

УДК 547.458.88:513.71:541.1

**ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ ПЕКТИНАТА НАТРИЯ С ИОНАМИ КОБАЛЬТА И НИКЕЛЯ И ИХ АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ****С. Т. Минзанова\***, Д. М. Архипова, А. В. Хабибуллина, Л. Г. Миронова,  
А. Д. Волошина, А. С. Сапунова, Н. В. Кулик, В. А. Милоков,  
член-корреспондент РАН В. Ф. Мионов

Поступило 31.01.2019 г.

На основе пектината натрия со степенью солеобразования 35% синтезированы новые водорастворимые металлокомплексы с никелем и кобальтом — натрий-, кобальт-пектинат (PNaCo) и натрий-, никель-пектинат (PNaNi) и исследованы физико-химические свойства. На штаммах грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов показана антимикробная активность PNaCo и PNaNi.

*Ключевые слова:* цитрусовый пектин, пектинат натрия, никель, кобальт, антимикробная активность.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524875511-514>

Пектины — биополимеры полиуронидной природы, обладающие важнейшими функциональными свойствами, а именно желирующей и комплексообразующей способностями. В полимерной цепи остатки галактуроновой кислоты, соединённые  $\alpha$ -1,4-связями, находятся, как правило, в конформации “кресло”. Между блоками галактуроновой кислоты в основную цепь полиуронида включаются  $\alpha$ -1,2-связями остатки рамнозы. Наряду с галактуронаном пектины содержат нейтральные составляющие: арабинаны, галактаны, арабиногалактаны. Пектины обладают хорошей желирующей способностью, по международной классификации они зарегистрированы как натуральная пищевая добавка E440. Благодаря комплексообразующей способности пектины широко используются в лечебно-профилактических целях в качестве детоксикантов и радиопротекторов [1–3]. Кроме того, они перспективны также в качестве органической матрицы для введения в организм необходимых микро- и макроэлементов при различных формах микроэлементозов [4, 5].

Широкий спектр физиологической активности пектиновых биополимеров обуславливает интерес зарубежных и отечественных учёных к изучению антимикробной активности нативных и модифицированных пектинов. Обзор литературы показывает, что пектины оказывают бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные

микроорганизмы, несмотря на различия в составе и строении их клеточной стенки [6–12]. Действуя на патогенную и условно-патогенную микрофлору, пектины не оказывают влияния на облигатную флору кишечника. Следует отметить, что были исследованы различные формы пектинов: пектиновые растворы, частицы и наночастицы, нанокомпозиты и наноэмульсии. Так, экспериментально установлено, что ингибирующее действие 1%-го раствора яблочного пектина на рост стафилококков и стрептококков составляет 23,6–38,1% [6]. Авторами работы [7] синтезированы наночастицы серебра с использованием цитрусового пектина (AgNP). Изучение антибактериальной активности AgNP на *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* показало их перспективность в качестве антибактериальных агентов для применения в медицине. Криворотовой Т.С. с соавторами [8] установлена зависимость антимикробной активности частиц пектин-инулина с низким от степени этерификации пектина. Большое внимание направлено на исследование антимикробной активности нанокомпозитов на основе пектина [9–11] и наноэмульсий [12].

Модификацией цитрусового пектина (“Herbstreith & Fox”, Германия), а именно комплексобразованием пектинатов натрия (степень солеобразования 35%) с ионами кобальта и никеля, нами были получены новые соединения с антимикробной активностью.

Целью исследования являлись синтез натрий-, кобальт-пектината (PNaCo) и натрий-, никель-пектината (PNaNi), изучение физико-химических свойств и антимикробной активности.

Институт органической и физической химии  
им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра  
Российской Академии наук, Казань

\*E-mail: [minzanova@iopc.ru](mailto:minzanova@iopc.ru)

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Элементный состав определён на приборе Euro EA — Elemental Analyzer, стандарт — стрептоцид ( $C_6H_8O_2N_2S$ ). Содержание металлов определялось на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 DUO (“Thermo Scientific”, США). Кинематическая вязкость 0,5%-х водных растворов определялась с использованием вискозиметра капиллярного стеклянного ВПЖ-3 (0,99 мм,  $K = 0,09426 \text{ мм}^2/\text{с}^2$ ). Удельное оптическое вращение измерялось на поляриметре Perkin-Elmer 341 (концентрация  $c$  дана в г/100 мл, длина волны 589 нм, температура 20 °С). ИК-спектры зарегистрированы на ИК-спектрометре Tensor 27 (“Bruker”, Германия) с разрешением  $1 \text{ см}^{-1}$  в диапазоне  $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$  в таблетках КВг.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение исследований комплексообразования пектиновых биополимеров с макро- и микроэлементами [4, 5] в настоящей работе взаимодействием пектината натрия (степень солеобразования 35%) получены новые водорастворимые металлокомплексы (рис. 1) натрий-, кобальт-пектинат (PNaCo) и натрий-, никель-пектинат (PNaNi) —

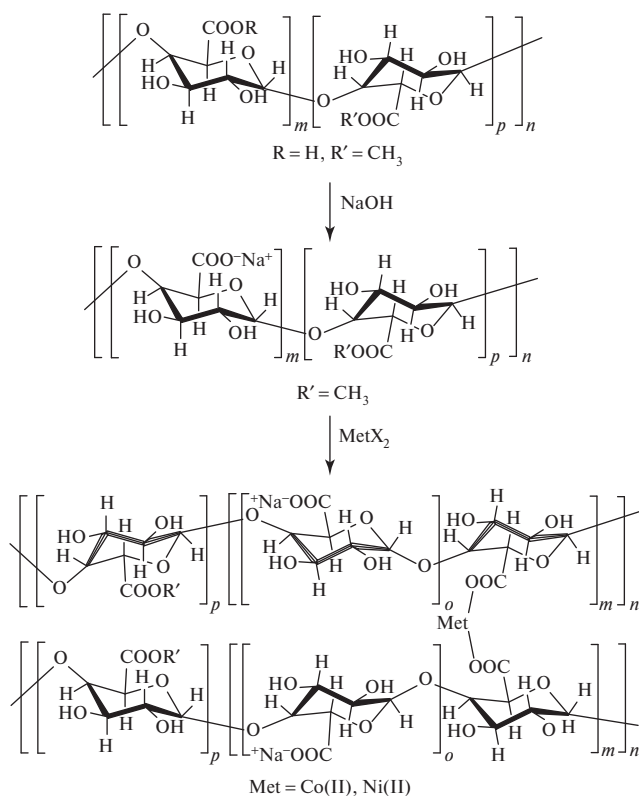


Рис. 1. Схема получения водорастворимых металлокомплексов на основе пектинатов натрия.

соединения, проявившие антимикробную активность, что обуславливает расширение спектра их применения.

Ранее были синтезированы и исследованы металлокомплексы на основе полигалактуроната натрия — ПГNaCo и ПГNaNi [13]. Условия проведения синтеза по предлагаемому в настоящей работе подходу являются мягкими и менее затратными: полная деэтерификация пектинов с образованием полигалактуроната натрия со степенью солеобразования 100% проводится при температуре  $50\text{--}60 \text{ }^\circ\text{C}$  в течение 2 часов [13], в то время как синтез пектинатов натрия (степень солеобразования 35%) возможен при комнатной температуре. Последующие этапы получения целевых продуктов (комплексообразование, осаждение, отделение коагулята и сушка) аналогичны способу, описанному в работе [13]. Синтезированные по предлагаемому подходу пектиновые металлокомплексы ПГNaCo и ПГNaNi по составу более приближены к нативному пектину и являются водорастворимыми при меньшем содержании натрия. Это имеет важное значение для людей, склонных к отёкам, сердечно-сосудистым заболеваниям, болезням печени и почек [14].

По органолептическим свойствам полученные соединения представляют собой аморфные порошки, окрашенные в зависимости от природы металла в различные цвета, растворимые в воде при  $50\text{--}60 \text{ }^\circ\text{C}$  с концентрацией до 1,5%: PNaCo — порошок сиреневого цвета, PNaNi — порошок зелёного цвета. Исследование характеристик PNaCo и PNaNi выполнено в спектро-аналитическом центре физико-химических исследований строения, свойств и состава веществ и материалов Института (ЦКП САЦ ИОФХ). Контроль за состоянием карбоксильных групп проводился методом ИК-спектроскопии в области валентных колебаний группы  $COO^-$  ( $1600\text{--}1800 \text{ см}^{-1}$ ). Элементный состав PNaNi, PNaCo и содержание металлов в металлокомплексах представлены в табл. 1, физико-химические характеристики растворов (кинематическая вязкость и оптическое вращение) — в табл. 2.

В настоящей работе исследовано влияние природы лиганда не только на ход реакции при синтезе PNaCo и PNaNi, но и на антимикробную активность данных соединений (табл. 3). Антимикробное действие PNaCo и PNaNi было изучено в концентрации 0,25–10 мас.% в общей сложности на пяти музейных штаммах грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов стандартными мето-

**Таблица 1.** Элементный состав ПNaNi и ПNaCo, мас.%

Образец	Элементный состав		Содержание металлов	
	С	Н	Na	Met
Пектинат Na (PNa)	35,58–35,89	5,29–5,56	3,01	–
Пектинат NaNi (PNaNi)	35,72–35,16	5,72–5,79	0,93	Ni – 3,5
Пектинат NaCo (PNaCo)	36,01–36,04	5,83–5,84	1,394	Co – 2,88

**Таблица 2.** Физико-химические характеристики ПNaNi и ПNaCo

Образец	pH	Вязкость кинематическая, мм <sup>2</sup> /с, 20 °С	$[\alpha]_D^{20}$
Пектинат NaNi (PNaNi)	6,20	5,66	+114,0° (с 0,25; H <sub>2</sub> O)
Пектинат NaCo (PNaCo)	5,97	4,13	+155,0° (с 0,25; H <sub>2</sub> O)
Пектинат Na (PNa)	6,31	3,27	+193,0° (с 0,25; H <sub>2</sub> O)

дами [15]. Добавлением 1 г пектинового металлокомплекса непосредственно в 10 мл агаризованной питательной среды (МПА) или среды Сабуро (для *Candida albicans*) получены 10%-е концентрации исследуемых соединений. Полученные суспензии тщательно перемешивались и были внесены в стерильные чашки Петри. В контрольные чашки образцы ПNaCo и ПNaNi не добавляли.

После застывания агара бактериологической петлёй на поверхность среды наносили культуру каждого тест-штамма бактерий и гриба в виде штриха на МПА и агар Сабуро соответственно. Чашки с МПА инкубировали при температуре (32,5±2,5) °С в течение 48 ч, чашки со средой Сабуро — при температуре (22,5±2,5) °С в течение 5 суток [15]. Если на средах с препаратом наблюдается заметное уменьшение количества колоний на чашках (более 70%) по сравнению с контролем или отсутствие роста тест-микроорганизмов, это свидетельствует о наличии антимикробного действия (табл. 3). Из представленных в табл. 3 данных видно, что антимикробным действием в отношении всех тест-микроорганизмов обладают натрий-, кобальт-пектинаты (ПNaCo) в концентрации (2,5–10) мас.%. Натрий-, никель-пектинаты (ПNaNi) не угнетают рост бактерии *Pseudomonas aeruginosa* 9027, в отношении остальных тест-микроорганизмов обладают антимикробным действием в концентрации 10 и 5%. В сравнительном аспекте в области данных концентраций была исследована антимикробная активность пектината натрия (PNa). Показано, что PNa со степенью этерификации 65% (степень солеобразования 35%) обладает антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* 209P и *Bacillus cereus* 8035 только при концентрации 5 и 10%, что ниже, чем у исследуемых металлокомплексов ПNaCo и ПNaNi. Это обуславливает необходимость исследования их антимикробной активности в более низких концентрациях, 0,25–1,0 мас.%. Установлено, что исследуемые пектиновые металлокомплексы

**Таблица 3.** Антимикробная активность пектиновых металлокомплексов

Образец	Наименование микроорганизма					
	Концентрация, %	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
PNaNi	10	–	–	–	+	–
	5	–	–	–	+	–
	2,5	–	+	+	+	–
	1	–	+	+	+	+
	0,5	+	+	+	+	+
	0,25	+	+	+	+	+
PNaCo	10	–	–	–	–	–
	5	–	–	–	–	–
	2,5	–	–	–	–	–
	1	–	+	–	+	+
	0,5	+/-	+	–	+	+
	0,25	+/-	+	+	+	+
PNa	10	–	–	+	+	+
	5	–	–	+	+	+
	2,5	+	+	+	+	+

Примечание. “+” — наличие роста, “+/-” — задержка роста, “–” — угнетение роста.

ПNaCo и ПNaNi в концентрации 0,25% не обладают антимикробным действием в отношении всех тест-микробов.

Таким образом, на основе пектината натрия со степенью солеобразования 35% синтезированы новые водорастворимые металлокомплексы с никелем и кобальтом — натрий-, кобальт-пектинат (ПNaCo) и натрий-, никель-пектинат (ПNaNi) и исследованы их физико-химические свойства. Экспериментально на музейных штаммах грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 209p, *Bacillus cereus* ATCC 8035), грамотрицательных (*Escherichia coli* CDC F-50, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027) бактерий и грибов (*Candida albicans* ВКПГу-401/НСТС885–653) установлена антимикробная активность ПNaCo и ПNaNi.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18–03–00310)

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pectin: Chemical Properties, Uses and Health Benefits (Food Science and Technology) / Ed. Ph.L. Bush. N.Y.: Nova Sci. Publ., 2014. 268 p.
- Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Коновалов А.И., Выштакалюк А.Б., Цапаева О.В., Миндубаев А.З., Миронова Л.Г., Зобов В.В. Пектины из нетрадиционных источников: технология, структура, свойства и биологическая активность. Казань: Печать-Сервис-XXI век, 2011. 224 с.
- Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В. Полисорбовит. Томск: Изд-во НТЛ, 2001. 132 с.
- Kuzmann E., Garg V.K., Oliveira A.C., Klencsár Z., Szentmihályi K., Fodor J., May Z., Homonnay Z. // Radiat. Phys. Chem. 2015. V. 107. P. 195–198. doi.org/10.1016/j.radphyschem.2014.11.001.
- Minzanova S.T., Mironov V.F., Vyshtakalyuk A.B., Tsepaeva O.V., Mironova L.G., Mindubaev A.Z., Nizameev I.R., Kholin K.V., Milyukov V.A. // Carbohydr. Polym. 2015. V. 134. P. 524–533. doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.07.034.
- Kutsyk R.V., Kosenko S.V., Haioshko O.B. Pharma Innovation 2016. V. 5. № 5. P. 70–75.
- Zhang W., Zhao X.J., Jiang Y., Zhou Zh. // Inorg. Nano-Met. Chem. 2017. V. 47. № 1. P. 15–20. DOI: 10.1080/1553174.2015.1137073.
- Krivorotova T., Staneviciene R., Luksa Ju., Serviene E., Sereikaite J. // LWT-Food Sci. Technol. 2016. V. 72. P. 518–524.
- Gupta V.K., Pathania D., Asif M., Sharma G. // J. Mol. Liq. 2014. V. 196. P. 107–112. DOI: 10.1016/j.molliq.2014.03.021.
- Sharma G., Pathania D., Naushad M. // J. Ind. Eng. Chem. 2014. V. 20. № 6. P. 4482–4490. DOI: 10.1016/j.jiec.2014.02.020.
- Chauhan N.P.S., Gholipourmalekabadi M., Mozafari M. // J. Macromol. Sci. Part A Pure Appl. Chem. 2017. V. 54. № 10. P. 655–661. DOI: 10.1080/10601325.2017.1317211.
- Guerra-Rosas M.I., Morales-Castro J., Cubero-Marquez M.A., Salvia-Trujillo L., Martin-Belloso O. // Food Control. 2017. V. 77. P. 131–138. DOI: 10.1016/j.foodcont.2017.02.008.
- Минзанова С.Т., Миронов В.Ф., Миронова Л.Г., Низамеев И.Р., Холин К.В., Волошина А.Д., Кулик Н.В., Назаров Н.Г., Мильюков В.А. // Химия природных соединений 2016. № 1. С. 28–32. doi.org/10.1007/s10600-016-1539-1.
- World Health Organization. Reducing Salt Intake in Populations: Report of a WHO Forum and Technical Meeting. Geneva: World Health Organization Press, 2007, 1.
- Нетрусов А.И. Практикум по микробиологии. М.: Академия, 2005. 608 с.

## SYNTHESIS OF A NEW SODIUM PECTINATE METAL COMPLEXES WITH COBALT AND NICKEL IONS AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

S. T. Minzanova, D. M. Arkhipova, A. V. Khabibullina, L. G. Mironova,  
A. D. Voloshina, A. S. Sapunova, N. V. Kulik, V. A. Milyukov,  
Corresponding Member of the RAS V. F. Mironov

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry of the Kazan' Scientific Center  
of the Russian Academy of Sciences, Kazan', Russian Federation*

Received January 31, 2019

New water-soluble nickel and cobalt complexes—sodium cobalt pectinate (PNaCo) and sodium nickel pectinate (PNaNi)—have been obtained from sodium pectinate with a salt formation extent of 35%, and their physico-chemical properties have been studied. Antimicrobial activity of PNaCo and PNaNi against gram-positive and gram-negative bacteria and fungi has been shown.

**Keywords:** citrus pectin, sodium pectinate, nickel, cobalt, antimicrobial activity.