П А Т О Л О Г И Ч Е С К А Я Ф И З И О Л О Г И Я

P H Y S I O P A T H O L O G Y

УДК 577.112
doi:10.21685/2072-3032-2022-4-10

Изучение антибактериальной активности пептидных фракций маточного молочка и трутневого расплода

С. В. Клыченков[1], А. Д. Кручинина[2], Л. А. Бичурина[3], И. А. Сорокин[4]

[1,2,4]Пензенский государственный университет, Пенза, Россия
[3]Кузнецкая межрайонная детская больница,
Кузнецк, Пензенская область, Россия

[1]klychenkov@pnzgu.ru, [2]a.d.kruchinina@mail.ru,
[3]buchurin69@yandex.ru, [4]iluh30072001@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Антибиотикорезистентность на сегодня принимает все большее и большее значение как фактор применения того или иного антибактериального препарата в клинический практике. Широкое использование антибиотиков в сельском хозяйстве и неразумное применение данных препаратов для лечения пациентов усиливает темпы приобретения устойчивости к популярным видам антибиотиков среди патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов, что обусловливает актуальность задачи поиска новых молекул, имеющих антибактериальный эффект. Одним из перспективных кандидатов на роль заменителя антибиотиков, обладающих менее выраженными побочными действиями и оказывающих системное влияние на инфекцию, являются антимикробные пептиды. Целью данного исследования является изучение антибактериального эффекта фракций пептидов массой до 5 кДа, полученных из маточного молочка и трутневого расплода – популярных продуктов народной медицины. *Материалы и методы.* Изученные пептидные фракции маточного молочка и трутневого расплода были получены с помощью методов ультрафильтрации, ионообменной хроматографии и гель-фильтрации. Оценка антибактериальной активности была проведена с помощью диско-диффузионного метода против штаммов *S. aureus*, *E. coli*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* и *E. cloacae* и путем изучения влияния на общую дегидрогеназную и каталазную активность штаммов *E. coli* и *S. aureus. Результаты и выводы.* Было показано, что изученные пептидные фракции не демонстрируют прямой антибактериальной активности в исследованных концентрациях, однако влияют на ферментативную активность бактерий, это доказывает, что в составе пептидов маточного молочка и трутневого расплода массой до 5 кДа есть молекулы, влияющие на внутриклеточные процессы микроорганизмов.

Ключевые слова: пептиды, продукты пчеловодства, маточное молочко, трутневый расплод, антибактериальный эффект

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-34-90050.

© Клыченков С. В., Кручинина А. Д., Бичурина Л. А., Сорокин И. А., 2022. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Для цитирования: Клыченков С. В., Кручинина А. Д., Бичурина Л. А., Сорокин И. А. Изучение антибактериальной активности пептидных фракций маточного молочка и трутневого расплода // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 4. С. 97–106. doi:10.21685/2072-3032-2022-4-10

Studying the antibacterial activity of peptide fractions of royal jelly and drone brood

S.V. Klychenkov[1], A.D. Kruchinina[2], L.A. Bichurina[3], I.A. Sorokin[4]

[1,2,4]Penza State University, Penza, Russia
[3]Kuznetsk Interdistrict Children's Hospital, Kuznetsk, Russia

[1]klychenkov@pnzgu.ru, [2]a.d.kruchinina@mail.ru,
[3]buchurin69@yandex.ru, [4]iluh30072001@yandex.ru

Abstract. *Background.* Today, antibiotic resistance is becoming more and more important as a factor in the use of one or another antibacterial drug in clinical practice. The widespread use of antibiotics in agriculture and the unreasonable use of these drugs for the treatment of patients increases the rate of acquisition of resistance to popular types of antibiotics among pathogenic and opportunistic strains of microorganisms, which makes it urgent to search for new molecules that have an antibacterial effect. One of the promising candidates for the role of a substitute for antibiotics, which have less pronounced side effects and have a systemic effect on the infection, are antimicrobial peptides. The aim of this research is to study the antibacterial effect of peptide fractions up to 5 kDa obtained from royal jelly and drone brood, popular products of traditional medicine. *Materials and methods.* The studied peptide fractions of royal jelly and drone brood were obtained using ultrafiltration, ion-exchange chromatography and gel filtration methods. Antibacterial activity was assessed using the disk diffusion method against strains of *S. aureus*, *E. coli*, *S. pyogenes, K. pneumoniae, P. mirabilis* and *E. cloacae* and by studying the effect on the total dehydrogenase and catalase activity of strains of *E. coli* and *S. aureus*. *Results and conclusions.* It was shown that the studied peptide fractions do not demonstrate direct antibacterial activity at the studied concentrations, however, they affect the enzymatic activity of bacteria, which proves that the peptides of royal jelly and drone brood up to 5 kDa contain molecules that affect the intracellular processes of microorganisms.

Keywords: peptides, bee products, royal jelly, drone brood, antibacterial effect

Acknowledgments: the research was financed by the RFBR within the projecr No. 20-34-90050.

For citation: Klychenkov S.V., Kruchinina A.D., Bichurina L.A., Sorokin I.A. Studying the antibacterial activity of peptide fractions of royal jelly and drone brood. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(4):97–106. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-4-10

Введение

Устойчивость патогенных штаммов микроорганизмов к антибиотикам на сегодня принимает угрожающий характер. Согласно прогнозу Всемирного банка без принятия комплексных решений на международном уровне проблемы, вызванные действием устойчивых к антибиотикам бактерий, приведут к экономическим потерям в эквиваленте 4 % мирового годового валового внутреннего продукта и обеднению 28 млн человек [1]. Антибиотикорези-

стентность влияет на жизнь человека не только напрямую, уменьшая степень защищенности от потенциальных или существующих инфекций, но и косвенно, уменьшая экономические и социальные возможности [2], так как большая часть от числа ежегодно применяемых антибиотиков приходится на сельское хозяйство. По оценкам, в 2017 г. на долю мясной промышленности приходится 73 % от потребленных антибиотиков в мире [3], и эта доля продолжает расти, даже несмотря на стойкую тенденцию к уменьшению использования данных препаратов в этой области, за счет увеличения общего потребления мяса.

Текущее положение дел заставляет исследователей искать новые варианты препаратов для успешной антибиотикотерапии. Из отчетов Всемирной организации здравоохранения за 2020 и 2021 гг. следует, что количество антибиотиков, находящихся на I–III стадиях клинических испытаний от года к году растет; на ноябрь 2021 г. клинические испытания проходило 77 различных препаратов или их комбинаций, которые показывают новые варианты терапевтического использования против патогенных микроорганизмов, однако среди полностью новых препаратов более 80 % принадлежит к уже существующим классам антибиотиков, механизмы развития антибиотикорезистентности к которым известны и изучены [4]. С учетом серьезности и масштабов развития устойчивости бактерий к антибиотикам поиск и изучение новых молекул, активных в отношении патогенных и условно-патогенных штаммов, является одной из современных задач биомедицины.

Одним из возможных решений проблемы антибиотикорезистентности могут быть антимикробные пептиды. За почти 40 лет, прошедшие с момента их открытия, найдено более 8 тыс. подобных соединений, большая часть из них животного происхождения. Антимикробные пептиды являются компонентами врожденного звена иммунитета и действуют не только напрямую, элиминируя бактериальные агенты, но и через регуляцию иммунного ответа. Антимикробные пептиды являются одними из возможных кандидатов на роль новых классов антибиотиков, терапевтически эффективных и более безопасных [5], чем существующие. Одним из источников таких пептидов являются продукты пчеловодства. В гемолимфе пчел найдены несколько классов антимикробных пептидов, такие как дефензины, цекропины, апидаецины и абаецины [6–8], поэтому возможно, что в составе маточного молочка и трутневого расплода тоже присутствуют низкомолекулярные антибактериальные пептиды. Поскольку данные продукты пчеловодства широко применяются в народной медицине в том числе и в качестве ранозаживляющих и антибактериальных средств, изучение пептидов массой менее 5 кДа, выделенных из данных продуктов пчеловодства, является актуальным направлением исследования.

Материалы и методы

Маточное молочко и трутневый расплод

Маточное молочко и личинки трутней были получены с частной пасеки в Пензенском районе.

После сбора на пасеке маточное молочко было упаковано в стерильные пластиковые тубы и в запаянных вакуумных пакетах было транспортировано в лабораторию Пензенского государственного университета в термоконтей-

нерах в охлажденном виде. Для выделения пептидов из маточного молочка был приготовлен 30 % водный раствор, профильтрованный через бумажный фильтр для удаления грубых механических загрязнений.

Личинки трутневого расплода возрастом 5–7 сут были упакованы в пластиковые контейнеры при 4 °С, после чего в термоконтейнере были транспортированы в лабораторию. Для приготовления 10 % раствора гомогената трутневого расплода личинки были изъяты из сот и гомогенизированы в гомогенизаторе Поттера до состояния однородной кашицы, а затем доведены до необходимого объема дистиллированной водой. Для удаления клеточного дебриса и механических загрязнений раствор центрифугировали 20 мин при 3000 g. Для удаления липидной фракции поверхность супернатанта промакивали фильтровальной бумагой, осадок отбрасывали, а надосадочную жидкость использовали для дальнейших работ.

Выделение и очистка пептидов

Фракция пептидов маточного молочка и трутневого расплода массой менее 5 кДа была получена методом, описанным ранее [9]: полученные растворы маточного молочка и трутневого расплода были профильтрованы через ультрафильтрационную мембрану Vivaflow, отсекающую молекулы массой более 5 кДа. Пермеат был очищен от низкомолекулярных примесей с помощью ионообменной хроматографии на DEAE-целлюлозе со ступенчатым градиентом (начальная элюция велась 0,2 М TRIS-HCl буферным раствором (pH = 10), десорбция производилась 0,2 М Na-цитратным буферным раствором (pH = 6), скорость элюции до 30 мл/ч, объем наносимой пробы 0,5 мл, размер колонки 6 × 1,5 см, объем фракций 2 мл), а фракции, содержащие максимальную концентрацию пептидов, очищенных от примесей, были объединены в одну и очищены от солей буферного раствора гель-фильтрацией на сефадексе G-25. Контроль содержания пептидов осуществлялся с помощью метода Лоури; маркером низкомолекулярных примесей служили кетозы, наличие которых определяли спектрофотометрически по измерению оптической плотности на длине волны 490 нм после добавления 1,5 мл 30 % раствора HCl, 0,5 мл 0,1 % спиртового раствора резорцина к 0,5 мл пробы и инкубирования на кипящей водяной бане в течение 8 мин.

Получение тест-культур и определение антибактериальной активности

Антибактериальная активность полученных пептидных фракций была определена с помощью диско-диффузионного метода с использованием культур *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* на базе бактериологической лаборатории ГБУЗ «Кузнецкая межрайонная детская больница». Бактериальная культура *E. coli* была высеяна из мочи больных, *P. mirabilis* с раневой поверхности, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* и *E. cloacae* получены с мазка из зева. Образцы микроорганизмов были выращены на сахарном агаре, идентифицированы морфологически и снова пересеяны на стерильный сахарный агар для получения чистой накопительной культуры. Суспензия микроорганизмов накопительной культуры была доведена до 0,5 по стандар-

ту МакФарланда и была использована для газонного посева твердого АГВ-агара в чашках Петри.

На поверхность полученных инокулятов с АГВ-агаром помещали стерильные бумажные диски диаметром 6 мм, пропитанные фракциями пептидов трутневого расплода и маточного молочка массой до 5 кДа (в концентрациях 100 и 200 мкг/мл, 10 мкл/диск), 10 мкл 0,9 % раствора NaCl в качестве отрицательного контроля и цефтриаксон в качестве позитивного (в концентрации 75 мкг/мл, 10 мкл/диск). После суток инкубации при 37 °С были измерены величины зоны задержки роста бактерий вокруг тестовых дисков (по 3 диска в серии, не более 6 дисков на одну чашку Петри).

Определение ферментативной активности

На культурах *E. coli* и *S. aureus* также было изучено влияние полученных фракций на каталазную и общую дегидрогеназную активность. Из накопительных культур были получены суспензии бактерий мутностью 0,5 по МакФарланду, которыми были инокулированы стерильные пробирки с 3 мл сахарного агара. После суток инкубации при 37 °С на поверхность инокулятов опытной группы были добавлены пептидные фракции трутневого расплода и маточного молочка в концентрации 100 мкг/мл (объем 50 мкл), на поверхность инокулятов контрольной группы – 50 мкл 0,9 % раствора NaCl, и пробы были снова убраны в термостат. По прошествии 1 сут к пробам добавляли 100 мкл 0,02 % раствора тритон X-100 и гомогенизировали в течение 10 мин. После гомогенизации содержимое инкубировали 2 ч при 4 °С, а затем центрифугировали в течение 15 мин при 5000 g. Бесклеточный супернатант использовали для определения ферментативной активности:

1. Общая дегидрогеназная активность: к 2,5 мл супернатанта добавляли 0,3 мл 3 % водного раствора 2,3,5-трифенилтетразолиума хлорида, перемешивали и инкубировали 12 ч при комнатной температуре. После инкубации смешивали с равным объемом гексана для экстракции образовавшегося формазана и измеряли интенсивность поглощения экстрагированной фазы на спектрофотометре при длине волны 485 нм (длина оптического пути 1 см, контроль – чистый гексан). Полученные результаты оптической плотности пересчитывали на 1 мг белка в пробе по формуле

$$A = \frac{D_{\text{опт}}}{C_{\text{белка}}} \cdot 1000.$$

2. Каталазная активность: к 0,1 мл супернатанта добавляли 2 мл 0,03 % раствора пероксида водорода и инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляли 1 мл 4 % раствора молибдата аммония в 0,1 н растворе серной кислоты и измеряли оптическую плотность при длине волны 410 нм (контроль – 0,1 мл дистиллированной воды, смешанной с теми же реактивами). Активность каталазы вычисляли по формуле и выражали в мкат на мкг белка:

$$A = \frac{D_{\text{опыт}} \cdot V \cdot t \cdot 22,2 \cdot 10^3 mM^{-1} \cdot c^{-1}}{C_{\text{белка}}},$$

где V – объем вносимой пробы, л; t – время инкубации, с.

Статистическая обработка данных

Все измерения были проведены в трех повторностях, для средних значений была рассчитана ошибка средней, для сравниваемых параметров был вычислен *t*-критерий Стьюдента с использованием ПО LibreOffice Calc.

Результаты и их обсуждение

Антибактериальная активность

Результаты по определению активности пептидных фракций маточного молочка и трутневого расплода, содержащих молекулы массой менее 5 кДа, в отношении патогенных и условно-патогенных штаммов микроорганизмов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты измерения зоны задержки роста

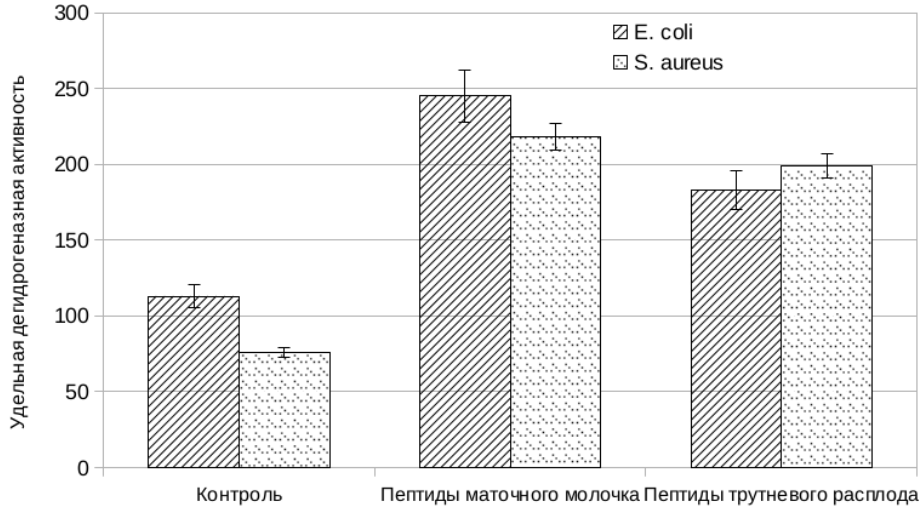
Бактериальная культура	Образец					
	Пептиды маточного молочка		Пептиды трутневого расплода		Цефтриаксон, 75 мкг/мл	0,9 % NaCl
	100 мкг/мл	200 мкг/мл	100 мкг/мл	200 мкг/мл		
Staphylococcus aureus	0	1 ± 1	0	0	13 ± 2	0
Escherichia coli	0	2 ± 1	0	0	11 ± 1	0
Streptococcus pyogenes	0	0	0	0	12 ± 1	0
Klebsiella pneumoniae	0	1 ± 1	0	1 ± 1	15 ± 1	0
Proteus mirabilis	0	0	0	0	13 ± 2	0
Enterobacter cloacae	0	1 ± 1	0	0	14 ± 1	0

Как следует из полученных данных, изученные фракции пептидов маточного молочка и трутневого расплода массой до 5 кДа не обладают антибактериальной активностью в отношении использованных штаммов микроорганизмов, несмотря на наличие литературных данных о том, что цельный раствор маточного молочка обладает антибактериальным эффектом, а трутневый расплод представляет собой личинки пчел, имеющих в гемолимфе антибактериальные пептиды [10]. Мы можем предложить два объяснения наблюдаемого явления: либо в маточном молочке полностью отсутствуют антибактериальные пептиды массой до 5 кДа, что объясняет наличие антибактериального эффекта в других исследованиях, которые не были сконцентрированы на изучении низкомолекулярных агентов, и отсутствие такого эффекта в наших результатах, либо концентрация низкомолекулярных пептидов в нашем эксперименте оказалась слишком мала для проявления искомого эффекта, так как в научной литературе изучают преимущественно индивидуальные виды антимикробных пептидов, а не смесь, выделенную из

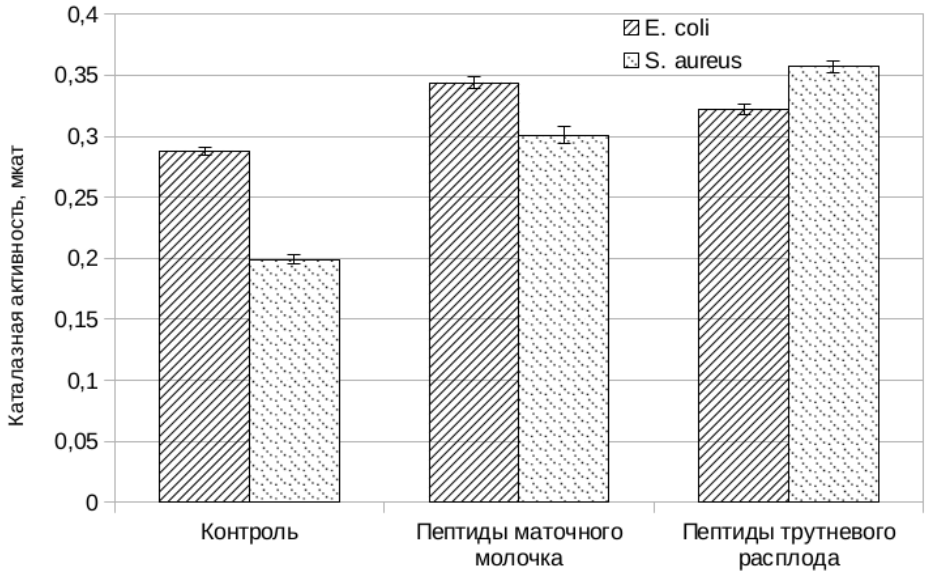
какого-либо продукта животного или растительного происхождения, однако в данном случае нами были выбраны концентрации, на порядок превышающие таковые, используемые при определении антибактериальной активности, что, однако, не сыграло компенсирующей роли.

Влияние на ферментативную активность

Результаты по изучению влияния пептидных фракций на ферментативную активность *E. coli* и *S. aureus* представлены на рис. 1.



а)



б)

Рис. 1. Результаты определения влияния пептидных фракций на дегидрогеназную (***а***) и каталазную (***б***) активность микроорганизмов (уровень значимости между сравниваемыми показателями контрольного и опытного значения среди одного штамма микроорганизма $p < 0,05$)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пептиды, выделенные из обоих типов продуктов пчеловодства, в целом влияют на активность ферментативных систем бактериальных клеток. Под действием изученных пептидных фракций наблюдается статистически достоверное повышение удельной дегидрогеназной и каталазной активности.

Повышение общей удельной дегидрогеназной активности свидетельствует о том, что бактериальные клетки испытывают стрессовое влияние со стороны пептидных фракций [11]. В составе набора бактериальных ферментов присутствует большое количество разнообразных дегидрогеназ, играющих ключевую роль практически во всех главных биохимических процессах, ведущих к биосинтезу первичных или вторичных метаболитов или вовлеченных в получение макроэргических соединений и метаболизм энергетических субстратов. Повышение общей дегидрогеназной активности свидетельствует об интенсификации данных процессов за счет увеличения количества присутствующих копий дегидрогеназ, что говорит о повышенной потребности клетки в энергии для адекватного ответа на стрессовое воздействие. Увеличение каталазной активности тоже свидетельствует о напряжении метаболических процессов внутри бактериальной клетки. Так как *E. coli* и *S. aureus* являются факультативными анаэробами, увеличение каталазной активности говорит об увеличении окислительного стресса, вызванного усилением синтетических процессов внутри бактериальной клетки как ответ на внешние стрессовые факторы. Ускорение продукции аденозинтрифосфата за счет увеличения скорости работы дыхательной цепи ведет к повышенному образованию активных форм кислорода, часть из которых ферментами антиоксидантной системы конвертируются в пероксид водорода, который разлагается каталазой [12].

Заключение

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что фракции низкомолекулярных пептидов, выделенных из трутневого расплода и маточного молочка, в количестве 1 и 2 мкг/диск не демонстрируют антибактериального действия на культуры *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae*, однако 1,6 мкг/мл питательной среды пептидов достаточно для изменения ферментативной активности бактериальных клеток, что является ответной реакцией на внешние стрессовые воздействия.

Список литературы

1. Jonas O. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. World Bank Report. Washington, DC, 2017. 172 p.
2. Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams. Geneva : World Health Organization, 2021. 24 p.
3. Van Boeckel T. P., Pires J., Silvester R. [et al.]. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries // Science. 2019. Vol. 365, iss. 6459. doi:10.1126/science.aaw1944
4. Sati H., Gigante V., Beyer P., Paulin S. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva : World Health Organization, 2022. 104 p.

5. Luo Y., Song Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22 (21). P. 11401. doi:10.3390/ijms222111401
6. Bucekova M., Sojka M., Valachova I. [et al.]. Bee-derived antibacterial peptide, defensin-1, promotes wound re-epithelialisation in vitro and in vivo // Scientific Reports. 2017. Vol. 7 (1). P. 7340. doi:10.1038/s41598-017-07494-0
7. Wei-Fen Li, Guo-Xia Ma, Xu-Xia Zhou. Apidaecin-type peptides: biodiversity, structure-function relationships and mode of action // Peptides. 2006. Vol. 27 (9). P. 2350–2359. doi:10.1016/j.peptides.2006.03.016
8. Casteels P., Ampe C., Riviere L., Van Damme J. [et al.]. Isolation and characterization of abaecin, a major antibacterial response peptide in the honeybee (Apis mellifera) // European Journal of Biochemistry. 1990. Vol. 187 (2). P. 381–386. doi:10.1111/j.1432-1033.1990.tb15315.x
9. Клыченков С. В., Кручинина А. Д., Бичурина Л. А. Антибактериальная активность пчелиного меда и его пептидных фракций // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. 2021. Т. 7, № 3. С. 97–107. doi:10.37279/2413-1725-2021-7-3-97-107
10. Fratini F., Cilia G., Mancini S. [et al.]. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties // Microbiology Research. 2016. Vol. 192. P. 130–141. doi:10.1016/j.micres.2016.06.007
11. Беклемишев А. Б., Лавриенко И. А., Рябченко А. В. [и др.]. Исследование мутагенного и общетоксического воздействия 1,1-диметилгидразина и продуктов его трансформации на клетки биосенсорных штаммов E. coli и клетки эукариот // Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 30, № 2. С. 17–22.
12. Borisov V. B., Forte E., Davletshin A. [et al.]. Cytochrome bd oxidase from Escherichia coli displays high catalase activity: an additional defense against oxidative stress // FEBS Lett. 2013. Vol. 587 (14). P. 2214–2218. doi:10.1016/j.febslet.2013.05.047

References

1. Jonas O. *Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future. World Bank Report*. Washington, DC, 2017:172.
2. *Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams*. Geneva: World Health Organization, 202:24.
3. Van Boeckel T.P., Pires J., Silvester R. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. *Science*. 2019;365(6459). doi:10.1126/science.aaw1944
4. Sati H., Gigante V., Beyer P., Paulin S. *2021 Antibacterial agents in clinical and preclini-cal development: an overview and analysis*. Geneva: World Health Organization, 2022:104.
5. Luo Y., Song Y. Mechanism of Antimicrobial Peptides: Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Antibiofilm Activities. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(21):11401. doi:10.3390/ijms222111401
6. Bucekova M., Sojka M., Valachova I. et al. Bee-derived antibacterial peptide, defensin-1, promotes wound re-epithelialisation in vitro and in vivo. *Scientific Reports*. 2017;7(1):7340. doi:10.1038/s41598-017-07494-0
7. Wei-Fen Li, Guo-Xia Ma, Xu-Xia Zhou. Apidaecin-type peptides: biodiversity, structure-function relationships and mode of action. *Peptides*. 2006;27(9):2350–2359. doi:10.1016/j.peptides.2006.03.016
8. Casteels P., Ampe C., Riviere L., Van Damme J. et al. Isolation and characterization of abaecin, a major antibacterial response peptide in the honeybee (Apis mellifera). *European Journal of Biochemistry*. 1990;187(2):381–386. doi:10.1111/j.1432-1033.1990.tb15315.x

9. Klychenkov S.V., Kruchinina A.D., Bichurina L.A. Antibacterial activity of bee honey and its peptide fractions. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I. Vernadskogo = Proceedings of Krym Federal University named after V.I. Vernadskiy*. 2021;7(3):97–107. (In Russ.). doi:10.37279/2413-1725-2021-7-3-97-107
10. Fratini F., Cilia G., Mancini S. et al. Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties. *Microbiology Research*. 2016;192:130–141. doi:10.1016/j.micres.2016.06.007
11. Beklemishev A.B., Lavrienko I.A., Ryabchenko A.V. et al. Study of mutagenic and general toxic effects of 1,1-dimethylhydrazine and its transformation products on cells of biosensor strains E. coli and eukaryotic cells. *Byulleten' sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;30(2):17–22. (In Russ.)
12. Borisov V.B., Forte E., Davletshin A. et al. Cytochrome bd oxidase from Escherichia coli displays high catalase activity: an additional defense against oxidative stress. *FEBS Lett.* 2013;587(14):2214–2218. doi:10.1016/j.febslet.2013.05.047

Информация об авторах / Information about the authors

Сергей Викторович Клыченков
старший преподаватель кафедры общей биологии и биохимии, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: klychenkov@pnzgu.ru

Sergey V. Klychenkov
Senior lecturer of the sub-department of general biology and biochemistry, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Анастасия Дмитриевна Кручинина
кандидат биологических наук, доцент кафедры общей биологии и биохимии, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: a.d.kruchinina@mail.ru

Anastasiya D. Kruchinina
Candidate of biological sciences, associate professor of the sub-department of general biology and biochemistry, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Лариса Александровна Бичурина
микробиолог, Кузнецкая межрайонная детская больница (Россия, Пензенская область, г. Кузнецк, ул. Рабочая, 346а)

E-mail: buchurin69@yandex.ru

Larisa A. Bichurina
Microbiologist, Kuznetsk Interdistrict Children's Hospital (346a Rabochaya street, Kuznetsk, Penza region, Russia)

Илья Александрович Сорокин
студент, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: iluh30072001@yandex.ru

Ilia A. Sorokin
Student, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 12.09.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 20.10.2022

Принята к публикации / Accepted 15.11.2022