В., Ванярха Л.Н., Вахрушева Т.Е., Вершняк В.М., Воронина М.В., Выдрина С.Н., Гладун Я.Д., Гладышев А.И., Гнедков П.А., Гогитидзе С.Д., Грушвицкий И.В., Грязнов М.Ю., Губанов И.А., Гудкова Н.Ю., Гуленков А.С., Гутникова З.И., Даргаева Т.Ф., Джавахян М.А., Демидова Л.С., Деревинская Т.И., Дул В.Н., Дыдыкина А.А., Евсеенко Н.П., Елисеева Г.А., Ефимова Ф.В., Ефремов А.П., Журба О.В., Жученко А.А. мл., Загуменников В.Б., Загуменникова Т.Н., Зайко Л.Н., Запова И.О., Звездина Е.В., Зинченко Н.С., Ибрагимов А.Я., Ивашин Д.С., Измоденов А.Г., Исайки┐на А.П., Капитнова Л.И., Капорова В.И., Карабаева Е.В., Качалина Т.В., Киселева Т.Л., Климахин Г.И., Клязника В.Г., Ковалев Н.И., Кодацкий И.М., Кодаш А.Г., Козьяков Н.С., Козьяков С.Н., Коломиец Н.И., Комарова М.Н., Комарова Р.А., Комиссаренко Н.Ф., Кондратьева Т.Н., Конон Н.Т., Копанева Г.А., Копытько Я.Ф., Коротких И.Н., Кошелев А.В., Крепкова Л.В., Крылова И.Л., Куваев В.Б., Кузина О.С., Кузнецова М.А., Кукуладзе Ц.Ш., Куляк О.Ю., Курбатский В.И., Курманова Е.Н., Кучеров Е.В., Латышева Т.А., Левандовский Г.С., Лемясева С.В., Лукашук С.П., Лупанова И.А., Луферов А.Н., Маланкина Е.Л., Малышева Н.А., Мартынчик И.А., Масляков В.Ю., Меркулова Н.Б., Мизина П.Г., Минязева Ю.М., Морозов А.И., Мильберг Г.К., Муравьева Д.А., Мухамеджанова Д.М., Мухина В.Ф., Надежина Т.П., Негматов С.Х., Некратова Н.А., Нестеров Н.Н., Овдиенко О.А., Павлова Н.П., Пименов М.Г., Пименова М.Е., Пинеев С.А., Положий А.В., Попова А.И., Присяжнюк Н.П., Пронин М.И., Пронина Е.Л., Рабинович А.М., Радимич А.И., Рассадина К.А., Рахманкулов У.М., Родионов Б.С., Рудюк В.Ф., Савенко В.И., Савченко И.В, Савченко О.М., Сайбель О.Л., Самылина И.А., Севрюк Н.И., Семенихин И.Д., Семкина О.А., Серидин Р.М., Серых Г.И., Сидельников Н.И., Сидельникова Г.Ф., Слепян Л.И., Смирнов Н.П., Соколов А.П., Сокольская Т.А., Сотник В.Ф., Спиридонов В.Н., Стрелец В.Д., Стукан В.Г., Суханова М.Е., Сыровежко Н.П., Тайжанов К.Т., Тараканов Г.И., Тимошок Е.Е., Тоцкая С.А., Трумпе Т.Е., Турсин Г.С., Фадеев Н.Б., Фатеева Т.В., Федорова Е.А., Ферубко Е.В., Фомина Л.И., Хазиева Ф.М., Хамидходжаев С.А., Ханумиди Е.И., Хлапцев Е.Е., Худайбергенов Э.Б., Цветкова Е.В., Цицилин А.Н., Цыганок С.И., Черкасов О.А., Чернобай В.Т., Черных Н.А., Шаин С.С., Шейченко О.П., Шорина Н.И., Шретер А.И., Шретер Г.К., Шретер И.А., Яковлев Г.П.

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ ВИДОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ. АТЛАС

Авторы: Е.А. Коняева, О.Г. Алентьева, О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, О.Г. Потанина, П.Г. Мизина



В настоящем атласе представлено описание морфологических и анатомических признаков некоторых новых видов лекарственного растительного сырья различных морфологических групп. Данные признаки имеют диагностическое значение и позволяют устанавливать подлинность этих видов сырья. Изучение морфолого-анатомического строения сырья проведено в отделе фитохимии и стандартизации Центра химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР) при участии Центра коллективного пользования (Научно-образовательный центр) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО РУДН. В атласе приведено 519 оригинальных рисунков в виде фотографий анатомо-диагностических признаков сырья лекарственных растений. Атлас может служить справочным материалом для научных сотрудников, занимающихся изучением лекарственных растений, преподавателей, аспирантов и студентов фармацевтического и биологического профиля.

По вопросам приобретения книг и монографий обращаться в ФГБНУ ВИЛАР:
117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7; +7 (495) 338-11-09; e-mail: vilarnii@mail.ru
http://vilarnii.ru/institute/our-publications/