

УДК 615.322:615.076.7:615.017



Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом

В.Д. Маслова¹, В.А. Куркин¹, В.М. Рыжов¹, А.В. Лямин¹,
О.В. Кондратенко¹, Н.Н. Бакова², Е.Ю. Бакова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН», Россия, 298648, г. Ялта, пгт Никита, Никитский спуск, д. 52

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Получена 08.06.2024

После рецензирования 10.11.2024

Принята к печати 30.12.2024

Поиск новых антимикробных препаратов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) и его эффективное и безопасное использование в современной фармацевтической практике остается по-прежнему одним из актуальных вопросов фармации. На сегодняшний день постоянно ведётся поиск новых биологически активных соединений (БАС) с антимикробной и противогрибковой активностью. Благодаря содержанию комплекса БАС препараты на основе ЛРС оказывают более мягкое действие на организм человека по сравнению с синтетическими аналогами. По результатам изучения некоторых зарубежных исследований и публикаций на тему антимикробной и противогрибковой активности, научный интерес представляет перспективный источник получения БАС, а именно листья мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.).

Цель. Анализ и сравнительное изучение антибактериальной активности образцов извлечений, полученных с помощью спирта этилового различной концентрации, и настоя из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

Материалы и методы. Объектами исследования были водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного, препараты сравнения — спирт этиловый с концентрацией 40, 70, 96% и настойка эвкалипта. В качестве тестовых культур использовали 5 штаммов патогенных микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом. Минимальную ингибирующую концентрацию оценивали с помощью метода двойных серийных разведений в бульоне.

Результаты. Все водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного проявляли антимикробную активность, превосходящую контрольные образцы в отношении 3 мукоидных штаммов — *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa*. По оставшимся 2 штаммам антимикробная активность не выявлена. Выраженным антимикробным эффектом обладала настойка мирта 70% и водный настой листьев.

Заключение. Полученные в ходе проведённого исследования данные позволяют сделать выводы о дальнейших перспективах изучения настойки мирта 70% и водного настоя листьев мирта для использования в терапии пациентов, больных муковисцидозом.

Ключевые слова: мирт обыкновенный; *Myrtus communis* L.; листья; муковисцидоз; антимикробная активность; настойка; настой

Список сокращений: АБЛП — антибактериальные лекарственные препараты; БАС — биологически активные соединения; ГФ РФ — Государственная фармакопея Российской Федерации; ЛРС — лекарственное растительное сырьё; МБК — минимальная бактерицидная концентрация; МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Для цитирования: В.Д. Маслова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Н.Н. Бакова, Е.Ю. Бакова. Антимикробная активность водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного в отношении штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом. *Фармация и фармакология*. 2024;12(6):410-419. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-410-419

© В.Д. Маслова, В.А. Куркин, В.М. Рыжов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, Н.Н. Бакова, Е.Ю. Бакова, 2024

For citation: V.D. Maslova, V.A. Kurkin, V.M. Ryzhov, A.V. Lyamin, O.V. Kondratenko, N.N. Bakova, E.Yu. Bakova. Antimicrobial activity of aqueous-alcoholic extracts from myrtle leaves in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(6):410-419. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-6-410-419

Antimicrobial activity of aqueous-alcoholic extracts from myrtle leaves in relation to strains isolated from patients with cystic fibrosis

V.D. Maslova¹, V.A. Kurkin¹, V.M. Ryzhov¹, A.V. Lyamin¹,
O.V. Kondratenko¹, N.N. Bakova², E.Yu. Bakova²

¹ Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya Str., Samara, Russia, 443099

² Order of the Red Banner of Labor Nikitsky Botanical Garden –
National Scientific Center of the Russian Academy of Sciences,
52 Nikitsky descent, Urban-Type Settlement of Nikita, Yalta, Russia, 298648

E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Received 08 June 2024

After peer review 10 Nov 2024

Accepted 30 Dec 2024

The search for new antimicrobial medicines based on medicinal plant raw materials (MPRM) and its effective and safe use in modern pharmaceutical practice remains one of the most pressing issues in pharmacy. Today, the search for new biologically active compounds (BACs) with antimicrobial and antifungal activity is ongoing. Due to the content of the BACs complex, preparations based on MPRMs have a milder effect on the human body compared to synthetic analogues. According to the results of studying some foreign studies and publications on the topic of antimicrobial and antifungal activity, a promising source of BACs, namely the leaves of common myrtle (*Myrtus communis* L.), is of scientific interest.

The aim. Analysis and comparative study of the antibacterial activity of samples of extracts obtained using ethanol of various concentrations, and an infusion of common myrtle leaves (*Myrtus communis* L.) against clinical strains isolated from patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. The objects of the study were water-alcohol extracts from common myrtle leaves, comparison preparations — ethanol with a concentration of 40, 70, 96% and eucalyptus tincture. 5 strains of pathogenic microorganisms isolated from the sputum of patients with cystic fibrosis were used as test cultures. The minimum inhibitory concentration was assessed using the method of double serial dilutions in broth.

Results. All water-alcohol extracts from common myrtle leaves showed antimicrobial activity exceeding the control samples against 3 mucoid strains — *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* and *Pseudomonas aeruginosa*. No antimicrobial activity was detected for the remaining 2 strains. A pronounced antimicrobial effect was possessed by 70% tincture and aqueous infusion of leaves.

Conclusion. The data obtained during the study allow us to draw conclusions about the further prospects of studying 70% myrtle tincture and aqueous infusion for use in the therapy of patients with cystic fibrosis.

Keywords: common myrtle; *Myrtus communis* L.; leaves; cystic fibrosis; antimicrobial activity; tincture; infusion

Abbreviations: ABDs — antibacterial drugs; BACs — biologically active compounds; SPh RF — State Pharmacopoeia of the Russian Federation; MPRM — medicinal plant raw material; MBC — minimum bactericidal concentration; MIC — minimum inhibitory concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с муковисцидозом занимают особое место в категории пациентов, которым на постоянной основе жизненно необходима противомикробная терапия. Большинство штаммов бактерий, выделенных от пациентов с муковисцидозом, характеризуются выраженной антибиотикорезистентностью как генетически опосредованной, так и приобретённой. При этом более 85% штаммов имеют резистентность к одному и более антибактериальным лекарственными препаратами (АБЛП) [1]. Таким образом, перед наукой стоит задача по усовершенствованию имеющихся противомикробных лекарственных препаратов и поиску новых потенциальных молекул и биологически активных соединений (БАС), в том числе и для улучшения эффективности терапии муковисцидоза и качества жизни больных с данным диагнозом.

Согласно международному регистру Cystic Fibrosis Foundation¹ (Вашингтон, США) установлено, что у больных муковисцидозом преимущественно преобладает такая микробная флора, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, в меньшей степени — *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* и *Burkholderia cenocepacia* [2, 3]. Основную сложность в терапии муковисцидоза представляют пациенты, инфицированные штаммами *Burkholderia cenocepacia*, которые обладают устойчивостью к большинству используемых в современной терапии АБЛП [4, 5]. В связи с этим в настоящее время ведётся поиск новых БАС с антимикробной и противогрибковой активностью. Благодаря содержанию комплекса БАС препараты на основе ЛРС оказывают

¹ Cystic Fibrosis Foundation. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cff.org/medical-professionals/patient-registry>

более мягкое действие на организм человека и не вызывают синдрома привыкания по сравнению с синтетическими аналогами [6]. Известно, что такие БАС, как флавоноиды, играют ведущую роль в формировании важнейших фармакотерапевтических эффектов лекарственных растений, в том числе антимикробного, противовоспалительного, противогрибкового, противовирусного, желчегонного, спазмолитического и др. [7].

По результатам изучения некоторых отечественных и зарубежных исследований и публикаций на тему антимикробной и противогрибковой активности растительного сырья, научный интерес представляет такой перспективный источник БАС, как мирт обыкновенный (*от лат. Myrtus communis* L.) [8–10]. Благодаря наличию в сырье мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) флавоноидов, листья и плоды, а также эфирное масло из данного растения, во многих странах издавна применяются как противомикробное, противогрибковое и противовоспалительное средство [11].

Мирт обыкновенный — это вечнозелёный многолетний кустарник до 3 м высотой, крона густая, многоветвистая; молодые побеги четырёхгранные, зеленовато-серые; 2–3-летние побеги округлые или слабо гранёные, серые или серо-коричневые. Листья железчатые супротивные, от яйцевидных до ланцетных, 2–5 см длиной, 1–2,5 см шириной, заострённые, цельнокрайние, кожистые, при растирании душистые. Цветки белые, расположены по одному на коротких цветоножках. Цветёт в конце мая – весь июнь. Плод — синевато-чёрный (иногда белый), многосеменная ягода, 10–12 мм длиной и 5–6 мм шириной. В каждом плоде 5–15 семян. Плоды выглядят как круглые белые ягоды, имеют пряный сладковатый вкус и созревают в ноябре–декабре [12]. Произрастает в субтропических странах: Южной Америке, Северной Африке, Южной Европе, северо-западной Индии, Австралии, Ближнем Востоке и Западной Азии [13]. Семейство миртовые (*Myrtaceae*) включает 100 родов и более 3000 видов. В Российской Федерации мирт обыкновенный произрастает и культивируется на территории Республики Крым (Никитский ботанический сад, г. Ялта), а также на территории Кавказа и Краснодарского края [14].

На сегодняшний день мирт обыкновенный не является фармакопейным растением в России, хотя входит в зарубежные фармакопеи^{2, 3}. Более того, наличие антимикробного и противогрибкового действия извлечений из листьев данного растения побуждают российских учёных к активному

² Pharmacopée Française. XI édition. Préparations homéopathiques, 2017. – P. 2012–2015.

³ European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). 11th ed. 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition>.

исследованию возможностей применения данного вида ЛРС в медицинской практике.

ЦЕЛЬ. Анализ и сравнительное изучение антибактериальной активности образцов извлечений, полученных с помощью спирта этилового различной концентрации, и настоя из листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) в отношении клинических штаммов, выделенных от пациентов с муковисцидозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного на основе спирта этилового марки х.ч. (концентрация 40, 70 и 96%) в соотношении «сырьё–экстрагент» — 1:5. Листья мирта обыкновенного были заготовлены и высушены в ФГБУН «НБС-ННЦ» в июле 2022 года в г. Ялта, Республика Крым, Российская Федерация, предоставленные по договору научного сотрудничества с кафедрой фармакогнозии с основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Сырьё высушивали на воздухе без доступа прямых солнечных лучей. Видовую специфичность объекта подтверждали при помощи соответствующих научных работ [15–17], а также по гербарным образцам гербарного фонда ФГБУН «НБС-ННЦ»⁴.

Препаратами сравнения и контрольными образцами с установленной антимикробной активностью выступали спирт этиловый марки х.ч. в нескольких основных концентрациях (40, 70 и 96%) и настойка эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L.) 70% производства ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика» (серия 21112), Россия. Для приготовления растворов спирта этилового 40 и 70% использовали спирт этиловый 96%, ООО «Гиппократ» (серия 380221), Россия.

В качестве тестовых культур использовали следующие штаммы патогенных микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с муковисцидозом: *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 1), *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cenocepacia* и *Chryseobacterium indologenes*.

Штаммы микроорганизмов, включённые в исследование, были получены опытными учеными микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России в соответствии с заключением комитета по биоэтике при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования

⁴ Гербарии Никитского ботанического сада. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://nikitasad.ru/science/gerbarij-nikitskogo-botanicheskogo-sada>

«Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (выписка из протокола № 204 от 11 декабря 2019 года). Пациенты проходили микробиологическое обследование в амбулаторных условиях в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями РФ «Кистозный фиброз (Муковисцидоз)»⁵.

Для проведения эксперимента были получены водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного по методу дробной перколяции, описанному в ОФС.1.4.1.0019⁶ Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV изд.), а также настоек водный из листьев мирта обыкновенного согласно ОФС.1.4.1.0018⁷ ГФ РФ XV изд.

Методика

Приготовление рабочего раствора

Для проведения исследования использовали микрометод: тестирование проводили при величине конечного объема 100 мкл. Рабочие растворы вносили в планшеты для микроразведений по 50 мкл на лунку. При помощи многоканальных пипеток 96-луночный стерильный планшет для иммунологических исследований (с плоским дном) с крышкой заполняли двойными серийными разведениями исследуемых извлечений. Затем разведения инокулировали приготовленной суспензией исследуемого микроорганизма. Инкубацию проводили в обычной атмосфере при температуре 36°C. При проведении инкубации планшет закрывали крышкой для предотвращения высыхания содержимого лунок.

Приготовление инокулюма

Инокулюм готовили путём суспендирования колоний, отобранных из ночной культуры, выросшей на 5% кровяном агаре (HiMedia, Индия). Окончательная микробная нагрузка в инокулюме составляла 5×10^5 КОЕ/мл. Для приготовления инокулюма с необходимой концентрацией микроорганизмов использовали 100 мкл суспензии, эквивалентной 0,5 по стандарту МакФарланда, которую переносили в пробирку, содержащую 9,9 мл (разведение 1:100) бульона, что позволило получить

суспензию с концентрацией клеток 1×10^6 КОЕ/мл, при добавлении 50 мкл которой к равному объёму (50 мкл) исследуемого раствора получали окончательный состав инокулюма. Инокулюм вносился в пробирки с разведениями образца не позднее 15 мин с момента его приготовления. Планшеты с тестируемыми штаммами инкубировали при температуре 36°C в течение 24 ч.

Оценка роста микроорганизмов

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и противомикробной активности проводили методом двойных серийных разведений в бульоне на тестовых культурах, выделенных из мокроты от пациентов с муковисцидозом⁸. Для определения наличия роста микроорганизма лунки планшетов с посевами просматривали в проходящем свете. Рост культуры в присутствии тестируемого образца наблюдали при сравнении с лункой «отрицательного» контроля. МИК определяли по наименьшей концентрации тестируемого образца, которая подавляет видимый рост микроорганизмов.

Оценка результатов эксперимента

Учёт результатов микробиологического анализа осуществлялся через 48–72 ч после инкубации при температуре 36°C. Из лунок с соответствующими разведениями исследуемых образцов с видимой задержкой роста осуществлялся высев на питательные среды (5% кровяной агар-агар (HiMedia, Индия)). Через 24 часа отсутствие роста оценивалось как бактерицидный эффект, а появление видимого роста, но с его задержкой, — как бактериостатический. При этом, согласно требованиям ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010⁹, а также рекомендациям Стандарта производительности для тестов на чувствительность к антимикробным препаратам (CLSI)¹⁰, наличие мутности, и обнаружение незначительного количества микроорганизмов (1 колония) не учитывали при регистрации результата эксперимента. Количество повторений каждого эксперимента равнялось 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования установили, что все водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного проявляли очевидную антимикробную активность, превосходящую контрольные образцы спирта концентраций 40, 70

⁵ Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз). 2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/СПР%20АМГ%20РРО%20Кистозный%20Фиброз%202019-1.pdf>

⁶ ОФС.1.4.1.0019 «Настойки». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoyki/?sphrase_id=230963

⁷ ОФС.1.4.1.0018 «Настои и отвары». Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-4/1-4-1-lekarstvennye-formy/nastoi-i-otvary/?sphrase_id=230971

⁸ МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004.

⁹ ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 «Клинические лабораторные исследования и диагностические тест-системы in vitro». 2012. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=177197>

¹⁰ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. 13th ed. CLSI standard M02. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 2018.

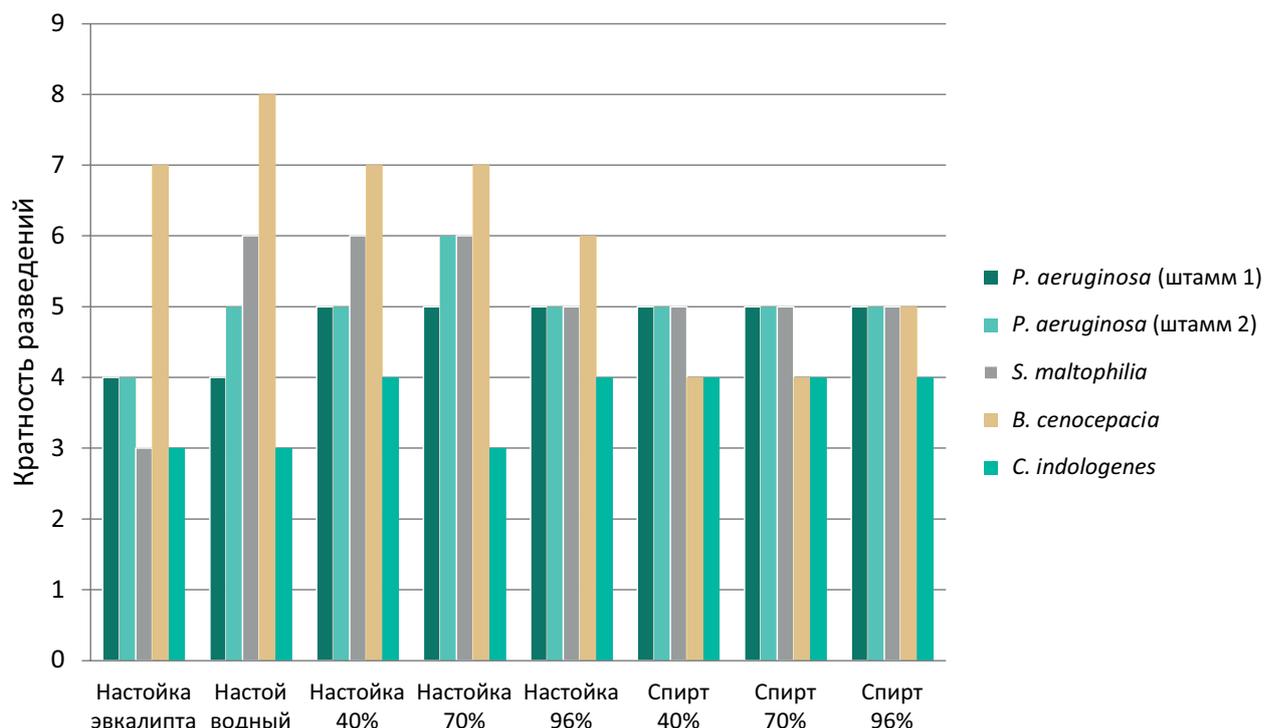


Рисунок 1 – Сравнительная диаграмма антибактериальной активности водно-спиртовых извлечений листьев мирта обыкновенного

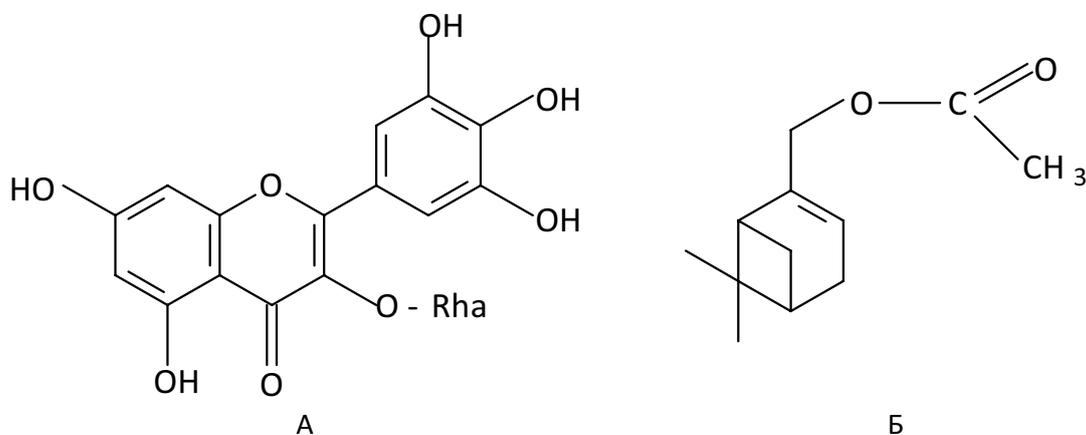


Рисунок 2 – Структурные формулы мирицитрина (А) и миртенилацетата (Б).

и 96 в отношении штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), и превосходящие образец сравнения настойку эвкалипта по отдельным штаммам (табл. 1). По двум штаммам (*Pseudomonas aeruginosa* штамм 1 и *Chryseobacterium indologenes*) не было выявлено выраженной антимикробной активности в объектах исследования и эффект был сопоставим с контрольными образцами (табл. 2).

Из всех исследуемых объектов по выраженности антимикробного эффекта можно выделить 2 образца — настойка листьев мирта 70% и водный настой листьев мирта (Рис. 1).

Настойка листьев мирта обыкновенного 70%

показывает самую широкую бактерицидную и бактериостатическую активность среди всех исследуемых объектов в отношении 3 клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный). В отношении штамма *Burkholderia cenocepacia* антимикробный эффект настойки листьев мирта обыкновенного 70% сопоставим с настойкой эвкалипта, но превосходит её по бактерицидной и бактериостатической активности по 2 другим штаммам, а также превосходит контрольные образцы спирта этилового с концентрацией 40, 70 и 96% по всем 3 штаммам на несколько позиций разведений.

Таблица 1 – Результаты тестирования извлечений листьев мирта обыкновенного (*M. communis* L.) и препаратов сравнения

Объект	Кратность разведения							
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128	8 1:256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 1)								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	+	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 2)								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	–	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
<i>Burkholderia cenocepacia</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	–	–	–	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	–	–	–	–	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	–	–	–	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	–	–	–	–	–
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	–	–	–	–	+
<i>Chryseobacterium indologenes</i>								
Извлечение мирта 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Извлечение мирта 70%	–	–	–	+	+	+	+	+
Извлечение мирта 96%	–	–	–	+	+	+	+	+
Водный настой мирта	–	–	–	+	+	+	+	+
Настойка эвкалипта 70%	–	–	–	+	+	+	+	+

Таблица 2 – Минимальные подавляющие концентрации спирта этилового («отрицательный» контроль)

Объект	Кратность разведения*							
	1 1:2	2 1:4	3 1:8	4 1:16	5 1:32	6 1:64	7 1:128	8 1:256
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 1)								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (штамм 2)								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	–	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Burkholderia cenocepacia</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	–	+	+	+
<i>Chryseobacterium indologenes</i>								
Спирт 40%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 70%	–	–	–	–	+	+	+	+
Спирт 96%	–	–	–	–	+	+	+	+

Выраженная антимикробная и противогрибковая активность извлечений мирта обыкновенного обусловлена его компонентным составом, в котором доминирующими БАС являются флавоноид мирцитрин (3-O- α -L-рамнопиранозид мирцитина) и миртенилацетат^{11,12,13} (Рис. 2).

Следует отметить, что для большинства флавоноидсодержащих растений оптимальным экстрагентом является спирт 70%, поскольку данная концентрация спирта этилового позволяет максимально экстрагировать имеющуюся в растении сумму флавоноидов и обладает лучшей проникающей способностью в глубокие слои эпидермиса по сравнению с более высокими концентрациями [18]. Кроме того, в жидкую фазу переходят и соединения терпеноидной природы, как нами было установлено в ходе предварительных фитохимических исследований. Фенольные вещества в листьях мирта обыкновенного максимально экстрагируются при концентрации спирта 70–80% [19].

Зарубежные клинические и экспериментальные исследования показывают, что листья мирта обыкновенного, в отличие от плодов, обладают более широким спектром фармакологических и терапевтических эффектов, особенно таких, как антибактериальное и противогрибковое [11]. Во многих зарубежных исследованиях делается акцент на антимикробной активности водно-спиртовых извлечений из мирта обыкновенного [20–22]. G. Alipour и соавт. исследовали антибактериальную активность спиртовых извлечений *Myrtus communis* L. на 6 грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*) и 4 грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Campylobacter jejuni*) бактериях и, по результатам исследования, спиртовой экстракт из листьев мирта ингибировал рост всех упомянутых бактерий, кроме штамма *Campylobacter jejuni* [11]. Более того, листья мирта обыкновенного являются сырьевым источником БАС, обладающих противомикробным эффектом в терапии туберкулеза, в том числе в отношении штаммов патогенных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa* [23]. Были оценены водные извлечения листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) юго-западного региона Загрос в Иране. Несмотря на то, что они обладают антибактериальными свойствами

в отношении *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* и *Pseudomonas aeruginosa* ввиду доминирующего присутствия галловой кислоты, противогрибковой активности в отношении *Aspergillus oryzae* не наблюдалось [24]. Антибактериальную активность спиртового экстракта листьев мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) оценивали по МИК, МБК и размеру зоны ингибирования в отношении грамположительных бактерий. Спиртовой экстракт мирта продемонстрировал значительный ингибирующий эффект в отношении грамположительных и кислотоустойчивых бактерий, при этом не влияя на рост грамотрицательных бактерий [25].

Водный настой листьев мирта обыкновенного превзошёл по бактерицидной и бактериостатической активности контрольные образцы спирта этилового с концентрациями 40, 70 и 96% и настойку эвкалипта в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*. Возможно, это связано с максимальным экстрагированием галловой кислоты из водного раствора мирта. Также, благодаря присутствию галломиртукоммулонов в водно-спиртовых извлечениях, полученных из листьев мирта обыкновенного, наблюдаются положительные результаты по антимикробной активности, в том числе в отношении мукоидных штаммов [20].

Таким образом, водно-спиртовые извлечения из листьев мирта обыкновенного обладают антибактериальной активностью, что может быть связано со способностью БАС инактивировать транспортные белки клеточной оболочки, ферменты, микробную адгезию [26]. Механизмы антибактериальной активности обусловлены высоким содержанием монотерпеновых углеводов, таких как α -пинен, лимонен, эвкалиптол, линалоол и терпинеол, которые способствуют выраженной антимикробной активности *M. communis* L. [27, 28]. Кроме того, важной характеристикой эфирного масла мирта и его компонентов является их гидрофобная природа, которая позволяет им проникать в липиды клеточной мембраны бактерий и нарушать работу клетки [29]. Одним из факторов, влияющих на качественный состав масла, и, соответственно, на степень выраженности бактерицидного и бактериостатического действия извлечений из ЛРС мирта обыкновенного, является его эколого-географическая зона выращивания. Следует учитывать, что существуют две основные точки зрения относительно того, каковы основные компоненты эфирного масла мирта обыкновенного: 1,8-цинеол и α -пинен или миртенилацетат? Несомненно, можно сказать, что оба варианта верны. В то время как 1,8-цинеол и α -пинен преобладают в видах, распространённых на территории Греции, Италии, Франции и Алжире, миртенилацетат — в Португалии, Марокко, Испании, Тунисе и Албании [30], а также — Крыма и Краснодарского края (Российская Федерация).

¹¹ Белодубровская Г.А. и др. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. Пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. СПб.: Специальная литература, 1999. – С. 196.

¹² Шишкин Б.К., Бобров Е.Г. Флора СССР. Т. 15. Москва: Просвещение, 1949. – С. 554–555.

¹³ Киселёва Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. Москва: Издательство Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. – С. 295.

В эфирном масле растений мирта тунисского и французского происхождения преобладает α -пинен (58,5–52,9%), в иранском и итальянском масле его содержание составляет 35–41,6%, что позволяет отнести его к α -пиненовому хемотипу. В масле, полученном в Сербии, накапливается максимальное количество линалоола (35,7%) и, соответственно, можно выделить линалоольный хемотип. Максимальное количество миртенилацетата содержится в масле зимостойких сортов мирта (49,6%) [12]. Его можно отнести к миртенилацетатному хемотипу. Содержание 1,8-цинеола колеблется от 21,6% (Тунис) до 32,9% (Франция). Эти масла, в том числе и исследованное нами, можно отнести к 1,8-цинеольному хемотипу [31]. Таким образом, эфиромасличность *Myrtus communis* L. в условиях сухого субтропического климата средиземноморского типа на южном берегу Крыма в 2 раза выше по сравнению с влажными субтропиками. Анализ биохимического состава эфирного масла свидетельствует о высоком содержании в крымском масле мирта миртенилацетата (49,6 %) и других сложных эфиров, в то время как в условиях влажных субтропиков образуется существенно больше 1,8-цинеола [32], что, несомненно, сказывается на результатах исследований на антимикробную активность.

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что сырьё листьев мирта обыкновенного превосходит по бактерицидной и бактериостатической активности лекарственное сырьё фармакопейного растения эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L.), что даёт дополнительную и весомую аргументацию для формирования проекта фармакопейной статьи на новое ЛРС — листья мирта обыкновенного.

Проблема резистентности микроорганизмов растёт, и перспективы применения антимикробных препаратов в будущем неясны. Растительное

сырьё мирта обыкновенного обладает как выраженной бактерицидной и бактериостатической, противогрибковой активностью, в сравнении со спиртом этиловым и настойкой эвкалипта. Водно-спиртовые извлечения из мирта обыкновенного на основе различных концентраций спирта этилового (40 и 70%) могут быть источником биофлавоноидов с целью разработки на их основе новых лекарственных препаратов с противомикробным эффектом. Таким образом, листья мирта обыкновенного представляют интерес для дальнейших исследований в качестве потенциального ЛРС для лечения заболеваний инфекционного характера, в том числе у пациентов с генетически обусловленным диагнозом муковисцидоз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все исследуемые образцы водно-спиртовых извлечений из листьев мирта обыкновенного проявляют антибактериальную активность в отношении штаммов, полученных от пациентов с муковисцидозом. Установлено, что бактерицидная и бактериостатическая активность настойки листьев мирта обыкновенного на 70% спирте является самой активной в отношении трёх клинических штаммов *Burkholderia cenocepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Pseudomonas aeruginosa* (штамм 2 мукоидный), среди исследуемых объектов и превосходит по эффекту образцы сравнения. Водный настой листьев мирта обыкновенного превзошёл по антимикробной образцы спирта этилового и настойку эвкалипта в отношении штаммов *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cenocepacia*;

Полученные в ходе проведённого исследования данные позволяют сделать выводы о дальнейших перспективах изучения настойки 70% и водного настоя листьев мирта для создания и внедрения лекарственных препаратов на их основе в медицинскую и фармацевтическую практику.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Д. Маслова — анализ литературы, проведение эксперимента, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка черновика рукописи; В.А. Куркин — окончательное утверждение текста рукописи для публикации, анализ полученных результатов, критический анализ интеллектуального содержания;

В.М. Рыжов — разработка концепции и дизайна исследования;

А.В. Лямин — проведение микробиологических исследований, участие в описании и анализе результатов;

О.В. Кондратенко — отбор штаммов микроорганизмов, участие в описании и анализе результатов;

Н.Н. Бакова — сбор и идентификация сырья, обработка результатов, написание текста рукописи;

Е.Ю. Бакова — сбор и идентификация сырья, подготовка растительного материала к исследованию, обработка результатов. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE

(все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кондратенко О.В., Лямин А.В., Жестков А.В. Структура и антибиотикорезистентность микрофлоры, выделенной из нижних дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом в г. Самаре // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 85–88. EDN: OPJDHV
2. Поликарпова С.В., Кондратьева Е.И., Шабалова Л.А., Пивкина Н.В., Жилина С.В., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Никонова В.С., Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Семькин С.Ю., Амелина Е.Л., Красовский С.А. Микрофлора дыхательных путей у больных муковисцидозом и чувствительность к антибиотикам в 15-летнем наблюдении (2000–2015 гг.) // Медицинский совет. – 2016. – № 15. – С. 84–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-84-89
3. Палапаниди А.Л., Болотов М.В., Мирзоева Р.К. Современная ситуация по муковисцидозу // Материалы IX Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» – 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://scienceforum.ru/2017/article/2017037292>
4. Larsson D.G.J., Flach C.F. Antibiotic resistance in the environment // Nat Rev Microbiol. – 2022. – Vol. 20, No. 5. – P. 257–269. DOI: 10.1038/s41579-021-00649-x
5. Walusansa A., Asiimwe S., Nakavuma J.L., Ssenku J.E., Katuru E., Kafeero H.M., Aruhomukama D., Nabatanzi A., Anywar G., Tugume A.K., Kakudidi E.K. Antibiotic-resistance in medically important bacteria isolated from commercial herbal medicines in Africa from 2000 to 2021: a systematic review and meta-analysis // Antimicrob Resist Infect Control. – 2022. – Vol. 11, No. 1. – P. 11. DOI: 10.1186/s13756-022-01054-6
6. Dasgupta A., Krasowski M.D. Chapter 10 — Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents, Therapeutic Drug Monitoring Data (Fourth Edition), Academic Press. – 2020. – P. 159–197. DOI: 10.1016/B978-0-12-815849-4.00010-4
7. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11–9. – С. 1897–1901. EDN: RWHBST
8. Salimi B.A., Kocheki S.M., Masoumias A., Khajehsharifi H. Phytochemical and biological studies of some myrtus (*Myrtus communis* L.) populations of south west region of Zagros (Iran) // Nat Prod Chem Res. – 2017. – Vol. 5, Issue 7. – P. 290. DOI: 10.4172/2329-6836.1000290
9. Fadil M., Fikri-Benbrahim K., Rachiq S., Ihssane B., Lebrazi S., Chraïbi M., Haloui T., Farah A. Combined treatment of *Thymus vulgaris* L., *Rosmarinus officinalis* L. and *Myrtus communis* L. essential oils against *Salmonella typhimurium*: Optimization of antibacterial activity by mixture design methodology // Eur J Pharm Biopharm. – 2018. – Vol. 126. – P. 211–220. DOI: 10.1016/j.ejpb.2017.06.002
10. Nourzadeh M., Amini A., Fakoor F., Raoof M., Sharififar F. Comparative Antimicrobial Efficacy of Eucalyptus Galbie and *Myrtus communis* L. Extracts, Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite against *Enterococcus Faecalis* // Iran Endog J. – 2017. – Vol. 12, No. 2. – P. 205–210. DOI: 10.22037/iej.2017.40
11. Alipour G., Dashti S., Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of *Myrtus communis* L. and its active constituents // Phytother Res. – 2014. – Vol. 28, No. 8. – P. 1125–1136. DOI: 10.1002/ptr.5122. Erratum in: Phytother Res. – 2021. – Vol. 35, No. 8. – P. 4626. DOI: 10.1002/ptr.6993
12. Мамедова И.О., Мамедов Т.С. Состав эфирных масел листьев *Myrtus communis* L. на востоке Азербайджана // Hortus Botanicus. – 2022. – Т. 17. DOI: 10.15393/j4.art.2022.8467
13. Migliore J., Baumel A., Juin M., Médail F. From Mediterranean shores to central Saharan mountains: Key phylogeographical insights from the genus *Myrtus* // J Biogeography. – 2012. – Vol. 35, Issue 5. – P. 942–956. DOI: 10.1111/j.1365-2699.2011.02646.x
14. Логвиненко Л.А. Перспективы возделывания *Myrtus communis* L. // Дендрология, цветоводство и садово — парковое строительство: Материалы Международной научной конференции, посвященной 200-летию Никитского ботанического сада. Том 1 (Ялта, 05–08 июня 2012 года). Ялта: Никитский ботанический сад — Национальный научный центр, 2012. – С. 119. EDN: YNIJFZ
15. Bakova N.N., Vakova E.Y., Paliy A.E., Kononov D.A. Chemical compositions of *Myrtus communis* L. // Acta Horticulturae. – 2021. – Vol. 1324. – P. 361–365. DOI: 10.17660/ActaHortic.2021.1324.56
16. Куркин В.А., Маслова В.Д., Мубинов А.Р. Определение содержания мирцитрина в листьях мирта обыкновенного (*Myrtus communis* L.) методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58, № 5. – С. 30–34. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-5-30-34
17. Tuberoso C.I., Barra A., Angioni A., Sarritzu E., Pirisi F.M. Chemical composition of volatiles in Sardinian myrtle (*Myrtus communis* L.) alcoholic extracts and essential oils // J Agric Food Chem. – 2006. – Vol. 54, No. 4. – P. 1420–1426. DOI: 10.1021/jf052425g
18. Grotewold E. The Science of Flavonoids. New York: Springer, 2006. DOI: 10.1007/978-0-387-28822-2
19. Куркин В.А., Хусаинова А.И., Куркина А.В., Бакова Н.Н., Бакова Е.Ю. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в листьях мирта обыкновенного // Химия растительного сырья. – 2021. – № 1. – С. 159–166. DOI: 10.14258/jcpr.2021017423
20. Besufekad S.Y., Mekdes M., Abebech M., Delesa D., Tekalign D., Demitu K., Birtukan B. The Antimicrobial Activity of Leaf Extracts of *Myrtus communis* // J Microb Biochem Technol. – 2017. – Vol. 9. – P. 6. DOI: 10.4172/1948-5948.1000380
21. Nirmal N.P., Mereddy R., Li L., Sultanbawa Y. Formulation, characterisation and antibacterial activity of lemon myrtle and anise myrtle essential oil in water nanoemulsion // Food Chem. – 2018. – Vol. 254. – P. 1-7. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.01.173
22. Mansouri S., Foroumadi A., Ghaneie T., Najari A.G. Antibacterial activity of the crude extracts and fractionated constituents of *Myrtus communis* // Pharm Biol. – 2001. – Vol. 39. – P. 399–401. DOI: 10.1076/phbi.39.5.399.5889
23. Sisay M., Gashaw T. Ethnobotanical, Ethnopharmacological, and Phytochemical Studies of *Myrtus communis* Linn: A Popular Herb in Unani System of Medicine // J Evid Based Complementary Altern Med. – 2017. – Vol. 22, No. 4. – P. 1035–1043. DOI: 10.1177/2156587217718958

24. Rahimvand L., Niakan M., Naderi N.J. The antibacterial effect of aquatic and methanolic extract of *Myrtus communis* on *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* // Iran J Microbiol. 2018. – Vol. 10, No. 4. – P. 254–257.
25. Mir M.A., Bashir N., Alfaify A., Oteef M.D.Y. GC-MS analysis of *Myrtus communis* extract and its antibacterial activity against Gram-positive bacteria // BMC Complement Med Ther. – 2020. – Vol. 20, No. 1. – P. 86. DOI: 10.1186/s12906-020-2863-3
26. Freitas V., Carvalho E., Mateus N. Study of carbohydrate influence on protein–tannin aggregation by nephelometry // Food Chem. – 2003. – Vol. 81, Issue 4. – P. 503–509. DOI: 10.1016/S0308-8146(02)00479-X
27. Akin M., Aktumsek A., Nostro A. Antibacterial activity and composition of the essential oils of *Eucalyptus camaldulensis* Dehn. and *Myrtus communis* L. growing in Northern Cyprus // African Journal of Biotechnology. – 2010. – Vol. 9, No. 4. – P. 531–535.
28. Appendino G., Maxia L., Bettoni P., Locatelli M., Valdivia C., Ballero M., Stavri M., Gibbons S., Sterner O. Antibacterial galloylated alkylphloroglucinol glucosides from myrtle (*Myrtus communis*) // J Nat Prod. – 2006. – Vol. 69, No. 2. – P. 251–254. DOI: 10.1021/np050462w
29. Owlia P., Sadri H., Rasooli I., Sefidkon F. Antimicrobial characteristics of some herbal Oils on *Pseudomonas aeruginosa* with special reference to their chemical compositions // Iran J Pharm Res. – 2010. – Vol. 8, No. 2. – P. 107–114. DOI: 10.22037/ijpr.2010.797
30. Moura D, Vilela J, Saraiva S, Monteiro-Silva F, De Almeida JMMM, Saraiva C. Antimicrobial Effects and Antioxidant Activity of *Myrtus communis* L. Essential Oil in Beef Stored under Different Packaging Conditions. Foods. – 2023. – Vol. 12, No. 18. – P. 3390. DOI: 10.3390/foods12183390
31. Бакова Е.Ю., Палий А.Е., Бакова Н.Н., Федотова И.А. Особенности компонентного состава эфирного масла *Myrtus communis* L., выращиваемого в условиях Южного берега Крыма // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – Т. 21, № 11. – С. 30–35. DOI: 10.29296/25877313-2018-11-04
32. Логвиненко Л.А. Биохимический состав эфирного масла *Myrtus communis* L. в разных природно-климатических условиях // Субтропическое и декоративное садоводство. – 2017. – № 62. – С. 199–206. EDN: ZHBGPZ

АВТОРЫ

Маслова Вера Дмитриевна – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0009-0006-3288-6346. E-mail: vera_maslova@mail.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7513-9352. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Рыжов Виталий Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8399-9328. E-mail: v.m.ryzhov@samsmu.ru

Лямин Артём Викторович – доктор медицинских наук, доцент, директор Научно-образовательного профессионального Центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог микробиологического отдела клинико-

диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-5905-1895. E-mail: a.v.lyamin@samsmu.ru

Кондратенко Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог высшей категории микробиологического отдела клинико-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-7750-9468. E-mail: a.v.kondratenko@samsmu.ru

Бакова Надежда Николаевна – ведущий научный сотрудник сектора стандартизации ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН». ORCID ID: 0000-0003-1209-6110. E-mail: tkdzain@yandex.ru

Бакова Екатерина Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории фитореабилитации человека ФГБУН «Ордена Трудового Красного Знамени Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН». ORCID ID: 0000-0003-4995-8044. E-mail: e_bakova@bk.ru