

**ФЛОРОГЛЮЦИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ**

Халиуллина Алёна Сергеевна, доцент кафедры фармации Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета,

Алиуллина Лейсан Айратовна, студент 5-го курса Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Научный руководитель: Шакирова Диляра Хабилевна, зав. кафедрой фармации Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

В работе изучали антибактериальную активность экстракта на основе листьев *E. viminalis*, насыщенного флороглюциновыми производными, в отношении *S. aureus* и *E. coli* [9]. Сравнение с коммерческим образцом («Хлорофиллипт», 1% спиртовой раствор) показало антибактериальную активность в концентрации 60 мкг/мл (в пересчете на эвкалимин). Образцы не обладали активностью в отношении *E. coli*. Результаты подтверждают значительные антибактериальные свойства экстрактов в отношении грамположительных микроорганизмов.

Ключевые слова: *Eucalyptus viminalis*, фармацевтическая субстанция растительного происхождения, флороглюциновые производные, «Хлорофиллипт», антибактериальная активность, *S. aureus*, *E. coli*.

**PHLOROGLUCINOL DERIVATIVES AS CANDIDATE BIOACTIVE
COMPOUNDS WITH ANTIBACTERIAL ACTION**

Khaliullina Alyona Sergeevna, associate professor department of pharmacy Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University,

Aliullina Leysan Airatovna, 5th year student at Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University.

Academic adviser: Shakirova Dilyara Khabilevna, head department of pharmacy Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University.

An antibacterial activity (against *S. aureus* and *E. coli*) of *E. viminalis* extract, standardized as to content of phloroglucinol derivatives was studied in our work [9]. The antibacterial activity of commercial sample («Chlorophyllipt», 1% alcohol solution) – 60 mcg/ml (concentration was recalculated on eucalimin). The samples hadn't antibacterial activity against *E. coli*. The results obtained significant antibacterial properties of extracts against gram-positive microorganisms.

Key words: *Eucalyptus viminalis*, pharmaceutical substances from plants, phloroglucinol derivatives, «Chlorophyllipt», antibacterial activity, *S. aureus*, *E. coli*.

Введение. Флороглюциновые производные – «formylated phloroglucinol compounds» (FPC) – важнейший класс вторичных метаболитов, широко распространенных в растениях рода *Eucalyptus* [11,10,12]. Данная группа биологически активных веществ (БАВ) вызывает большой интерес у исследователей как с точки зрения их химической структуры («скелет» молекулы включает в себя фенольный и терпеновый фрагменты) так и с точки зрения широкого спектра оказываемой биологической активности [1]. Основными видами биологической активности на сегодняшний день признаются: антимикробная, антиоксидантная, противовоспалительная и противопаразитарная [10,12].

Ранее в исследованиях нашей научной группой была разработана и запатентована инновационная технология получения экстракта на основе

листьев *E. viminalis*, стандартизированного по сумме флороглюциновых производных [4,8]. В настоящее время, в рамках исследований по изучению биологической активности полученного экстракта, особое внимание уделяется направлению по оценке его антибактериальной активности [2,6]. Исследования имеют сравнительный характер по отношению к существующей на фармацевтическом рынке лекарственной форме из листьев эвкалипта прутовидного – «Хлорофиллипт», 1% спиртовой раствор).

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали высушенные листья старых и молодых ветвей *E. viminalis* (Анапа, пос. Сукко, 2018 г. сбора) с исходным содержанием формилованных производных флороглюцина $2,76 \pm 0,05$ %. В рамках пробоподготовки к экстракционному процессу сырье измельчали с помощью лабораторной зерновой мельницы до размера частиц не более 1 мм. Для взвешивания образцов использовали аналитические весы GR-200 (A & D, Япония) со стандартной точностью измерения 0,1 мг. В качестве экстрагента использовали гексан с классом чистоты «хч» (Экрос-1, Россия). В качестве аппаратного обеспечения экстракционного процесса использовали лабораторную водяную баню SUB Aqua Pro без перемешивания (Biosan-Grant, Латвия) с возможностью установки температурного режима процесса. Вакуум-упаривание экстракта осуществляли на ротационном испарителе IKA RV 10 digital V (IKA, Германия). В рамках количественной стандартизации измерение оптической плотности растворов проводили на спектрофотометре. УФ-1800 (Ecovew, КНР). Соответствующие расчеты проводили с использованием удельного показателя государственного стандартного образца (ГСО) эвкалимина, равного 417 [7].

Антибактериальную активность экстракта оценивали с использованием метода двухкратных серийных разведений в планшетах для микробиологических испытаний, в жидкой питательной среде мясо-пептонного бульона (МПБ). Использовали тест-штаммы грамположительного микроорганизма – *S. aureus* и грамотрицательного

микроорганизма – *E. coli*. Концентрации клеток тест-штаммов составили $1 \cdot 10^{-5}$ КОЕ/мл. Для сравнения результатов антибактериальной активности дополнительно анализировали коммерческий образец – «Хлорофиллипт», 1% спиртовой раствор (ЗАО «Вифитех», Россия). Метод двухкратных серийных разведений позволяет установить минимальную ингибирующую концентрацию экстрактов на микроорганизмах [3,8]. Посевы инкубировали в термостате при температуре 37°C. Одновременно проводили контроль стерильности питательной среды и роста микроорганизмов.

Результаты оценивали визуально в отраженном свете, сравнивая прозрачность среды каждой пробирки с двумя контрольными, определяя наименьшую концентрацию экстрактов (испытуемый экстракт и «Хлорофиллипт»), обеспечивающую задержку роста тест-штамма (рис. 1). Выше указанный алгоритм полностью соответствует Методическим указаниям 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [5].

Результаты и обсуждение. Количественная стандартизация полученного спиртового экстракта показало, что содержание FPCs составило 15,5 мг/мл. Тестирование полученного экстракта и «Хлорофиллипта», 1% спиртового раствора с грамположительным и грамотрицательным морфотипом показало, что минимальной ингибирующей концентрацией, оказывающей губительное действие на тест-штаммы *S. aureus* является – 60 мкг/мл. Экстракты не обладали антибактериальной активностью в отношении *E.coli*. Полученные результаты подтверждают значительные антибактериальные свойства экстрактов в отношении грамположительных микроорганизмов, что позволяет планировать дальнейшие глубинные эксперименты по исследованию антибактериальной активности из листьев *E.viminalis*.



Рис.1. Оценка антибактериальной активности экстракта на основе *E.viminalis* на тест-штамме *S. aureus*

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских учёных и по государственной поддержке ведущих научных школ РФ (Конкурс СП - 2021).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Андреева И.С. Сравнительная оценка антимикробной активности некоторых перспективных лекарственных растений / И.С. Андреева, И.Е. Лобанова, Г.И. Высочина, Н.А. Соловьянова / Растительный мир Азиатской России. – 2018. – Т. 1, № 29. – С. 91-99.
2. Жумабекова С.А. Антимикробная активность препаратов, содержащих хлорофиллы (обзор) / С.А. Жумабекова, А.К. Айсанова, Т.Г. Анашева, и др./ Вестник АГИУВ. – 2013. – № 1. – С. 32.
3. Моисеев, Д.В. Антимикробная активность растительного сырья, содержащего фенольные соединения, в зависимости от типа упаковки и температурных режимов хранения / Д.В. Моисеев, Ф.Д. Тапальский / Вестник ВГМУ. – 2014. – . – Т. 13, № 5. – С. 129-135.
4. Патент №2572231 Российская Федерация МКИ А 61 К 36/61, В01D 11/02, А61Р 31/04. Способ получения антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного: №2014139368; заявл.29.09.14; опубл. 27.12.15/

Хазиев Р.Ш., Мусина Л.Т., Макарова (Халиуллина) А.С., Крашенинников А.Е.-6 с.: ил.- Текст непосредственный.

5. Росздравнадзор. Методические указания «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» // [Электронный ресурс] URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/> (дата обращения: 02.09.2019).

6. Тапальский, Д.В. Антибактериальные свойства растительных экстрактов и их комбинаций с антибиотиками в отношении экстремально-антибиотикорезистентных микроорганизмов / Д.В. Тапальский, Ф.Д. Тапальский, Г.И. Высочина. – Гомель, Видебск: Вестник, 2018. – 78-82 с.

7. Фармакопейная статья 2.5.01.07. Эвкалипта прутовидного листа/ Министерство здравоохранения Российской Федерации/ Государственная фармакопея Российской Федерации. –2018. – Т.4, №14, С.6641-6648.

8. Хазиев Р.Ш., Васильева М.В., Макарова (Халиуллина) А.С., Мусина Л.Т. Количественное определение терпеноидных фенолальдегидов в листьях эвкалипта прутовидного/ Р.Ш. Хазиев, М.В. Васильева, А.С. Макарова (Халиуллина) и др./ Химия растительного сырья. – 2013.- №3. – С.155-159.

9. Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from *Eucalyptus maculata* / T. Takahashi, R. Kokubo, M. Sakaino // Letters in Applied Microbiology. – 2004. – . – № 39. – P. 60-64.

10. Euglobulin III a novel granulation inhibiting agent from *Eucalyptus globulus* Labill./ T.S. Sawada, M. Kozuka, T. Komiya et al.//Chemical and Pharmaceutical Bulletin. – 1982. – V.28, №8. – P. 609-634.

11. New formylated phloroglucinol compounds from *Eucalyptus globulus* foliage / S. Chenavasa, C.Fiorini-Puybaretb.Jouliia et al.//Phytochemistry Letters. – 2015. Vol.11 – P.69-73.

12. Quantification and Localization of Formylated Phloroglucinol Compounds (FPCs) in *Eucalyptus* Species/ Bruna Marques dos Santos, Juliane F.S. Zibrandtsen// Frontiers in plant science – 2019. –V.10. – P.186.