

Рекомендована д.ф.н., професором А.Г.Сербіним

УДК 547.673.6:547.976:57.083.1

## АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ПРИРОДНИХ ТА СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ АНТРАХІНОНУ

І.Л.Дикий, М.С.Журавльов, Т.М.Крючкова, Н.І.Філімонова

Національний фармацевтичний університет

**Проведено мікробіологічний скринінг п'яти синтезованих похідних антрахінону класу алізарину на культурах *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* та *C. albicans*. Всі сполуки виявили різнорівневу антимікробну і антифунгальну активність. Простежена закономірна залежність вираженості антимікробної дії сполук від будови радикалів, які присутні у молекулі антрахінонів, що дозволило проводити зіставлення за визначеною системою аналізу хімічна структура — біологічна активність.**

Серед антимікробних засобів фенольні сполуки посідають важливе місце. Природні та синтетичні похідні антрахінону володіють широким спектром фармакологічної активності. Це підтверджено матеріалами з досвіду народної медицини, а також численними біологічними дослідженнями [3].

Багато антраценпохідних сполук проявляють спрямовану антикокову дію, а саме пригнічують ріст стрептококів та стафілококів. При цьому найбільшу активність проявляють реїн, емодин, алое-емодин, хризофанол, фісціон та їх метоксипохідні. Наприклад, препарат Алоїн, який складається з суміші вільних та глікозидних форм антрахінонів різних видів алое, використовується для лікування ран [12].

Вивчення антимікробної активності похідних антрахінону з ревеня китайського довело їх ефективність по відношенню до збудників сибірської виразки, сінної лихоманки, дифтерії та ін. [6].

Бактерицидну активність проявляє ряд синтетичних похідних антрахінону [1, 9, 14, 18]. Суміші, до складу яких входять похідні антрахінону та бензойна кислота, проявляють бактерицидну активність і можуть використовуватися як консерванти при виготовленні мила, шампунів, миючих та очищуючих засобів [15].

При вивченні антибактеріальних властивостей 10%-го спиртового екстракту листя *Cassia alata* по відношенню до *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogens*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Proteus vulgaris* відмічене інгібування названих бактерій [19].

Гідроксіантрахінони, отримані культивацією мікроорганізмів (*Trichoderma*) на поживних середовищах, проявляють активність проти патогенних мікроорганізмів та паразитів [17].

Антимікробну дію похідних антрахінону пояснюють тим, що вони здатні інгібувати біосинтез нуклеїнових кислот та процеси дихання бактерій [3, 18].

Для лікування захворювань, які спричиняються вірусом *Herpes simplex*, *Herpes virus* типу 6, *Cytomegalic* та *Herpes viridae*, використовують алізарин, Na-сіль алізаринсульфо кислоти, хінізарин, 2,6-дигідроксіантрахінон [16]. Проти вірусу *Herpes simplex* використовують алое-емодин, інші антраценпохідні з листя *Aloe vera*, кореневищ *Rheum raponticum*, кори *Rhamnus frangula*, з листя *Cassia angustifolia* [4, 11].

Антрони хризофанолу, емодину, фісціону ефективні при лікуванні різних форм герпесу, псоріазу, екзем та інших інфекцій [2, 5].

Емодин, фісціон та інші похідні антрахінону входять до складу запатентованих фармацевтичних препаратів для лікування вірусних інфекцій, в тому числі гепатиту, герпесу і мононуклеозу [7, 11, 12].

Похідні антрахінону є важливими засобами в боротьбі з грибковими захворюваннями шкіри. З цією метою застосовують природний препарат “Хризаробін” і його синтетичні аналоги, до складу яких входять відновлені похідні антрахінонів, а також препарати “Антралін” (“Дитранол”), “Цирколін” [3].

Із дихлорметанових екстрактів коренів *Morinda lucida* Benth. було вилучено 10 похідних антрахінону, 4 з яких показали активність проти *Candida albicans*. Найбільш активним проти патогенних грибів людини був алізарин-1-метиловий ефір [20]. Запатентовано препарат на основі похідних антрахінону, отриманий із підземних органів *Rumex acetosa*, для лікування захворювань шкіри, викликаних грибами родів *Trichophyton*, *Microsporum* та іншими, а також бактеріями *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* тощо [8].

Екстракт із стручків і насіння *Cassia torosa* володіє захисною, лікувальною та системною фунгіцидною дією. Активними компонентами екстрак-

Антимікробна активність похідних антрахінону

Сполука	Антимікробна активність, мкг									
	S.aureus		E.coli		B.subtilis		Ps. aeruginosa		C. albicans	
	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	МБК	МІК	ММК
1,2-Дигідроксіантрахінон	62,5±4,7	135,4±7,2	70,8±6,4	155,6±9,3	110,8±16,6	182,7±25,3	276,4±18,6	267,7±32,5	1500	—
1-Метокси-2-гідроксіантрахінон	110,6±11,5	210,5±20,7	125,5±16,7	228,3±17,7	118,5±10,3	226,7±15,8	137,5±14,7	226,6±17,8	35,8±7,4	135,5±11,7
1-Гідрокси-2-ацетоксіантрахінон	118,4±7,6	196,5±14,3	123,8±10,4	210,6±14,2	110±15,5	218,3±13,7	75,6±5,5	194,7±18,5	28,7±4,8	85,5±7,7
1,2-Дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон	56,7±5,4	78,4±7,3	65,3±6,6	82,5±5,3	58,5±7,8	86,5±5,7	28,4±4,6	32,6±7,2	72,4±8,3	80,5±10,3
1,3-дигідрокси-2-ксиметилантрахінон	120,6±8,3	190,4±11,5	127,6±10,3	218,3±16,6	117,5±12,7	205,3±18,6	123,7±14,5	210,5±18,6	58,7±7,3	128,3±9,5

Примітка:

МІК — мінімальна інгібуюча концентрація;

ту є фісціон та інші гідроксіантрахінони [10]. Екстракт *Rhamnus frangula* володіє протигрибковою активністю по відношенню до *Aspergillus fumigatus* та *Penicillium shigitatum* [4].

Етанольний екстракт із трави звіробою з гомеопатичними концентраціями гіперіцинів в умовах фотоактивації видимим світлом інгібує реплікацію та інфекційний цикл ретровірусів. Сума гіперіцинів із трави різних видів роду Звіробій проявляє антивірусну активність до цілого ряду РНК і ДНК-вмісних вірусів людини і тварин. Доведено, що в концентраціях, менших за 1 мкг/мл, сума гіперіцинів виявляє антивірусну активність щодо вірусів везикулярного стоматиту, простого герпесу, парагрипу. Встановлено, що прості похідні антрахінону (емодин, реїн, алізарин та ін.) мають антивірусні властивості до цитомегаловірусу людини, який викликає хромосомні ушкодження в клітинах [2, 13].

#### Експериментальна частина

Як видно з наведених літературних даних, більшість гідроксіантрахінонів (природних і синтетичних) має широкий спектр антимікробної, антифунгальної та противірусної активності.

У нашій роботі ми провели вивчення антимікробної і мікоцидної активності п'яти синтезованих нами речовин класу алізарину. Для визначення чутливості мікробів до синтетичних похідних антрахінону ми використовували метод двократних серійних розведень. 10 мг кожної з речовин, що вивчались, розчинили в 10 мл диметилсульфоксиду та готували ряд двократних розведень речовин. Розчинник розливали по 2 мл в 10 пробірок. У першу пробірку додавали 2 мл розчину речовини визначеної концентрації, перемішували, після чого переносили 2 мл в наступну пробірку, продовжуючи розведення до передостан-

ньої пробірки, з якої видаляли потім 2 мл; остання десята пробірка служила контролем росту культури. У кожному пробірці з розведенням речовин, що вивчались, і контролем додавали мікробне навантаження з  $5 \times 10^5$  мікробних тіл. Пробірки інкубували при 37°C протягом 18-24 год. Результати розраховували, визначаючи наявність або відсутність росту мікробів у середовищі, що містить різні розведення речовини. Остання пробірка з затримкою росту відповідає мінімальній пригнічуючій концентрації (МПК) речовини у відношенні тестованого штаму та вказує на ступінь його чутливості.

Результати роботи наведені у таблиці.

#### Результати та їх обговорення

Результати здійсненого мікробіологічного скринінгу узагальнені в таблиці, з даних якої видно, що усіх досліджуваних сполук не обходить різнорівнева антимікробна активність у сполученні мікробостатичних і мікробоцидних властивостей. При цьому на рівні співставлення за визнаною системою аналізу "хімічна структура — біологічна активність" простежена закономірна залежність вираженості антимікробних властивостей від характеристики радикалів, присутніх у молекулі антрахінонів. Так, було встановлено, що завдяки наявності гідроксигруп 1,2-дигідроксипохідне антрахінону виявляє значущу бактеріостатичну антистафілококову активність. Одночасно бактеріостатичний ефект по відношенню до інших тест-мікробів характеризується фоновими показниками. При цьому слід зазначити, що для 1,2-дигідроксіантрахінону наявність бактеріцидних властивостей представляється неперспективною.

Особливістю 1-метокси-2-гідроксіантрахінону та 1-гідрокси-2-ацетоксіантрахінону слід вважати

певні рівні антифунгальної орієнтації у співвідношенні до показників антибактеріальної активності.

У свою чергу, 1,3-дигідрокси-2-гідроксиметилантрахінон відрізнявся лише фоновими показниками антимікробної активності.

Узагальненим недоліком зазначених похідних антрахінону слід вважати суттєві рівневі розбіжності у співвідношенні мікробіцидних і мікробостатичних властивостей, що дозволяє негативно оцінити перспективність їх подальшого дослідження за антимікробним призначенням.

На відміну від вищеназваних сполук 1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон за абсолютними рівнями антибактеріальної та антифунгальної властивості, а також за перевагами вибіркової мікробіцидної дії оцінений як перспективний для подальших досліджень. Аналізуючи відносну ефективність зазначеного похідного антрахінону, при-

пустимо, що його антимікробні властивості певною мірою пов'язані з наявністю у хімічній структурі гідроксиметильного радикалу.

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено вивчення літературних даних по антибактеріальній, антифунгальній та противірусній активності природних і синтетичних антраценпохідних.

2. Проведено мікробіологічний скринінг п'яти синтетичних сполук антрахінонової природи класу алізарину.

3. Простежена закономірна залежність антимікробної активності сполук, що вивчалися, від їх хімічної будови.

4. 1,2-дигідрокси-3-гідроксиметилантрахінон за абсолютними рівнями антибактеріальної та антифунгальної властивості, а також за перевагами вибіркової мікробіцидної дії оцінений як перспективний для подальших досліджень.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Литвинова Л.А., Андронати С.А., Лемпорт Г.В. и др. // *Хим.-фармац. журн.* — 1983. — Вып. 17, №2. — С. 147-148.
2. Маковецька Е.Ю., Бойко І.І. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* — К., 2000. — С. 665-669.
3. Музычкина Р.А. *Природные антрахиноны, биологические свойства и физико-химические характеристики.* — М.: Фазис, 1998. — 864 с.
4. Музычкина Р.А. // *Матер. междунар. совещания, посвященного памяти В.Г.Минаевой "Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений"*. — Новосибирск, 1998. — С. 135.
5. Музычкина Р.А. // *Всероссийная конференция по химии хинонов и хиноидных соединений. Красноярск, 3-5 июля 1991: Тез. докл.* — Новосибирск, 1991. — С. 175.
6. Нисиока Ицуо // *Med. And Drug. J.* — 1983. — Vol. 19, №10. — P. 67-72.
7. Пат. 59-130809 Япония МКИ А 61 К 9/70. *Липкие фармацевтические пластыри / Савагута Марэси, Сасаки Хироаки; Ниттодэнки Коге К.К.* — №58-4878. — Заявл.: 15.01.83. Оpubл.: 27.07.84.
8. Пат. 393723 Япония МКИ<sup>5</sup> А 61 К 35/78. *Препарат для лечения заболеваний кожи / Ватада Ютака (Япония).* — №1-228940. — Заявл.: 04.09.89. Оpubл.: 18.04.91. // *Kokau Tokke Koho. Ser. 3 (2).* — 1991. — Vol. 30. — P. 191-195.
9. Пат. 61-233627 Япония МКИ<sup>4</sup> А 61 К 35/78. *Препарат для подавления дегрануляции мастоцитов / Накагама Каудзия, Ока Сюити и др.; Коге Индзуцу.* — №60-76176. — Заявл.: 17.03.85. Оpubл.: 17.10.86.
10. Пат. 59-157008 Япония МКИ<sup>4</sup> А 01 N 65/00. *Фунгицид, содержащий в качестве активного компонента органический экстракт семян и стручков кассии / Ямаздки Хироко, Ямасита Норихиса, Куда Йосио, Миякадо Масакадзу; Сумитомо Кагаку Коге К.К.* — №58-33643. — Заявл.: 28.02.83. Оpubл.: 06.09.84.
11. Пат. 4670265 США МКИ А 61 К 35/78; А 61 К 31/12. *Aloe-emodin and other anthraquinones and anthraquinones like compounds from plants virucidal against Herpes simplex viruses / Sydiskis Robert Y., Owen David G.* — №674677. — Заявл.: 26.11.84. Оpubл.: 2.06.87.
12. Пат. 5356811 США МКИ<sup>5</sup> С 07 G 17/00. *Method of processing stabilized Aloe vera gel obtained from the whole aloe vera leaf / Coast Billy.* — №60237. — Заявл.: 10.05.93. Оpubл.: 18.10.94; НКИ 435/267.
13. Пат. 5356811 США МКИ<sup>5</sup> А 61 К 35/78. *Pharmaceutical compositions having antiviral activity against human cytomegalovirus / Hughes Bronwyn G., Wood Steven G.; Mudrock International Corp.* — А 01 N 65/00. №60237. — Заявл.: 10.05.93. Оpubл.: 18.10.94; НКИ 435/267.
14. Пат. 4499071 США МКИ<sup>4</sup> А 01 N 33/02, А 01 N 77/02. *Synergistic preservative compositions / Borovian Gayle E.; Lever Brothers Co.* — №576286. — Заявл.: 02.02.84. Оpubл.: 12.02.85.
15. Пат. 4540570 США МКИ<sup>4</sup> А 01 N 33/02, А 01 N 77/02. *Synergistic preservative compositions / Borovian Gayle E.; Lever Brothers Co.* — №666023. — Заявл.: 29.10.84. Оpubл.: 10.09.85.
16. Пат. 4013023 ФРГ МКИ<sup>5</sup> А 61 К 31/19. *Применение производных антрахинона для профилактики и терапии вирусных болезней / Г.Май, Х.Леонард, Х.Отт.* — Заявл.: 25.06.91. Оpubл.: 07.01.93.

17. *Betina Vladimir. Sposob pripravi Zemi sekundarnych metabolitov antrachinonoveho typu. A.C. 245159 ЧССР, МКИ С 12 Р 15/00. №9012-83. — Заявл.: 02.12.83. Онубл.: 15.10.87.*
18. *Guerin Y.C., Reveillere H.P. //Ann. Pharm. Fanc. — 1984. — №7. — P. 553-559.*
19. *Palani Chamy S., Amala Bhaskar T., Nagarajan S. // Fitoterapia. — 1991. — Vol. 62, №3. — P. 249-252.*
20. *Rath G., Ndonzao M., Hostettmann K. // Int. J. Pharmacognosy. — 1995. — Vol. 33, №2. — P. 107-114.*

---

УДК 547.673.6:547.976:57.083.1

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА

И.Л.Дикий, Н.С.Журавлев, Т.Н.Крючкова, Н.И.Филимонова  
Проведенный микробиологический скрининг пяти синтезированных производных антрахинона класса ализарина на культурах *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* и *C. albicans* подтвердил наличие антибактериальной и антифунгальной активности изучаемых веществ. Осуществлен анализ “структура — активность” в ряду изучаемых соединений, выявлены отдельные закономерности такой зависимости. Перспективным для дальнейших исследований в качестве антимикробного средства по уровням антибактериальной активности определен 1,2-дигидрокси-3-гидроксиметилантрахинон.

---

UDC 547.673.6:547.976:57.083.1

THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF NATURAL AND SYNTHETIC ANTHRAQUINONE DERIVATIVES

I.L.Dikiy, N.S.Zhuravlyov, T.N.Kryuchkova, N.I.Filimonova  
The microbiological screening of five anthraquinone derivatives of alizarine group synthesized on the cultures of *S. aureus*, *E. coli*, *B. subtilis*, *Ps. aeruginosa* and *C. albicans* has proven the presence of antibacterial and antifungal activity of the substances studied. The “structure — activity” analysis has been carried out among the compounds under research and some regularities of such dependence have been revealed. 1,2-dihydroxy-3-hydroxymethylantraquinone has been chosen to be promising for further research as an antimicrobial agent by its levels of antibacterial activity.