

С. Я. ЗОЛОТНИЦКАЯ, И. С. МЕЛКУМЯН, В. Е. ВОСКАНЯН

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ
АЛКАЛОИДОНОСОВ ИЗ ФЛОРЫ АРМЕНИИ

При поисках новых физиологически активных веществ из представителей флоры Армении для некоторых алкалоидных видов было использовано определение их антибиотической активности.

В настоящее время в литературе существуют различные взгляды на значение группы алкалоидов для получения антибиотиков. Так, наряду с монографией А. Г. Дроботько и соавторов [1], где приводятся примеры интересных бактерицидных свойств некоторых алкалоидов и алкалоидных растений, можно отметить сводку Клоза [2], пришедшего к выводу о малой перспективности их в этом отношении. Для столь разнообразной по строению группы как алкалоиды, это мнение, по-видимому, в большей мере определяется узким и однообразным выбором тест-объектов. Выявление антибиотической активности (даже не слишком резко выраженной) для стандартных видов микробов, обладающих обычно повышенной резистентностью, нередко используется, как показал опыт исследований, для дальнейших поисков в плане фунгицидного, противоопухолевого действия и т. д.

Объектом наших исследований послужили суммы и фракции алкалоидов, выделенные из алкалоидоносных видов флоры Армении. Кроме того, в испытание было включено несколько индивидуальных оснований, полученных ранее одним из нас [3]. Сумма алкалоидов выделялась общепринятым для алкалоидов различных групп способом. Высушенные и измельченные растения смачивались 10% раствором аммиака (для живокости замененным 5% раствором соды), и затем алкалоиды извлекались смесью эфира с хлороформом. Далее основания переводились в 10% раствор серной кислоты и после подщелачивания повторно извлекались органическими растворителями. Растения с алкалоидами группы индола первоначально обрабатывались 5% уксусной кислотой, и уже затем алкалоиды переводились в органический растворитель. Глюкоалкалоиды выделялись по методу С. М. Прокошева с сотрудниками [4].

После фильтрации и отгона растворителя под вакуумом досуха бактериальная активность препаратов алкалоидов определялась диффузным методом и методом серийных разведений при 2—4-кратной повторности и наличии контроля. При диффузном методе основания растворялись в минимальном количестве 60% спирта. Серия разведений проводилась в пробирках со средой, куда затем вносилось определенное число микроорганизмов (по 200 000 микробных тел на 1 мл). Учет производился после инкубации при 37°C через 24 ч. Тест-объектами

служили золотистый стафилококк и кишечная палочка. Сбор растений производился в вегетационные периоды 1959 и 1960 гг.

Astragalus oleifolius DC. Собран в конце июля в районе селения Горс Ехегнадзорского района, в начале цветения. Алкалоиды получены из листьев. Исследованы сумма алкалоидов и два индивидуальных основания с Rf 0,83 и Rf 0,78 (в системе бутанол: соляная кислота: вода). Строение этих оснований не установлено.

Bienertia cycloptera Vge. Из Вединского района, собрана в начале плодоношения, в сентябре. Алкалоиды выделены из наземной части, строение их неизвестно. Основания других представителей сем. Маревых, куда относится вид, являются производными пиридина.

Convolvulus lineatus L. Собран близ Еревана в конце июня, в фазе цветения. Алкалоиды получены из корней, относятся к группе пиридина.

Delphinium flexuosum M. B. Собран в начале июля в окрестностях Мисхана, в фазе цветения. Алкалоиды выделены из надземных и подземных органов.

Delphinium foetidum Lomak. с Арагаца, собран на высоте 3328 м в начале сентября, в фазе начала плодоношения. Использовались алкалоиды, полученные из наземных органов. Алкалоиды рода живокость относятся, главным образом, к группе дитерпеновых оснований.

Heliotropium lasiocarpum F. et M. Собран в начале сентября в окрестностях Еревана, в фазе начала плодоношения. Исследована наземная часть. Алкалоиды являются производными пирролидина.

Leontice armeniaca Boiss. Собран в начале июня на Сарай-Булахе, после плодоношения; алкалоиды выделены из подземных органов, относятся они к производным пиридина.

Peganum harmala L., собрана в фазе цветения в июле, близ Еревана. Алкалоиды получены из наземных частей. Относятся они к группе индола (гармин и гармалин) и производным хиназолина (пеганин).

Senecio brachychaetus DC. Собрана на Айоцзорском перевале в начале июля, в фазе цветения. Алкалоиды получены из наземной части.

Senecio vernalis W. et K. из окрестностей Еревана. Собран в конце цветения, в мае. Исследована наземная часть и корни. Алкалоиды рода *Senecio* являются производными пирролидина.

Solanum dulcamara L. Собран в Ереванском ботаническом саду (где это заносное растение распространилось как сорняк) в конце июня, в фазе начала плодоношения. Глюкоалкалоиды получены из наземных частей.

Solanum persicum W. Собран в районе Алаверди в начале июля, в фазе цветения — начала плодоношения, алкалоиды и глюкоалкалоиды выделены из наземных частей.

Sophora alopecuroides L. Собрана в окрестностях Ереванского ботанического сада в июле, в фазе цветения. Алкалоиды выделены из наземной части, принадлежат они к производным пиридина.

Vinca herbacea W. et K. Собрана в районе Ламбалу (Северная Армения). Исследованы хлороформная, бензольная (полученная частич-

после растворения остатка после отгона хлороформа) фракции и индивидуальные основания с Rf 0,97 и Rf 0,75, в системе бутанол: соляная кислота: вода. Алкалоиды являются производными индола, для некоторых из них имеются указания на антибиотическую активность [5].

Результаты испытания антибиотического действия алкалоидоносцев диффузным методом приводятся в табл. 1.

Таблица 1
Антимикробное действие препаратов из алкалоидных растений
(диффузный метод)

Название вида	Исследованный препарат	Зона подавления в мм для						Примечание
		золотистого стафилококка			кишечной палочки			
		I	II	среднее	I	II	среднее	
<i>Stragalus oleifolius</i>	Сумма алкалоидов	36	44	40	75	53	64	Для кишечной палочки частичное подавление
	Бензольная фракция	70	80	75	0	0	0	
<i>Menispermata cycloptera</i>	Сумма алкалоидов	25	35	30	0	0	0	Для кишечн. пал. част. под.
<i>Convolvulus lineatus</i>	Сумма алкалоидов из корней	50	35	42	30	30	30	
<i>Delphinium flexuosum</i>	Сумма алкалоидов из наземной части	50	50	50	30	30	30	—
	То же из корней	42	47	45	30	30	30	—
<i>Delphinium foetidum</i>	Сумма алкалоидов	50	60	55	0	0	0	—
<i>Pelliotropium lasiocarpum</i>	Сумма алкалоидов	40	50	45	10	15	12	Для кишечн. пал. част. под.
<i>Leontice armeniaca</i>	Сумма алкалоидов	50	60	55	30	40	35	То же
<i>Peganum harmala</i>	Сумма алкалоидов	28	24	25	0	0	0	—
<i>Colanum dulcamara</i>	Глюкоалкалоиды	20	32	26	35	55	45	Для кишечн. пал. част. под.
<i>Colanum persicum</i>	Глюкоалкалоиды	35	45	40	0	0	0	—
<i>Senecio brachychaetus</i>	Сумма алкалоидов	50	60	55	30	25	27	То же
<i>Senecio vernalis</i>	Сумма алкалоидов	40	50	55	0	0	0	—
<i>Phorhara alopecuroides</i>	Сумма алкалоидов	30	28	29	15	17	16	Для кишечн. пал. част. под.
<i>Linca herbacea</i>	Бензольная фракция	70	80	75	45	50	47	—
	Хлороформная фракц.	40	45	43	48	50	49	—

Из данных табл. 1 видно, что из 100% от общего числа испытанных активных в отношении стафилококка алкалоидных препаратов только 10% действовали (в основном частичное подавление) на кишечную палочку. Данные табл. 2 подтверждают, что золотистый стафилококк более чувствителен, нежели кишечная палочка к высоким разведениям веществ. Исключение составила только сумма алкалоидов *H. lasiocarpum*, где разведение 1 : 1000 не дало эффекта в отношении стафилококка, но частично задерживало рост кишечной палочки. Согласно Дроботько [1] антибиотическая активность (в отношении инфузорий) отмечается для лазнокарпина. По Орехову [5] Меньшиков, исследовавший вид из Средней Азии, установил, что содержание этого алкалоида составляет 0,03%,

тогда как неактивный геллотрин доходит до 0,4%. Таспин—алкалоид, выделенный из вида *L. ewegstmanii*, по данным Дроботько с соавторами оказывает антибиотическое влияние на грамположительные бактерии в разведении 1 : 10000—1.000 000. По нашим данным, сумма алкалоидов *L. armeniaca* не оказывала антимикробного действия уже в концентрации 1 : 1000, что позволяет предполагать отсутствие таспина или невысокий удельный вес его в исследованной сумме алкалоидов.

Данные испытания методом серийных разведений (от 1 : 1000 до 1 : 10 000 000) приведены в табл. 2. Отсутствие действия при разведении 1 : 1000 обозначено нулем. Под предельно активным разведением показано максимальное разведение, хотя бы частично тормозившее рост бактерий.

Таблица 2

Антимикробное действие алкалоидных препаратов
(по методу серийных разведений)

Название вида	Исследованный препарат	Предельно активное разведение для	
		золотистого стафилококка	кишечной палочки
<i>Astragalus oleifolius</i>	Основание с Rf 0,83	1:100000	0
	Основание с Rf 0,78	1:100000	1:100000
<i>Delphinium flexuosum</i>	Основание с Rf 0,71	1:10000	1:10000
<i>Heliotropium lasiocarpum</i>	Сумма алкалоидов	0	1:1000
<i>Peganum harmala</i>	То же	1:10000000	1:10000000
<i>Senecio vernalis</i>	То же	1:10000	1:1000
<i>Solanum dulcamara</i>	Сумма глюкоалкалоидов	1:10000	1:1000
	Сумма алкалоидов	1:1000000	1:1000
<i>Solanum persicum</i>	Сумма глюкоалкалоидов	1:10000	0
<i>Sophora alopecuroides</i>	Сумма алкалоидов	1:10000000	1:10000
	Основание с Rf 0,75	1:10000000	1:10000
<i>Vinca herbacea</i>	Основание с Rf 0,97	1:1000	1:10000

Почти все испытанные препараты уступали по бактериостатической активности препарату из *Peganum harmala*, растения с хорошо выраженными и изученными антибиотическими свойствами алкалоидного комплекса, введенного нами в эксперимент в качестве своеобразного контроля. Исключение составили лишь алкалоиды *Sophora alopecuroides* и основание с Rf 0,75 из *Vinca herbacea* (для золотистого стафилококка). Контрольный высеv последнего препарата из пробирки с разведением 1 : 10 000 000 в чашку Петри дал стерильную зону в 80 мм, т. е. почти полное подавление стафилококка (рис. 1). Заслуживает быть отмеченным также антимикробная активность алкалоидов *Solanum persicum* и *Astragalus oleifolius*, особенно основания с Rf 0,78, активного также в отношении кишечной палочки.

По бактерицидной активности ряд препаратов не уступал алкалоидам *Peganum harmala*.



Рис. 1. Влияние препарата основания с Rf. 0,75 из *Vinca herbacea* на рост золотистого стафилококка

Таблица 3

Бактерицидная активность препаратов из алкалоидных растений

Название вида	Исследованные препараты	Разведения (в тыс.) для	
		золотистого стафилококка	кишечной палочки
<i>Astragalus oleifolius</i>	Основание с Rf 0,78	1:10	1:10
<i>Delphinium flexuosum</i>	Основание с Rf 0,71	1:10	1:10
<i>Peganum harmala</i>	Сумма алкалоидов	1:10	0
<i>Solanum persicum</i>	То же	1:10	1:10
<i>Vinca herbacea</i>	Основание с Rf 0,75	1:10	1:10

В ы в о д ы

1. Впервые исследована антибиотическая активность алкалоидного комплекса некоторых видов из флоры Армении.
2. Установлено, что в подавляющем большинстве случаев испытание препаратов алкалоидов было значительно эффективнее в отношении грамположительных (золотистый стафилококк), чем в отношении грамотрицательных бактерий (кишечная палочка).
3. Максимальная бактерицидная активность для золотистого стафилококка и кишечной палочки установлена для препаратов астрагала маслинолистного, живокости извилистой, барвинка травянистого и паслена персидского (в разведении 1 : 10.000). Бактериостатическое действие препаратов наблюдалось для золотистого стафилококка в разведении от 1 : 10 000 до 1 : 10.000 000, а для кишечной палочки в пределах от 1 : 10 000 до 1 : 100 000.

4. Несмотря на ограниченное число оснований, подвергнутых испытанию на антимикробное действие, можно отметить, что в нашем эксперименте глюкоалкалоиды заметно уступали в активности алкалоидам, а среди последних производные индола и пиридина обладали большим антибиотическим потенциалом, нежели основания группы пирролидина.

Ботанический институт
АН АрмССР

Поступило 6. XII. 1961 г.

Ս. ՅԱ. ԶՈԼՈՏՆԻՑԿԱՅԱ, Ի. Ս. ՄԵԼԿՈՒՅԱՆ, Վ. Ե. ՎՈՍԿԱՆՅԱՆ

ՀԱՅՍՏԱՆԻ ՅԼՈՐԱՅԻ ԱԿԱՎՈՐԻ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻ ՔԱՆԻ ԲՈՒՅՍԵՐԻ
ՀԱԿԱՄԻԿՐՈԲԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ա Վ Փ Ո Փ Ո Ւ Մ

Հայաստանի ֆլորայի ալկալոիդներ պարունակող բույսերի հակամիկրոբային ախտիվությունն ուսումնասիրելու ընթացքում մեր կողմից հայտնաբերված են մի խումբ տեսակներ, որոնց ալկալոիդային նյութերի կոմպլեքսն օժտված է լավ արտահայտված հակամիկրոբային (*St. aureus* և *B. coli*) ազդեցությամբ:

Հետագա ուսումնասիրությունների համար ուշադրության արժանի են *Astragalus oleifolius*, *Vinca herbacea*, *Delphinium flexuosum* բույսերից ստացված ալկալոիդային պրեպարատները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Дроботько А. Г., Б. Е. Айзенман, М. О. Швайгер, С. И. Зеленуха, Т. П. Мандрик. Антимикробные вещества высших растений, Киев, 1958.
2. Kloss J. Antibiotica, Berlin, 1958.
3. Золотницкая С. Я. Лекарственные ресурсы флоры Армении, ч. I, 1958; часть II, 1962.
4. Прокошев С. М., Е. П. Петровиченко и В. З. Баранова. Журн. Биохимия, т. 17, в. 3, 1952.
5. Орехов А. П. Химия алкалоидов, М., 1955.
6. Kamat V. N., J. De-Sa, A. Var. F. Fernandes a., S. S. Bhathagar. Linn Ind. J. Med. Res., 46, 4, 1958.