

УДК 615.35

DOI: 10.46548/21vek-2022-1159-0017

## ХАРАКТЕРИСТИКА И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕПТИДНОЙ ФРАКЦИИ ТРИПСИНОВОГО ГИДРОЛИЗАТА МОЛОЗИВА КОРОВ

© Автор(ы) 2022

SPIN: 1303-8180

AuthorID: 651907

ORCID: 0000-0001-5841-1791

Researcher ID: S-2679-2016

ScopusID: 57193134194

**ТИХОНОВ Сергей Леонидович**, доктор технических наук, профессор,  
заведующий кафедрой пищевой инженерии  
*Уральский государственный экономический университет*  
(620144, Россия, Екатеринбург, улица 8 марта, 62, e-mail: tihonov75@bk.ru)

SPIN: 1403-4418

AuthorID: 168466

ORCID: 0000-0001-6841-1197

ScopusID: 0000-0003-0078-7651

**ДАНИЛОВА Ирина Георгиевна**, доктор биологических наук, доцент,  
заведующий лабораторией морфологии и биохимии

*Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук*  
(620049, Россия, Екатеринбург, улица Первомайская, 106, e-mail: ig-danilova@yandex.ru)

SPIN: 1403-4418

AuthorID: 168466

ORCID: 0000-0001-5841-1791

ResearcherID: A-7952-2015

ScopusID: 57220344666

**ТИХОНОВА Наталья Валерьевна**, доктор технических наук, профессор,  
профессор кафедры пищевой инженерии  
*Уральский государственный экономический университет*  
(620144, Россия, Екатеринбург, улица 8 марта, 62, e-mail: tihonov75@bk.ru)

SPIN: 8938-8644

AuthorID: 1144474

ORCID: 0000-0002-4229-2174

**ТИХОНОВА Мария Сергеевна**, студент факультета педиатрии  
*Уральский государственный медицинский университет*

(620028, Россия, Екатеринбург, улица, улица Репина, 3 e-mail: tihonov75@bk.ru)

ORCID: 0000-0003-3209-2205

**ПОПОВСКИХ Анжелика Денисовна**, студент

*Уральский государственный экономический университет*  
(620144, Россия, Екатеринбург, улица 8 марта, 62, e-mail: a.d.popovskih@usue.ru)

**Аннотация.** Молозиво коров отличается высоким содержанием макро- и микронутриентов, в частности, пептидов. Цель исследования заключалась в выделении и характеристике пептидов из осадка трипсинового гидролизата молозива коров с оценкой противомикробной активности. При изучении физико-химических свойств трипсинового гидролизата определяли химический состав (массовая доля сухих веществ, массовая доля белка, лактозы, жира и золы) и титриметрическую кислотность и плотность. Фракционный состав гидролизата исследовали на МАЛДИ-ТОФ масс-спектрометре, расшифровку проводили с помощью базы данных *Mascot*. Антимикробные свойства осадка трипсинового гидролизата молозива определяли диско-диффузионным способом на грамположительных *Escherichia coli* и грамотрицательных бактериях *Bacillus subtilis*. Химический состав осадка трипсинового гидролизата молозива коров характеризуется высоким содержанием белка и минеральных веществ. В осадке гидролизата выделены и идентифицированы три пептида T1.1, T1.2, T (1), определена их аминокислотная последовательность, молекулярная масса и концентрация в гидролизате. На основании анализа литературных данных и собственных исследований можно предположить, что пептид T1.2 имеет наибольшую антимикробную активность, но для подтверждения гипотезы необходимо изучить отдельно его противомикробную активность и каждого выделенного пептида. Для воплощения новых результатов в практическое или коммерческое применение необходимо учитывать отсутствие корреляции результатов *in vitro* с функциями пептидов *in vivo* из-за их низкой биодоступности. После приема внутрь пептиды должны противостоять действию пищеварительных ферментов во время их прохождения через желудочно-кишечный тракт и проникать через эпителиальный барьер кишечника, чтобы достичь органов-мишеней в неповрежденной

и активной форме. Следовательно, для лучшего понимания физиологических эффектов пищевых биоактивных пептидов *in vivo* необходимы обширные исследования их стабильности и транспорта в желудочно-кишечном тракте.

**Ключевые слова:** молозиво коров, ферментативный гидролизат, пептиды, антимикробная активность, цитотоксичность, молекулярная масса.

## CHARACTERISTICS AND STUDY OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE PEPTIDE FRACTION OF THE TRYPsin HYDROLYZATE OF COW COLOSTRUM

© The Authors 2022

**TIKHONOV Sergei Leonidovich**, doctor of Technology, professor, head of the Department of Food Engineering  
*Ural State University of Economics*

(620144, Yekaterinburg, 8 Marta Street, 62, e-mail: tihonov75@bk.ru)

**DANILOVA Irina Georgievna**, doctor of Biology, docent, head of the Laboratory of Morphology and Biochemistry  
*Institute of Immunology and Physiology, Russian Academy of Sciences*

(620049, Yekaterinburg, Pervomajskaya, 106, e-mail: ig-danilova@yandex.ru)

**TIKHONOVA Natalia Valerievna**, doctor of Technology, professor,  
professor of the Department of Food Engineering

*Ural State University of Economics*

(620144, Yekaterinburg, 8 Marta Street, 62, e-mail: tihonov75@bk.ru)

**TIKHONOVA Maria Sergeevna**, student of the Faculty of Pediatrics  
*Ural State Medical University*

(3 Repin Street, Yekaterinburg, 620028, Russia, e-mail: tihonov75@bk.ru)

**POPOVSKIY Anzhelika Denisovna**, student,

*Ural State University of Economics*

(620144, Yekaterinburg, 8 Marta Street, 62, e-mail: a.d.popovskiy@usue.ru)

**Abstract.** The purpose of the study is to isolate and characterize peptides from the sediment of trypsin hydrolyzate of cow colostrum with an assessment of antimicrobial activity. When studying the physicochemical properties of trypsin hydrolyzate, the chemical composition and titrimetric acidity and density were determined. The fractional composition of the hydrolyzate was studied on a MALDI-TOF mass spectrometer; interpretation was performed using the *Mascot* database. Antimicrobial properties of the trypsin hydrolysate precipitate of colostrum were determined by the disco-diffusion method on gram-positive *Escherichia coli* and Gram-negative bacteria *Bacillus subtilis*. As a result of the research, the chemical composition of the sediment of trypsin hydrolyzate of colostrum of cows was established, which is characterized by a high content of protein:  $13.81 \pm 0.09$  T and minerals. In the precipitate of the hydrolyzate, three peptides were isolated and identified with the determination of the amino acid sequence, molecular weight, and concentration in the hydrolyzate: the largest molecular weight of the peptide is 22 kDa. The precipitate of trypsin hydrolyzate of cow colostrum exhibits antimicrobial activity against gram-positive bacteria *E. coli* ATCC 25922 and gram-negative *Bacillus subtilis*. The results obtained indicate the prospects of biotechnologies based on trypsin hydrolyzate of colostrum of cows.

**Keywords:** cow colostrum, enzymatic hydrolyzate, peptides, antimicrobial activity, cytotoxicity, molecular weight.

**Для цитирования:** Тихонов С.Л. Характеристика и исследование антимикробной активности пептидной фракции трипсинового гидролизата молозива коров / С. Л. Тихонов, И.Г. Данилова, Н.В. Тихонова, М.С. Тихонова, А.Д. Поповских // XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. – 2022. – Т. 11. – № 3(59). – С. 116-121. – DOI: 10.46548/21vek-2022-1159-0017.

**Введение.** Молозиво коров – сложная биологическая жидкость, содержащая антимикробные пептиды, иммунорегулирующие соединения и факторы роста. Молозиво является потенциальным профилактическим и терапевтическим средством для лечения различных желудочно-кишечных заболеваний. Доклиническими и клиническими исследованиями, проведенными авторами [1], как *in vitro*, так и *in vivo* на людях и животных доказана эффективность применения добавок из молозива коров при желудочно-кишечных заболеваниях. Несмотря на обнадеживающие результаты, необходимы дальнейшие хорошо продуманные исследования, чтобы подтвердить эти эффекты, дозу и

продолжительность лечения. Молозиво безопасно, поскольку нет противопоказаний в отношении высоких доз. В ближайшем будущем добавки на основе молозива могут играть важную роль в профилактике и лечении различных желудочно-кишечных расстройств [1].

Наличие факторов роста, иммуноглобулинов, пептидов, цитокинов, лактоферрина и гормонов позволяет предположить, что молозиво может улучшить функционирование пищеварительной, иммунной и нейроэндокринной систем, а также физическую работоспособность [2].

Можно предположить, что одним из действующих начал молозива являются биологически активные

пептиды, участвующие в межбелковых взаимодействиях, происходящих в клетках. Пептиды вызывают значительный интерес благодаря своим уникальным свойствам и большим перспективам в области инновационной биотерапии. Пептидные «лекарства» изначально играли только роль гормональных аналогов для устранения нарушений гомеостаза. В настоящее время они решают многочисленные биомедицинские задачи, путем проникновения через мембраны клеток [3].

Биоактивные пептиды, полученные из пищевых белков, признаны ценными ингредиентами функциональных продуктов питания и/или нутрицевтиков для укрепления здоровья и снижения риска хронических заболеваний [4].

Для получения пептидов предварительного проводят гидролиз сырья, содержащего белок, с использованием протеолитических ферментов и ферментных препаратов, в частности, ферменты бактериального происхождения, включая алкалазу [5], животного происхождения, включая трипсин [6], растительного происхождения папаин [7].

**Методология.** Цель исследования – выделение и характеристика пептидов из осадка трипсинового гидролизата молозива коров с оценкой противомикробной активности.

Трипсиновый гидролизат молозива коров получен нами по следующей технологии: удаление жировой фракции центрифугированием при 3900 об/мин в течение 7 минут на центрифуге CM-12-06 (TAGLER, Россия); введение фермента трипсина (Самсон-Мед, Россия) (0,15% от массы молозива) на приготовленном нами фосфатно-буферном растворе (динатрий гидрофосфат додекагидрата (Россполимер, Россия)) при pH 7,4; гидролиз в течение 12 часов при температуре 36°C; повышение температуры до 75°C для инактивации фермента.

Для эксперимента использовали надосадочную жидкость трипсинового гидролизата молозива коров, выделенную методом центрифугирования при 3900 об/мин в течение 7 минут на центрифуге CM-12-06 (TAGLER, Россия).

При изучении физико-химических свойств трипсинового гидролизата определяли химический состав (массовая доля сухих веществ, массовая доля белка, лактозы, жира и золы), титруемую кислотность и плотность.

Массовую долю сухих веществ определяли по ГОСТ Р 54668-2011, содержание белка – методом Кьельдаля по ГОСТ 25179-2014, лактозы – по ГОСТ 34304-2017, массовую долю жира – по ГОСТ 5867-90, массовую долю золы – по ГОСТ 51463-99, плотность гидролизата – по ГОСТ Р 54758-2011, кислотность – титриметрическим методом по ГОСТ 3624-92.

На первом этапе изучения фракционного состава гидролизата выделяли надосадочную жидкость и осадок путем центрифугирования при 3900 об/мин в течение 10 минут на центрифуге CM-12-06 (TAGLER, Россия). Для исследований использовали

полученный осадок, который разделяли методом препаративной хроматографии на силикагеле КСКГ, фосфатно-солевой буфер и этанол в изократическом соотношении 9:1 соответственно. Предварительно осадок гидролизата растворяли в 10% гидроокиси натрия, затем исследовали на MALDI-время-пролетном масс-спектрометре Ultraflex (Bruker, Германия), расшифровку проводили с помощью базы данных Mascot.

Антимикробные свойства осадка трипсинового гидролизата молозива определяли диско-диффузионным способом на грамположительных *Escherichia coli* и грамотрицательных бактериях *Bacillus subtilis*.

Штаммы бактерий культивировали на плотной питательной среде LB (агар – 1,5%, триптон – 1%, дрожжевой экстракт – 0,5%, NaCl – 1%) и жидкой питательной среде LB (триптон – 1%, дрожжевой экстракт – 0,5%, NaCl – 1%) при температуре 37°C.

Диско-диффузионный метод определения антимикробной активности гидролизатов заключался в следующем. Тест-штамм высевали на агаризованную питательную среду газон, и одновременно на газон помещали гидролизат. В качестве контроля использовался бумажный диск с питательной средой, в качестве препарата сравнения – диск с антибиотиком «Канамидин» (из стандартного набора). Чашки Петри инкубировали при температуре, соответствующей оптимальной температуре роста каждого тест-штамма микроорганизма, в течение 24±0,5 ч. Результаты учитывались по наличию и размеру (в мм) прозрачной зоны отсутствия роста микроорганизмов вокруг диска.

**Результаты.** В таблице 1 представлены физико-химические показатели трипсинового гидролизата молозива коров.

Таблица 1 – Физико-химические показатели трипсинового гидролизата молозива коров

Наименование показателей	Содержание
Массовая доля белка, %	13,18±0,09
Массовая доля жира, %	0,15±0,01
Массовая доля золы, %	9,50±0,02
Массовая доля сухих веществ, %	24,17±0,42
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,05±0,03
Кислотность, °Т	4,78±0,12

Трипсиновый гидролизат молозива коров характеризуется высоким содержанием белка (13,8%) и золы (9,5%), что свидетельствует, о возможности его использования в качестве источника белка и минеральных веществ при условии доказательства его токсикологической и микробиологической безопасности. Полученные данные согласуются с исследованиями [8], который утверждает, что молозиво содержит до 19% белковых соединений, представленных иммуноглобулинами G (IgG), A (IgA), M (IgM) и пептидами. Высокое содержание макро- и микроэлементов, биоактивных пептидов и факторов роста в гидролизатах молозива коров отмечено в исследованиях [9]. Низкое содержание

жира в гидролизате обусловлено его удалением перед гидролизом. В таблице 2 представлена аминокислотная последовательность пептидных фракций, молекулярная масса и концентрация в осадке трипсинового гидролизата молозива коров.

На рисунках 1 и 2 представлены хроматограммы полученных фракций Т1, Т. После разделения выделены фракции: Т1.1, Т1.2, Т(1).

На рисунках 3-5 представлен масс-спектр образцов пептидных фракций Т1.1., Т1.2 и Т(1).

Таблица 2 – Аминокислотная последовательность пептидных фракций, молекулярная масса и концентрация в осадке трипсинового гидролизата молозива коров

Номер образца	Аминокислотная последовательность	Молекулярная масса, кДа	Концентрация пептида, мг/мл
T1.1	SQ KKKN CP NGTRIRVPGP GP	16	1,95
T1.2	STKRHR M HAC SWR GP LKALSNPRAE FRR	22	1,60
T(1)	IK GS K EKLRLG L KSKSF VR LFG_DLL QMGL	15	1,94

Примечание: А – аланин, G – глицин, V – валин, L – лейцин, I – изолейцин, D – аспарагиновая кислота, E – глутаминовая кислота, S – серин, T – треонин, C – цистеин, M – метионин, R – аргинин, K – лизин, H – гистидин, P – пролин, F – фенилаланин, W – триптофан, N – аспаргин, Q – глутамин

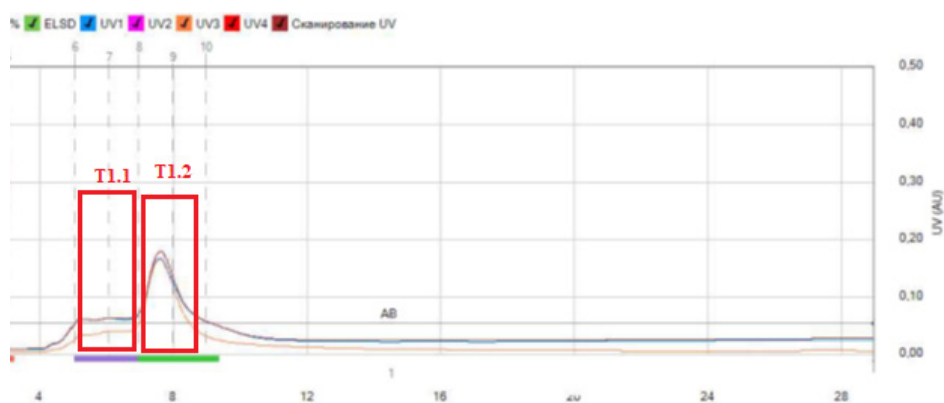


Рисунок 1 – Хроматограмма фракции T1

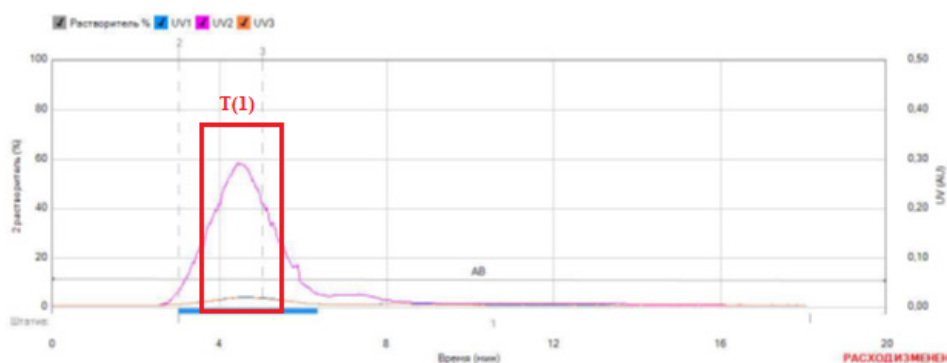


Рисунок 2 – Хроматограмма образца пептидной фракции T

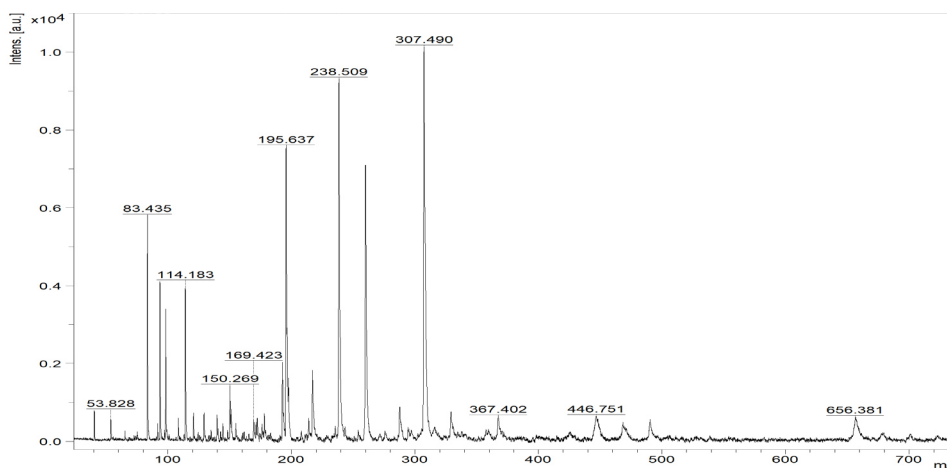


Рисунок 3 – Масс-спектр образца пептидной фракции T1.1



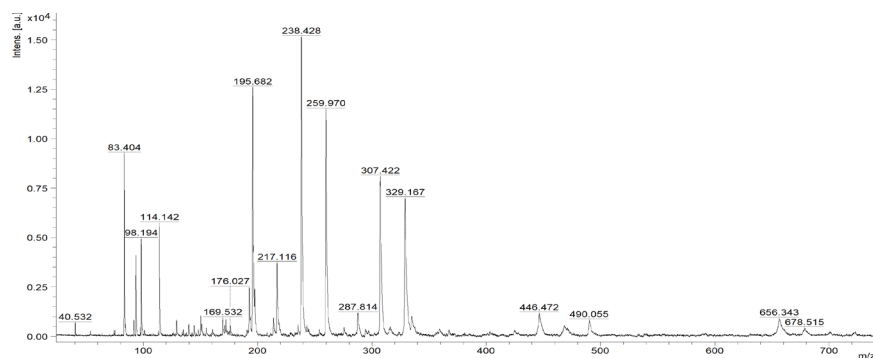


Рисунок 4 – Масс-спектр образца пептидной фракции T1.2

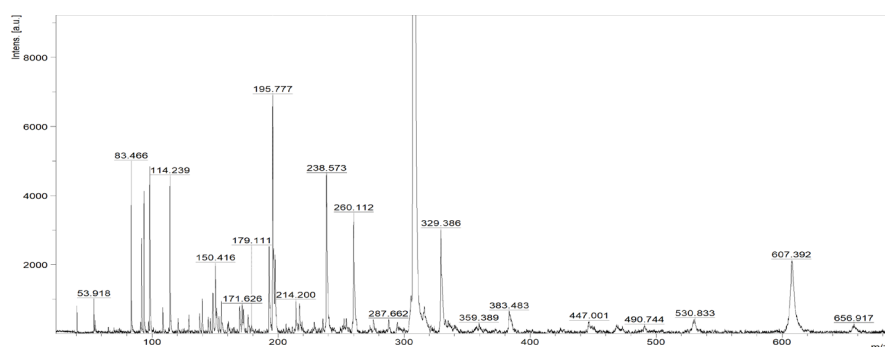


Рисунок 5 – Масс-спектр образца пептидной фракции T(1)

**Обсуждение.** Установлено, что пептид T1.1 образован двадцатью аминокислотами, среди которых установлены серин, глутамин, лизин, аспарагин, цистеин, пролин, глицин, треонин, аргинин, изолейцин, валин и идентифицирован по базе данных *Protein NCBI* как полипептид «*POSSUM 01-POS SUM-C-EMBRYO-2KB, Trichosurus Vulpecula*» функции которого не изучены.

Пептид T1.2 состоит из 28 аминокислот и является пептидом «*BAMA, Bos taurus*», отличается большей молекулярной массой 22 кДа, в сравнении с другими выделенными пептидами T1.1 – 16 кДа и T (1) – 15 кДа.

Пептид T1.2 согласно исследованиям [10-12] способен проникать через мембрану клетки.

Такие проникающие в клетки пептиды (CPPs) представляют собой группу мембраноактивных пептидов, которые в основном функционируют как переносчики грузов, хотя они также могут проявлять противовирусную активность, в частности, АМФ (ангиотензинпревращающий фермент) мелиттин и CPP (синтетический антимикробный пептид пексиганан), пептид, проникающий в клетки – *pVEC* [13-15].

Пептид T (1) состоит из 28 аминокислот и идентифицируется как пептид «*DG9-ovary Canis familiaris*» роль которого в организме человека не изучена. Проведены исследования по изучению антимикробных свойств осадка трипсинового гидролизата молока коров.

В таблице 3 представлены результаты исследований противомикробной активности осадка трипсинового гидролизата молока коров в отношении *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*.

Таблица 3 – результаты исследований противомикробной активности осадка трипсинового гидролизата молока коров в отношении *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*

Наименование образца	Диаметр зоны лизиса, мм	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>Bacillus subtilis</i>
Осадок трипсинового гидролизата молока коров	16	15
Контроль	0	0
Антибиотик «Канамидин»	25	26

Полученные данные свидетельствуют, что осадок трипсинового гидролизата молока коров проявляет противомикробную активность в отношении грамположительной бактерии *E. coli* ATCC 25922 и грамотрицательной *B. subtilis*, но в меньшей степени, чем известный антибиотик «Канамидин». Так диаметр зоны лизиса бактерии *Escherichia coli* при воздействии осадка трипсинового гидролизата молока коров составил 16 мм, при использовании диска с антибиотиком «Канамидин» – 25 мм. Диаметр зоны лизиса *Bacillus subtilis* при действии гидролизата был на уровне 15 мм, «Канамидина» – 26 мм.

Таким образом, осадок трипсинового гидролизата молока коров, возможно благодаря наличию в нем пептидов проявляет выраженную антимикробную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Полученные данные согласуются с исследованиями [16-18], которые утверждают, что антимикробные можно рассматривать в качестве потенциальных альтернатив для лечения инфекций.

Согласно данным [19-20] антимикробные пептиды нацелены на целостность мембраны микроорганизма, что приводит к гибели клеток в результате лизиса. Антимикробные пептиды, содер-

жащие триптофан, либо пролин, могут убивать микроорганизмы, воздействуя на внутриклеточные пути, и поэтому являются многообещающим источником антибиотиков следующего поколения. Для высокой антимикробной активности пептидов с триптофаном требуется минимальная длина из шести аминокислот, и положение этих остатков также влияет на их антимикробную активность. Ароматическая боковая цепь триптофана способна быстро образовывать водородные связи с компонентами мембранного бислоя. Богатые пролином усилители взаимодействуют с рибосомой 70S и нарушают синтез белка. По результатам наших исследований выделенный пептид T1.2 состоит из 28 аминокислот, имеет в составе и триптофан и пролин. Пептиды, содержащие триптофан и/или пролин обладают бактерицидным действием [19], соответственно, этот пептид возможно обуславливает антимикробную активность гидролизата.

**Выводы.** В результате исследований установлен химический состав осадка трипсинового гидролизата молозива коров, который характеризуется высоким содержанием белка и минеральных веществ. В осадке гидролизата выделены и идентифицированы три пептида, определена их аминокислотная последовательность, молекулярной массы и концентрация в гидролизате. На основании имеющихся баз данных функции выделенных пептидов не изучены. Из полученных данных по определению антимикробной активности осадка трипсинового гидролизата молозива коров следует, что выделенные пептиды относятся к биологически активным. На основании анализа литературных данных и собственных исследований можно предположить, что пептид T1.2 имеет наибольшую антимикробную активность, но для подтверждения гипотезы необходимо изучить отдельно его противомикробную активность и каждого выделенного пептида. Для воплощения новых результатов в практическое или коммерческое применение необходимо учитывать отсутствие корреляции результатов *in vitro* с функциями пептидов *in vivo* из-за их низкой биодоступности. После приема внутрь пептиды должны противостоять действию пищеварительных ферментов во время их прохождения через желудочно-кишечный тракт и проникать через эпителиальный барьер кишечника, чтобы достичь органов-мишеней в неповрежденной и активной форме. Следовательно, для лучшего понимания физиологических эффектов пищевых биоактивных пептидов *in vivo* необходимы обширные исследования их стабильности и транспорта в желудочно-кишечном тракте.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Menchetti L, Traina G, Tomasello G, Casagrande-Proietti P, Leonardi L, Barbato O, Brecchia G. Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases // *Front Biosci (Schol Ed)*. – 2016. – Vol.8. – Iss.2. – Pp. 331-351
2. Główna N, Woźniak M. Potential use of Colostrum Bovinum supplementation in athletes - A review // *Acta Sci Pol Technol Aliment*. – 2019. – Vol.18. – Iss.2. – Pp. 115-123

3. Apostolopoulos V, Bojarska J, Chai TT, et al. A Global Review on Short Peptides: Frontiers and Perspectives // *Molecules*. – 2021. – Vol.26. – Iss.2. – P. 430
4. Amigo L, Hernández-Ledesma B. Current Evidence on the Bioavailability of Food Bioactive Peptides // *Molecules*. – 2020. – Vol.25. – Iss.19. – P. 4479
5. Je J.-Y., Lee K.-H., Lee M. H., and Ahn C.-B. Antioxidant and antihypertensive protein hydrolysates produced from tuna liver by enzymatic hydrolysis // *Food Research International*. – 2009. – Vol. 42. – Iss.9. – Pp. 1266–1272
6. Ko S.-C., Kim D. and Jeon Y.-J. Protective effect of a novel antioxidative peptide purified from a marine *Chlorella ellipsoidea* protein against free radical-induced oxidative stress // *Food and Chemical Toxicology*. 2012. – Vol. 50. – Iss.7. – Pp. 2294–2302
7. Salamessy J., Reddy N., Kailasapathy K. and Phillips M. Functional and potential therapeutic ACE-inhibitory peptides derived from bromelain hydrolysis of trevally proteins // *Journal of Functional Foods*. – 2015. – Vol. 14. – Pp. 716–725
8. Costa A, Goi A, Penasa M, Nardino G, Posenato L, De Marchi M. Variation of immunoglobulins G, A, and M and bovine serum albumin concentration in Holstein cow colostrum // *Animal*. – 2021. – Vol.17. – Iss.7. – P. 100299.
9. Arslan A, Duman H, Kaplan M, Uzkuç H, Bayraktar A, Ertürk M, Alkan M, Frese SA, Duar RM, Henrick BM, Karav S. Determining Total Protein and Bioactive Protein Concentrations in Bovine Colostrum // *J Vis Exp*. 2021. – Vol. 50. – P. 178.
10. Gatzeva-Topalova P. Z. et al. Structure and flexibility of the complete periplasmic domain of BamA: the protein insertion machine of the outer membrane // *Structure*. – 2010. – Vol. 18. – Iss.11. – Pp. 1492-1501
11. Baker S.L., Sousa M.C., Jansen K.B., et al. Crystal structure of BamB bound to a periplasmic domain fragment of BamA, the central component of the  $\beta$ -barrel assembly machine. *ansen KB, J Biol Chem*. 2015 Jan 23;290(4). – Pp. 2126-36.
12. Heuck A., Schleiffer A., Clausen T., Heuck A. Augmenting  $\beta$ -augmentation: structural basis of how BamB binds BamA and may support folding of outer membrane proteins. *J Mol Biol*. – 2011 Mar 11;406(5). – Pp. 659-667.
13. Jang, A., Jo, C., Kang, K. S., & Lee, M. Antimicrobial and human cancer cell cytotoxic effect of synthetic angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitory peptides // *Food Chemistry*. – 2008. – Vol. 107. Iss.1. – Pp. 327–336
14. Zhang X.L., Jiang A.M., Ma Z.Y., Li X.B., Xiong Y.Y., Dou J.F., Wang J.F., Zhang X.L., et al. The synthetic antimicrobial peptide pexiganan and its nanoparticles (PNPs) exhibit the anti-helicobacter pylori activity in vitro and in vivo. *Molecules*. 2015 Mar 2;20(3). Pp. 3972-3985.
15. Marimuthu S., Nagarajan K., Perumal S., Palanisamy S., Subbiah L. Structural stability of antimicrobial peptides rich in tryptophan, proline and arginine: a computational study. *J Biomol Struct Dyn*. 2022 May. – 40(8). – Pp. 3551-3559. doi: 10.1080/07391102.2020.1848631.
16. Parchebafi A., Tamanaee F., Ehteram H., Ahmad E., Nikzad H., Haddad Kashani H. The dual interaction of antimicrobial peptides on bacteria and cancer cells; mechanism of action and therapeutic strategies of nanostructures. *Microb Cell Fact*. 2022 Jun 18;21(1). – Pp. 118-127.
17. Gruber K.A., Ji R.L., Gallazzi F., Jiang S., Van Doren S.R., Tao Y.X., Newton Northup J., Gruber K.A. et al. Development of a Therapeutic Peptide for Cachexia Suggests a Platform Approach for Drug-like Peptides. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2022 Apr 14;5(5). – Pp. 344-361. doi: 10.1021/acspsci.1c00270.
18. Zuo S., Wang B., Zhang K., Wang Y., Li X. et al. Antimicrobial Mechanisms and Clinical Application Prospects of Antimicrobial Peptides. *Molecules*. – 2022 Apr 21;27(9). – Pp. 2675-2684.
19. Mishra A.K, Choi J, Moon E, Baek KH. Tryptophan-Rich and Proline-Rich Antimicrobial Peptides // *Molecules*. – 2018. – Vol.23. – Iss.4. – P. 815.
20. Li T., Yang N., Teng D., Mao R., Hao Y., Wang X., Wang J. C-terminal mini-PEGylation of a marine peptide N6 had potent antibacterial and anti-inflammatory properties against *Escherichia coli* and *Salmonella* strains in vitro and in vivo. *BMC Microbiol*. – 2022 May 12;22(1). – Pp. 128-139.

Статья поступила в редакцию 12.07.2022

Статья принята к публикации 16.09.2022