

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕСУРСНЫХ ВИДОВ**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
ПОЛИФЕНОЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР
LITHOSPERMUM ERYTHRORHIZON (BORAGINACEAE)**

© *О. В. Азарова, * В. М. Брюханов * В. П. Булгаков, ** Я. Ф. Зверев, *
С. А. Федорев, *** В. В. Лампатов, * И. В. Макарова, *
О. Е. Кривошекова, *** М. В. Веселова ****

Воробейник краснокорневой *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. — многолетнее травянистое растение, произрастает на сухих каменистых склонах в Забайкалье (Сосудистые..., 1991), культивируется в Китае, Японии и Корее. Вид относится к редким растениям, поэтому его интенсивные заготовки приводят к снижению его продуктивности и запасов (Харкевич, Качура, 1981).

Подземная часть *L. erythrorhizon* является источником нафтохинонов, представленных различными ацильными производными шиконина, к которым относятся дезоксишиконин, ацетилшиконин, изобутирилшиконин, изовалерилшиконин, α-метил-н-бутирилшиконин, р,р-диметилакрилшиконин, р-оксиизовалерилшиконин (Morimoto, Hirata, 1966; Федорев, 1980). Шиконин и его эфиры являются природными антисептиками широкого спектра действия, оказывают противовоспалительное действие и стимулируют регенерацию тканей (Tanaka et al., 1986; Papageorgiou et al., 1999).

До недавнего времени единственным производителем шиконина для потребностей фармацевтической и парфюмерной промышленности была Япония. Недостаток сырья для получения шиконина и его дериватов стимулировал развитие биотехнологических способов получения биомассы клеток *L. erythrorhizon*. В Биолого-почвенном институте Дальневосточного отделения (БПИ ДВО) РАН был получен высокопродуктивный штамм воробейника краснокорневого ВК-39 (Bulgakov et al., 2001). Корни плантационных растений накапливают до 1–2 % суммы эфиров шиконина за пять–семь лет культивирования, тогда как концентрация этих соединений в клетках *L. erythrorhizon* достигает по окончании одностадийного технологического процесса до 12 % от массы сухих клеток.

Кроме того, клеточные культуры биосинтезируют и другие группы вторичных метаболитов по шикимат-фенилаланиновому пути. Из культуры клеток *L. erythrorhizon* выделены бензохинонилфурановые соединения, названные позднее эхинофуранами, и олигомеры кофейной кислоты (розмариновая кислота, литоспермовая кислота, литоспермовая кислота В и (+)-рабдозиин), суммарное содержание которых в каллусах в несколько раз выше, чем в кор-

ных нативного растения (Федореев и др., 1993; Yazaki et al., 1997; Yamamoto et al., 2000; Fedoreyev et al., 2005).

Цель настоящего исследования — изучение диуретической, противовоспалительной и антимикробной активности извлечения из клеточных культур воробейника краснокорневого, содержащего комплекс вышеупомянутых полифенольных соединений — производных кофейной кислоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были извлечения, полученные из каллусов *L. erythrorhizon* штамм ВК-39F (Bulgakov et al., 2001). Штаммы каллусных культур созданы в БПИ ДВО РАН из корней дикорастущих растений, заготовленных в Партизанском р-не Приморского края. Культивирование проводили на питательной среде W_6/IAA описанным ранее способом (Bulgakov et al., 2001). После 30-суточного цикла выращивания каллусы извлекали из культуральных сосудов и высушивали. Сухие каллусы экстрагировали гексаном в экстракторе Зайцева до полного удаления всех хиноидных пигментов и растительных восков. Содержание розмариновой кислоты и (+)-рабдозиина в биомассе клеток ВК-39F было определено методом ВЭЖХ (по: Fedoreyev et al., 2005) и составило 1.6 и 1.2 % на сухую массу каллусов соответственно. Используемые в исследованиях неофициальные экспериментальные извлечения из клеточной культуры воробейника краснокорневого представляли собой сухие экстракты клеточной культуры ВК-39F, содержащие комплекс полифенольных соединений и именуемые в дальнейшем ПФК.

Фармакологические исследования проведены на белых беспородных крысах обоего пола массой тела 180—210 г. Животных содержали на обычном пищевом рационе вивария при стандартном 12-часовом режиме освещения в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. Умерщвление подопытных особей производили передозировкой эфирного наркоза, соблюдая утвержденные Министерством здравоохранения России «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». ПФК вводили внутривенно в смеси с 2%-ной крахмальной взвесью однократно в течение двух недель в суточной дозе 250 мг/кг, выбранной в результате предварительного изучения острой токсичности по методу I. Litchfield и F. Wilcoxon (1953) на мышах массой тела 18—20 г при однократном внутривенном введении в течение 14 дней. Установлено, что использование ПФК в дозах вплоть до 10 000 мг/кг не вызывало гибели животных, что позволяет отнести ПФК клеточных культур воробейника краснокорневого к группе относительно безвредных и малоопасных веществ согласно существующей классификации.

В качестве препарата сравнения использовали отвар листьев зимолубки зонтичной *Chimaphyla umbellata* (L.) W. Barton, приготовленный по методике ГФ-ХІ в соотношении 1 : 5. Доза препарата сравнения 500 мг/кг массы тела животного. В результате фитохимических исследований было установлено, что качественный и количественный состав фенольных соединений листьев зимолубки зонтичной сопоставим с таковым для официального растительного уроантисептика — листьев толокнянки обыкновенной *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., а мочегонное, противовоспалительное и антимикробное действия не уступают по степени выраженности эффектам отвара листьев толокнянки обыкновенной (Брюханов и др., 1996, 1997).

При исследовании диуретического действия у группы животных ($n = 12$) предварительно устанавливали исходный уровень показателей экскреторной функции почек. В собранной за сутки моче (суточный диурез) определяли содержание креатинина, экскреция которого служила мерой клубочковой фильтрации, фотоколориметрическим способом, основанным на фотометрической реакции с пикриновой кислотой (реакция Яффе) по модифицированной методике Поппера. Для расчета суточной экскреции электролитов в собранной моче определяли содержание ионов Na^+ и K^+ (мкМ) методом пламенной фотометрии.

Для оценки противовоспалительной активности ПФК определяли его влияние на разные стадии процесса воспаления (Winter et al., 1962; Руководство..., 2000). Антиэкссудативное действие изучали, моделируя острый воспалительный отек субплантарным введением крысам ($n = 12$) флогогенного агента каррагенина (0.1 мл 1%-ного раствора). Измерение объема правой задней конечности проводили с помощью плетизмометра после двухнедельного курса внутрижелудочного введения ПФК в дозе 250 мг/кг до, а также через 60, 120 и 240 мин после введения флогистика. Животные контрольной группы на протяжении 14 дней получали эквивалентное количество воды в идентичном режиме. На основании данных среднего прироста объема конечности животных, полученных в результате трех параллельных измерений, рассчитывали степень противовоспалительной активности (X) по формуле:

$$X = \frac{E_k - E_0}{E_0} \times 100 \%,$$

где E_k — средний прирост объема конечности в контроле, E_0 — средний прирост объема конечности в опыте.

Препарат считается эффективным в противовоспалительном отношении, если степень противовоспалительной активности превышает 30 % (Тринус и др., 1987).

Влияние ПФК на течение пролиферативной фазы воспаления изучали на модели хлопчатобумажной гранулемы (Руководство..., 2000). Наркотизированным крысам в асептических условиях имплантировали стерильные хлопчатобумажные тампоны массой 20 мг. Ежедневно со дня операции в течение двух недель прооперированные животные получали ПФК в дозе 250 мг/кг. Контрольной группе животных вводили эквивалентные количества воды очищенной. По окончании курса введения извлечения тампоны с образовавшейся вокруг них грануляционной тканью извлекали и определяли массу влажной и высушенной до постоянной массы гранулемы. Массу грануляционно-фиброзной ткани определяли по разнице между массами гранулемы и марлевого имплантата. Разница между массами сухой и влажной гранулемы оценивалась как один из показателей экссудативного компонента воспаления.

Определение антимикробной активности проводили методом культивирования тест-культур бактерий на средах с добавлением исследуемого извлечения (метод репликаций) по стандартной методике ГФ-ХІ. В качестве тест-культур использовали стандартные штаммы бактерий, относящихся к разным семействам: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Acinetobacter*.

Для проведения исследований к 20 мл расплавленной и охлажденной до 45 °С среды — мясо-пептонного агара (МПА) — добавляли ПФК в таком количестве, чтобы получить требуемую концентрацию в одном миллилитре.

На поверхность остывшей смеси наносили стандартизированную микробную взвесь в объеме 0.02 мл откалиброванной петлей. В качестве контроля высевали вышеуказанные культуры на МПА без добавления исследуемого ПФК. Учет растущих культур проводили после инкубирования при температуре 37 °С в течение суток и выдерживания при температуре 22.5 °С в течение 3 суток (Навашин, Фомина, 1982). Антимикробную активность определяли по отсутствию или задержке роста исследуемых тест-культур бактерий, используя следующую градацию действия препарата на микробы: «+» — отсутствие действия препарата (рост тест-микроорганизма, совпадающий с контролем); «—» — отсутствие роста микроорганизмов, свидетельствующее об антимикробном действии в отношении определенного тест-микроорганизма в данном разведении; «+/-» — слабый или замедленный рост микроорганизмов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационных рядов с использованием парного критерия Стьюдента (Беленький, 1963).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диуретическое действие проявилось в достоверном увеличении суточного диуреза, сопровождающемся ростом экскреции креатинина и калия. Извлечение из клеточных культур *L. erythrorhizon* способствовало увеличению уровня суточного мочеотделения спустя четыре дня после его первого введения (табл. 1). Статистическую достоверность роста суточного диуреза приобрел к 9-му дню применения ПФК, превышая исходный уровень мочеотделения на 54 % ($P < 0.05$). Максимум диуретического эффекта, зарегистрированный на 11-й день эксперимента, в 1.6 раза превышал исходный уровень. Дальнейшее применение ПФК сопровождалось стабилизацией мочеотделения на высоких значениях, вплоть до прекращения его введения. Через два дня после отмены препарата уровень суточного диуреза превышал на 56 % контрольные показатели. Аналогичная динамика прослеживалась в отношении калийуретической реакции. Достоверный прирост экскреции калия, отмеченный начиная с девятого дня применения ПФК, составлял 46—76 % ($P < 0.05$). Следует отметить, что введение ПФК не приводило к заметному усилению почечной экскреции ионов Na^+ .

Рост мочеотделения и экскреции калия происходили на фоне некоторого увеличения скорости клубочковой фильтрации, достоверно превышающей (+74 %) исходные значения лишь после девяти дней применения извлечения. Отсутствие четкой корреляции между увеличением суточного мочеотделения и ростом фильтрации позволяет связать диуретическое действие ПФК не столько с повышением процесса фильтрации жидкости в клубочках, сколько с угнетением реабсорбции воды в почечных канальцах, скорее всего в нисходящем отделе петли Генле, где осуществляется процесс реабсорбции воды без сопутствующего всасывания электролитов. Это косвенно подтверждается данными относительно отсутствия натрийуретического действия извлечения. Отметим, что для ПФК, как и для некоторых растительных диуретиков, характерно наличие диуретического действия на фоне слабо выраженного натрийуреза (или при отсутствии такового), что принципиально отличает их от синтетических диуретиков, механизм действия которых направлен в основном на подавление реабсорбции натрия (Брюханов, Зверев, 2003). В то же время исследуемый растительный препарат не лишен тради-

ТАБЛИЦА 1

Влияние извлечения из клеточных культур *Lithospermum erythrorhizon* (250 мг/кг) на экскреторную функцию почек у крыс

Показатель	Контроль	Дни введения препарата						Через 2 дня
		3-й	5-й	7-й	9-й	11-й	13-й	
Извлечения из клеточных культур <i>L. erythrorhizon</i>								
Диурез	5.9 ± 0.5	5.5 ± 0.7	6.4 ± 0.9	6.9 ± 1.0	9.1 ± 1.3*	9.7 ± 1.6*	9.4 ± 1.5*	9.2 ± 1.3*
Натрий	48.0 ± 3.5	53.0 ± 9.2	55.0 ± 7.5	76.0 ± 13.0	59.0 ± 6.0	49.0 ± 5.7	56.0 ± 5.2	53.0 ± 4.9
Калий	523 ± 38	481 ± 68	634 ± 73	607 ± 83	845 ± 73*	766 ± 102*	921 ± 108*	812 ± 59*
Креатинин	27.0 ± 2.7	28.0 ± 4.1	32.0 ± 4.0	33.0 ± 4.2	47.0 ± 5.7*	37.0 ± 4.2*	39.0 ± 6.1	35.0 ± 4.6
Отвар листьев <i>Chimaphila umbellata</i> (500 мг/кг)								
Диурез	2.6 ± 0.3	3.8 ± 0.7	4.7 ± 0.6*	4.6 ± 0.7*	4.6 ± 0.6*	4.7 ± 0.5*	4.5 ± 0.6*	2.8 ± 0.3
Натрий	51.4 ± 5.2	66.0 ± 16.4	107.0 ± 27.8	94.8 ± 18.6*	92.9 ± 15.0*	91.4 ± 12.8*	76.6 ± 17.8	41.8 ± 8.2
Калий	513 ± 40	529 ± 78	759 ± 94*	598 ± 64	620 ± 61	667 ± 57*	552 ± 67	576 ± 74
Креатинин	25.0 ± 2.2	27.0 ± 4.3	23.0 ± 2.7	24.0 ± 3.1	23.0 ± 2.5	26.0 ± 4.2	21.0 ± 2.9	22.0 ± 3.0

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с контролем при $P < 0.05$. Диурез — мл/сут; натрий, калий, креатинин — мкмоль/сут.

ТАБЛИЦА 2

Влияние извлечения из клеточных культур *Lithospermum erythrorhizon* (250 мг/кг) на развитие каррагининового отека конечностей крыс

Вариант эксперимента	Часы наблюдения							
	1-й		2-й		4-й		4-й	
	Прирост, см ³	Противовоспалительная активность, %	Прирост, см ³	Противовоспалительная активность, %	Прирост, см ³	Противовоспалительная активность, %	Прирост, см ³	Противовоспалительная активность, %
Контроль	0.49 ± 0.04		0.55 ± 0.04		0.67 ± 0.05		0.67 ± 0.05	
Извлечения из <i>L. erythrorhizon</i>	0.38 ± 0.03*	22.4	0.38 ± 0.04*	30.9	0.55 ± 0.06		0.55 ± 0.06	17.9
Отвар листьев <i>Chimaphila umbellata</i> (500 мг/кг)	0.23 ± 0.03*	33.1	0.48 ± 0.04*	21.2	0.65 ± 0.02		0.65 ± 0.02	14.0

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с контролем при $P < 0.05$.

ционного для синтетических мочегонных средств побочного эффекта, заключающегося в увеличении калийуреза с потенциальной кардиотоксичностью.

При изучении противовоспалительной активности введение раствора каррагинина контрольным животным приводило к быстрому и последовательному формированию воспалительного отека, когда уже через 30 мин после инъекции флогистика объем конечности существенно превосходил исходный уровень. Максимальный объем конечности животных зарегистрирован через 4 ч после введения каррагинина. Если исходный объем конечности составлял в среднем $0.81 \pm 0.05 \text{ см}^3$, то к исходу периода наблюдения этот показатель возрастал до $1.48 \pm 0.12 \text{ см}^3$ ($P < 0.001$). Длительное введение ПФК приводило к ослаблению формирования воспалительного отека лапы крыс (табл. 2). Наиболее активно антиэкссудативное действие проявилось в период энергичного нарастания отека. Эффект ПФК приобретал статистическую значимость уже через час после инъекции флогистика, достигая максимума через 2 ч. На пике воспалительной реакции угнетение экссудации составило 30.9 % и несколько ослабевало к окончанию эксперимента. Известно, что формирование каррагининового отека в первые 10–20 мин связано с деградацией тучных клеток и высвобождением таких медиаторов воспаления, как гистамин и серотонин; в течение 1–2 ч флогистический эффект поддерживается накапливающимися в очаге воспаления брадикинином и другими кининами, после этого — простагландинами типа E (Шварц, Сюбаев, 1982). Учитывая эффективность ПФК в период энергичного нарастания отека, его действие, по-видимому, обусловлено вмешательством в пусковые механизмы воспалительного процесса с угнетением сосудистого компонента воспаления. Антиэкссудативное действие можно связать с наличием в его составе комплекса полифенольных соединений, представленных олигомерами кофейной кислоты, противовоспалительное действие которых реализуется за счет стабилизации мембран клеток (Барабой, 1984).

При изучении антипролиферативных свойств установлено, что ПФК в данных экспериментальных условиях не оказывал существенного влияния на антипролиферативный компонент воспаления, поскольку показатели сухой и влажной массы воспалительной гранулемы достоверно не отличались от таковой у животных контрольной группы, не получавших исследуемый ПФК.

В условиях эксперимента установлено антимикробное действие ПФК в отношении *Staphylococcus aureus* в концентрациях 25, 50, 75 мг/мл (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Антимикробная активность извлечения из клеточных культур *Lithospermum erythrorhizon*

Вид микроорганизмов	Контрольная культура	Отвар листьев <i>Chimaphyla umbellata</i>	Концентрация извлечения из <i>L. erythrorhizon</i> , мг/мл		
			25	50	75
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	+	—	—	—	—
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	+	+	+	+	+/-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	+	—	+	+	+
<i>Acinetobacter</i>	+	+	+	+	+

Примечание. «+» — отсутствие действия препарата, «—» — отсутствие роста микроорганизмов, «+/-» — слабый или замедленный рост микроорганизмов.

Для данных бактерий кокковой группы отмечена высокая чувствительность к ПФК в самой малой его концентрации в диапазоне исследованных разведений. Устойчивостью к ПФК отличались представители грамотрицательных энтеробактерий и псевдомонад. Задержка роста тест-культур *Escherichia coli* в присутствии ПФК наблюдалась лишь в высоких концентрациях: в концентрации 75 мг/мл зарегистрирована его бактериостатическая активность.

Интересно отметить важный биотехнологический аспект этой работы. Впервые культура растительных клеток может иметь двойное применение. На первой стадии экстрагируются эфиры шиконины, которые используются для получения косметических средств в промышленном масштабе (Bulgakov et al., 2001), а экстрагированная биомасса в свою очередь является сырьем для выработки препарата с ценным фармакологическим свойством.

ВЫВОДЫ

Фармакологическое исследование полифенолсодержащих извлечений из клеточной культуры воробейника краснокорневого *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc., полученных из корней растения, позволяет сделать следующие выводы.

1. При длительном применении ПФК наблюдается усиление экскреторной функции почек в виде диуретического и калийуретического эффектов, реализуемое за счет ослабления процессов почечной реабсорбции.

2. ПФК в дозе 250 мг/кг обладает противовоспалительными свойствами, проявляющимися в угнетении стадии экссудации, действуя на ранние, пусковые процессы развития отека.

3. Высокой чувствительностью к ПФК обладают тест-культуры грамположительной микрофлоры *Staphylococcus aureus*; умеренной чувствительностью — *Escherichia coli*.

Благодарности

Биотехнологическая часть работы выполнена при финансовой поддержке программ фундаментальных исследований президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Фундаментальные науки — медицине» и гранта РФФИ № 06-04-48068.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека. М., 1984.
Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963.
Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Санаров Е. М., Пензина Т. Н., Елкин В. И., Леонидова О. В. Влияние экстрактов листьев трех видов сем. *Pyrolaceae* на развитие экспериментального воспаления // Раст. ресурсы. 1996. Т. 32, вып. 4. С. 64–67.
Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Санаров Е. М., Пензина Т. Н., Леонидова О. В. Влияние растений семейства грушанковых на функцию почек в эксперименте // Фармация. 1997. Т. 46, № 4. С. 41–42.
Брюханов В. М., Зверев Я. Ф. Побочные эффекты современных диуретиков. Новосибирск, 2003.

- Навашин С. М., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия. М., 1982.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2000.
- Сосудистые растения советского Дальнего Востока. СПб., 1991.
- Тринус Ф. П., Клебанов В. М., Ганджа И. М., Сейфулла Р. Д. Фармакологическая регуляция воспаления. Киев, 1987.
- Федореев С. А. Химическое исследование хиноидных пигментов дальневосточных представителей семейства *Boraginaceae* (бурачниковые): Дис. ... канд. хим. наук Владивосток, 1980.
- Федореев С. А., Денисенко В. А., Кулеш Н. И., Красовская Н. П., Козыренко М. М., Булгаков В. П., Журавлев Ю. Н. Исследование химического состава хиноидных пигментов из клеточной культуры ВК-39 *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. // Хим.-фармац. журн. 1993. Т. 27. С. 33–37.
- Харкевич С. С., Качура Н. И. Редкие виды растений советского Дальнего Востока и их охрана. М., 1981.
- Шварц Г. Я., Сюбаев Р. Д. Соотношение антиэкссудативного, анальгетического и жаропонижающего компонентов в действии нестероидных противовоспалительных препаратов // Фармакология и токсикология. 1982. Т. 45, № 1. С. 46–49.
- Bulgakov V. P., Kozurenko M. M., Fedoreyev S. A. et al. Shikonin production by *p*-fluorophenylalanine resistant cells of *Lithospermum erythrorhizon* // Fitoterapia. 2007. Vol. 72. P. 394–401.
- Fedoreyev S. A., Veselova M. V., Krivoschekova O. E., Mischenko N. P., Denisenko V. A., Dmitrenok P. S., Glazunov V. P., Bulgakov V. P., Tchernoded G. K., Zhuravlev Y. N. Caffeic acid metabolites from *Eritrichium sericeum* cell cultures // Planta Med. 2005. Vol. 71. P. 446–451.
- Litchfield J. T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1949. Vol. 96. P. 99–113.
- Morimoto J., Hirata Y. New naphthoquinone derivatives from *Lithospermum erythrorhizon* // Tetrahedron Lett. 1966. N 31. P. 3677–3680.
- Papageorgiou V. P., Assimopoulou A. N., Couladouros E. A., Hepworth D., Nicolaou N. C. The chemistry and biology of alkannin, shikonin and related naphthazarin natural products // Angew. Chem. Int. Ed. 1999. Vol. 38. P. 270–300.
- Tanaka S., Tajima M., Tsukada M., Tabata M. A comparative study on anti-inflammatory activities of enantiomers, shikonin and alkanin // J. Nat. Prod. 1986. Vol. 49. N 3. P. 466–469.
- Winter C., Risley E., Nuss G. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat: an assay for anti-inflammatory drugs // Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. (New York) 1962. Vol. 3, N 3. P. 544–547.
- Yamamoto H., Inoue R., Yazaki K. Caffeic acid oligomers in *Lithospermum erythrorhizon* cell suspension cultures // Phytochem. 2000. Vol. 53. P. 651–657.
- Yazaki K., Takeda K., Tabata M. Effect of methyl jasmonate on shikonin and hydroechinofuran production in *Lithospermum erythrorhizon* cell cultures // Plant Cell Physiol. 1997. Vol. 38, N 7. P. 776–782.

* Алтайский государственный медицинский университет г. Барнаул Поступило 5 IV 20

** Биолого-почвенный институт ДВО РАН г. Владивосток

*** Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН г. Владивосток