

РАСТИТЕЛЬНЫЕ БАВ АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ: ТЕРПЕНОИДЫ, СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫЕ И ТИОЦИАНАТЫ¹

PLANT BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF ANTIMICROBIAL ACTION: TERPENOIDS, SULFONATES AND THIOCYANATES

**O. Kvan
G. Duskaev
K. Kartekenov
A. Gvozdikova**

Summary. The widespread use of antibiotics has led to the emergence of antimicrobial resistance, which has led to the ineffectiveness of drugs. This fact has contributed to the study of new biologically active chemicals from plants to act against microbial resistance.

Keywords: antimicrobial compounds, terpenoids, thiocyanates, antimicrobial action, plant extracts.

Кван Ольга Вилориевна

Кандидат биологических наук
Оренбургский государственный университет
kwan111@yandex.ru

Дускаев Галимжан Калиханович

Доктор биологических наук
Оренбургский государственный университет

Картекенев Канат Шарипович

Кандидат биологических наук
Оренбургский государственный университет

Гвоздикова Анастасия Михайловна

Кандидат биологических наук
Оренбургский государственный университет

Аннотация. Широкое использование антибиотиков привело к возникновению устойчивости к противомикробным препаратам, что привело к неэффективности лекарственных препаратов. Это факт поспособствовал изучению новых биологически активных химических веществ из растений, чтобы действовать против микробной устойчивости.

Ключевые слова: антимикробные соединения, терпеноиды, тиоцианаты, антимикробное действие, растительные экстракты.

Введение

Фитохимические исследования выявили наличие различных соединений, ответственных за противомикробную, противовоспалительную и противовирусную активность. Фенольные смолы, алкалоиды, флавоноиды, тритерпены и стероиды растений оказались наиболее БАВ???, проявляющими значительную антимикробную активность [1–5].

Такие виды, как Melissa лекарственная (*Melissa officinalis* L.), чеснок посевной (*Allium sativum* L.) и чайное дерево (*Melaleuca alternifolia*) описываются как антимикробные агенты широкого спектра действия. Экстракты листьев *Myrtus communis* и *Verbena officinalis* проявляли хорошую антибактериальную активность против *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella typhi*. *Myrtus communis* также показал замечательную активность против *Pseudomonas aeruginosa*.

Масло семян моркови посевной!!! (*Daucus carota*) и масло чайного дерева (*Melaleuca alternifolia*) проявляют противомикробную активность против *Helicobacter pylori* и *Mycoplasma pneumoniae* соответственно [лучше дать ссылку здесь]. Метанольные экстракты *Oxalis corniculata*, *Artemisia vulgaris*, *Cinnamomum tamala* и *Ageratina adenophora* проявляли антимикробную активность в отношении *Escherichia coli*, *Salmonella Typhi*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Citrobacter koseri*. *Punica granatum* продемонстрировала высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Enterobacter cloacae* [6–7].

Эндوفитный гриб, выделенный из лекарственного растения *Hypericum actosepalum*, содержал некоторые соединения, включая гиперенон А, гиперкалин В, гиперфорин и эмодин, ответственные за антибактериальную активность в отношении резистентного золотистого стафилококка, клебсиеллы пневмонии,

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда 22-16-00036

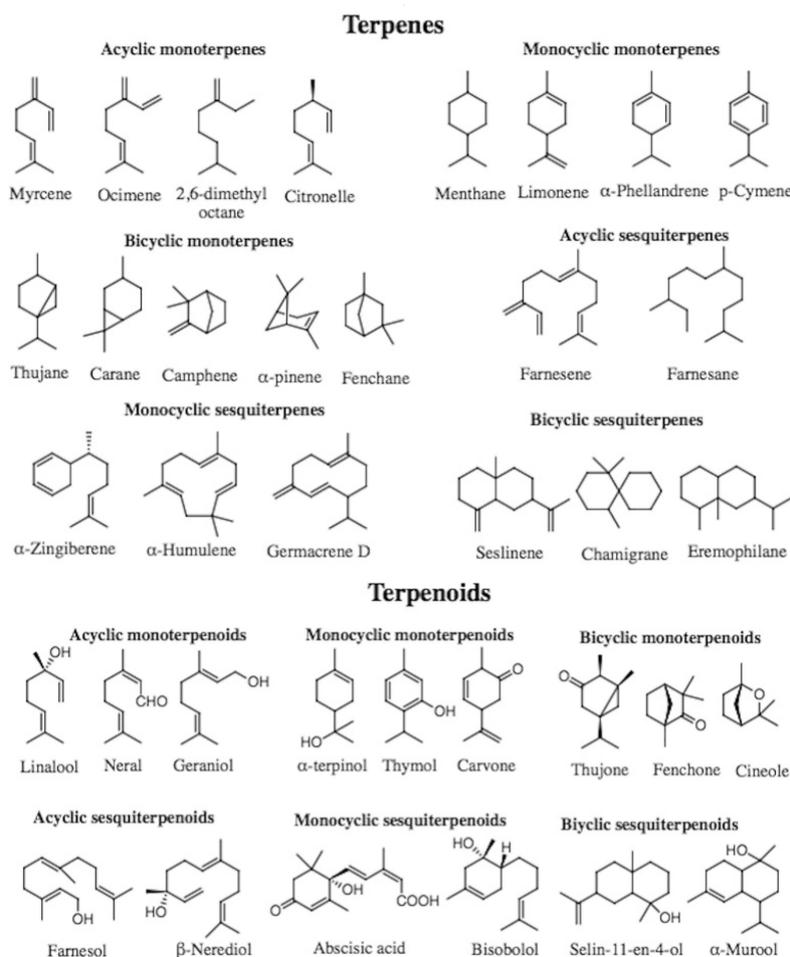


Рис. 1. Химическая структура терпенов и терпеноидов [10]

синегнойной палочки, сальмонеллы энтерики, кишечной палочки, микобактерий туберкулеза, на грибковые штаммы *Aspergillus niger* и *Candida albicans* [8]. *Hypericum olympicum* содержит многочисленные соединения эфирных масел, основными компонентами которых являются Е-анетол, β -фарнезен и спатуленол, в то время как другие компоненты включают Е-кариофиллен, гермакрен D, терпены и новый тип ацилфлороглюцина. Неочищенный метанольный экстракт зверобоя олимпийского (латынь) показал широкий спектр очень сильной антимикробной активности, при этом самая высокая активность наблюдалась в отношении *Klebsiella pneumoniae* и *Salmonella enteritidis*.

В связи с вышеизложенным актуальны исследования, касающиеся исследования противомикробной активности лекарственных растений, основных механизмов действия, механизмов бактериальной резистентности, химических соединений растительного происхождения, которые могут быть ответственны за такую активность. **Цель данного обзора** включа-

ет в себя данные, в основном касающиеся специфики действия вторичных метаболитов с антимикробными эффектами, относящихся к группе терпено-, сульфо- и цианопроизводных, и представляет результаты исследований научных коллективов, базирующихся в разных странах мира.

Терпеноиды составляют одну из самых крупных и структурно различных групп природных соединений, они широко распространены в природе, с различным строением и большим разнообразием. На сегодняшний день, в природе обнаружено более 50 000 терпеноидов, некоторые из них играют важную роль в росте и развитии растений. Есть также некоторые терпеноиды, имеющие важное экономическое значение. Они используются как пестициды и инсектициды [9].

Механизмы действия природных соединений связаны с дезинтеграцией цитоплазматической мембраны, дестабилизацией протон-движущей силы, потока электронов, активного транспорта и коагуляцией

клеточного содержимого. Важные характеристики, ответственные за антимикробное действие эфирных масел, включают гидрофобные компоненты, которые позволяют участвовать липидам из бактериальной клеточной мембраны, что нарушает клеточные структуры и делает их более проницаемыми [ссылка].

Химические соединения эфирных масел также действуют на белки цитоплазматической мембраны. Циклические углеводороды действуют на АТФазы, ферменты, которые, как известно, расположены на цитоплазматической мембране и окружены молекулами липидов. Кроме того, липидные углеводороды могут искажать взаимодействие липидов с белками, а также возможно прямое взаимодействие липофильных соединений с гидрофобными частями белка. Некоторые эфирные масла стимулируют рост псевдомонии, что свидетельствует о том, что они могут воздействовать на ферменты, участвующие в синтезе структурных компонентов бактерий.

Терпены или изопреноиды являются основными компонентами эфирных масел с молекулярными структурами, содержащими углеродные скелеты 2-метилбута-1,3-диена (изопреновые звенья), которые могут быть перестроены в циклические структуры [10]. Количество изопреновых звеньев в первую очередь отвечает за структурное разнообразие терпенов. Гемитерпены (ГТ) образованы одним изопреновым звеном (C5), монотерпенами (C10), сесквитерпенами (C15), дитерпенами (C20), тритерпенами (C30) и тетратерпенами (C40). Гемитерпены составляют незначительную часть терпенов, обнаруженных в эфирных маслах. Самый выдающийся ГТ изопрен, который выделяется из трав и листьев многих деревьев, таких как хвойные деревья, дубы, тополя и ивы. Примеры ГТ включают ангельскую, тиглицкую, изовалериановую и сенециевую кислоты. Монотерпены являются преобладающими компонентами эфирных масел (90%), за ними следуют сесквитерпены [10]. Дитерпены, тритерпены и тетратерпены с их оксигенированными производными также обнаруживаются в небольших количествах. Примеры биоактивных соединений терпенов представлены на рис. 1.

Терпеноиды — еще один тип терпенов, содержащих молекулы кислорода, построенные путем биохимических модификаций (удаление или добавление метильных групп) [11]. Терпеноиды можно разделить на спирты, альдегиды, сложные эфиры, эфиры, эпоксиды, кетоны и фенолы. Примерами терпеноидов являются: карвакрол, цитронеллаль, гераниол, линалоол, линалилацетат, пиперитон, ментол и тимол [12]. Эти БАВ обладают несколькими биологическими активностями, такими как противораковая, противоаллергическая, антибактериальная и антиоксидантная [10]. Например, лимонен оказывает синергетическое модулирующее

действие с антибиотиками гентамицина при ингибировании грамположительного золотистого стафилококка и грамотрицательной кишечной палочки, а также некоторых резистентных бактерий. Кроме того, комбинация лимонена и ϵ -полилизина демонстрирует аддитивный и полезный синергетический эффект против *E. coli*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Изомеры монотерпенового терпинеола (α -терпинеол, терпинен-4-ол и δ -терпинеол) обладают хорошим ингибирующим действием на некоторые грамотрицательные бактерии, особенно на *Shigella flexneri*, с механизмами проницаемости бактериальной мембраны, приводящими к высвобождению нуклеиновых кислот и белков вместе с снижением мембранного потенциала.

Хинокитиол эффективен против панелей штаммов *Candida* с несколькими механизмами устойчивости к азолам и ингибирует рост *Candida albicans* []. Механизм действия хинокитиола объясняется хелатным эффектом внутриклеточного железосодержащего грибка и ингибирует дыхание грибковых клеток, но мало влияет на клетки млекопитающих. Кроме того, также было продемонстрировано, что хинокитиол оказывает предполагаемое антибактериальное действие с низким или нулевым негативным воздействием на человека-хозяина или окружающую среду [].

Другими примерами терпеноидов с противомикробным действием являются эвгенол. Эвгенол показал быстрое бактерицидное действие в отношении *Salmonella enterica* серовара *Typhimurium*. Эвгенол также продемонстрировал превосходную бактерицидную активность в отношении штаммов *S. aureus*. Соединения карвеол, цитронеллол и гераниол обладают быстрым бактерицидным действием в отношении кишечной палочки. Кроме того, карвакрол, L-карвеол, эвгенол, транс-гераниол и тимол показали более высокую активность по сравнению с сульфаниламидом [].

Терпены и другие терпеноидные соединения, такие как бакучиол, α -пинен, линалоол, шампен, гераниол, 1,8-цинеол, α -фелландрен, 3-карен, п-цимен, периллиловый спирт, борнилацетат и изомеры цитраля, также оказывают ингибирующее действие на рост микроорганизмов [13].

Raut и соавт. (2013) обнаружили, что ментол оказывает значительное ингибирующее действие на биопленку *Candida albicans* [14].

Спирт пачули представляет собой трициклическое сесквитерпеноидное соединение, содержащееся в *Pogostemon cablin*. Ху и др. обнаружили, что он обладал антихеликобактерной активностью *in vitro*

и *in vitro* []. Экспериментальные данные показывают, что бактерицидный эффект эфирного масла пачули зависит от времени и дозы при различных условиях pH, а минимальные бактерицидные концентрации составляли 25–75 мкг/мл. Кроме того, спирт пачули оказывал значительное ингибирующее действие на движение *H. pylori* и образование жгутиков [].

Pseudomonas aeruginosa является клинически важным условным возбудителем с выраженной патогенностью и высокой летальностью. Из-за широкого применения антибиотиков снижается его чувствительность к большинству препаратов. Однако Cheng и соавт. (год) обнаружили, что андрографолид — соединение дитерпенового лактона растения *Andrographis paniculata* — оказывает значительное ингибирующее действие на биопленку *P. aeruginosa* и вызывает синергический антибактериальный эффект с азитромицином [15].

Ваперjee и соавт. (год) обнаружили, что андрографолид обладает потенциальной антибактериальной активностью в отношении большинства протестированных грамположительных бактерий, среди при этом наиболее чувствителен к стафилококку *S. aureus* со значением минимальной ингибирующей концентрации 100 мкг/мл и оказывает ингибирующее действие на образование его биопленки [16].

Олеаноловая кислота представляет собой пентациклическое тритерпеноидное соединение, выделенное из растений. Результаты одного исследования показали, что олеаноловая кислота оказывает ингибирующее действие на *S. aureus*, метициллинрезистентный *S. aureus*, *Streptococcus mutans*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* [].

Сероорганические соединения растений представляют собой одну из основных групп фитохимических веществ, обладающих широким спектром биологической активности. Сера является важным соединением для биосинтеза различных вторичных метаболитов, таких как фитоалексины, глюкозинолаты и аллиины. Эти метаболитические соединения играют жизненно важную роль в физиологии и защите растений от ряда экологических стрессов. Более 200 различных видов глюкозинолатов было изучено, и 30 из них идентифицированы в культурах *Brassica*. Продукты распада глюкозинолатов играют жизненно важную роль в механизмах защиты растений от патогенов и насекомых. Кроме того, эти продукты распада привлекли большое внимание из-за их антиканцерогенных свойств.

Имеется обширная литература по теме антибактериальной, противогрибковой, противовирусной и проти-

вопротозойной активности серосодержащих соединений, полученных из растений с высоким содержанием полисульфидов. Наиболее важными соединениями являются аллицин, аджоен и изотиоцианаты. Было обнаружено, что эти соединения эффективны как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий, включая *Helicobacter pylori*.

Антимикробные механизмы серосодержащих соединений могут включать ингибирование сульфгидрилзависимых ферментов, а также частичное ингибирование синтеза ДНК и белка. Некоторые соединения также могут нарушать целостность клеточной стенки и приводить к утечке клеточных метаболитов. Противогрибковая активность этих соединений может быть связана со снижением скорости потребления кислорода, внутриклеточным накоплением активных форм кислорода и деполаризацией митохондриальной мембраны.

В обзоре [17] был проведен сбор информации о различных серосодержащих компонентах, экстрактов растений — алк(ен)илцистеинсульфоксидов, S-аллилцистеина, тиосульфидов (в основном аллицина), диаллила, моно-ди- и трисульфидов, винилдитионов и (E)- и (Z)-аджоен под влиянием растительных матриц и других факторов.

В свежем чесноке содержание S-алк(ен)ил-1-цистеинсульфоксидов (АЦС) составляет 3–14 мг/г свежего веса, среди которых основным является аллиин (S-аллилцистеинсульфоксид) (АЛС). Еще одним соединением чеснока посевного, которое, как было доказано, вызывает апоптоз в опухолевых клетках, является метаболит тиосульфидата — аллицин. Противораковый механизм действия активных соединений может быть косвенным (через усиление иммунной системы) или прямым, через превращение аллилсульфидов в сульфановую серу в опухолевых клетках, влияя на пролиферативные сигналы [18].

Аллицин очень нестабилен и превращается в жирорастворимые сульфиды, такие как диаллилсульфид (ДС), диаллилдисульфид (ДДС) и диаллилтрисульфид (ДТС). Установлено, что ДТС играет роль в повышении ацетилирования гистонов, приводящее к подавлению экспрессии онкогенного белка в организме человека раковых клеток [].

Органические изотиоцианаты (ИТЦ) не встречаются в природе в свободной форме, но высвобождаются из глюкозинолатов в тканях растений путем ферментативного расщепления. В эту группу входят соединения с самыми разными структурными особенностями, начиная от простейшего метилизотиоцианата, содержащегося в растении каперсы, до структурно сложного изотиоцианата вельвитиндолинона, получаемого

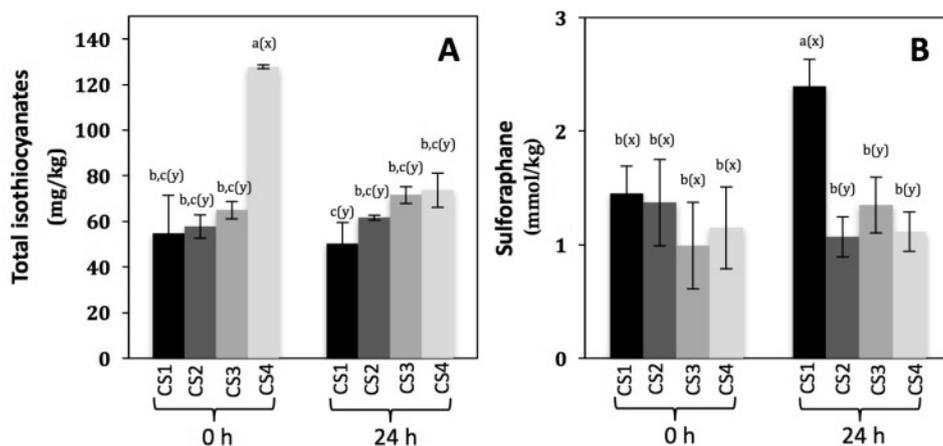


Рис. 2. Концентрация общих изотиоцианатов (A) и сульфорафана (B) в брокколи, подвергнутых различным способам нарезки и хранившихся в течение 0 и 24 ч при 20 °С. Способы нарезки: соцветие (CS1), соцветие, разрезанное на две равные части (CS2), соцветие, разрезанное на четыре равные части (CS3), измельченные соцветия (CS4). Данные представляют собой среднее из трех повторений ± стандартная ошибка среднего. Различные буквы среди столбцов указывают на статистическую разницу по тесту LSD ($p < 0,05$). (a–c) при сравнении всех обработок и времени хранения, (xy) при сравнении всех обработок при одном и том же времени хранения (0 ч или 24 ч).

из отвара сине-зеленой водоросли, имеющей мостиковую систему колец и многочисленные стереогенные центры, включая четвертичные атомы углерода и множество гетероатомов.

Ключевой особенностью всех этих соединений является роль изотиоцианатной функции в их биологической активности. За последние несколько лет были опубликованы многочисленные комплексные обзоры биологической активности природных ИТЦ в целом и сульфорафана, входящего в состав брокколи, который считается одним из важнейших противоопухолевых соединений. Фактически, подавляющее большинство обзоров сосредоточено на биологической активности ИТЦ и опускает другие важные аспекты, такие как синтез и взаимосвязь структура-активность [18].

Изотиоцианаты являются одним из продуктов гидролиза глюкозинолатов под действием мирозиназы (тиоглюкозидглюкогидролазы) и участвуют в профилактике различных хронических и дегенеративных заболеваний растений.

Общее содержание изотиоцианатов проанализировано Torres-Contreras с коллегами так, сразу после разрезания общее количество изотиоцианатов увеличилось на 133% (с 54,77 до 127,8 мг/кг) в CS4 по сравнению с CS1. Вероятно, это связано с действием мирозиназы, так как после ранения растительная клетка декомпартментализована, что позволяет взаимодействовать между глюкозинолатами и мирозиназой.

В дополнение к общему количеству изотиоцианатов оценивали содержание определенного изотиоцианата (сульфорафана), поскольку это соединение тесно связано с профилактикой рака и представляет собой гидролиз продукт глюкорафанина, одного из основных глюкозинолатов брокколи.

Интересно, что содержание сульфорафана оставалось неизменным сразу после применения различных способов резки брокколи (Рис. 2 В), тогда как общее содержание изотиоцианатов увеличивалось в CS4 (рис. 2 А). Это можно объяснить тем, что глюкозинолат гидролизует сразу после разрезания, что касается влияния времени хранения на общее содержание изотиоцианата в брокколи, подвергшейся разным способам нарезки (рис. 2 А), уровни остались неизменными в CS1, CS2 и CS3, однако содержание CS4 снизилось на 42% (со 127,8 до 73,67 мг/кг). С другой стороны, содержание сульфорафана увеличилось на 65% (с 1,45 до 2,39 ммоль/кг) в CS1, в то время как содержание других способов нарезки после хранения не изменилось (рис. 2 В). Это можно объяснить с точки зрения устойчивости изотиоцианата к различным факторам, таким как кислород.

В случае общего количества изотиоцианатов соединения, полученные после резки в CS4, были чувствительны к условиям хранения, поскольку этот способ резки сильно подвергается воздействию кислорода из-за более высокого уменьшенного размера частиц по сравнению с другими CS.

Заклучение

Информация, собранная в этом обзоре, показывает, что активные компоненты терпеноидной и сульфоновой природы имеют решающее значение в антимикробной терапии. Тем не менее, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять механизм биологических свойств отдельных компонентов в реализации противомикробного действия. Результаты текущих исследований показывают, что различные терпеноиды и сульфопроизводные обладают значи-

тельным антибактериальным действием, что играет значительную роль в разработке новых препаратов фитобиотиков. В то же время биологическая активность многих БАВ по-прежнему требуют глубоких и тщательных исследований.

Современные технологии молекулярных сетей могут быть использованы для дальнейшего изучения взаимосвязь структура-активность БАВ растений. Скрининг антимикробной активности БАВ по-прежнему является ключевым шагом в разработке новых фитопрепаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rehman, F.; Mairaj, S. Antimicrobial Studies of Allicin and Ajoene | Request PDF. *Int. J. Pharm. Bio Sci.* 2013, 4, 1095–1105.
2. Upadhayay, U.P.P.D.; Ewam, P.C.V.V.; Ewam, U.P.C.V.V.; Sansthan, G.-A. Immunomodulatory and Therapeutic Potentials of Herbal, Traditional/Indigenous and Ethnoveterinary Medicines" Mahima, "Anu Rahal", Rajib Deb, "Shyma, K. Latheef", Hari Abdul Samad. *Pak. J. Biol. Sci.* 2012, 15, 754–774.
3. Hassan Amir and Ullah Himayat. Antibacterial and Antifungal Activities of the Medicinal Plant *Veronica biloba*. *Journal of Chemistry Volume* 2019. 2019. 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/5264943>.
4. Shankar, S.R.; Rangarajan, R.; Sarada, D.V.L.; Kumar, C.S. Evaluation of Antibacterial Activity and Phytochemical Screening of *Wrightia Tinctoria* L. *Pharmacogn. J.* 2010, 2, 19–22.
5. Karimov I., Kondrashova K., Duskaev G., Kvan O. Evaluation of effects of rumen fluid in combination with probiotic preparations and vanillin on the luminescence of a recombinant strain *E. coli*. *E3S Web of Conferences*, 2020. 143, статья № 02034.
6. Yausheva E., Kosyan D., Duskaev G., Kvan O., Rakhmatullin S. Evaluation of the impact of plant extracts in different concentrations on the ecosystem of broilers' intestine. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2019. 9 (4), pp. 4168–4171. DOI 10.33263/BRIAC94.168171.
7. Inchagova K.S., Duskaev G.K., Deryabin D.G. Quorum Sensing Inhibition in *Chromobacterium violaceum* by Amikacin Combination with Activated Charcoal or Small Plant-Derived Molecules (Pyrogallol and Coumarin). *Microbiology (Russian Federation)*, 2019. 88 (1), pp. 63–71. DOI 10.1134/S0026261719010132.
8. Ruddaraju, L.K.; Pammi, S.V.N.; Guntuku, G.S.; Padavala, V.S.; Kolapalli, V.R.M. A Review on Anti-Bacterials to Combat Resistance: From Ancient Era of Plants and Metals to Present and Future Perspectives of Green Nano Technological Combinations. *Asian J. Pharm. Sci.* 2020, 15, 42–59.
9. Reker, D.; Perna, A.M.; Rodrigues, T.; Schneider, P.; Reutlinger, M.; Mönch, B.; Koeberle, A.; Lamers, C.; Gabler, M.; Steinmetz, H.; et al. Revealing the Macromolecular Targets of Complex Natural Products. *Nat. Chem.* 2014, 6, 1072–1078.
10. Masyita Ayu, Reka Mustika Sari, Ayun Dwi Astuti, Budiman Yasir, Nur Rahma Rumata, Talha Bin Emran, Firzan Nainu, Jesus Simal-Gandara. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chemistry: X. Volume 13.* 2022. 100217.
11. Pandey A.K., P. Kumar, P. Singh, N.N. Tripathi, V.K. Bajpai. Essential oils: Sources of antimicrobials and food preservatives. *Frontiers in Microbiology*, 7 (2017).
12. Silva NCC, Fernandes Júnior A. Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2010. volume 16. issue 3. P. 402–413.
13. Raut JS, Shinde RB, Chauhan NM, Karuppayil SM. Terpenoids of plant origin inhibit morphogenesis, adhesion, and biofilm formation by *Candida albicans*. *Biofouling*. 2013;29(1):87–96. doi: 10.1080/08927014.2012.749398
14. Cheng HJ, Liu J, Zhang G. The anti-bacterial effect of andrographolide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and azithromycin. *Chinese J Microecology*. 2012;24:120–123.
15. Banerjee M, Parai D, Chattopadhyay S, Mukherjee SK. Andrographolide: antibacterial activity against common bacteria of human health concern and possible mechanism of action. *Folia Microbiol.* 2017;62(3):237–244.
16. Daniela A. Ramirez, Daniela A. Locatelli, Roxana E. González, Pablo F. Cavagnaro, Alejandra B. Camargo. Analytical methods for bioactive sulfur compounds in *Allium*: An integrated review and future directions, *ournal of Food Composition and Analysis*, Volume 61, 2017, Pages 4–19, <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2016.09.012>.
17. Wagner, H.; Ulrich-Merzenich, G. Synergy Research: Approaching a New Generation of Phytopharmaceuticals. *Phytomedicine* 2009, 16, 97–110.
18. Dzatam, J.K.; Kuete, V. Antibacterial and Antibiotic-Modifying Activity of Methanol Extracts from Six Cameroonian Food Plants against Multidrug-Resistant Enteric Bacteria. *BioMed Res. Int.* 2017, 2017, 1583510.