

*Н. Н. Бойко, Т. П. Осолодченко\**

## **ВЕКТОРНАЯ ТЕОРИЯ В ОПТИМИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ИЗ *CALENDULAE FLOS***

*Научные консультанты д-р фарм. наук, проф. Е. Т. Жиликова,  
д-р фарм. наук, проф. О. О. Новиков*

*Научно-образовательный центр «Фармация», Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород;*

*\*Лаборатория биохимии и биотехнологии ГУ Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины, г. Харьков*

**Резюме.** В статье представлены материалы относительно оптимизации технологии получения галеновых препаратов для местного лечения ран из *Calendulae flos*. Найдена зависимость интегрального показателя антимикробной активности экстрактов от концентрации этанола в экстрагенте. Предложена технология получения галеновых препаратов со средним уровнем антимикробной активности из *Calendulae flos*.

**Ключевые слова:** галеновые препараты *Calendulae flos*, антимикробная активность, векторная теория.

**Resume.** This article presents materials about manufacture technology optimization for *Calendulae flos* galenicals for local wound treatment with antibacterial activity. The function between the integral index of antimicrobial activity of the extract and ethanol/water concentration in the extragent has been found. The manufacture technology for galenicals with medium level of antimicrobial activity from *Calendulae flos* has been suggested.

**Keywords:** galenicals of *Calendulae flos*, antimicrobial activity, vector theory.

**Актуальность.** В связи с возникновением антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов к широко применяемым в медицинской практике препаратам синтетического происхождения, появилась острая практическая необходимость в разработке и создании новых антимикробных препаратов для местного лечения ран [1]. При этом хорошей альтернативой синтетическим активным компонентам являются препараты из лекарственного растительного сырья (ЛРС) (галеновые, новогаленовые, индивидуальных веществ), которые могут проявлять синергизм с антибиотиками, повышать чувствительность микроорганизмов, расширять фармакологические эффекты препарата. Одним из перспективных растений в изучении для разработки новых и усовершенствования уже имеющихся препаратов является календула лекарственная.

Препараты из *Calendulae flos* проявляют многогранные фармакологические эффекты: противовоспалительные, ранозаживляющие, антисептические, спазмолитические, противораковые, седативные, желчегонные и др. [2, 3].

**Цель** данной работы – обосновать и предложить оптимальную технологию получения галеновых препаратов с антимикробной активностью из *Calendulae flos* с использованием векторной теории для описания антимикробных свойств экстрактов.

**Материалы и методы.** Для изучения антимикробной активности вытяжек использовали метод диффузии в агар «колодцами». В исследованиях использовали шесть тест-штаммов микроорганизмов: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636,

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653. Для сворачивания антимикробной активности экстрактов по шести изученным тест-штаммам микроорганизмов в один интегральный показатель ( $A$ ), авторы использовали векторную теорию [4]. При этом антимикробную активность экстракта характеризует длина вектора, а сам вектор строится по правилам аналитической геометрии в шестимерном пространстве.

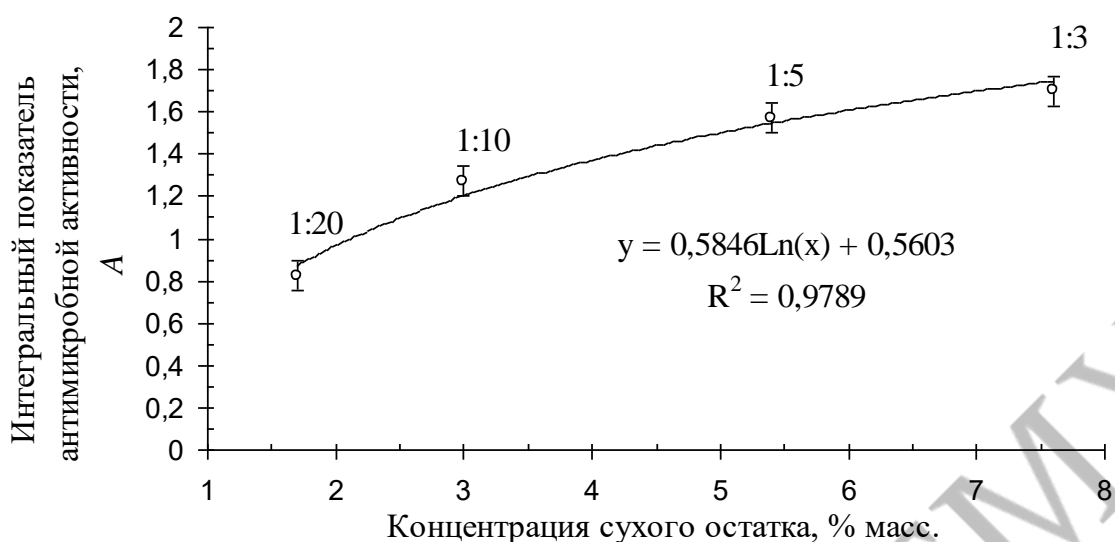
**Результаты и их обсуждение.** Изучена антимикробная активность экстрактов полученных при использовании этанола разной концентрации (18, 35, 60, 94 % wt.), при постоянном соотношении фаз - масса ЛРС / объем экстрагента 1:5. Найдена зависимость интегрального показателя антимикробной активности ( $A$ ) от концентрации этанола в экстрагенте ( $C$ , % wt.), которая удовлетворительно описывается логарифмической функцией:  $A=0.28 \cdot \ln C + 0.37$ ,  $r^2=0.90$  (см. Рис.1).



**Рисунок 1** - Зависимость интегрального показателя антимикробной активности экстрактов ( $A$ ) полученных при одинаковых условиях от концентрации этанола в экстрагенте, % масс.

Выяснено, что плато антимикробной активности при данных условиях достигается при концентрации этанола в экстрагенте 60 % wt. и выше. Изучена антимикробная активность экстрактов полученных при разном соотношении фаз (1:3, 1:5, 1:10, 1:20 wt.:vol.) при использовании 60 % wt. этанола. В этих условиях, найдено оптимальное соотношение ЛРС / экстрагент, (1:5) для получения экстракта со средним уровнем активности.

При этих условиях также, найдена зависимость интегрального показателя антимикробной активности ( $A$ ) от концентрации сухого остатка в экстракте ( $C$ , % wt.), которая хорошо описывается логарифмической функцией:  $A=0.59 \cdot \ln C + 0.56$ ,  $r^2=0.98$ , что изображено на рисунке 2.



**Рисунок 2** - Зависимость интегрального показателя антимикробной активности экстрактов (А) полученных при одинаковых условиях от концентрации сухого остатка в экстракте, % масс.

Рассчитан нижний предел концентрации сухого остатка в экстракте ( $C \geq 5.0$  % wt.), для достижения среднего уровня антимикробной активности  $A=1.50$ . Найдена зависимость сухого остатка в экстрактах от концентрации этанола  $C=1.12 \cdot \ln(100-SEtOH)+1.30$ ,  $r^2=0.98$ .

Как видно из приведенных выше данных, применяя даже самую простую технологию экстракции, однократное настаивание (мацерацию), можно получать настойку со средним уровнем антимикробной активности, однако наилучших результатов можно добиться, используя более прогрессивные технологии (перколяцию, фильтрацию, растворение сухого / густого экстракта), что будет описано в следующих работах.

**Выводы.** Найдена зависимость интегрального показателя антимикробной активности от концентрации этанола в экстрагенте. При этом максимум антимикробной активности вытяжек, приходится на диапазон концентрации 60-94 % wt. этанола. Определено оптимальное соотношение фаз (1:5), рассчитана минимальная концентрация сухого остатка в экстракте для проявления среднего уровня антимикробной активности ( $C=5.0$  % wt., для 60 % wt. этанола).

*N. N. Boyko, T. P. Osolodchenko\**

**VECTOR THEORY IN OPTIMIZATION TECHNOLOGY OF GALENICALS WITH ANTIMICROBIAL ACTIVITY FROM CALENDULAE FLOS**

*Scientific advisors d.pharm.sc., professor E. T. Zhilyakova, d.pharm.sc., professor O. O. Novikov*

*Scientific and educational centre «Pharmacy», Belgorod State University, Belgorod;*

*\*Laboratory of biochemistry and biotechnology of SI I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov,*

1. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. WHO. Geneva, 2016. – 40 p.
2. Сампиев, А. М. Календула лекарственная / А. М. Сампиев, М.Р. Хочава. – Краснодар: Совет. Кубань, 2010. – 144 с.
3. Khalid, K. A. Biology of *Calendula officinalis* Linn.: Focus on Pharmacology, Biological Activities and Agronomic Practices: Review / K. A. Khalid, J. A. Teixeira da Silva // Medicinal and Aromatic Plant Science and Biotechnology, 2012. – Vol. 6 (1). – P. 12-27.
4. Бойко Н., Зайцев А. Интегральная оценка противомикробной активности лекарственных средств. – Saarbrücken : Lap Lambert Academic Publishing, 2016. - 140 с.