

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

## CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**3 (71)**

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2020 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2020

Т. В. ХАРЛАМОВА

АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова, Алматы, Республика Казахстан

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Аннотация.** Открытие новых молекул, обладающих антибактериальной активностью, играет ключевую роль в решении текущей проблемы антибиотического кризиса. Быстрое проявление устойчивости к большинству антибактериальных препаратов значительно снижает их эффективность и требует постоянного обновления новыми антибиотиками для эффективного лечения инфекции. Натуральные продукты долгое время были важным источником открытия лекарств. В последнее время большое внимание уделяется этнофармакологическим исследованиям, направленным на поиск антимикробных средств среди традиционно применяемых в народной медицине различных стран лекарственных растений и исследованию биологической активности новых природных и их химически модифицированных соединений. Ввиду потенциала природных соединений для обеспечения эффективных препаратов в ближайшем будущем, настоящий обзор направлен на обобщение научных публикаций, демонстрирующих антибактериальное действие *in vitro* различных типов антрахиноновых молекул. Согласно литературным данным, имеются сведения о противомикробном действии природных и синтетических антрахинонов *in vitro* и/или *in vivo*, а также антибактериальной, противовирусной, противогрибковой, антиоксидантной, противовоспалительной и цитотоксической активности. Целью настоящего обзора является анализ научной литературы, охватывающий период 2015-2020 гг, по химической структуре, механизму действия и безопасности природных производных антрахинона как перспективных источников средств обладающих антибактериальной активностью.

**Ключевые слова:** природные соединения, лекарственные растения, антимикробная активность.

**Введение.** Современные антибиотики и синтетические антимикробные средства занимают ведущее место в лечении бактериальных инфекций. Открытие антибактериальных препаратов стало крупным научным достижением, значение которого сложно переоценить, а успешное лечение инфекций антибиотиками считается крупным медицинским прорывом XX века. Следует отметить, и тот факт, что большинство используемых сейчас антибиотиков лицензировано более десяти лет назад, а темпы внедрения новых антибактериальных препаратов снижаются и количество вновь регистрируемых средств невелико. Сегодня в мире наблюдается тенденция к формированию устойчивых к их действию штаммов возбудителей, возникновение мультирезистентных форм, появление новых видов опасных патогенов, что ставит под вопрос способность эффективного лечения инфекционных заболеваний. Резистентность является результатом ряда факторов, одним из которых является чрезмерное употребление антибиотиков и нецелесообразное их

использование для лечения ряда заболеваний. Возникновение и распространение устойчивости бактерий к антибиотикам в настоящее время ведет к антибиотическому кризису. Таким образом, необходимость в новых препаратах определяет актуальность поиска и создания новых антибактериальных средств. Натуральные продукты служат мощным средством против патогенных бактерий и по-прежнему является основой для открытия новых антибиотиков. Исследования природных соединений в XXI веке идеально подходят для того, чтобы восполнить пробел в открытии антибиотиков и привлечь в клинику новых кандидатов в лекарственные препараты.

**Современный «antibiotics crisis».** Инфекции, вызванные бактериальными патогенами, являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. В настоящее время наблюдается формирование устойчивых к действию антибиотиков штаммов возбудителей, возникновение мультирезистентных форм, появление новых видов опасных патогенов, что ставит под вопрос способность эффективного лечения инфекционных заболеваний [1].

Текущее распространение устойчивости к противомикробным препаратам (antimicrobial resistance (AMR)) представляет собой одну из самых серьезных угроз для здоровья человека во всем мире. Серьезные инфекции, вызванные устойчивыми к антибиотикам бактериями, больше не реагируют на доступные методы лечения и могут быстро развивают резистентность к антибиотикам. В последние годы растет число мультирезистентных штаммов микроорганизмов, которые проявляют резистентность одновременно к нескольким антибиотикам разных классов. Патогены с множественной лекарственной устойчивостью являются глобальной угрозой для всего мира. В последнее время несколько крупных правительственных и общегосударственных учреждений, таких как Всемирная организация здравоохранения (World Health Organisation) и Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (the European Centre for Disease Prevention and Control) предупреждают, что борьба между людьми и патогенными микроорганизмами обращается в пользу последних [1-8]. «Золотая эра» открытия и разработки антибиотиков, которая пришлась на период 1940-1970-е годы прошла и в настоящее время очевидна нехватка новых антибактериальных препаратов. Проблема состоит в том, что мы сталкиваемся с угрозой потенциального возвращения к до антибиотической эре, а научное сообщество, регулирующие агентства и органы здравоохранения в последнее время усилили активность по противодействию предстоящему кризису [10].

Организация здравоохранения опубликовала список устойчивых к антибиотикам бактерий, что определяет рекомендуемые приоритетные исследования для разработки эффективных препаратов для лечения вызываемых ими инфекций – Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organization; 2017] [9].

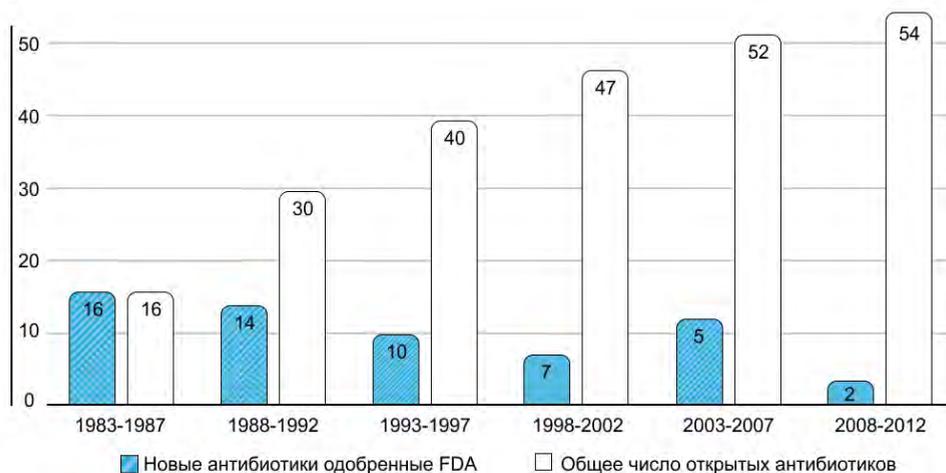
Недавнее исследование определило высокоприоритетные патогены, вопросы борьбы с которыми следует срочно решать из-за отсутствия новых соединений. Это устойчивые к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*; устойчивые к карбапенемам и устойчивые к цефалоспорином третьего поколения *Enterobacteriaceae*; устойчивый к ванкомицину *Enterococcus faecium* и устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*; а также патогены от внебольничных инфекций, включая резистентные к кларитромицину *Helicobacter pylori* и устойчивые к фторхинолонам *Campylobacter* spp., *Neisseria gonorrhoeae* и *Salmonella typhi* [11].

Основные проблемы резистентности связаны с патогенами ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* species), особенно с *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA),  $\beta$ -lactamase (ESBL), продуцирующие *Enterobacteriaceae*, фторхинолон-резистентные (FQR) грамотрицательные бактерии, мультирезистентные (multidrug-resistant (MDR)) *Pseudomonas aeruginosa* и появляющие устойчивость к ванкомицину энтерококки (*vancomycin-resistant enterococci* (VRE)) [12,13].

Развитие AMR вызвано также неправильным использованием антибиотиков и отказом от них, что стало возможным из-за отсутствия быстрых и точных технологий для скрининга антибиотиков и выявления устойчивых бактерий при инфекционных заболеваниях. Безусловно, нельзя сбрасывать со счетов и другие патогены, вызывающие инфекционные заболевания. Требуются технологии, обеспечивающие чувствительное, быстрое и легкое считывание, дающее информацию об оптимальном лечении. Множество этих тестов доступно на рынке, и многие другие разрабатываются. Однако современные методы имеют свои недостатки. Обзор исследований в данной области с акцентом к текущему состоянию представлен, например, в обзоре [14].

Каждый год в мире от инфекционных заболеваний умирает 17 млн. чел и в соответствии с данными ВОЗ, на сегодняшний день инфекционные заболевания занимают 3-4 место в рейтинге причин смертности [1]. Несмотря на то, что распространение устойчивых к антибиотикам бактерии представляют собой серьезную угрозу заболеваемости и смертность во всем мире, фармацевтические исследования и разработки не смогли удовлетворить клиническую потребность в новых антибиотиках [15,16].

Клинические испытания антибиотиков, оценивающие эффективность новых антибиотиков, могут быть трудными и дорогими, особенно при нацеливании на грамотрицательные бактерии с множественной лекарственной устойчивостью, а также из-за недостаточного количества быстрых диагностических тестов [10,14,15-18]. Так, по данным литературных источников [19,20] и отчетов FDA [21] (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) – агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США (<https://www.fda.gov/>) следует, что ежегодно в среднем регистрируется порядка 1-2 антибиотика, преимущественно с известным ранее



Количество открытых антибиотиков и антибиотиков, одобренных FDA в период 1983–2012 гг.

механизмом действия. Из 184 препаратов зарегистрированных ведомством FDA в период 2008–2013 гг., 12% были антимикробными препаратами [19].

Эта растущая клиническая потребность, отказ крупных фармацевтических компаний от исследований антибиотиков из-за экономической модели привела к отсутствию новых классов антибиотиков, выходящих на рынок, оставляя их открытие и дальнейшее исследование для академических и небольших биотехнологических компаний.

Как ни парадоксально, несмотря на растущую клиническую потребность, фармацевтическая индустрия, которая когда-то была на переднем крае в борьбе с инфекционными заболеваниями, в настоящее время в основном отказалась от антибиотиков. Вместо этого усилия направляются на более поддающиеся лечению хронические болезни, которые имеют более благоприятные перспективы для возвращения на инвестиции, например, на лекарства для лечения диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [18,19]. В связи с этим, создалась ситуация, когда необходимы скоординированные усилия, чтобы гарантировать создание новых антибактериальных средств [10,22,23].

Тенденцией последнего времени является исследование натуральных природных продуктов, что стало бы решающим фактором текущей и будущей роли природных продуктов в смягчении растущей проблемы устойчивости к противомикробным препаратам.

**Роль природных соединений в смягчении проблемы устойчивости к антибиотикам.** Натуральные продукты служат мощным средством против патогенных бактерий и по-прежнему являются основой для открытия новых антибиотиков [18,24-27]. Природные соединения обеспечивают происхождение большинства антибиотиков, которые в настоящее время используются

в клинической практике, и они продолжают представлять привилегированные структуры, возникшие в результате естественной эволюции. Они являются одним из важнейших источников химического разнообразия для открытия новых биомолекул, несмотря на синтетические возможности открытия новых веществ, выбранных на основе скринингов *in vitro*, или тех, которые возникают в результате рационального дизайна, однако часто лишены физико-химических свойств проникать через бактериальные мембраны [28-30].

В дополнение к их эффективности, существенным преимуществом будет то, что бактерии должны быть менее склонны к развитию резистентности, поскольку природные соединения могут быть способны одновременно воздействовать на более чем одну бактериальную мишень. Более того, некоторые противомикробные препараты растительного происхождения помечены как «общепризнанные как безопасные» (GRAS) с более «зеленым» происхождением, которое было бы более приемлемым для потребителей [31]. Все эти факторы свидетельствуют о том, что растительные противомикробные препараты могут иметь важное значение в здравоохранении и на рынке, поскольку они соответствуют растущему спросу потребителей на более экологичные продукты, что подтверждает ценность исследований новых потенциальных биофармацевтических продуктов [32]. Было проведено ограниченное количество исследований, связанных с выяснением взаимоотношения между структурой и биоактивностью (SAR) для соединений растительного происхождения и химического состава растительных экстрактов связанных с антимикробной активностью, но до сих пор этот вопрос недостаточно понятен [33].

Важным свойством некоторых натуральных продуктов является повышение эффективности обычных антибиотиков несколькими способами, такими как повышение проницаемости мембран, ингибирование синтеза ферментов или блокирование биохимических реакций. Однако синергетический эффект этих комбинаций по сравнению со стандартными препаратами еще не был оценен клиническими исследованиями. Есть много примеров моно- и мультиэкстрактных комбинаций, которые проявляют синергетический эффект, основанный на многоцелевых механизмах действия [34]. Более того, потенцирующая способность натуральных продуктов противодействовать биопленочному действию антимикробных соединений открывает возможность комбинированной антимикробной терапии [35]. Таким образом, поиск веществ природного происхождения для разработки новых антибактериальных препаратов остается важной стратегией в борьбе с устойчивостью бактерий [36].

Большинство используемых в настоящее время противомикробных препаратов, таких, как пенициллины, цефалоспорины, макролиды, ванкомицин, тетрациклины, тейкопланин, рифамицин и даптомицин, были получены из различных природных источников [37-39]. Ученые приняли современные методы, такие как геномные технологии, методы высокопроизводительного

скрининга и комбинаторную химию, чтобы обнаружить новые молекулы, которые могут действовать против устойчивости к антибиотикам. Однако разработка успешных соединений, которые могут быть использованы в клинической практике, встречается редко. Одной из основных причин может быть сосредоточенность на идентификации мишеней и молекул, которые взаимодействуют с этими целевыми ферментами/рецепторами, вместо фактической способности этих молекул проникать через клеточную стенку бактерий, избегать мутационной устойчивости [40]. Таким образом, в последние годы многие исследования фокусируются на натуральных продуктах для скрининга новых и потенциальных антимикробных агентов [41-44]. Кроме того, прогресс в технологиях, связанных с открытием и разработкой лекарственных средств, а также с пониманием биоразнообразия в области геномики, биоинформатики и синтетической биологии, превратили традиционный способ скрининга натуральных продуктов в более сложные скрининги с высокой пропускной способностью. Новые инструменты используются для обнаружения и выделения природных продуктов и изменения их структуры с целью создания химическими и биологическими средствами более эффективного агента [45-48].

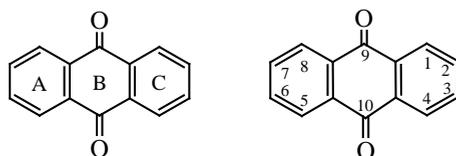
В последнее время большое внимание уделяется этнофармакологическим исследованиям [42], направленным на поиск антимикробных средств среди традиционно применяемых в народной медицине различных стран лекарственных растений и исследованию биологической активности новых природных соединений [49-56], в том числе содержащихся в лишайниках [57], морских [58,59] и полярных организмах [60].

Несмотря на то, что фармацевтическая промышленность до сих пор проверяла множество природных источников, чтобы обнаружить новые антибиотики, широкий спектр природных ресурсов остается не проверенным, включая продукты из бактерий, грибов, актиномицетов, растений и насекомых (например, тараканов) [61-63]. Животные, живущие в загрязненной среде, которая регулярно подвергается воздействию многих микробов, также могут быть потенциальными источниками противомикробных препаратов [61,64]. Еще одним преимуществом натуральных продуктов является то, что они часто имеют незначительные побочные эффекты по сравнению с синтетическими соединениями [65,66]. Поэтому исследователи по всему миру пытаются найти новые лекарства из природных ресурсов.

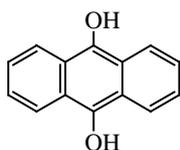
Анализ данных, проведенный Newman D.J. и Cragg G.M., показал, что фактически, за последние 30 лет около 2/3 новых антибактериальных препаратов были природного происхождения [67]. Так как многие бактериальные и грибковые штаммы оказались устойчивыми к широкому спектру антибиотиков, изучались лекарственные растения и выделенные из них индивидуальные биологически активные вещества, для выявления их антимикробных свойств. С целью поиска новых антимикробных средств были изучены некоторые химические соединения, являющиеся вторичными метаболитами полученными из растений, включая алкалоиды, терпеноиды,

фенолокислоты, флавоноиды, танины, хиноны [68,69], антрахиноны [70] и др. Ввиду потенциала природных соединений для обеспечения эффективных противомикробных препаратов в ближайшем будущем, настоящий обзор направлен на обобщение научных публикаций, демонстрирующих антибактериальное действие *in vitro* различных типов антрахиноновых молекул.

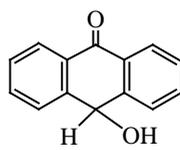
**Основные структурные типы антрахиноновых молекул и их распространение в природных объектах.** Производные 9,10-антрахинона представляют собой большую группу натуральных и синтетических хинонов имеющих большое структурное разнообразие и различие в химическом составе [71]. Основные типы структур производные антрахинона представлены ниже.



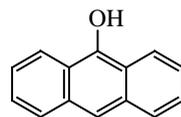
Антрахинон



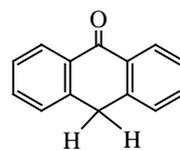
Антрагидрохинон



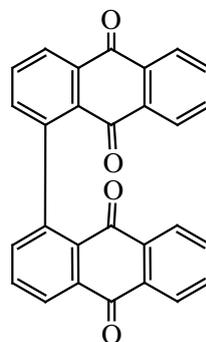
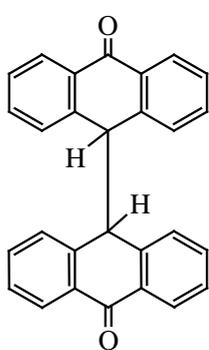
Оксантрон



Антранол



Антрон



Диантрон Диантрахинон

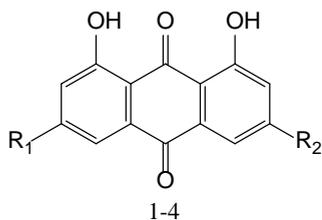
Антрахиноны являются наиболее многочисленной группой природных хинонов и относятся к ряду 9,10-антрахинона. Они широко распространены в высших растениях *Rubia*, *Morinda*, *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum*, *Rumex*, *Hypericum* spp., и играют важную роль в биохимических процессах их роста и развития. Значительная часть антрахинонов выделена из низших грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Helminthosporium*) и лишайников (*Parmeliaceae*, *Asco-*

myetes, Basidiomycetes, Deuteromycetes, Nephroma), реже они встречаются в папоротниках и растениях хвойных пород. Исследования морской флоры и фауны показали, что более ста хинонов, в том числе и антрахинонов, идентифицировано в морских организмах, морских губках, ежах, лилиях, звездах. Производные антрахинона содержатся в организмах насекомых Coccidae, вырабатываются бактериями *Nocardia*, *Streptomyces*, *Astunomadura*.

Производные 9,10-антрахинона демонстрируют большое структурное разнообразие и вариации в химическом составе, что достигается за счет различных заместителей, таких как -ОН, -СН<sub>3</sub>, -ОСН<sub>3</sub>, -СН<sub>2</sub>ОН, -СНО, СООН, углеводных и циклических фрагментов, восстановления карбонильных групп при С-9 и/или С-10 антрахиноновой системы до антронов и анранолов, восстановления двойных связей в бензольных кольцах с образованием гидроантрахинонов и других производных, за счет образования димерных и конденсированных форм [71].

**Антимикробная активность производных антрахинона.** Одним из направлений фармакологической науки является целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных веществ. Антимикробная активность антрахинонов из высших растений семейств *Rubia*, *Morinda*, *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum*, *Rumex*, *Hypericum* spp. и других антрахинонсодержащих природных источников, широко изучалась *in vitro*. Имеются данные о тестировании, как индивидуальных соединений данного ряда, так и растительных экстрактов, содержащих этот класс компонентов, в качестве основных маркеров. Большинство из них проявляют активность против группы наиболее распространенных патогенов, включая основные возбудители, которые в настоящее время не поддаются лечению. Различные растения, в частности *Rubia* [72,73], *Morinda* [74], *Aloe* [75-77], *Cassia* [78], *Rhamnus* [79], *Rheum* [80-82], *Rumex* [83], *Hypericum* spp. [84], содержащие производные антрахинона, продемонстрировали потенциальное терапевтическое применение как антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, а также антиоксидантные, противовоспалительные и цитотоксические средства.

Оценка антибактериальной активности *Senna podocarpa* была проведена против девяти контрольных и клинических штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, некоторые с ослабленной восприимчивостью к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину. Результаты показали активность против всех тестируемых штаммов в концентрации от 100 до 400 мкг/мл. Хризофанол (1), эмодин (2), фисцион (3) и реин (4) были выделены в качестве основных соединений и реин (4) с (MIC = 3,13 мкг/мл против всех штаммов) оказались наиболее активными из компонентов [85].



- 1 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> хризофанол
- 2 R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> эмодин
- 3 R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> фисицион
- 4 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=COOH реин

В последнее десятилетие многие молекулы растительного происхождения были исследованы на предмет их способности предотвращать /контролировать заболевания пародонта [86]. В исследовании [87] сообщалось о свойстве экстракта корня ревеня и его антрахиноновых компонентов, препятствовать росту *P. gingivalis*. Среди протестированные антрахинонов, реин (4,5-дигидроксиантрахинон-2-карбоновая кислота)(4) проявили наивысшую антибактериальную активность по отношению *Porphyromonas gingivalis*. Кроме того, было обнаружено, что реин (4) снижает протеолитическую активность бактерии. Дополнительные свойства реина (4), подтверждают терапевтический интерес к этому соединению, были выявлены при исследовании синергетического эффекта реина (4) в сочетании с метронидазолом или полифенолами различных семейств [88]. Реин (4) показал минимальную ингибирующую концентрацию (minimal inhibitory concentrations (MIC)) 2,5 мкг/мл, что было аналогично метронидазолу (таблица 1).

Таблица 1 – Значения минимальной ингибирующей концентрации (MIC) соединений по отношению к *Porphyromonas gingivalis*

Соединение	Класс	MIC, мкг/мл
Реин (4) (Rhein)	антрахинон	2,5
Ликохалкон А (Licochalcone A)	халкон	10
Глабридин (Glabridin)	изофлавоноид	10
Мирицитин (Myricetin)	флавонол	200
Эпигаллокатехин-3-галлат (Epigallocatechin-3-gallate, EGGG)	флавонол	200
Метронидазол (Metronidazole)	антибиотик	2,5

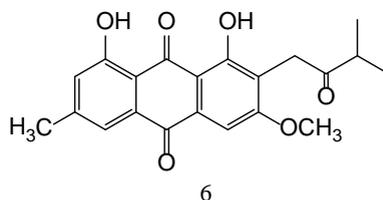
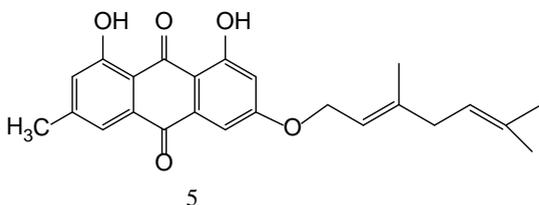
За исключением ассоциации с эпигаллокатехин-3-галлатом, которая давала аддитивный эффект, все другие комбинации (ликохалкон А, глабридин, мирицитин и метронидазол) приводили к синергетическим эффектам (таблица 2). Самый сильный синергетический эффект наблюдался при использовании реина (4) в сочетании с мирицитином (FICI = 0,12) и ликохалконом А (FICI = 0,19). При суб-MIC реина (0,5 мкг/мл) наблюдалось значительное снижение экспрессии генов *fimA*, *hagA* и *hagB*, которые участвуют в колонизации хозяина. Более того, экспрессия *grpA* и *kgp*, двух генов протеаз, связанных с инактивацией защитных механизмов хозяина, разрушением тканей и усвоением питательных веществ, также подавлялась [88].

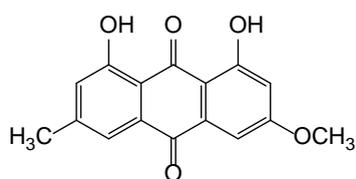
Таблица 2 – Значения FICI \*(fractional inhibitory concentration index) реина (4) в сочетании с другими природными соединениями и метронидазолом

Соединение	FICI	Эффект
Ликохалкон А (Licochalcone A)	0.19	Synergistic
Глабридин (Glabridin)	0.37	Synergistic
Мирицитин (Myricetin)	0.12	Synergistic
Эпигаллокатехин-3-галлат (Epigallocatechin-3-gallate, EGCG)	0.51	Additive
Метронидазол (Metronidazole)	0.28	Synergistic
* FICI ≤0.5 synergistic effect; FICI >0.5 and ≤1.0: additive effect; FICI >1.0 and ≤4.0: no effect, and FICI >4.0: antagonistic effect.		

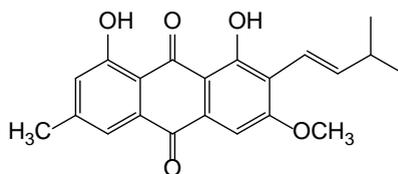
1,6,8-Тригидрокси-3-метил-9,10-антрахинон (эмодин) (2), выделенный из нескольких видов *Cassia occidentalis*, показал активность против *B. subtilis* (MIC=7,8 мкг/мл) и *S. aureus* (MIC=3,9 мкг/мл), но оказался не активным против двух грамположительных бактерий (*K. pneumoniae* и *E. coli*) в концентрации 500 мкг/мл [89]. Эмодин выделенный из листьев *Cassia nigrican* также показал слабую активность против *S. pyogenes* и *S. typhi* (MIC = 3000 мкг/мл), а также *N. gonorrhoea* и *C. albicans* MIC =  $4 \times 10^3$  мкг/мл [90]. В другом исследовании было установлено, что антимикробный эффект эмодина (2) против штаммов MRSA был выше, чем у многих антибиотиков, включая имипенем (imipenem), цефепим (cefepime) [91] и хлорамфеникол (chloramphenicol) [92].

В статье [93] приводятся результаты исследования антимикробной активности производных антрахинона типа эмодина (3-геранилоксиэмодин (5), vismiaquinone B (6), 3-метоксиэмодина (7), 2-изопренил-3-метоксиэмодине (8) и bivismiaquinone (9)) выделенных из *Vismia laurentii* (Clusiaceae) по отношению к штаммам грамм-положительных (*Bacillus cereus* ATCC 11966, *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* NCTC 10652), грамм-отрицательных бактерий (*Escherichia coli* 555, *Salmonella enteritidis* 155A) и дрожжевому грибку *Candida albicans*. Согласно полученным результатам, антибактериальный эффект производных зависел от значения pH. Так, антибактериальная активность 3-геранилоксиэмодина (5) на трех штаммах грамположительных бактерий повышалась с pH, тогда как 3-метоксиэмодин (8) был активен только на *S. aureus* с уменьшением активности с pH. С другой стороны, 2-изопренил-3-метоксиэмодин (8) активен только при pH 7 и только у *S. aureus* и *B. cereus*.

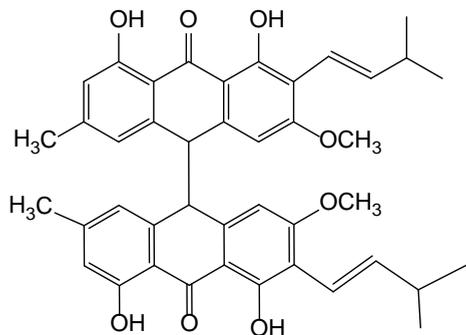




7



8

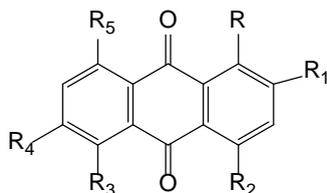


9

Что касается структурных характеристик, влияющих на активность производных, то присутствие в положении при С-3 длинной алифатической цепочки с С=С, СН, СН<sub>3</sub> увеличивает антибактериальные свойства (соединение 5), тогда как наличие метоксигруппы при С-3 снижает активность. Авторы пришли к заключению, что стерический эффект, молекулярный вес и наличие замещений в положении 2 эмодаина у исследованных молекул (5-9) не способствует их бактерицидной активности, в то время как увеличение длины алифатической цепи при С-3 увеличивает антибактериальную активность. На параметры кинетики роста дрожжей не влияло изменение рН, как это было в случае других протестированных бактерий. Фунгицидная активность была отмечена для всех молекул, тогда как лишь немногие структуры показывали бактерицидный эффект в основном на грамположительных бактериях. Математическая модель, устанавливающая количественную связь между физико-химическими свойствами молекул и их фунгицидной активностью на *Candida albicans*, показала, что физико-химические свойства, влияющие на противогрибковую активность – это поляризуемость, коэффициент распределения, молекулярная масса и наличие акцептора водородной связи [93].

В другом исследовании обнаружено, что присутствие гидроксильной группы вместо метильной группы при С-3 или метила вместо гидроксильной группы при С-8 и дополнительной группы COOMe при С-7, как в 3,6,8-тригидрокси-1-метилантрахинон-2-карбоновой кислоте, существенно снижает активность противомикробных препаратов, особенно против MRSA [94].

Изучена противомикробная активность нескольких производных антрахинона, таких как 1,8-дигидрокси-2-[(z)-4-метилпента-1,3-диен-1-ил] антрахинон, 2-ацетил-3,8-дигидрокси-6-метоксиантрахинон, эмодин (2) и глюкофрангулин А, выделенные из метанольного экстракта *Rhamnus cathartica* [95]. Исследование показало, что что 1,8-дигидрокси-2-[(z)-4-метилпента-1,3-диен-1-ил]антрахинон и эмодин (2) проявляли активность против *E.coli* и *S. aureus* и дрожжевого грибка *C. albicans*, а 2-ацетил-3,8-дигидрокси-6-метоксиантрахинон проявлял активность только против *E. coli*. Все испытанные соединения, в том числе и метанольный экстракт показал отрицательный эффект против *A. niger*.

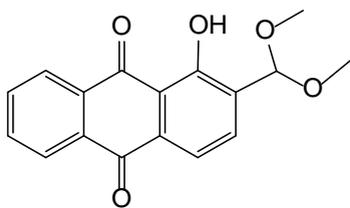


- 10 R=OH, R<sub>1-5</sub>=H 1-гидроксиантрахинон
- 11 R,R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2-5</sub>=H ализарин
- 12 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>=OH, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=H пурпурин
- 13 R, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>=OH, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>=H хинализарин
- 14 R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>=OH, R,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>=H 2,6-дигидроксиантрахинон
- 15 R, R<sub>5</sub>=OH, R<sub>1</sub>,R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=H хризазин

5-10

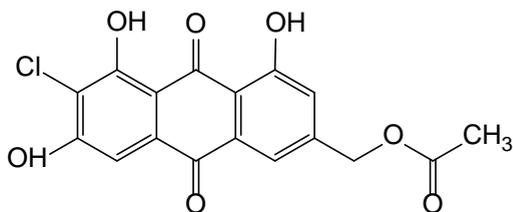
Исследования взаимосвязи химических свойств и активности производных антрахинона показало, что важную роль играют гидроксильные группы антрахинонового скелета молекул. Так, в исследовании [96] показано, среди тестируемых соединений (1-гидроксиантрахинон (10), ализарин (11), 1,2,4-тригидроксиантрахинона (12), 1,2,5,8-тетрагидроксиантрахинон (хинализарин) (13), 2,6-дигидроксиантрахинон (14), 1,8-дигидроксиантрахинон (15), эмодин (2)) было обнаружено, что ализарин (11), эмодин (2), пурпурин (12) и хинализарин (13) при 10 мкг/мл заметно ингибировали образование биопленки *S. aureus* MSSA 6538 по сравнению с необработанными контрольными средствами.

Соединение (16) было выделено в результате ферментации *Aspergillus versicolor*, полученного из глубоководных отложений. Оно проявляло высокую активность против MRSA ATCC 43,300 и MRSA CGMCC 1.12409 с MIC 3,9 и 7,8 мкг/мл соответственно [97]. Данное производное - 2- (диметоксиметил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион является единственным, для которого был охарактеризован способ действия. Молекулярный докинг показал, что оно может нацеливаться на топоизомеразу IV и ферменты β-лактамазы AmpC. Предполагается, что посредством молекулярного докинга эта молекула связывается и, таким образом, ингибирует рецептор бактериальной ДНК-топоизомеразы IV, а также рецептор AmpC β-лактамазы, снова делая β-лактамы антибиотиками активными [97].



16

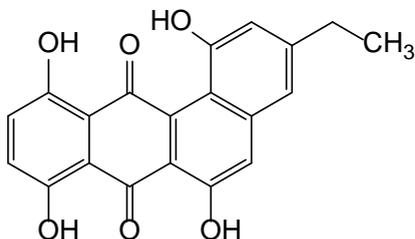
2-(dimethoxymethyl)-  
1-hydroxyanthracene-9,10-dione



17

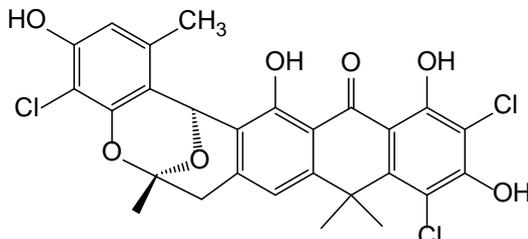
2'-Acetoxy-7-chlorocitreorosein

2'-Ацетокси-7-хлорцитреорозеин (2'-acetoxy-7-chlorocitreorosein) (17), продуцируемый мангровым грибом *Penicillium citrinum* HL-5126, проявлял антибактериальную активность против *V. parahaemolyticus* с MIC 10 мкМ/мл [98].



18

Номо-дегидрорабеломицин E



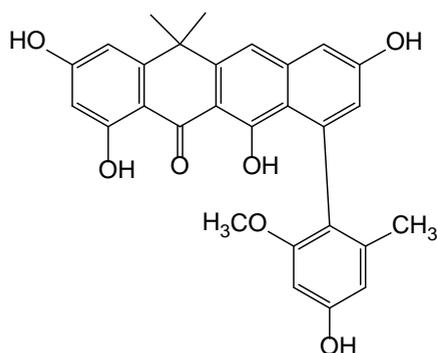
19

Зунимицин C

Гомодегидрорабеломицин E (homo-dehydrabelomycin (E) (18) из глубоководной *Micromonospora echinospora* SCSIO 04089 был активен против *S. aureus* и *M. luteus* с MIC 1 и 8 мкг/мл соответственно [99].

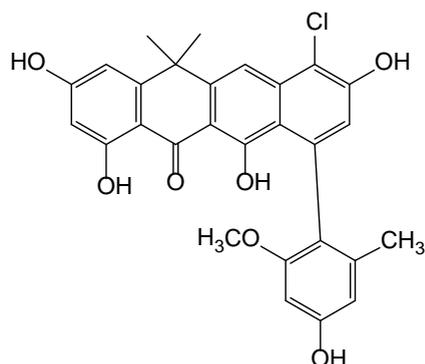
Зунимицин C (zunyimycin C) (19), полученный из *Streptomyces* sp. FJS31-2 продемонстрировал высокую активность против *S. aureus*, MRSA и *E. faecalis*, включая некоторые клинические изоляты с MIC от 0,94 до 8,14 мкг/мл [100].

Из *Streptomyces* sp. KB-3346-5 было выделено семнадцать нафтацемицинов (naphthacemycins) A1–A11, B1–B4 and C1–C2, которые представляют уникальные скелеты, состоящие из нафтаценового кольца монозамещенные фенильным остатком при C-7. MIC испытанных образцов относительно клинически изолированного MRSA (strain K24) лежала в диапазоне 8-64 мкг/мл. Наиболее активными соединениями были нафтацемицин B2 (naphthacemycins B2) (20) и нафтацемицин B4 (naphthacemycins B4) (21), которые проявляли активность против MRSA со значением MIC = 8 мкг/мл [101].



20

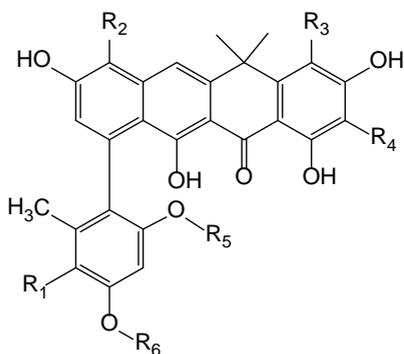
Naphthacemycins B2



21

Naphthacemycins B4

Нафтацемицины, усиленные имипенемом, показали активность против MRSA в 100-500 раз выше при 0,5 мкг/мл, а сами нафтацемицины А4-А11 показали значения МІС<sub>50</sub> равные 1-4 мкг/мл против 22 штаммов MRSA [101]. Серия структур нафтацемицина имеет уникальный скелет из 7-фенил-нафтацен-5,6,11 (12Н)-триона. Большинство структурно родственных соединений, о которых сообщалось ранее Брэди и его коллегами, – это фасамицины (22-26) и формикамицины (27-39) показавшие себя как антибактериальные средства [102,103].



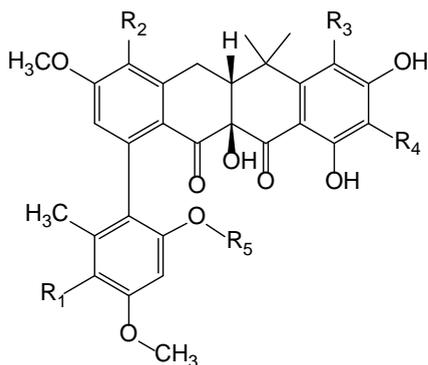
22-26

Fasamycin A-E

- 22 Fasamycin A R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>6</sub>=H  
 23 Fasamycin B R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>6</sub>=CH<sub>3</sub>  
 24 Fasamycin C  
 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>3</sub>  
 25 Fasamycin D  
 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>3</sub>  
 26 Fasamycin E  
 R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=H, R<sub>6</sub>=CH<sub>3</sub>

Группа фасамицинов имеет ароматическую структуру С-кольца с sp<sup>2</sup>-атомами углерода при C10/C19 и не имеет каких-либо формальных хиральных центров. Фасамицины А и В, были идентифицированы и описаны в работе [102], а фасамицины С-В в статье [103]. Помимо этих соединений, авторы исследования [103] сообщают о новом виде *Streptomyces*, названном *S. formicae*, из африканского растения *Tetraponera penzigi*. По итогам химического изучения его компонентов были выделены новые пентациклические

поликетиды названные формикамицины (formicamycin), химический каркас которых аналогичен фасамицинам (fasamycin). Формикамицины модифицированы по сравнению с фасамицинами и содержат неароматическое кольцо С и хиральными центрами у С-10 и С-19. Они показали антибактериальную активность с МИС ниже 0,015 мкг/мл в отношении грамположительных патогенов, включая устойчивые к антибиотикам штаммы. В частности, формикамицины I (35), J (36), K (37) и L (38) проявляли сильную активность против MRSA и VRE (ванкомицин) с МИС в диапазоне от 0,625 до 5 мкМ [103].



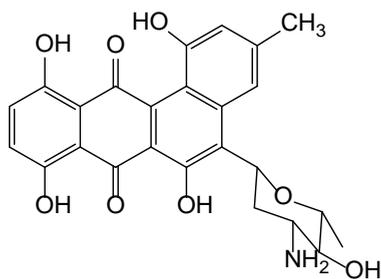
27-39

Formicamycin A-E

- 27 Formicamycin A  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>
- 28 Formicamycin B  
R<sub>1</sub>=Cl, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=H
- 29 Formicamycin C  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Cl, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=CH<sub>3</sub>
- 30 Formicamycin D  
R<sub>1</sub>= Cl, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>= Cl, R<sub>4</sub>=H, R<sub>5</sub>=H
- 31 Formicamycin E  
R<sub>1</sub>= Cl, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>= Cl, R<sub>4</sub>= H, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 32 Formicamycin F  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 33 Formicamycin G  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 34 Formicamycin H  
R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 35 Formicamycin I R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= H
- 36 Formicamycin J R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=Cl, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 37 Formicamycin K R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=Br, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 38 Formicamycin L R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>= Cl, R<sub>3</sub>=Br, R<sub>4</sub>= Cl, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>
- 39 Formicamycin M R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=Br, R<sub>3</sub>=H, R<sub>4</sub>= H, R<sub>5</sub>= CH<sub>3</sub>

Формикамицины подавляют рост клинически значимых патогенов MRSA и VRE, а также оказались более эффективны, чем структурно родственные фасамицины [103].

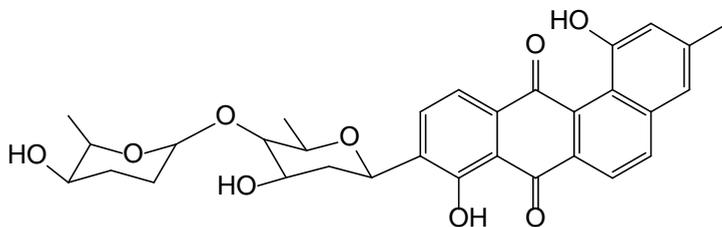
Майамицин В (mayamycin B) (40), выделенный из *Streptomyces* p.120454, был активен против *Micrococcus luteus* CMCC(B) 28001 с МИС 2 мкМ, в то время как для майамицин А (mayamycin A), имеющий вместо аминогруппы заместитель -NHCH<sub>3</sub>, значение МИС составило 8 мкМ. Что касается результатов по другим тестируемым штаммам, таким как *Staphylococcus aureus* CMCC(B)26003, *Bacillus subtilis* CICC10283, *Streptococcus pyogenes* ATCC19615, *Pseudomonas aeruginosa* CICC10351, то МИС составила 64 мкМ, а для *Staphylococcus aureus* (MRSA) ATCC43300 – МИС 128 мкМ [104].



40

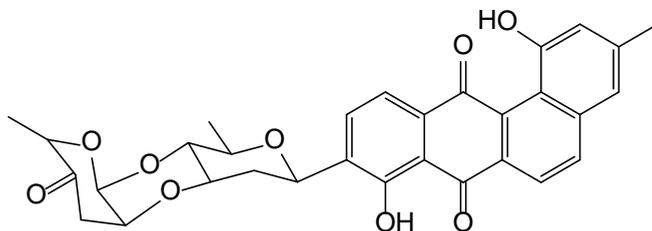
Mayamycin B

Два новых С-гликозидных ангуцилина, марангуцилин А (41) и марангуцилин В (42), наряду с известным производным dehydroxaquayamicin (43), были идентифицированы в глубоководном осадочном штамме *Streptomyces* sp. SCSIO 11594. Было показано, что соединения (41-43) обладают слабой антибактериальной активностью в отношении *Enterococcus faecalis* ATCC29212 со значением MIC 64,0 мкг/мл. Кроме того, dehydroxaquayamicin (43) продемонстрировал селективную антибактериальную активность против метициллин-резистентного *Staphylococcus epidermidis* shhs-E1 со значением MIC 16,0 мкг/мл. Производное (41) также проявило цитотоксичность *in vitro* в отношении четырех линий раковых клеток A594, CNE2, HepG2, MCF-7, превосходящую те, которые были получены с цисплатином, в качестве положительного контроля. Примечательно, что соединение (42), содержащее кето-сахар, проявляет значительную цитотоксичность в отношении линий раковых клеток со значениями IC<sub>50</sub> в диапазоне от 0,24 до 0,56 мкМ [105].



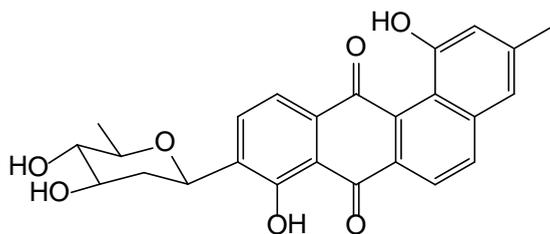
41

Marangucycline A



42

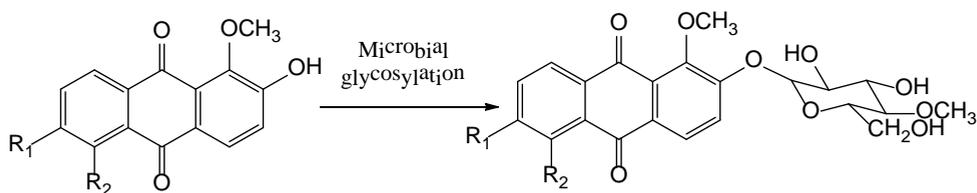
Marangucycline B



43

Dehydroxaquayamicin

Сравнительный анализ антибактериальной активности агликонов и гликозидов проведен в работе [106]. 2-Гидрокси-1-метоксиантрахинон (44) и 2,5-дигидрокси-1-метокси-6-метоксиметилантрахинона (45), выделенные из *Morinda lucida*, были избирательно превращены в два новых гликозилированных производных, 2-гидрокси-1-метоксиантрахинон-4'-О-метил-2-О-β-d-глюкопиранозид (46) и 2,5-дигидрокси-1-метокси-6-метоксиметилантрахинон-4'-О-метил-2-О-β-d-глюкопиранозид (47) с использованием грибов *Beauveria bassiana* ATCC 7159. Гликозилированные соединения (46) и (47) показали более высокую антибактериальную активность *in vitro* против *Salmonella enterica* subsp. *enterica* sérovars *Typhimurim* (MIC 8 мкг/мл каждый), чем соответствующие агликоны (44) и (45) (MIC 16 мкг/мл и 32 мкг/мл соответственно). Эти результаты показали, что микробное гликозилирование является эффективным подходом к модификации природных продуктов для повышения их биологической активности [106].



44, 45

46, 47

44 R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= H

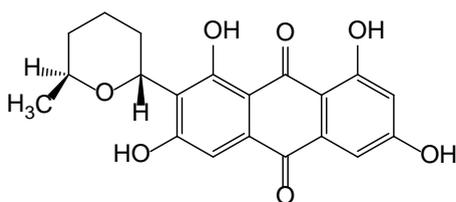
46 R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= H

45 R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=OH

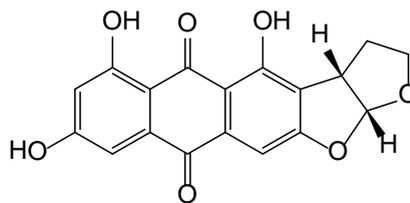
47 R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=OH

При исследовании метаболического профиля губчатого гриба *Aspergillus carneus* ферментированного на трех различных средах, было выделено новое производное антрахинона – 5'-эпи-аверуфанин (5'-*epi*-averufanin) (48), а также ряд известных антрахиноновых производных. Исследование их антибактериальной активности показало, что соединение (48) (5'-*epi*-averufanin) и (49) (versicolorin C) показали ингибирующую активность в отношении различных грамположительных бактериальных штаммов со значениями MIC в диапазоне от 2,3 до 18,4 мкг/мл. Было обнаружено также, что 5'-эпи-аверу-

фанин (соединение 48) проявляет активность в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 700699 и *Enterococcus faecium* ATCC 35667 со значениями МИС 4,6 и 9,3 мкг/мл соответственно. Интересно отметить, что соединение (48) не обладает цитотоксичностью в отношении линии клеток L5178Y, что указывает на высокую степень селективности в отношении антибактериальной активности по сравнению с цитотоксической, что делает это соединение интересным кандидатом в антибиотики для дальнейших исследований [107].



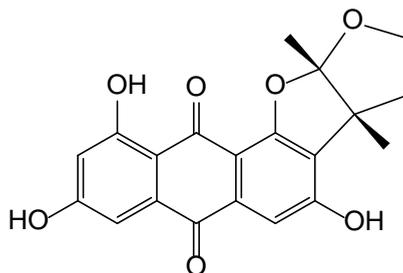
48

5'-*epi*-averufanin

49

versicolorin C

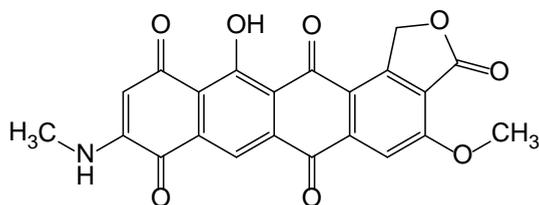
Соединения (49) и (50) были протестированы на антимикробную активность против трех патогенов человека (*Escherichia coli*, *Micrococcus luteus* и *Vibrio vulnificus*) и четырех водных бактерий (*Edwardsiella ictaluri*, *Vibrio alginolyticus*, *V. anguillarum* и *V. parahaemolyticus*). Производное (49) показало высокую активность по отношению к *V. Parahaemolyticus* и *Ed. ictaluri* со значением МИС = 1 мкг/мл, *V. Anguillarum* (МИС = 4 мкг/мл) и *Ed. Ictaluri* (МИС = 8 мкг/мл) [108]. Изоверсиколорин С (*isoversicolorin C*) (50), выделенный из эндофитного гриба *Aspergillus nidulans*, происходящего из мангровых лесов, продемонстрировал высокую антибактериальную активность против *Vibrio alginolyticus* (МИС=1 мкг/мл) и *Edwardsiella Ictaluri* (МИС = 4 мкг/мл). По остальным тестируемым штаммам значение МИС варьировалось в интервале 16-64 мкг/мл, за исключением *V. anguillarum* по отношению к которому он был не активен [108].



50

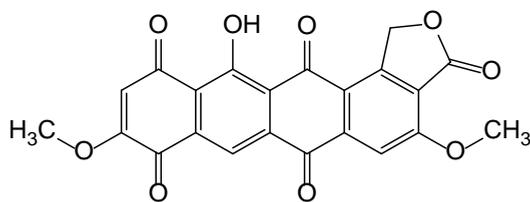
Isoversicolorin C

Четыре метаболита, обозначенные как парамагнетохинон А, В, С и D (paramagnetoquinone), были выделены из трех штаммов (ID145113, -145206 и -145754), принадлежащих к роду актиномицетов *Actinoallomurus*. Антибактериальная активность смеси производных (51) и (52) показала значения МИС в диапазоне 0,03-0,25 мкг/мл по отношению к штаммам *Enterococcus* и *Staphylococcus* spp. с хорошей активностью также против всех протестированных штаммов устойчивых к антибиотикам. Против *Streptococcus* spp. МИС ниже 0,015 мкг/мл. Также была отмечена активность против быстрорастущей *Mycobacterium smegmatis*, штамма *E. coli*  $\Delta$ tolC и *Moraxella catarrhalis* (МИС 0,5, 1 и 0,03 мкг/мл соответственно). Смесь 1/2 была активна против некоторых анаэробных бактерий (*Lactobacillus delbrueckii*, *Bacteroides fragilis*, и *Propionibacterium acnes*; МИС 0,5-1 мкг/мл), но не против *Clostridium difficile*. Не выявлена активность (МИС > 16 мкг/мл) соединений (51) и (52) по сравнению с другими протестированными грамотрицательными штаммами и против *Candida* spp. [109].



51

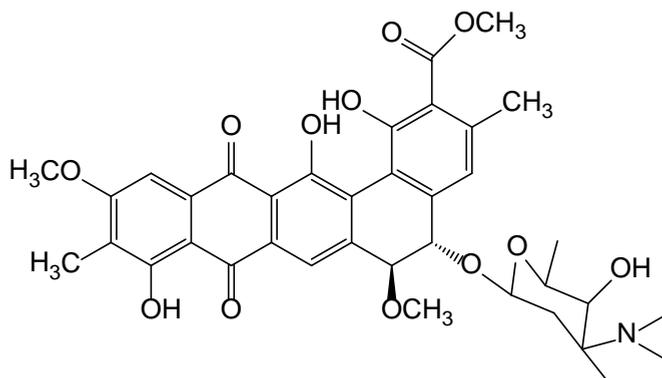
Paramagnetoquinone A



52

Paramagnetoquinone B

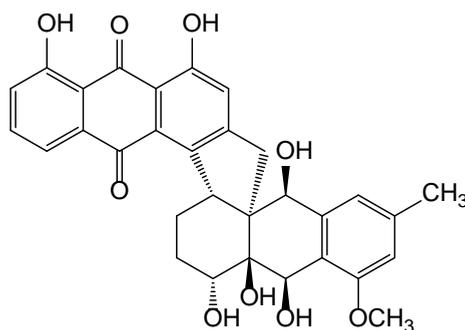
Новый полициклический антибиотик, прадимицин-IRD (pradimicin-IRD) (53), был выделен из актинобактерий *Amycolatopsis* sp. IRD-009 извлеченных из почвы бразильского тропического леса, подвергающегося восстановлению. Прадимицин-IRD (53) проявлял потенциальную антимикробную активность против *Streptococcus agalactiae* (МИС 3,1 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МИС 3,1 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus* (МИС 3,1 мкг/мл), а также цитотоксичность в отношении опухолевых и неопухолевых клеточных линий. Значения IC<sub>50</sub> варьируются от 0,8 мкМ в клетках карциномы толстой кишки HCT-116 до 2,7 мкМ в клетках меланомы MM 200 [110].



53

Pradimicin-IRD 6

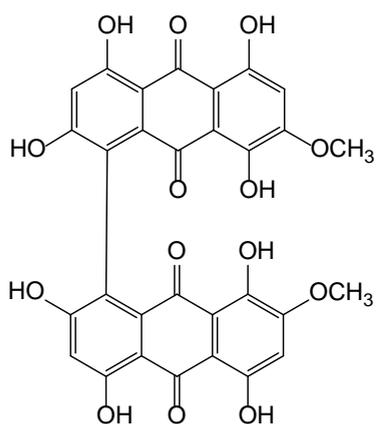
Димерное производное гидроксianтрахинона – соланрубиеллин А (solanubiellin A) (54), был выделен из растения *Solanum lyratum*. Антибактериальная активность производного (54) была определена против шести патогенных микроорганизмов (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* и *Pseudomonas aeruginosa*). Показано, что соланрубиеллин А (54) проявляет умеренную антибактериальную активность против *S. aureus* и *E. faecalis* со значениями МИС 2,0 мМ (1,08 мг/мл) и 10,0 мМ (5,44 мг/мл). Следует отметить, что соединение (54) показало антибактериальную активность против *S. epidermidis* со значением МИС 2,0 мМ (1,08 мг/мл), что было сильнее, чем у рифампицина взятого в качестве положительного контроля (значение МИС 10,0 мМ (8,23 мг/мл), такое же, как у левофлоксацина (значение МИС 2,0 мМ (0,74 мг/мл)). Кроме того, исследование цитотоксической активности (54) *in vitro* на пяти линиях опухолевых клеток человека (A549, HT-29, HL-60, HepG2 и ТНР-1) с помощью анализа МТТ показало, что оно проявляет цитотоксичность в отношении клеток A549, HT-29 и HepG2, со значениями IC<sub>50</sub> от 2,06 до 9,35 мМ [111].



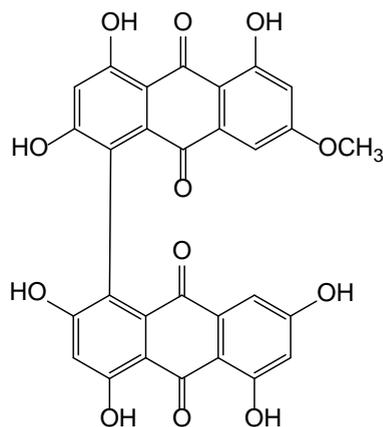
54

Solanubiellin A

Из патогенного гриба насекомых *Cordyceps morakotii* BCC 56811 были выделены антрахиноновые производные моракотины А–Е (morakotins А–Е). Исследование их антибактериальной активности показало, что соединение (55) проявило антибактериальную активность против *Bacillus cereus* (MIC 12,5 мкг/мл) и *Candida albicans* (IC<sub>50</sub> 25,87 мкг/мл), в то время как производное (56) (morakotin D) было активным против *B. cereus* и *Staphylococcus aureus* со значением MIC 3,13 мкг/мл и 6,15 мкг/мл соответственно [112].

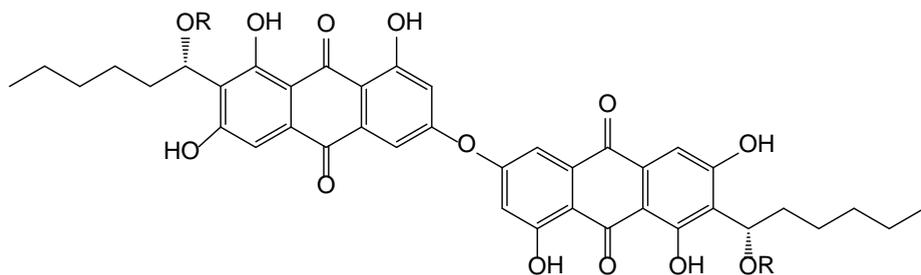


55  
Morakotin C



56  
Morakotin D

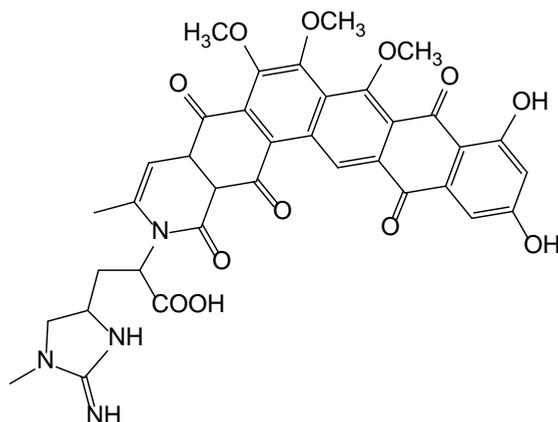
Гриб *Aspergillus versicolor* был выделен из образца морских моллюсков. Химическое исследование этого штамма, выращенного на среде на основе картофеля с добавлением 3% морской соли, привело к выделению и идентификации двух новых вторичных метаболитов являющиеся новыми димерными производными антрахинона (57,58) с C-O-C связью, которые проявляли селективную антибактериальную активность в отношении грамположительного *Staphylococcus aureus* в концентрации 30 мкг/лунку [113].



57, 58

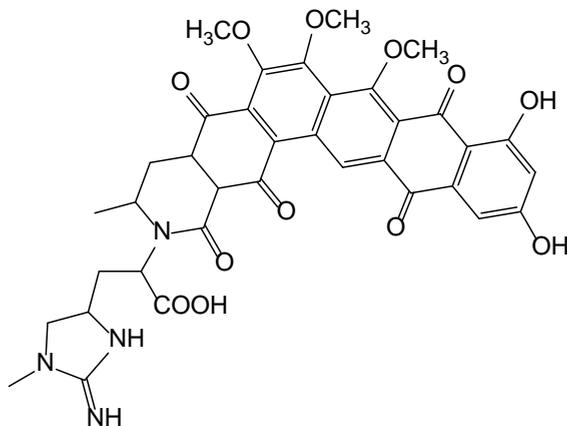
57 R=CH<sub>3</sub>, 58 R=H

Из различных штаммов *Nonomuraea* был выделен эндурациклиноны (59,60) (enduracyclinone A (59), enduracyclinone B (60)), содержащий связанный с шестью кольцами скелет и содержащий необычную аминокислоту эндурацидидин. Производные показали высокую активность в отношении грамположительных патогенов (особенно *Staphylococcus* spp.), таких как *S. aureus*, *S. hemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, а также *E. faecium*, *P. acnes* и *Clostridium difficile*, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью с MIC 0,0005-4 мкг/мл [114].



59

Enduracyclinone A



60

Enduracyclinone B

Эндурациклиноны, состоящие из высокоокисленного углового гексациклического каркаса, связанного с *N*-метилированной эндурацидиновой частью, активны в отношении грамположительных патогенов (особенно

*Staphylococcus* spp.), включая мультирезистентные штаммы, и с ограниченной токсичностью по отношению к эукариотическим клеткам. Объединенные результаты анализов и макромолекулярных синтезов указывают на возможный двойной механизм действия, при котором синтез пептидогликанов и ДНК ингибируется этими молекулами [114].

**Влияние структурных характеристик на антимикробную активность.** Одним из структурных параметров, влияющем на биологическую активность антрахиноновых молекул, является наличие гидроксильных групп. Так, при исследовании молекул, входящих в группу производных хризазина (1,8-дигидроксиантрахинона), таких как хризофанол (1), эмодин (2), фисцион (3) и реин (4) и имеющих в структуре фрагмент содержащий ОН-группы при С-1 и С-8, на различных штаммах *Neisseria gonorrhoeae* было показано, что наиболее активным производным является реин (4), имеющий в отличие от других производных дополнительную ОН группу, входящую в –СООН [85]. Реин (4) также показал наибольший эффект относительно *Porphyromonas gingivalis*, препятствуя его росту [87]. Таким образом, можно предполагать, что структурный фрагмент с карбонилем и двумя гидроксильными группами в  $\alpha$ -положении при линейном положении в антрахинонах может быть важным фармакофором для антимикробной биоактивности. Антимикробная активность 1,8-дигидроксиантрахинонов против некоторых штаммов бактерий зависит от их химического строения и ряд исследований подтверждает, что на степень ее проявления оказывают влияние гидроксильные группы в различных положениях антрахиноновой системы, а также наличие других полярных заместителей. В общем, антибактериальные эффекты эмодина (2), реина (4) и алоэ-эмодина, как правило, выше, чем у хризофанола (1) и фисциона (3). Эти производные антрахинона имеют одинаковый антрахиноновый скелет, состоящий из двух кетогрупп в положении С-9 и С-10 и двух гидроксильных групп при С-1 и С-8, а различия заключаются в химической природе заместителя при С-3 и С-6 антрахиноновой системы, а именно в наличии полярных функциональных групп, которые и способствуют увеличению антибактериальной активности. Три антрахинона (эмодин (11), реин (13) и алоэ-эмодин (14)) имеют полярные заместители – карбоксильные, гидроксильные и гидроксиметильные группы при С-3 и С-6 соответственно. Хотя хризофанол (1) и фисцион (3) также имеют гидроксильные группы в С-1 и С-8, однако метильная и слабополярная метоксильная группы в хризофаноле и фисционе способствуют снижению антибактериального действия [70, 115].

Исходя из данных работ [93,95], можно сделать заключение, что присутствие в молекулах хинизаринового типа в положении при С-3 длинной алифатической цепочки с С=С, СН, СН<sub>3</sub> увеличивает антибактериальные свойства, например, в производном (5), тогда как наличие метоксигруппы при С-3 снижает активность. В работе [96] показано, что среди тестируемых соединений (2,10-15) ализарин (2), эмодин (11), пурпурин (5) и хинализарин (13) при 10 мкг/мл заметно ингибировали образование биопленки *S. aureus*

MSSA 6538 по сравнению с необработанными контрольными средствами. Это связано, вероятно, с наличием в структуре указанных соединений ОН-группы при С-1 и С-2 скелета антрахинона, так как именно этот структурный фрагмент присутствует в молекуле ализарина (10), пурпурин (12) и хинализарина (13). Однако пирокатехин (1,2-дигидроксibenзол), который имеет две гидроксильные группы в структуре бензола, не обладает ингибирующей активностью, что указывает на то, что для проявления активности необходимы антрахиноновая основа [93].

Ранее показано, что антибактериальная активность 1,8-дигидроксисантрахинона меньше, чем его восстановленной формы [116]. Аналогичная закономерность была выявлена и Ghoneim М.М. с соавторами [117] для 10-(хризофанол-7'-ил)-10-гидроксифризофанол-9-антрона, который показал хорошую активность в отношении MRSA. Данные исследования [103] также свидетельствуют о том, что формикамицины, подавляющие рост клинически значимых патогенов MRSA и VRE, также оказались более эффективны, чем структурно родственные фасамицины [103].

Анализ антибактериальной активности 2-гидрокси-1-метоксиантрахинона (44) и 2,5-дигидрокси-1-метокси-6-метоксиметилантрахинона (45) и их гликозидированных форм, проведенный в работе [106] показал, что микробное гликозилирование является эффективным подходом к модификации природных продуктов для повышения их биологической активности.

Перспективными соединениями с антибактериальной активностью являются производные содержащие дополнительные циклические фрагменты, а также конденсированные формы антрахинонов. Так, парамагнетохиноны А (51) и В (52) (paramagnetoquinones А, В) проявили активность против *S. pyogenes* с MIC 15 нг/мл [109]. Эндурациклинон (enduracyclinone А) (59) был активен против грамположительных патогенов (особенно *Staphylococcus spp.*), таких как *S. aureus*, *S. hemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, а также *E. faecium*, *P. acnes* и *Clostridium difficile*, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью с MIC 0,0005-4 мкг/мл. Значение MIC для *S. aureus* ATCC 29,213 составило 0,5 нг/мл [114]. Активность этих соединений выше, чем многих используемых коммерческих антибиотиков. Таким образом, целесообразным представляется исследование их биосинтеза, фармакокинетических и фармакодинамических свойств.

**Заключение.** В последние годы все большее внимание уделяется противомикробным препаратам растительного происхождения в качестве альтернативы антибиотикам из-за их эффективности и низкой склонности к развитию резистентности бактерий. Антрахиноны представляют самую большую группу природных пигментов хиноидной природы. Они имеют разнообразные вариации в химическом строении, что отражается на их биологическом действии. Многие природные антрахиноны проявляют антимикробную активность и подавляют рост ряда клинически значимых патогенов, в том числе и MRSA. Согласно ряда исследований, изучающих

влияние структурных параметров антрахинона на их антимикробное действие, можно сделать заключение, что на антимикробный эффект производных антрахинонов оказывает влияние наличие гидроксильных групп, а также других полярных заместителей в различных положениях антрахиноновой системы и степень окисленности молекулы (окисленные и восстановленные формы). Эффективность антимикробного действия антрахинонов связана с их молекулярными свойствами, такими как стерический эффект, рН, полярность заместителей. Анализ литературных данных показывает, что перспективным направлением является изучение совместного использования производных антрахинона с антибиотиками и другими природными биологически активными соединениями, приводящий к синергетическому эффекту и к уменьшению МИС. Так, синергетический эффект выявлен при использовании реина (4) в комбинации с ликохалконом А, глабридином, мирицетином и метронидазолом [88]. Синергетическое взаимодействие природных антрахинонов с антибиотиками и другими клинически важными лекарственными средствами является недавним и эффективным инструментом для лечения множественной лекарственной устойчивости. Они могут улучшать или облегчать взаимодействие противомикробного агента с его мишенью внутри патогена и, таким образом, предотвращать возникновение резистентности. Кроме того, производные антрахинона могут иметь множественные механизмы действия, которые делают соединения данного класса перспективными источниками противомикробных средств. Таким образом, поиск веществ природного происхождения для разработки новых антибактериальных препаратов остается важной стратегией научных исследований.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан по проекту «Поиск новых лекарственных веществ на основе доступных синтетических аналогов природных производных антрахинона» (ИРН: AP05131788) и программе № BR05234667/ПЦФ по теме: «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заранее заданными свойствами».*

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] World Health Organization (WHO) Global Action Plan on Antimicrobial Resistance (2015) <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/globalaction-plan/en/>
- [2] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. – Introduced 2013, Stockholm, 208 p. DOI: 10.2900/93403IA
- [3] Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations (2016) (Review on Antimicrobial Resistance) <http://www.amr-review.org>
- [4] ECDC/EFSA/EMA/SCENIHR. 2009. Joint Opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. EFSA Journal 2009; 7(11):1372 Question No. EFSA-Q-2008-781. doi:10.2903/j.efsa.2009.1372 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/11/WC500015452.p df](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/11/WC500015452.p df).
- [5] ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the

integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and foodproducing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal 2015;13(1):4006, 114 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4006

[6] EMA/ESVAC. 2014. European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012 (EMA/333921/2014). In [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/10/WC500175671.pdf).

[7] Official Journal of the European Union. 2013. Commission Implementing Decision of 12 November 2013 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria (2013/652/EU). In <http://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/?qid=1416491686645&uri=CELEX:32013D0652>.

[8] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control.: – Introduced 2013, Stockholm, 208 p. DOI: 10.2900/93403

[9] Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organization; 2017.

[10] Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L, Pulcini C., Kahlmeter G., Kluytmans J., Carmeli Y, *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. // *Lancet Infect Dis*, 18 (2018), P. 318-327.

[11] Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics. World Health Organization. 2017. P. 1-7. <http://www.who.int>

[12] ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) Interactive Database. 2014.

[13] Dodds D.R. Antibiotic resistance: A current epilogue.// *Biochemical Pharmacology*. – 2017. – Vol. 134. – P. 139-146.

[14] Dietvorst J., Vilaplana L., Uria N., Marco M-P., Muñoz-Berbel X. Current and near-future technologies for antibiotic susceptibility testing and resistant bacteria detection.// *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. – 2020. – Vol. 127. – 11589.1

[15] Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. State of the world's antibiotics 2015. 2015. [http://cddep.org/sites/default/files/swa\\_2015\\_final.pdf](http://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf) (accessed May 17, 2017).

[16] WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva: World Health Organization, 2014. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1) (accessed May 17, 2017).

[17] Luepke K.H., Suda K.J., Boucher H., *et al.* Past, present, and future of antibacterial economics: increasing bacterial resistance, limited antibiotic pipeline, and societal implications // *Pharmacother*. – 2017. – Vol. 37. – P. 71-84.

[18] Wright G.D. Opportunities for natural products in 21st century antibiotic discovery // *Natural Product Reports*. – 2017. – Vol. 34(7). – P. 694-701.

[19] Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов-проблемы и перспективы // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5 [<https://science-education.ru/pdf/2015/5/649.pdf>].

[20] Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013 // *The Journal of Antibiotics*. – 2013. – P. 571-591.

[21] <https://www.fda.gov/>

[22] Pew Charitable Trust: Antibiotics Currently in Global Clinical Development. 2019 [pewtrusts.org/antibiotic-pipeline](http://pewtrusts.org/antibiotic-pipeline) Updated list of current antibiotic pipeline in development.

[23] Dougan G., Dowson C., Overington J. The discovery challenge of drug-resistant infections: progress and focusing resources. *Drug Discov Today* 2019, 24:452-461 Summary report of the Next Generation Antibiotic Discovery symposium that raised awareness, highlighted requirements and promoted collaboration and action in antibiotic discovery.

[24] Saleem M., Nazir M., Ali M.S., Hussain H., Lee Y.S., Riaz N., Jabbar A., Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates // *Nat Prod Rep*. – 2010. – Vol. 27. – P.238-254.

[25] Silva L.N., Zimmer K.R., Macedo A.J., Trentin D.S. Plant natural products targeting bacterial virulence factors // *Chem Rev.* – 2016. – Vol. 116. – P. 9162-236.

[26] Genilloud O. Natural products discovery and potential for new antibiotics // *Current Opinion in Microbiology.* – 2019. – Vol. 51. – P. 81-87.

[27] Silver L.L. Are natural products still the best source for antibacterial discovery? The bacterial entry factor // *Expert Opin Drug Discov.* – 2008. – Vol. 3. – P. 487-500.

[28] Wright G.D. Something old, something new: revisiting natural products in antibiotic drug discovery // *Can. J. Microbiol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 147-154.

[29] Lewis K. New approaches to antimicrobial discovery // *Biochem. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 134. – P. 87-98.

[30] Xi Y., Sullivan G.A., Jackson A.L., Zhou G.H., Sebranek J.G. Use of natural antimicrobials to improve the control of *Listeria monocytogenes* in a cured cooked meat model system // *Meat Sci.* – 2011. – Vol. 88. – P. 503-511, 10.1016/j.meatsci.2011.01.036

[31] Guil-Guerrero J.L., Ramos L., Moreno C., Zúñiga-Paredes J.C., Carlosama-Yepey M., Ruales P. Antimicrobial activity of plant-food by-products: a review focusing on the tropics *Livest. Sci.* – 2016. – Vol. 189. – P. 32-49

[32] Gyawali R., Ibrahim S.A. Natural products as antimicrobial agents // *Food Contr.* – 2014. – Vol. 46. – P. 412-429.

[34] Wagner H. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals // *Fitoterapia.* – 2011. – Vol. 82. – P. 34-37.

[35] Zacchino S.A., Butassi E., Cordisco E., Svetaz L.A. Hybrid combinations containing natural products and antimicrobial drugs that interfere with bacterial and fungal biofilms // *Phytomedicine.* – 2017. – Vol. 37. – P. 14-26.

[36] Zacchino S.A., Butassi E., Di Liberto M., Raimondi M., Postigo A., Sortino M. Plant phenolics and terpenoids as adjuvants of antibacterial and antifungal drugs // *Phytomedicine.* – 2017. – Vol. 37. – P. 27-48.

[37] Monciardini P., Iorio M., Maffioli S., Sosio M., Donadio S. Discovering new bioactive molecules from microbial sources // *Microb. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 209-220.

[38] Durand G.A., Raoult D., Dubourg G. Antibiotic discovery: history, methods and perspectives // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2019. – Vol. 53, Issue 4. – P. 371-382.

[39] Rustam Aminov History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact // *Biochemical Pharmacology.* – 2017. – Vol. 133. – P. 4-19.

[40] Livermore D.M. Discovery research: the scientific challenge of finding new antibiotics // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2011. – Vol. 66, Issue 9. – P. 1941-1944.

[41] Demain A.L. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 41. – P. 185-201.

[42] Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2014. – Vol. 24, Issue 2. – P. 413-418.

[43] Srikanth Gatadi, Jitendra Gour, Srinivas Nanduri Natural product derived promising anti-MRSA drug leads: A review // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2019. – Vol 27, Issue 17. – P. 3760-3774

[44] Nouha Bakaraki In: *Turan Drug Discovery Targeting Drug-Resistant Bacteria.* – Chapter 8: New approaches to antibacterial drug discovery / Edited by: Prashant Kesharwani, Sidharth Chopra and Arunava Dasgupta. – Academic Press, 2020. – P. 223-248.

[45] Fischbach M.A., Walsh C.T. Antibiotics for emerging pathogens // *Science.* – 2009. – Vol. 325. – P. 1089-1093.

[46] Zohra T., Ovais M., Khalil A.T., Qasim M., Ayaz M., Shinwari Z.K., Ahmad S., Zahoor M. Bio-guided profiling and HPLC-DAD finger printing of *Atriplex lasiantha* Boiss // *BMC Complement Altern. Med.* – 2019. – Vol. 19. – P. 4

[47] Khan S.U., Khan A.-u., Shah A.-u.-H.A., Shah S.M., Hussain S., Ayaz M., Ayaz S. Heavy metals content, phytochemical composition, antimicrobial and insecticidal evaluation of *Elaeagnus angustifolia* // *Toxicol. Ind. Health.* – 2016. – Vol. 32. – P. 154-161.

- [48] Sadiq A., Ahmad S., Ali R., Ahmad F., Ahmad S., Zeb A., Ayaz M., Ullah F., Siddique A.N. Antibacterial and antifungal potentials of the solvents extracts from *Eryngium caeruleum*, *Notholirion thomsonianum* and *Allium consanguineum* // *BMC Complement Altern. Med.* – 2016. – Vol. 16. – P. 478-181.
- [49] Mickymaray S., Saleh Al Aboody M., Rath P.K., Annamalai P., Nooruddin T. Screening and antibacterial efficacy of selected Indian medicinal plants // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* – 2016. – Vol. 6, Issue 3. – P. 185-191.
- [50] Sharma A., Flores-Vallejo R.C., Cardoso-Taketa A., Villarreal M.L. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2017. – Vol. 208. – P. 264-329.
- [51] Vambe M., Aremu A.O., Chukwujekwu J.C., Finnie J.F., Van Staden J. Antibacterial screening, synergy studies and phenolic content of seven South African medicinal plants against drug-sensitive and resistant microbial strains // *South African Journal of Botany.* – 2018. – Vol. 114. – P. 250-259.
- [52] Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., Staden J. Antibacterial constituents of the plant family Amaryllidaceae // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2017. – Vol. 27, Issue 22. – P. 4943-4951.
- [53] Gutiérrez-del-Río I., Fernández J., Lombó F. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2018. – Vol. 52, Issue 3. – P. 309-315.
- [54] Barbieri R., Coppo E., Marchese A., Daglia M., Sobarzo-Sánchez E., Nabavif S.F., Nabavi S.M. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity // *Microbiological Research.* – 2017. – Vol. 196. – P. 44-68.
- [55] Quan D., Nagalingam G., Payne R., Triccas J.A. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 56. – P. 212-220.
- [56] Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow // *Molecular Aspects of medicine.* – 2006. – Vol. 27, Issue 1. – P. 1-93.
- [57] Sweidan A., Chollet-Krugler M., Sauvager A., Chokr A., Bonnaure-Mallet M., Weghe P., Tomasi S., Bousarghin L. Antibacterial activities of natural lichen compounds against *Streptococcus gordonii* and *Porphyromonas gingivalis* // *Fitoterapia.* – 2017. – Vol. 121. – P. 164-169.
- [58] Nalini S., Richard D.S., Riyaz S.U.M., Kavitha G., Inbakandan D. Antibacterial macro molecules from marine organisms // *International Journal of Biological Macromolecules.* – 2018. – Vol. 115. – P. 696-710.
- [59] Barbosa F., Pinto E., Kijjoa A., Pinto M., Sousa E. Targeting antimicrobial drug resistance with marine natural products // *International Journal of Antimicrobial Agents.* – 2020. – Vol. 56, Issue 1. – 106005.
- [60] Tripathi V.C., Satish S., Horam S., Raj S., Agneyal, Arockiaraj J., Pasupuleti M., Dikshit D.K. Natural products from polar organisms: Structural diversity, bioactivities and potential pharmaceutical applications // *Polar Science.* – 2018. – Vol. 18. – P. 147-166.
- [61] Lee S., Siddiqui R., Khan N.A. Animals living in polluted environments are potential source of antimicrobials against infectious agents // *Pathog. Glob. Health.* – 2012. – 106. – P. 218-223.
- [62] Ovais M., Ahmad I., Khalil A.T., Mukherjee S., Javed R., Ayaz M., Raza A., Shinwari Z.K. Wound healing applications of biogenic colloidal silver and gold nanoparticles: recent trends and future prospects // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – P. 1-14.
- [63] Ovais M., Khalil A.T., Islam N.U., Ahmad I., Ayaz M., Saravanan M., Shinwari Z.K., Mukherjee S. Role of plant phytochemicals and microbial enzymes in biosynthesis of metallic nanoparticles // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2018. – P. 1-16.
- [64] Letzel A.-C., Pidot S.J., Hertweck C. A genomic approach to the cryptic secondary metabolome of the anaerobic world // *Nat. Prod. Rep.* – 2013. – Vol. 30. – P. 392-428.
- [65] Ayaz M., Sadiq A., Wadood A., Junaid M., Ullah F., Khan N.Z. Cytotoxicity and molecular docking studies on phytosterols isolated from *Polygonum hydropiper* L. // *Steroids.* – 2019. – 141. – P. 30-35

[66] Ovais M., Zia N., Ahmad I., Khalil A.T., Raza A., Ayaz M., Sadiq A., Ullah F., Shinwari Z.K. Phyto-therapeutic and nanomedicinal approach to cure alzheimer disease: present status and future opportunities // *Front. Aging Neurosci.* – 2018. – Vol. 10. – P. 284-289.

[67] Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Years from 1981 to 2010 // *Journal of Natural Products.* – 2012. – Vol. 75. – P. 311-335.

[68] Gibbons S. Phytochemicals for bacterial resistance – strengths, weaknesses and opportunities // *Planta Med.* – 2008. – Vol. 74. – P. 594-602.

[69] Santhosh R.S., Suriyanarayanan B. Plants: A source for new antimycobacterial drugs // *Planta Medica.* – 2014. – Vol. 80. – P. 9-21.

[70] Харламова Т.В. Природные производные 9,10-антрахинона и их антимикробные свойства // *Химический журнал Казахстана.* – 2018. – № 4. – С. 205-235.

[71] Thomson R.H. *Naturally Occuring Quinones III.* – New York: Chapman & Hall, 1987. – P. 345-524.

[72] Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review // *Industrial Crops and Products.* – 2016. – Vol. 94. – P. 812-833.

[73] Singh R., Chauhan S.M. 9,10-Antraquinones, other biologically active compounds from the genus *Rubia* // *Chemistry biodiversity.* – 2004. – Vol. 1. – P. 1241-1264.

[74] Zhang J., Xin H., Xu Y., Shen Y., He Y-Q., Hsien-Yeh, Lin B., Song H., Juan-Liu, Yang H. Qin L., Zhang Q., Du J. *Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2018. – Vol. 213. – P. 230-255.

[75] Baruah A., Bordoloi M., Baruah P.H.D. Aloe vera: A multipurpose industrial crop // *Industrial Crops and Products.* – 2016. – Vol. 94. – P. 951-963.

[76] Akaberi M., Sobhani Z., Javadi B., Sahebkar A., Emami S.A. Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: A review // *Biomedicine and Pharmacotherapy.* – 2016. – Vol. 84. – P. 759-772.

[77] Radha M.H., Laxmipriya N.P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review // *Journal of Traditional and Complementary Medicine.* – 2015. – Vol. 5, Issue 1. – P. 21-26.

[78] Yadav J.P., Arya V., Yadav S., Panghal M., Kumar S., Dhankhar S. *Cassia occidentalis* L.: A review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile // *Fitoterapia.* – 2010. – Vol. 81, Issue 4. – P. 223-230.

[79] Kosalec I., Kremer D., Locatelli M., Epifano F., Zovko Končić M. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila* // *Food Chemistry.* – 2013. – Vol. 136, Issue 2. – P. 335-341.

[80] Zargar B.A., Masoodi M.H., Ahmed B., Ganie S.A. Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi* wall. ex Meissn // *Food Chemistry.* – 2011. – Vol. 128, Issue 3. – P. 585-589.

[81] Rokaya M.B., Münzbergová Z., Timsina B., Bhattarai K.R. *Rheum australe* D. Don: A review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2012. – Vol. 141, Issue 3. – P. 761-774.

[82] Zheng Q., Wu H., Guo J., Nan H., Chen S., Yang J., Xu X. Review of Rhubarbs: Chemistry and Pharmacology // *Chinese Herbal Medicines.* – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 9-32.

[83] Vasas A., Orbán-Gyapai O., Hohmann J. The Genus *Rumex*: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2015. – Vol. 175. – P. 198-228.

[84] Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // *Journal of Ethnopharmacology.* – 2010. – Vol. 131, Issue 3. – P. 511-521.

[85] Malmir M., Ferreira E., Serrano R., Gomes E.T., Canic M., Silva O. In vitro anti-*Neisseria gonorrhoeae* activity of *Senna podocarpa* root extracts // *Industrial Crops and Products.* – 2015. – Vol. 76. – P. 467-471 [doi:10.1016/j.indcrop.2015.07.02].

[86] Palombo E.A. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2011. – 680354.

[87] Liao J, Zhao L, Yoshioka M, Hinode D, Grenier D. Effects of Japanese traditional herbal medicines (Kampo) on growth and virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* and viability of oral epithelial cells // *Pharm Biol.* – 2013. – Vol. 51. – P. 1538-1544.

[88] Jabrane Azelmat, Jade Fournier Larente, Daniel Grenier The anthraquinone rhein exhibits synergistic antibacterial activity in association with metronidazole or natural compounds and attenuates virulence gene expression in *Porphyromonas gingivalis* // *Archives of Oral Biology.* – 2015. – Vol. 60, Issue 2. – P. 342-346.

[89] Chukwujekwu J.C., Coombes P.H., Mulholland D.A., Staden J.Van. Emodin, an antibacterial anthraquinone from the roots of *Cassia occidentalis* // *South African Journal of Botany.* – 2006. – Vol. 72. – P. 295-297.

[90] Ayo R.G., Amupitan J.O., Zhao Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vahl // *African Journal of Agriculture.* – 2013. – Vol. 1. – P. 8-10.

[91] Liu M., Peng W., Qin R., Yan Z., Cen Y. The direct anti-MRSA effect of emodin via damaging cell membrane // *Applied Microbiology and Biotechnology.* – 2015. – Vol. 99. – P. 7699-7709.

[92] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukep J.A., Voukeng I.K. Antibacterial activities and structure–activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // *SpringerPlus.* – 2016. – Vol. 5. – P. 901-916.

[93] Kemegne G.A., Mkounga P., Ngang J.J.E., Kamdem S.L.S., Nkengfack A.E. Antimicrobial structure activity relationship of five anthraquinones of emodine type isolated from *Vismia laurentii* // *BMC Microbiology.* – 2017. – Vol. 17 [doi:10.1186/s12866-017-0954-1].

[94] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukep J.A., Voukeng I.K., Dzotam J.K., Isemeki J., Derese S., Omolle R.A., Efferth T., Kuete V. Antibacterial activities and structure – activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // *SpringerPlus.* – 2016. – Vol. 5. – P. 901-906.

[95] Hamed M.M., Refahy L.A., Abdel-aziz M.S. Evaluation of Antimicrobial Activity of Some Compounds Isolated from *Rhamnus cathartica* L. // *Oriental journal of Chemistry.* – 2015. – Vol. 31. – P.1133-1140.

[96] Lee J., Kim Y., Ryu S.Y., Lee J. Calcium-chelating alizarin and other anthraquinones inhibit biofilm formation and the hemolytic activity of *Staphylococcus aureus* // *Scientific Reports.* – 2016. – Vol. 14.

[97] Wang W., Chen R., Luo Z., Wang W., Chen J. Antimicrobial activity and molecular docking studies of a novel anthraquinone from a marine-derived fungus *Aspergillus versicolor* // *Nat. Prod. Res.* – 2017. – Vol. 33(21). – P. 558-563.

[98] He K.Y., Zhang C., Duan Y.R., Huang G.L., Yang C.Y., Lu X.R., Zheng C.J., Chen G.Y. New chlorinated xanthone and anthraquinone produced by a mangrove-derived fungus *Penicillium citrinum* HL-5126 // *J. Antibiot.* – 2017. – Vol. 70. – P. 823-827.

[99] Jiang X., Zhang Q., Zhu Y., Nie F., Wu Z., Yang C., Zhang L., Tian X., Zhang C. Isolation, structure elucidation and biosynthesis of benzo[b]fluorene nenestatin A from deep-sea derived *Micromonospora echinospora* SCSIO 04089 // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – P. 3585-3590.

[100] Lü Y., Shao M., Wang Y., Qian S., Wang M., Wang Y., Li X., Bao Y., Deng C., Yue C., Liu D., Liu N., Liu M., Huang Y., Chen Z., Hu Y. Zunyimycins B and C, new chloroanthra-benzoxocinones antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococci* from *Streptomyces* sp. FJS31-2 // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22. – P. 251.

[101] Fukumoto A., Kim Y.P., Matsumoto A., Takahashi Y., Suzuki M., Onodera H., Tomoda H., Matsui H., Hanaki H., Iwatsuki M., Omura S., Shiomi K. Naphthacemycins, novel circumventors of  $\beta$ -lactam resistance in MRSA, produced by *Streptomyces* sp. KB-3346-5. I. The taxonomy of the producing strain, and the fermentation, isolation and antibacterial activities // *J. Antibiot.* – 2017. – Vol. 70 – P. 562-567.

[102] Feng Z., Kallifidas D., Brady S.F. Functional analysis of environmental DNA-derived type II polyketide synthases reveals structurally diverse secondary metabolites // *Proc. Natl Acad. USA.* – 2011. – Vol. 2108. – P. 12629-12634.

[103] Qin Z., Munnoch J.T., Devine R., Holmes N.A., Seipke R.F., Wilkinson K.A., Wilkinson B., Hutchings M.I. Formicamycins, antibacterial polyketides produced by *Streptomyces formicae* isolated from African *Tetraponera* plant-ants // *Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 8. – P. 3218-3227.

[104] Bo S.T., Xu Z.F., Yang L., Cheng P., Tan R.X., Jiao R.H., Ge H.M. Structure and biosynthesis of mayamycin B, a new polyketide with antibacterial activity from *Streptomyces* ssp.120454 // *J. Antibiot.* – 2018. – Vol. 71. – P. 601-605.

[105] Song Y., Liu G., Li J., Huang H., Zhang X., Zhang H., Ju J. Cytotoxic and Antibacterial Angucycline- and Prodigiosin-Analogues from the Deep-Sea Derived *Streptomyces* sp. SCSIO 11594 // *Mar. Drugs.* – 2015. – Vol. 13. – P. 1304-1316.

[106] Mfonku N.A., Mbah J.A., Kodjio N., Gatsing D., Zhan J. Isolation and selective glycosylation of antisalmonellal anthraquinones from the stem bark of *Morinda lucida* Benth. (Rubiaceae) // *Phytochemistry Letters.* – 2020. – Vol. 37. – P. 80-84.

[107] Özkayaa F.C., Ebrahima W., El-Neketic M., Tanrıkulb T.T., Kalscheuera R., Müllerd W.E.G., Guo Z., Zou K., Liu Z., Proksch P. Induction of new metabolites from sponge-associated fungus *Aspergillus carneus* by OSMAC approach // *Fitoterapia.* – 2018. – Vol. 131. – P. 9-14.

[108] Yang S.Q., Li X.M., Xu G.M., Li X., An C.Y., Wang B.G. Antibacterial anthraquinone derivatives isolated from a mangrove-derived endophytic fungus *Aspergillus nidulans* by ethanol stress strategy // *J. Antibiot.* – 2018. – Vol. 71. – P. 778-784.

[109] Iorio M, Cruz J, Simone M, Bernasconi A, Brunati C, Sosio M, Donadio S, Maffioli S.I. Antibacterial paramagnetic quinones from *Actinoallomurus* // *J Nat Prod.* – 2017. – Vol. 80. – P. 819-827.

[110] Bauermeister A., Calil F.A., Pinto F.C.L., Medeiros T.C.T., Almeida L.C., Silva L.J., Melo I.S., Zucchi T.D., Costa-Lotufo L.V., Moraes .L.A.B. Pradimicin-IRD from *Amycolatopsis* sp. IRD-009 and its antimicrobial and cytotoxic activities // *Nat. Prod. Res.* – 2019. – Vol. 33. – P. 1713-1720.

[111] Chen H., Du K., Sun Y.J., Hao Z.Y., Zhang Y.L., Bai J., Wang Q.H., Hu H.Y., Feng W.S. Solanubiellin A, a hydroanthraquinone dimer with antibacterial and cytotoxic activity from *Solanum lyratum* // *Nat. Prod. Res.* – 2019 [doi.org/10.1080/14786419.2018.1553173].

[112] Wang M., Kornsakulkarn J., Srichomthong K., Feng T., Liu J.K., Isaka M., Thongpanchang C. Antimicrobial anthraquinones from cultures of the ant pathogenic fungus *Cordyceps morakotii* BCC 56811 // *J. Antibiot.* – 2019. – Vol. 72. – P. 141-147.

[113] Li J.L., Jiang X., Liu X., He C., Di Y., Lu S., Huang H., Lin B., Wang D., Fan B. Antibacterial anthraquinone dimers from marine derived fungus *Aspergillus* sp. // *Fitoterapia.* – 2019. – Vol. 133. – P. 1-4.

[114] Monciardini P., Bernasconi A., Iorio M., Brunati C., Sosio M., Campochiaro L., Landini P., Maffioli S.I., Donadio S. Antibacterial aromatic polyketides incorporating the unusual amino acid enduracididine // *J. Nat. Prod.* – 2019. – Vol. 82. – P. 35-44.

[115] Lu C., Wang H., Lv W., Xu P., Zhu J., Xie J., Liu B., Lou Z. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila* // *Fisheries Science.* – 2011. – Vol. 77, Issue 3. – P. 375-384.

[116] Abudarwish SM, Ateyyat M, Salt A. The Pharmacological and Pesticidal Actions of Naturally Occurring 1,8-dihydroxyanthraquinones Derivatives // *Helicobacter.* – 2008. – Vol. 4. – P. 495-505.

[117] Ghoneim M.M., Ma G., El-Hela A.A., Mohammad A. E.I., Kottob S., El-Ghaly S. Biologically active secondary metabolites from *Asphodelus microcarpus* // *Natural Product Communication.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1117-1119.

---

---

**Резюме***Т. В. Харламов***АНТРАХИНОННЫҢ ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫН  
АНТИБАКТЕРИАЛДЫ БЕЛСЕНДІЛІГІМЕН СӘЙ КЕСТЕНДІРУ**

Табиғи қосылыстар патогендік бактерияларға қарсы күшті қызмет етеді және жаңа антибиотиктердің ашылуына негіз болып табылады. ХХІ ғасырдағы табиғи өнімдерді зерттеулер, клиникаға жаңа үміткерлерді дәрі-дәрмектерге тартуға өте сәйкес келеді. Инфекциялық аурулардың алдын алу және емдеу проблемалары, патогендердің биологиялық түрлерінің алуан түрлеріне байланысты, көп төзімді формалардың үнемі пайда болуы, қауіпті патогендердің жаңа түрлерінің пайда болуы, жаңа антимикробтық агенттерді құру проблемасының өзектілігін анықтайды. Аналитикалық шолуда табиғи антрахинон туындыларының микробқа қарсы белсенділігі туралы мәліметтерді ұсынады. Деректерді талдау антрахинон туындылары антимикробтық агенттердің перспективалы көздері бола алатынын көрсетеді.

**Түйін сөздер:** дірілік өсімдіктер, табиғи көздер, 9,10-антрахинонның туындылары, микробқа қарсы белсенділік.

**Summary***T. V. Kharlamova***IDENTIFICATION OF NEW ANTHRAQUINONE DERIVATIVES  
WITH ANTIBACTERIAL ACTIVITY**

Natural compounds serve as powerful agents against pathogenic bacteria and continue to be the basis for the discovery of new antibiotics. 21st century natural product research is ideal to attract new drug candidates to the clinic. Problems of treatment and prevention of infectious diseases, due to the diversity of biological forms of pathogens, the constant emergence of multi-resistant forms, the emergence of new types of dangerous pathogens, determine the urgency of the problem of creating new antimicrobial agents. The analytical review presents material on the antimicrobial activity of natural anthraquinone derivatives. Data analysis shows that anthraquinone derivatives can serve as promising sources of antimicrobial agents.

**Key words:** medicinal plants, natural sources, derivatives of 9,10-anthraquinone, antimicrobial activity.