

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-65-72>
УДК 615.322



Оригинальная статья / Research article

Противомикробная активность соединений полифенольной природы

В. Г. Лужанин¹, А. К. Уэйли², А. О. Понкратова²✉, В. В. Новикова¹, Е. А. Безверхняя³

¹ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России), 614990, Россия, г. Пермь, ул. Екатерининская, д. 110

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14А

³ Научно-образовательная лаборатория Химико-фармацевтических исследований ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

✉ Контактное лицо: Понкратова Анастасия Олеговна. E-mail: anastasiya.ponkratova@yandex.ru

ORCID: В. Г. Лужанин – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>; А. К. Уэйли – <https://orcid.org/0000-0002-4847-5924>; А. О. Понкратова – <https://orcid.org/0000-0003-4879-9336>, В. В. Новикова – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>; Е. А. Безверхняя – <https://orcid.org/0000-0001-7699-5719>.

Статья поступила: 18.03.2022

Статья принята в печать: 21.04.2022

Статья опубликована: 25.05.2022

Резюме

Введение. Возникновение новых штаммов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), является одной из самых актуальных проблем современной медицины. В настоящее время для борьбы с МЛУ предпринимаются активные попытки получения новых биологически активных веществ природного (микробного, растительного, животного) происхождения. Ранее, коллективом авторов было выделено 32 индивидуальных соединений из надземной части *Iris lactea* Pall., листьев *Rubus chamaemorus* L., побегов *Empetrum nigrum* L., травы *Ononis arvensis* L. и травы *Solidago canadensis* L. и еще 2 соединения синтезированы по ранее опубликованным методикам. Исследование противомикробной активности соединений полифенольной природы представляет собой актуальную задачу для поиска потенциальных средств для борьбы с МЛУ.

Цель. Изучение противомикробной активности индивидуальных выделенных и синтезированных веществ, в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

Материалы и методы. Для изучения противомикробной активности использовали субстанции 34 соединений, получены в результате предыдущих исследований, структура которых была установлена с использованием методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Противогрибковую и антибактериальную активность соединений определяли микрометодом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в 96-луночных планшетах в двух повторах. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении референтных (типовых) штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653.

Результаты и обсуждение. В группе флавоноидов, О- и С-гликозидов противогрибковая активность всех исследованных соединений значительно не отличалась, но следует отметить незначительно более выраженную антибактериальную активность С-гликозидов апигенина и О-гликозидов изофлавоноидов в сравнении с О-гликозидами флавонолов. Наибольшую противомикробную активность среди группы халконов проявили непосредственно сами халконы – халкон, 2',4'-дигидроксихалкон и 2'-гидрокси-4'-метоксихалкон. Среди дигидрохалконов наибольшая противомикробная активность была выявлена у 2',4'-дигидроксидигидрохалкона, которая по своей величине сравнима с противомикробной активностью непосредственно самих халконов. Интересная особенность дигидрохалконов заключается в том, что метилирование фенольных гидроксильных групп в 2' и 4' положениях изменяет противомикробную активность в сторону ее уменьшения. Противомикробная активность 9,10-дигидрофенантронов, как и в случае дигидрохалконов, имела зависимость от количества метокси-групп в молекуле. Наименьшие значения МИК проявил 4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен, содержащий всего две метоксигруппы. Для бибензилов наблюдалось обратная зависимость антимикробной активности от количества метоксигрупп – наилучшую активность среди бибензилов против исследуемых штаммов проявил 1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил) этан, содержащий в своей структуре две метоксигруппы.

Заключение. Полифенольные вторичные метаболиты растительного происхождения, относящиеся к исследуемым группам: флавоноиды и О-, С-гликозиды, халконы, 9,10-дигидрофенантроны и бибензилы не проявили значимую противомикробную активность по отношению к изученным штаммам микроорганизмов – *S. aureus* (6538P ATCC), *E. coli* (25922 ATCC) и *C. albicans* (885-653 NCTC). Не смотря на этот факт, была выявлена определенная вариация противомикробной активности в зависимости от структуры исследуемого вещества.

Ключевые слова: противомикробная активность, природные соединения, *Iris lactea*, *Rubus chamaemorus*, *Empetrum nigrum*, *Ononis arvensis*, *Solidago canadensis*

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. К. Уэйли, А. О. Понкратова, В. В. Новикова, Е. А. Безверхняя выполняли экспериментальную часть и интерпретировали результаты. В. Г. Лужанин осуществлял руководство научным исследованием. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Лужанин В. Г., Уэйли А. К., Понкратова А. О., Новикова В. В., Безверхняя Е. А. Противомикробная активность соединений полифенольной природы. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):65–72. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-65-72>

Antimicrobial Activity of Polyphenolic Compounds

Vladimir G. Luzhanin¹, Andrei K. Whaley², Anastasiia O. Ponkratova²✉, Valentina V. Novikova¹, Ekaterina A. Bezverkhniaia³

¹ Perm State Pharmaceutical Academy, 110, Ekaterininskaya str., Perm, 614015, Russia

² St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

³ Scientific and Educational Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Research of Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia

✉ Corresponding author: Anastasiia O. Ponkratova. E-mail: anastasiya.ponkratova@yandex.ru

© Лужанин В. Г., Уэйли А. К., Понкратова А. О., Новикова В. В., Безверхняя Е. А., 2022

© Luzhanin V. G., Whaley A. K., Ponkratova A. O., Novikova V. V., Bezverkhniaia E. A., 2022

ORCID: Vladimir G. Luzhanin – <https://orcid.org/0000-0002-6312-2027>; Andrei K. Whaley – <https://orcid.org/0000-0002-4847-5924>;
Anastasiiia O. Ponkratova – <https://orcid.org/0000-0003-4879-9336>; Valentina V. Novikova – <https://orcid.org/0000-0003-4475-4421>;
Ekaterina A. Bezverkhniaia – <https://orcid.org/0000-0001-7699-5719>.

Received: 18.03.2022 Revised: 21.04.2022 Published: 25.05.2022

Abstract

Introduction. The emergence of new strains of microorganisms with multidrug resistance (MDR) is one of the most pressing problems of modern medicine. Currently, to combat MDR, active attempts are being made to obtain new biologically active substances of natural (microbial, plant, animal) origin. Earlier, 32 individual compounds were isolated by the authors from the aerial part of *Iris lactea* Pall., *Rubus chamaemorus* L. leaves, *Empetrum nigrum* L. shoots, *Ononis arvensis* L. aerial part and *Solidago canadensis* L. aerial part, and 2 more compounds were synthesized according to previously published methods. The study of the antimicrobial activity of compounds of these classes is an urgent problem for finding potential agents for combating MDR.

Aim. Studying of the antimicrobial activity of the isolated and synthesized substances in an individual form against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Candida albicans*.

Materials and methods. To test the antimicrobial activity, substances of 34 compounds were used, which were obtained as a result of previous research, the structure of which were established using NMR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry. The antifungal and antibacterial activity of the compounds were determined through the micromethod of two-fold serial dilutions in liquid nutrient medium in 96-well plates in duplicate. Screening for antimicrobial activity was carried out against reference (type) strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653.

Results and discussion. In the group of flavonoids and O-, C-glycosides, the antifungal activity of all studied compounds did not differ significantly, but it should be noted that the antibacterial activity of apigenin C-glycosides and isoflavonoid O-glycosides was slightly greater in comparison to O-glycosides of flavonols. The greatest antimicrobial activity among the group of chalcones was shown directly by the chalcones themselves – chalcone, 2', 4'-dihydroxychalcone, and 2'-hydroxy-4'-methoxychalcone. Among the dihydrochalcones, the highest antimicrobial activity was found for 2', 4'-dihydroxyhydrochalcone, which was comparable in magnitude to the antimicrobial activity of the chalcones themselves. An interesting feature of dihydrochalcones is that methylation of phenolic hydroxyl groups in the 2' and 4' positions decreases the antimicrobial activity. The antimicrobial activity of 9,10-dihydrophenanthrenes, as in the case of dihydrochalcones, depended on the number of methoxy groups in the molecule. The lowest MIC values were exhibited by 4,7-dihydroxy-2,3-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene containing only two methoxy groups. For bibenzyls, an inverse dependence of antimicrobial activity on the number of methoxy groups was observed – the best activity among bibenzyls against the studied strains was shown by 1-(3-hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)ethane, which contains two methoxy groups in its structure.

Conclusion. Polyphenolic secondary metabolites of plant origin belonging to the studied groups: flavonoids and O-, C-glycosides, chalcones, 9,10-dihydrophenanthrenes and bibenzyls did not show significant antimicrobial activity against the studied strains of microorganisms – *S. aureus* (6538 EP ATCC), *E. coli* (25922 ATCC) and *C. albicans* (885-653 NCTC). Despite this fact, a certain variation in antimicrobial activity was revealed depending on the structure of the tested substances.

Keywords: antimicrobial activity, natural compounds, *Iris lactea*, *Rubus chamaemorus*, *Empetrum nigrum*, *Ononis arvensis*, *Solidago canadensis*

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Andrei K. Whaley, Anastasiiia O. Ponkratova, Valentina V. Novikova and Ekaterina A. Bezverkhniaia performed the experimental part and processing of the results. Vladimir G. Luzhanin supervised the research. All authors took part in the discussion of the results.

For citation: Luzhanin V. G., Whaley A. K., Ponkratova A. O., Novikova V. V., Bezverkhniaia E. A. Antimicrobial activity of polyphenolic compounds. *Drug development & registration*. 2022;11(2):65–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-2-65-72>

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение новых штаммов микроорганизмов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Широко известно, что в последние несколько десятилетий количество новых противомикробных средств, выводимых на рынок, неуклонно снижается, как и количество компаний, занимающихся поиском и разработкой новых противомикробных препаратов. Однако на сегодняшний день инфекционные заболевания представляют собой огромную проблему из-за распространения микробной устойчивости к лекарственным средствам, что обосновывает необходимость разработки новых стратегий поиска антибактериальных препаратов. В настоящее время принимаются активные попытки получения новых

биологически активных веществ природного (микробного, растительного, животного) происхождения. Полифенолы являются обширной группой соединений, включающей в себя, в том числе, такие классы соединений, как флавоноиды, изофлавоноиды, танины, бибензилы, 9,10-дигидрофенантрены, халконы и дигидрохалконы, которые широко представлены в растительном мире [1–4]. В ряде предыдущих исследований было установлено, что полифенолы способны проявлять выраженную противомикробную активность [5–10]. Ранее, коллективом авторов было выделено 32 индивидуальных соединения из наземной части *Iris lactea* Pall., листьев *Rubus chamaemorus* L., побегов *Empetrum nigrum* L., травы *Ononis arvensis* L. и травы *Solidago canadensis* L. [11–17] и еще 2 соединения синтезированы по ранее опубликованным методикам [18]. Выделенные соединения представ-

ляют собой производные бибензила, 9,10-дигидрофенантрена, халкона и дигидрохалкона [11, 12], ксантонов, изофлавоноидов [13], танинов [14, 15], а также флавоноидов и их С- и О-гликозиды [16, 17]. Таким образом, **целью настоящего исследования** является изучение противомикробной активности выделенных в индивидуальном виде соединений, в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения противомикробной активности использовали субстанции соединений, выделенных в предыдущих исследованиях, структура которых была установлена с использованием методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения: кверцетин, кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид, изорамнетин-3-О-рутинозид, кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид, кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид, апигенин-8-С-(4'-О-β-D-глюкопиранозил)-β-D-глюкопиранозид, эмбинин, 2'''-О-ацетилэмбинин, 3'''-О-ацетилэмбинин, 4'''-О-ацетилэмбинин, 2'',3'''-О-диацетилэмбинин, 3'',4'''-О-диацетилэмбинин, 2'',4'''-О-диацетилэмбинин, формонетин-7-О-β-D-глюкопиранозид, псевдобаптигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид, (-)-эпикатехин, 5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванон, мангиферин, 4-О-α-L-арабинофуранозил эллаговая кислота, 2',4'-дигидрокси-халкон, 2'-гидрокси-4'-метоксихалкон, 2',4'-дигидроксидигидрохалкон, 2'-гидрокси-4'-метоксидигидрохалкон, 4'-гидрокси-2'-метоксидигидрохалкон, 2',4'-диметоксидигидрохалкон, 4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен, 2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен, 6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен, 2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен, 1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтан, 1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)этан и 1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил)этан. А также халкон и 4-метоксихалкон, которые были синтезированы по ранее опубликованным методикам.

Исследование антибактериальной и противогрибковой активности

Противогрибковую и антибактериальную активность соединений определяли микрометодом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в 96-луночных планшетах [19] в двух повторях. Скрининг противомикробной активности осуществляли в отношении референтных (типовых) штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Candida albicans* NCTC 885-653. Концентрация исследуемых соединений в первой лунке ряда разведений в питательной среде составила 500,0 мкг/мл. Для определения антибактериальной активности использовали питательный бульон (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск), для определения противогрибковой активности – бульон Сабуро (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск). Для приготовления взвеси

дрожжевых культур применяли двухсуточные культуры, выращенные на агаре Сабуро. Для определения антибактериальной активности использовали суточные культуры, выращенные на питательном агаре. Концентрация микробных клеток в опыте составила $2-5 \times 10^5$ КОЕ/мл. В качестве положительного контроля использовали питательную среду с внесенной исследуемой культурой. В качестве отрицательного контроля использовали интактную питательную среду. Посевы инкубировали в термостате при температуре 35 ± 2 °C. Оценку роста микроорганизмов проводили визуально через 20–24 ч инкубирования. В качестве значения МИК (минимальной ингибирующей концентрации) принимали концентрацию соединения в последней прозрачной лунке серии разведения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 34 исследуемых индивидуальных соединений 32 представлены различными полифенольными вторичными метаболитами растительного происхождения, в то время как оставшиеся 2 соединения относятся к их синтетическим аналогам.

Исследуемые соединения объединялись в группы в зависимости от своего химического строения: флавоноиды и их О- и С-гликозиды (19), халконы (8), 9,10-дигидрофенантроны (4) и бибензилы (3).

Флавоноиды и О-, С-гликозиды

В данную группу соединений были включены флавоноидные агликоны (3), О-гликозиды флавоноидов (6), С-гликозиды флавоноидов (8), С-гликозид ксантона (1) и О-гликозид эллаговой кислоты (1). Противомикробная активность данных соединений представлена в таблице 1.

К флавоноидным О-гликозидам были отнесены следующие индивидуальные соединения: кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид, изорамнетин-3-О-рутинозид, кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид, кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид, формонетин-7-О-β-D-глюкопиранозид и псевдобаптигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид.

Среди них, наименьшую активность по отношению к исследованным штаммам бактерий, как грамположительным (Грам (+)), так и грамотрицательным (Грам (-)), проявили производные кверцетина и изорамнетина – кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид, кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид и изорамнетин-3-О-рутинозид. При этом, сравнительно большую активность по отношению к *E. coli* показал кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид, хотя его 2''-галлоил производное такой особенностью не отличалось. Данная активность потенциально может быть обеспечена более полярным характером данного соединения и его значимой растворимостью в воде, в сравнении с вышеперечисленными флавоноидными О-гликозидами.

Таблица 1. Противомикробная активность флавоноидов и О-, С-гликозидов

Table 1. Antimicrobial activity of flavonoids and O-, C-glycosides

№	Названия соединений Name of compounds	Наименование вида/штамма микроорганизма Name of microorganism species/strain	МИК, мкг/мл MIC, µg/ml
1	Кверцетин Quercetin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
2	Кверцетин-3-О-β-D-6''-ацетилглюкопиранозид Quercetin-3-O-β-D-6''-acetylglucopyranoside	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
3	Изорамнетин-3-О-рутинозид Isorhamnetin-3-O-rutinoside	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
4	Кверцетин-3-О-β-D-глюкуронид Quercetin-3-O-β-D-glucuronide	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
5	Кверцетин-3-О-β-D-2''-галлоилглюкуронид Quercetin-3-O-β-D-2''-galloylglucuronide	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
6	Апигенин-8-С-(4'-О-β-D-глюкопиранозил)-β-D-глюкопиранозид Apigenin-8-C-(4'-O-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranoside	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
7	Эмбинин Embinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	125/250
8	2'''-О-ацетилэмбинин 2'''-O-acetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
9	3'''-О-ацетилэмбинин 3'''-O-acetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
10	4'''-О-ацетилэмбинин 4'''-O-acetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
11	2''',3'''-О-диацетилэмбинин 2''',3'''-O-diacetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/500
12	3''',4'''-О-диацетилэмбинин 3''',4'''-O-diacetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
13	2''',4'''-О-диацетилэмбинин 2''',4'''-O-diacetylembinin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
14	Формононетин-7-О-β-D-глюкопиранозид Formononetin-7-O-β-D-glucopyranoside	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
15	Псевдобапигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид Pseudobaptigenin-7-O-β-D-glucopyranoside	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
16	(-)-Эпикатехин (-)-Epicatechin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250

№	Названия соединений Name of compounds	Наименование вида/штамма микроорганизма Name of microorganism species/strain	МИК, мкг/мл MIC, µg/ml
17	5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванон 5,7-dihydroxy-6,8-dimethylflavanon	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	125/250
18	Мангиферин Mangiferin	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
19	4-O-α-L-арабинофуранозил эллаговая кислота 4-O-α-L-arabinofuranosyl ellagic acid	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250

Несколько меньшие значения МИК по отношению к Грам (+) и Грам (-) бактериям имели О-гликозиды изофлавоноидов: формонетин-7-О-β-D-глюкопиранозид и псевдобапигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид. Данное явление объясняется сравнительно большей антибактериальной активностью характерной для изофлавоноидов по отношению к типичным производным флавонолов. При этом, несмотря на, в некой степени, отличающиеся антибактериальные свойства данных соединений, их противогрибковая активность заметно не отличалась от остальных флавоноидных О-гликозидов.

К флавоноидным С-гликозидам были отнесены следующие индивидуальные соединения: эмбинин, 2'''-О-ацетилэмбинин, 3'''-О-ацетилэмбинин, 4'''-О-ацетилэмбинин, 2''',3'''-О-диацетилэмбинин, 3''',4'''-О-диацетилэмбинин, 2''',4'''-О-диацетилэмбинин и апигенин-8-С-(4'-О-β-D-глюкопиранозил)-β-D-глюкопиранозид. Все перечисленные соединения являются С-гликозидами апигенина. Между собой данные соединения не отличались выраженностью антимикробного действия, но в сравнении с флавоноидными О-гликозидами для флавоноидных С-гликозидов активность по отношению к референтным штаммам бактерий была более высокая.

К агликамам флавоноидов были отнесены: кверцетин, (-)-эпикатехин и 5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванон. По отношению к *S. aureus* и *E. coli* данные соединения не проявили заметную активность в сравнении с флавоноидными О- и С-гликозидами. Но стоит отметить потенциально большую активность 5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванона в отношении *C. albicans*.

К производным С-гликозидов ксантонов был отнесен мангиферин. Несмотря на то, что данное вещество не относится к флавоноидам, его активность имеет схожий профиль с С-гликозидами флавонов.

К таннинам была отнесена 4-О-α-L-арабинофуранозилэллаговая кислота. Противомикробная активность данного соединения сравнима с противомикробной активностью исследованных О-гликозидов изофлавоноидов.

Противогрибковая активность всех исследованных соединений в данной группе значительно не отличалась, за возможным исключением 5,7-дигидрокси-6,8-диметилфлаванона. В целом следует отметить незначительно более выраженную антибактериальную активность С-гликозидов апигенина и О-гликозидов изофлавоноидов в сравнении с О-гликозидами флавонолов.

Халконы, 9,10-дигидрофенантрены и бибензилы

В данную группу соединений были включены халконы (8), 9,10-дигидрофенантрены (4) и бибензилы (3). Особенность данных полифенолов заключается в том, что они представляют собой сравнительно малополярные соединения, растворимые преимущественно в органических растворителях. Противомикробная активность данных соединений представлена в таблице 2.

Исследованные нами халконы в зависимости от особенностей своей структуры подразделяются на три группы – непосредственно сами халконы, дигидрохалконы и ретрохалконы. К самим халконам относятся – халкон, 2',4'-дигидроксихалкон и 2'-гидрокси-4'-метоксихалкон. К дигидрохалконам относятся 2',4'-дигидрокси-дигидрохалкон, 2'-гидрокси-4'-метоксидигидрохалкон, 4'-гидрокси-2'-метоксидигидрохалкон и 2',4'-диметоксидигидрохалкон. К ретрохалконам относится 4-метоксихалкон.

Наибольшую противомикробную активность среди группы халконов проявили непосредственно сами халконы – халкон, 2',4'-дигидроксихалкон и 2'-гидрокси-4'-метоксихалкон. По всему видимому, непосредственно халконовое ядро ответственно за проявленную антимикробную активность. На основании полученных данных определяется зависимость от наличия заместителей – гидроксид- и метоксигруппы в кольце А, вероятно, потенцируют противомикробную активность, в то время как заместители – метоксигруппы в кольце В, на примере ретрохалконов, на проявляемую противомикробную активность значимо не влияют.

Таблица 2. Противомикробная активность халконов, 9,10-дигидрофенантронов и бибензилов

Table 2. Antimicrobial activity of chalcones, 9,10-dihydrophenanthrenes and bibenzyls

№	Названия соединений Name of compounds	Наименование вида/штамма микроор- ганизма Name of microorganism species/strain	МИК, мкг/мл MIC, µg/ml
1	2',4'-дигидроксихалкон 2',4'-dihydroxychalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	125/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
2	2'-гидрокси-4'-метоксихалкон 2'-hydroxy-4'-methoxychalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
3	2',4'-дигидроксидигидрохалкон 2',4'-dihydroxydihydrochalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
4	2'-гидрокси-4'-метоксидигидрохалкон 2'-hydroxy-4'-methoxydihydrochalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	500/500
5	4'-гидрокси-2'-метоксидигидрохалкон 4'-hydroxy-2'-methoxydihydrochalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
6	2',4'-диметоксидигидрохалкон 2',4'-dimethoxydihydrochalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
7	Халкон Chalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
8	4-метоксихалкон 4-methoxychalcone	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
9	4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен 4,7-dihydroxy-2,3-dimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
10	2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен 2,3,4-trimethoxy-5-hydroxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
11	6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен 6-hydroxy-2,3,4-trimethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
12	2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен 2,3,4,7-tetramethoxy-9,10-dihydrophenanthrene	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	500/500
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
13	1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтан 1-(3,5-dihydroxy-4-methoxyphenyl)-2-phenylethane	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
14	1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)этан 1-(3-hydroxyphenyl)-2-(3,5-dihydroxy-4-methoxyphenyl)ethane	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	500/500
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250
15	1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил)этан 1-(3-hydroxyphenyl)-2-(3-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)ethane	<i>S. aureus</i> (6538P ATCC)	250/250
		<i>E. coli</i> (25922 ATCC)	250/250
		<i>C. albicans</i> (885-653 NCTC)	250/250

Среди дигидрохалконов наибольшая противомикробная активность была выявлена у 2',4'-дигидроксидигидрохалкона, которая по своей величине сравнима с противомикробной активностью непосредственно самих халконов. Интересная особенность дигидрохалконов заключается в том, что метилирование фе-

нольных гидроксильных групп в 2' и 4' положениях изменяет противомикробную активность в сторону ее уменьшения. Например, метилирование 2',4'-дигидроксидигидрохалкона в 2' положении с образованием 4'-гидрокси-2'-метоксидигидрохалкона увеличивает МИК для культур *E. coli* и *S. aureus*, в то время как

метилование 2',4'-дигидроксидигидрохалкона в 4' положении с образованием 2'-гидрокси-4'-метоксидигидрохалкона увеличивает МИК для культур *E. coli* и *C. albicans*. Одновременное метилирование в 2' и 4' положениях с образованием 2',4'-диметоксидигидрохалкона также увеличивает МИК для культур *E. coli* и *S. aureus*.

К исследованным нами 9,10-дигидрофенантренам относятся 4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен, 2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен, 6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен и 2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантренов, как и в случае дигидрохалконов, имела зависимость от количества метоксигрупп в молекуле. Наименьшие значения МИК проявил 4,7-дигидрокси-2,3-диметокси-9,10-дигидрофенантрен, содержащий всего две метоксигруппы. Все остальные 9,10-дигидрофенантрены с тремя метоксигруппами – 2,3,4-триметокси-5-гидрокси-9,10-дигидрофенантрен, 6-гидрокси-2,3,4-триметокси-9,10-дигидрофенантрен и с четырьмя метоксигруппами – 2,3,4,7-тетраметокси-9,10-дигидрофенантрен, имели сравнительно меньшее противомикробное действие.

В группу бибензилов входят 1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтан, 1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)этан и 1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил)этан. Для данного класса соединений наблюдалось обратная зависимость антимикробной активности от количества метоксигрупп – наилучшую активность среди бибензилов против исследуемых штаммов проявил 1-(3-гидроксифенил)-2-(3-гидрокси-4,5-диметоксифенил)этан, содержащий в своей структуре две метоксигруппы. Наличие в структуре всего одной метоксигруппы как у 1-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)-2-фенилэтана и 1-(3-гидроксифенил)-2-(3,5-дигидрокси-4-метоксифенил)этана уменьшает активность против *E. coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полифенольные вторичные метаболиты растительного происхождения, относящиеся к исследуемым группам: флавоноиды и О-, С-гликозиды, халконы, 9,10-дигидрофенантрены и бибензилы не проявили значимую противомикробную активность по отношению к изученным штаммам микроорганизмов – *S. aureus* (6538P ATCC), *E. coli* (25922 ATCC) и *C. albicans* (885-653 NCTC). Не смотря на этот факт, была выявлена определенная вариация противомикробной активности в зависимости от структуры исследуемого вещества. Для группы флавоноидов и О-, С-гликозидов наибольшую сравнительную противомикробную активность проявили С-гликозиды флавонов и изофлавоноиды. Для соединений халконовой природы и 9,10-дигидрофенантренов метилирование

фенольных гидроксильных групп приводило к уменьшению противомикробной активности, в то время как для соединений бибензильной природы метилирование повышало противомикробную активность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Уэйли А. К., Понкратова А. О., Теслов Л. С., Лужанин В. Г. Обзор вторичных метаболитов морозники и их биологической активности. *Медико-фармацевтический журнал Пульс*. 2020;22(7):50–59. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-7-50-59.
2. Лужанин В. Г., Понкратова А. О., Уэйли А. К., Гришукова Е. А., Яковлев Г. П. Стальник полевой (*Ononis arvensis* L.) – перспективный источник веществ с различной биологической активностью. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2020;23(11):3–9. DOI: 10.29296/25877313-2020-11-01.
3. Bezverkhniia E. A., Ermilova E. V., Kadyrova T. V., Krasnov E. A., Brazovskii K. S., Ponkratova A. O., Luzhanin V. G., Belousov M. V. Phytochemistry, ethnopharmacology and pharmacology of the genus *Empetrum*: a review. *Advances in Traditional Medicine*. 2021;1–14. DOI: 10.1007/s13596-021-00612-4.
4. Лужанин В. Г., Уэйли А. К., Понкратова А. О., Жохова Е. В., Зингалюк М. А., Прякина Н. И. Касатик молочного-белый (*Iris lactea* Pall.) – перспективный источник биологически активных веществ. *Химия растительного сырья*. 2021;3:5–17. DOI: 10.14258/jcprm.2021038890.
5. Górniak I., Bartoszewski R., Królczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry reviews*. 2019;18:241–272. DOI: 10.1007/s11101-018-9591-z.
6. Yuan G., Guan Y., Yi H., Lai S., Sun Y., Cao S. Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. *Scientific reports*. 2021;11:10471. DOI: 10.1038/s41598-021-90035-7.
7. Boger D. L., Mitscher L. A., Mullican M. D., Drake S. D., Kito S. P. Antimicrobial and antitumor properties of 9,10-dihydrophenanthrenes: structure activity studies on juncosol. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1985;28(10):1543–1547. DOI: 10.1021/jm00148a031.
8. Jiang S., Wan K., Lou H. Y., Yi P., Zhang N., Zhou M., Song Z. Q., Wang W., Wu M. K., Pan W. D. Antibacterial bibenzyl derivatives from the tubers of *Bletilla striata*. *Phytochemistry*. 2019;162:216–223. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.03.022.
9. Cretton S., Oyarzún A., Righi D., Sahib L., Kaiser M., Christen P., Fajardo V. A new antifungal and antiprotozoal bibenzyl derivative from *Gavilea lutea*. *Natural Product Research*. 2017;32(6):695–701. DOI: 10.1080/14786419.2017.1338287.
10. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*. 1991;30(12):3875–3883. DOI: 10.1016/0031-9422(91)83426-1.
11. Ponkratova A. O., Whaley A. K., Balabas O. A., Smirnov S. N., Proksch P., Luzhanin V. G. A new bibenzyl and 9,10-dihydrophenanthrene derivative from aerial parts of crowberry (*Empetrum nigrum* L.). *Phytochemistry letters*. 2021;42:15–17. DOI: 10.1016/j.phytol.2021.01.001.
12. Ponkratova A. O., Whaley A. K., Orlova A. A., Smirnov S. N., Serebryakov E. B., Proksch P., Luzhanin V. G. A new dimethoxy dihydrochalcone isolated from the shoots of *Empetrum nigrum* L. *Natural Products Research*. 2021;1–6. DOI: 10.1080/14786419.2021.1920584.
13. Лужанин В. Г., Уэйли А. К., Понкратова А. О., Гришукова Е. А., Сулоев И. С., Смирнов С. Н., Серебряков Е. Б. Выделение индивидуальных соединений из надземной части стальника полевого (*Ononis arvensis* L.) и золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):83–89. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-83-89.
14. Уэйли А. К., Понкратова А. О., Орлова А. А., Серебряков Е. Б., Смирнов С. Н., Прох П., Ионов Н. С., Порошков В. В., Лужанин В. Г. Фитохимический анализ вторичных метаболитов полифенольной природы в листьях морозники обыкновенной (*Rubus chamaemorus* L.). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(3):22–27. DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-22-27.
15. Понкратова А. О., Уэйли А. К., Орлова А. А., Смирнов С. Н., Серебряков Е. Б., Лужанин В. Г. Выделение и установление структуры трех димерных проантоцианидинов типа А

- из надземной части *Empetrum nigrum* L. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021;10(2):80–86. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-80-86.
16. Уэйли А. К., Понкратова А. О., Орлова А. А., Серебряков Е. Б., Селиванов С. И., Кривошеков С. В., Белоусов М. В., Прокш П., Лужанин В. Г. Анализ С-гликозидов флавонов и продуктов ступенчатого гидролиза из ацетатов в листья *Rubus Chamaemorus* L. Химия растительного сырья. 2021;2:257–265. DOI: 10.14258/jcprm.2021029185s.
17. Whaley A. K., Ebrahim W., El-Neketi M., Ancheeva E. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. *Tetrahedron Letters*. 2017;58(22):2171–2173. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.080.
18. Kohler E. P., Chadwell H. M. Benzalacetophenone. *Organic syntheses*. 1922;2:1. DOI: 10.15227/orgsyn.002.0001.
19. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
14. Whaley A. K., Ponkratova A. O., Orlova A. A., Serebryakov E. B., Smirnov S. N., Proksh P., Ionov N. S., Poroikov V. V., Luzhanin V. G. Phytochemical analysis of polyphenol secondary metabolites in the leaves of cloudberry (*Rubus chamaemorus* L.). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(3):22–27. (In Russ.) DOI: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-22-27.
15. Ponkratova A. O., Whaley A. K., Orlova A. A., Smirnov S. N., Serebryakov E. B., Luzhanin V. G. Isolation and structure elucidation of three dimeric A-type proanthocyanidins from *Empetrum nigrum* L. *Drug development & registration*. 2021;10(2):80–86. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-2-80-86.
16. Whaley A. K., Ponkratova A. O., Orlova A. A., Serebryakov E. B., Selivanov S. I., Krivoshchekov S. V., Belousov M. V., Proksh P., Luzhanin V. G. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*. 2021;2:257–265. (In Russ.) DOI: 10.14258/jcprm.2021029185.
17. Whaley A. K., Ebrahim W., El-Neketi M., Ancheeva E. New acetylated flavone C-glycosides from *Iris lactea*. *Tetrahedron Letters*. 2017;58(22):2171–2173. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.080.
18. Kohler E. P., Chadwell H. M. Benzalacetophenone. *Organic syntheses*. 1922;2:1. DOI: 10.15227/orgsyn.002.0001.
19. Mironov A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products. Moscow: Grif i K; 2012. 944 p. (In Russ.)
- ## REFERENCES
1. Whaley A. K., Ponkratova A. O., Teslov L. S., Luzhanin V. G. Review of cloudberry secondary metabolites and their biological activity. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse»*. 2020;22(7):50–59. (In Russ.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-7-50-59.
2. Luzhanin V. G., Ponkratova A. O., Whaley A. K., Grishukova E. A., Yakovlev G. P. Field restharrow (*Ononis arvensis* L.) – promising source of substances with different biological activity. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2020;23(11):46–52. (In Russ.) DOI: 10.29296/25877313-2020-11-00.
3. Bezverkhniia E. A., Ermilova E. V., Kadyrova T. V., Krasnov E. A., Brazovskii K. S., Ponkratova A. O., Luzhanin V. G., Belousov M. V. Phytochemistry, ethnopharmacology and pharmacology of the genus *Empetrum*: a review. *Advances in Traditional Medicine*. 2021:1–14. DOI: 10.1007/s13596-021-00612-4.
4. Luzhanin V. G., Whaley A. K., Ponkratova A. O., Zhokhova E. V., Zingalyuk M. A., Pryaknina N. I. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2021;3:5–17. (In Russ.) DOI: 10.14258/jcprm.2021038890.
5. Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry reviews*. 2019;18:241–272. DOI: 10.1007/s11101-018-9591-z.
6. Yuan G., Guan Y., Yi H., Lai S., Sun Y., Cao S. Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. *Scientific reports*. 2021;11:10471. DOI: 10.1038/s41598-021-90035-7.
7. Boger D. L., Mitscher L. A., Mullican M. D., Drake S. D., Kito P. Antimicrobial and antitumor properties of 9,10-dihydrophe-nanthrenes: structure activity studies on juncusol. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1985;28(10):1543–1547. DOI: 10.1021/jm00148a031.
8. Jiang S., Wan K., Lou H. Y., Yi P., Zhang N., Zhou M., Song Z. Q., Wang W., Wu M. K., Pan W. D. Antibacterial bibenzyl derivatives from the tubers of *Bletilla striata*. *Phytochemistry*. 2019;162:216–223. DOI: 10.1016/j.phytochem.2019.03.022.
9. Cretton S., Oyarzún A., Righi D., Sahib L., Kaiser M., Christen P., Fajardo V. A new antifungal and antiprotozoal bibenzyl derivative from *Gavilea lutea*. *Natural Product Research*. 2017;32(6):695–701. DOI: 10.1080/14786419.2017.1338287.
10. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins. *Phytochemistry*. 1991;30(12):3875–3883. DOI: 10.1016/0031-9422(91)83426-1.
11. Ponkratova A. O., Whaley A. K., Balabas O. A., Smirnov S. N., Proksh P., Luzhanin V. G. A new bibenzyl and 9,10-dihydrophe-nanthrene derivative from aerial parts of crowberry (*Empetrum nigrum* L.). *Phytochemistry letters*. 2021;42:15–17. DOI: 10.1016/j.phytol.2021.01.001.
12. Ponkratova A. O., Whaley A. K., Orlova A. A., Smirnov S. N., Serebryakov E. B., Proksh P., Luzhanin V. G. A new dimethoxy dihydro-chalcone isolated from the shoots of *Empetrum nigrum* L. *Natural Products Research*. 2021:1–6. DOI: 10.1080/14786419.2021.1920584.
13. Luzhanin V. G., Whaley A. K., Ponkratova A. O., Grishukova E. A., Suloev I. S., Smirnov S. N., Serebryakov E. B. Isolation of individual compounds from the terrestrial parts of *Ononis arvensis* L. and *Solidago canadensis* L. *Drug development & registration*. 2021;10(1):83–89. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-1-83-89.