ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

Научная статья
УДК 547-326+547-327
EDN: WDMZJQ
DOI: 10.21285/achb.904

Производные смоляных кислот: фунгицидные свойства и прогнозирование спектра биологической активности

А.С. Цырульникова*,✉, Л.М. Попова*,**,***, О.Б. Иванченко*, Х. Сюй*, Е.И. Почкаева*, С.В. Вершилов****

**Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*
***Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. академика С.В. Лебедева, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*
****Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Аннотация. *Поиск биологически активных веществ, обладающих противовирусным, противоопухолевым и антимикробным действием, среди компонентов растительного сырья, а также продуктов их химической модификации ведется многие годы. К таким объектам относятся трициклические дитерпеноиды – экстрактивные вещества древесины абиетанового и пимаранового типа (смоляные кислоты). Присутствие в структуре смоляных кислот двух реакционных центров (двойные связи и карбоксильная группа) открывает широкие возможности для синтеза большого количества полезных соединений на их основе. Одним из перспективных направлений исследования смоляных кислот и их производных является оценка фунгицидных свойств с целью введения их в состав в качестве добавок и нанесения защитных пленок для повышения стойкости композиционных строительных материалов против агрессивного воздействия микроорганизмов. В настоящей работе проведена оценка фунгицидной активности синтезированных нами N-фенилимида малеопимаровой кислоты и его полифторалкиловых эфиров на клетках мицелиальных грибов Aspergillus niger, Alternaria alternata и Penicillium sp. по скорости колониеобразования и роста. Выполнен сравнительный анализ биологической активности смоляных кислот и их производных in silico. Согласно прогнозированию AntiBag Pred выявлено, что для исследуемых соединений с максимальными значениями вероятностей наличия и отсутствия каждого вида активности характерно проявление антибактериальной активности по отношению к штаммам грамположительных бактерий. Результаты прогностической модели согласуются с ранее полученными экспериментальными данными. Данные, полученные с помощью AntiFun Pred и связанные с расчетом фунгицидной активности, не нашли подтверждения in vitro.*

Ключевые слова: *смоляные кислоты, фунгицидная активность, антибактериальная активность, прогнозирование спектра биологической активности*

Финансирование. *Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации программы Научного центра мирового уровня по направлению «Передовые цифровые технологии» Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (соглашение от 20.04.2022 № 075-15-2022-31).*

Для цитирования: Цырульникова А.С., Попова Л.М., Иванченко О.Б., Сюй Х., Почкаева Е.И., Вершилов С.В. Производные смоляных кислот: фунгицидные свойства и прогнозирование спектра биологической активности // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2024. Т. 14. N 1. С. 108–120. DOI: 10.21285/achb.904. EDN: WDMZJQ.

© Цырульникова А.С., Попова Л.М., Иванченко О.Б., Сюй Х., Почкаева Е.И., Вершилов С.В., 2024

PHYSICOCHEMICAL BIOLOGY

Original article

Resin acid derivatives: fungicidal properties and prediction of the spectrum of biological activity

Angelica S. Tsyrulnikova*,*✉, Larisa M. Popova*,**,***, Olga B. Ivanchenko*, Huawei Suy*, Evgenia I. Pochkaeva*, Sergey V. Vershilov****

**Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russian Federation*
***S.V. Lebedev Scientific Research Institute of Synthetic Rubber, St. Petersburg, Russian Federation*
****Saint-Petersburg State University of Industrial Technologies and Design, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. *Biologically active substances that confer antiviral, anti-tumour and antimicrobial effects, which are found among the components of plant raw materials, as well as the products of their chemical modification, are the subject of considerable research interest. These objects include tricyclic diterpenoids – extractives of wood of abietic and pimaric types (resin acids). The presence of two reaction centres (double bonds and a carboxyl group) in the structure of resin acids opens up a wide range of possibilities for synthesising useful compounds on their basis. One of the most promising areas for the study of resin acids and their derivatives consists assessing their fungicidal properties to inform their introduction into compositions as additives, as well as in the application of protective films to increase the resistance of composite building materials against the aggressive effects of microorganisms. In the present work, the fungicidal activity of the N-phenylimide of maleopimaric acid and its polyfluoroalkyl ethers synthesised by us was evaluated on the cells of the filamentous fungi Aspergillus niger, Alternaria alternata and Penicillium sp. by the rate of colony formation and growth. A comparative analysis of the biological activity of resin acids and their in silico derivatives was performed. According to the AntiBag Pred forecast, the test compounds having the maximum values of the probabilities of the presence and absence of each type of activity are characterised by the manifestation of antibacterial activity in relation to strains of gram-positive bacteria. The results of the predictive model are consistent with previous experimental data. However, AntiFun Pred data related to the calculation of fungicidal activity were not confirmed in vitro.*

Keywords: *resin acids, fungicidal activity, antibacterial activity, biological activity spectrum prediction*

Funding. *The research is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the World-class Research Center program: Advanced Digital Technologies (contract no. 075-15-2022-31 dated 20.04.2022).*

For citation: Tsyrulnikova A.S., Popova L.M., Ivanchenko O.B, Suy H., Pochkaeva E.I., Vershilov S.V. Resin acid derivatives: fungicidal properties and prediction of the spectrum of biological activity. *Izvestiya Vuzov. Prikladnaya Khimiya i Biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology.* 2024;14(1):108-120. (In Russian). DOI: 10.21285/achb.904. EDN: WDMZJQ.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних десятилетий продукты лесохимии вызывают повышенный интерес у ряда исследователей. Такой интерес, несомненно, связан с эффективным использованием возобновляемых источников углеводородного сырья для производства материалов и химических продуктов различного назначения [1]. К продуктам переработки смолы хвойных пород древесины относится канифоль, которая представляет собой богатое природное возобновляемое сырье, состоящее примерно на 10% из нейтральных компонентов и на 90% из смоляных кислот различного строения. Присутствие в структуре смоляных кислот двух реакционных центров (двойные связи и карбоксильная группа) открывает широкие возможности для синтеза большого количества полезных соединений на их основе [2].

Смоляные кислоты и их производные проявляют широкий спектр биологической активности, что позволяет рассматривать их в качестве источника получения потенциальных лекарственных средств. Большой потенциал смоляных кислот как биоактивных веществ привел к активизации усилий по поиску новых областей применения природных соединений и их производных. Так, например, в качестве защиты древесины от биокоррозии используют производные малеопимаровой кислоты, которые характеризуются фунгицидной активностью [3, 4].

Дегидроабиетиновая кислота и ее производные являются предметом многочисленных исследований, что обусловлено проявлением высокой антибактериальной, противовирусной, инсектицидной, фунгицидной и противопротозойной ак тивности [5–9].

В работе [10] были протестированы соединения на основе *N*-фенилимидов малеопимаровой кислоты, модифицированные четвертичным аммонийсодержащим алкильным фрагментом по атому азота *N*-фенилимида и фрагментом пропаргилового эфира через сложноэфирную группу. Было отмечено, что данные соединения и полимеры на их основе обладают антимикробной активностью в отношении ряда штаммов *Staphylococcus aureus* и не токсичны по отношению к клеткам млекопитающих, что свидетельствует об их селективном механизме действия.

В предыдущих публикациях [11, 12] приведены результаты исследования цитотоксичности, противовирусной, антибактериальной и фунгицидной активности ряда известных производных смоляных кислот (**1a–c, 2a–d**) и установлено, что наибольшей активностью обладала живичная канифоль, в то время как 12-сульфодегидроабиетиновая кислота (**2a**) и ее калиевая соль (**2b**) не проявили ингибирующей активности на штаммах *Escherichia coli, Bacillus subtilis, Candida tropicalis*. В работе [11] было показано, что слабое снижение вирусной нагрузки в супернатантах, полученных от клеток, по сравнению с контролем наблюдалось при стимуляции клеток калиевой солью абиетиновой кислоты (**1c**). Наблюдаемый эффект снижения вирусной нагрузки для калиевых солей смоляных кислот (**1c** и **2d**) и соли диспропорционированной канифоли предположительно обусловлен их токсическим воздействием на клеточную линию аденокарциномы легкого человека (A549).

Одним из перспективных направлений исследования смоляных кислот и их производных является не только изучение их цитостатической и антибактериальной активности, но и оценка фунгицидных свойств с целью введения их в состав в качестве добавок и нанесения защитных пленок для повышения стойкости композиционных строительных материалов против агрессивного воздействия микроорганизмов [13–15].

Объектами настоящего исследования являлись смоляные кислоты и их производные, представленные на рис. 1. Целью работы стало изучение фунгицидных свойств соединений **3b–d** *in vitro*, а также проведение сравнительного анализа биологической активности смоляных кислот и их производных (**1a–c, 2a–d, 3a–d**) *in silico*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали *N*-фенилимид малеопимаровой кислоты (**3b**), *N*-фенилимид 2,2,3,3,4,4,5,5-октафторпентилмалеопимарата (**3c**) и *N*-фенилимид 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафторгептилмалеопимарата (**3d**), синтезированные согласно методу [16].

Фунгицидные свойства *N*-фенилимида малеопимаровой кислоты и его полифторалкиловых эфиров (**3b–d**) оценивали по интенсивности угнетения роста штаммов микромицетов, посеянных на поверхность питательной среды. В качестве тест-культур использовали мицелиальные грибы *Aspergillus niger (RCAM 02334), Alternaria alternata (RCAM 01602)* и *Penicillium* sp., штаммы которых были взяты из коллекции Высшей школы биотехнологий и пищевых производств Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого.

Для определения фунгицидной активности в центр чашки Петри (диаметр 90 мм) на агаризованную среду, содержащую исследуемое вещество, производили посев штамма уколом. В качестве питательной среды использовали среду Сабуро. Чашки инкубировали при температуре 25–27 °C. Среднюю скорость роста гриба, мм/сут., определяли по диаметру колоний на 1-е, 3-е и 5-е сутки и рассчитывали по формуле

$$K = \frac{(k_1 + k_3 + k_5)}{t},$$

где K – средняя скорость роста тестируемой культуры, мм/сут.; k_1, k_3, k_5 – скорость роста колонии на 1-е, 3-е и 5-е сутки соответственно, мм/сут.; t – конечное время проведения опыта (5-е сутки).

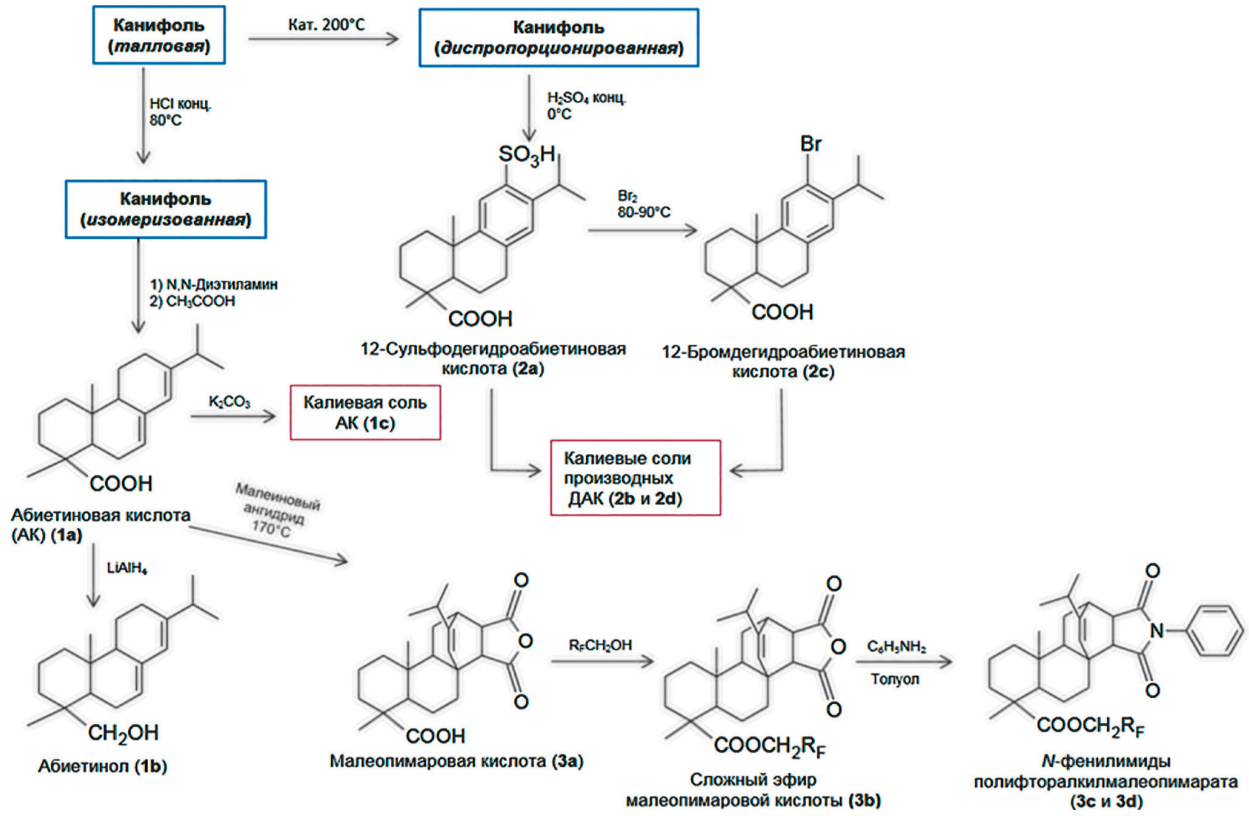

Рис. 1. Продукты химической модификации канифоли

Fig. 1. Products of rosin chemical modification

В качестве контроля использовали питательную среду без вещества, но в нее вносили аналогичное количество растворителя. В качестве растворителя использовали диметилсульфоксид, который не оказывал токсического действия на исследуемые штаммы плесневых грибов. Рассчитывали среднюю скорость роста гриба под действием веществ **3b–d** в исследуемых концентрациях (1–25 мг/мл). Опыты проводили в трехкратной повторности. Процент ингибирования роста тестируемой культуры считали по формуле [17]

$$PI = \left(\frac{C-T}{C}\right) \times 100,$$

где *PI* – ингибирование роста тестируемой культуры, %; *C* – диаметр колонии в контроле, мм; *T* – диаметр колонии тестируемой культуры в опыте, мм.

Прогнозирование биологических свойств соединений **1a–c, 2a–d, 3a–d** проводили с помощью нескольких веб-сервисов, представленных на онлайн-платформах Way2Drug (Pass Online, AntiBac Pred, AntiFun Pred) [18] и SwissDrugDesign (SwissADME) [19].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Изучение фунгицидных свойств производных малеопимаровой кислоты (***3b–d***) in vitro.* Известно, что разрушающее действие на каменные, бетонные и деревянные строительные материалы, в том числе непосредственно бетон, оказывают не только агрессивные факторы окружающей среды – оно может быть обусловлено и воздействием на отдельные компоненты материалов метаболитов бактерий и микроскопических грибов, таких как органические кислоты, окислительно-восстановительные и гидролитические ферменты. Например, такие кислоты, как лимонная и щавелевая, могут синтезироваться грибами в большом количестве (до 10%). Установлено, что штамм *Aspergillus niger* продуцирует глюконовую и щавелевую кислоты, которые после 11 месяцев контакта вызывают увеличение пористости и потерю связующей способности цемента [20].

Синтетические полимерные материалы, получаемые сегодня, значительно превосходят по биостойкости природные полимеры. Вместе с тем при определенных условиях эксплуатации и они подвержены воздействию биологических агентов – бактерий и микроскопических грибов. Среди бактерий необходимо выделить три группы наиболее опасных: аэробные кислотообразующие, анаэробные сульфатредуцирующие и силикатные бактерии [21, 22]. Основными же среди микроскопических грибов являются: *Aspergillus flavus, A. versiocolor, A. niger, Penicillium funiculosum, P. brevicompactum, P. lanosum, P. commune, P. cyclopium, Paecilimyces varioti, Trichoderma lignorum, Alternaria alternata, Chaetominum globosum, Fusarium oxysporum* [23].

Результаты влияния исследуемых концентраций веществ **3b–d** на рост мицелиальных грибов представлены в табл. 1–3.

Согласно полученным данным, все исследуемые соединения **3b–d** влияют на рост микромицетов. Средняя скорость роста мицелиальных грибов снижается под их влиянием по сравнению с контролем. Учитывая среднюю скорость роста гриба, был рассчитан процент ингибирования роста под действием исследуемых соединений (табл. 4).

Как следует из представленных результатов, во всех случаях наблюдается прямая дозозависимая активность. С увеличением концентрации веществ увеличивается интенсивность ингибирования роста, а значит, в большей степени проявляются биоцидные свойства, что позволит рассматривать их в качестве средства защиты от биоповреждений.

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что наибольшее ингибирующее действие (до 54,5%) проявилось в исследуемом диапазоне концентраций у *N*-фенилимида 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7-додекафторгептилма-

Таблица 1. Динамика и скорость роста колоний *Penicillium* sp.

Table 1. Dynamics and the growth rate of colonies of *Penicillium* sp.

Соединение	Концентрация, мг/мл	Диаметр колонии, мм			Средняя скорость роста, мм/сут.
		1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	
3b	1,0	4,0	25,0	35,0	3,9±0,2
	2,5	4,0	24,0	33,0	3,7±0,2
	5,0	3,0	19,0	32,0	3,1±0,1
	10,0	2,0	18,0	30,0	2,8±0,2
	25,0	2,0	16,0	28,0	2,6±0,1
3c	1,0	3,0	27,0	34,0	3,8±0,2
	2,5	3,0	24,0	33,0	3,5±0,1
	5,0	2,0	22,0	32,0	3,2±0,2
	10,0	2,0	20,0	29,0	2,9±0,2
	25,0	1,0	17,0	25,0	2,3±0,2
3d	1,0	4,0	30,0	33,0	4,1±0,2
	2,5	2,0	20,0	31,0	3,0±0,1
	5,0	2,0	18,0	29,0	2,8±0,2
	10,0	2,0	16,0	27,0	2,5±0,2
	25,0	1,0	13,0	22,0	1,9±0,1
Контроль		4,0	36,0	38,0	4,7±0,2

Таблица 2. Динамика и скорость роста колоний *Aspergillus niger*

Table 2. Dynamics and the growth rate of colonies of *Aspergillus niger*

Соединение	Концентрация, мг/мл	Диаметр колонии, мм			Средняя скорость роста, мм/сут.
		1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	
3b	1,0	15,0	37,0	63,0	18,2±0,2
	2,5	15,0	35,0	62,0	17,7±0,1
	5,0	14,0	33,0	60,0	16,8±0,2
	10,0	13,0	32,0	60,0	16,3±0,2
	25,0	11,5	29,0	55,0	14,8±0,1
	контроль	15,0	37,0	64,0	18,5±0,2
3c	1,0	10,5	34,5	55,5	15,5±0,1
	2,5	10,0	33,5	54,5	15,0±0,2
	5,0	10,0	32,5	49,0	14,2±0,2
	10,0	9,0	30,0	42,0	12,7±0,1
	25,0	7,0	27,0	40,0	11,3±0,1
	контроль	11,0	40,0	60,0	17,0±0,2
3d	1,0	15,0	32,0	40,0	14,8±0,1
	2,5	13,0	28,0	35,0	12,9±0,2
	5,0	12,0	25,0	32,0	11,7±0,2
	10,0	11,0	23,0	30,0	10,8±0,1
	25,0	9,0	20,0	26,0	9,2±0,1
	контроль	18,0	36,0	43,0	16,8±0,2

Таблица 3. Динамика и скорость роста колоний *Alternaria alternata*

Table 3. Dynamics and the growth rate of colonies of *Alternaria alternata*

Соединение	Концентрация, мг/мл	Диаметр колонии, мм			Средняя скорость роста, мм/сут.
		1-е сутки	3-е сутки	5-е сутки	
3b	1,0	11,0	16,0	19,0	1,21
	2,5	9,0	15,0	17,0	1,00
	5,0	8,0	14,0	17,0	0,95
	10,0	7,0	12,0	16,0	0,84
	25,0	3,0	7,0	10,0	0,46
3c	1,0	10,0	15,0	18,0	1,10
	2,5	8,0	14,0	16,0	0,91
	5,0	8,0	13,0	16,0	0,91
	10,0	7,0	11,0	14,0	0,79
	25,0	7,0	10,0	13,0	0,75
3d	1,0	9,0	16,0	18,0	1,10
	2,5	8,0	13,0	17,0	0,88
	5,0	7,0	12,0	14,0	0,81
	10,0	5,0	10,0	12,0	0,65
	25,0	3,0	8,0	10,0	0,48
Контроль		12,0	18,0	22,0	1,30

леопимарата (**3d**) и его можно рекомендовать в качестве перспективного биоцида.

Предположительный механизм воздействия *N*-фенилимида малеопимаровой кислоты и его полифторалкиловых эфиров (**3b–d**) может быть связан с их воздействием на клеточные мембраны мицелиальных грибов. Довольно часто цитоплазматические мембраны клеток выступают в качестве мишеней воздействия антимикробных препаратов, при этом нарушается синтез фосфолипидного бислоя или белка мембран, что приводит к разрушению их структуры и утечке электролитов из клеток и ингибированию роста микроорганизмов [24–26].

*Исследование биологической активности смоляных кислот и их производных (***1a–c, 2a–d, 3a–d***) in silico.* Для прогнозирования спектра биологической активности соединений **1a–c, 2a–d, 3a–d** в работе был использован веб-сервис PASS online [18].

Результаты прогнозирования спектра биологической активности смоляных кислот и их производных

Таблица 4. Ингибирование роста микромицетов под действием веществ 3b–d, %

Table 4. Micromycetes growth inhibition under the influence of the substances 3b–d, %

Культура микромицета	Исследуемая концентрация вещества, мг/мл				
	1,0	2,5	5,0	10,0	25,0
	3b				
Aspergillus niger	1,6	3,1	6,3	6,3	14,1
Penicillium sp.	7,9	13,2	15,8	21,1	26,3
Alternaria alternata	13,6	22,7	22,7	27,3	54,5
	3c				
Aspergillus niger	7,5	9,2	18,3	30,0	33,3
Penicillium sp.	10,5	13,2	15,8	13,4	34,2
Alternaria alternata	18,2	27,3	27,3	36,4	40,9
	3d				
Aspergillus niger	7,0	18,6	25,6	30,2	39,5
Penicillium sp.	13,2	18,4	23,7	28,9	42,1
Alternaria alternata	18,2	22,7	36,4	45,5	54,5

(**1a–c, 2a–d, 3a–d**) выдаются в виде списка вероятных видов активности с рассчитанными оценками вероятностей наличия (P_a) и отсутствия (P_i) каждого вида активности.

В результате прогнозирования спектра биологической активности было выявлено, что соединения **1a, 1c, 2a–d** могут выступать в качестве протекторов слизистых оболочек, что предположительно связано со структурной близостью исследуемых соединений с фармакологическим препаратом «Экабет», который применяется в терапии язвы желудка и гастрита [27]. Действующим веществом данного препарата является пентагидрат мононатриевой соли 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты [28]. Наибольшая вероятность в качестве протектора слизистых оболочек с P_a = 0,990 была предсказана для калиевой соли 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты (**2b**), которая может выступить аналогом вышеупомянутого препарата. С вероятностью P_a = 0,821 для данной калиевой соли предсказана активность в качестве ингибитора гастрина, который отвечает за секрецию соляной кислоты и пепсина.

Для соединений **3a–c** была спрогнозирована активность с P_a = 0,959–0,985 в отношении лечения заболеваний печени. Анестезирующая и противоопухолевая активности с P_a < 0,5 были предсказаны для производных малеопимаровой кислоты (**3a–c**). В работе [29] сообщалось, что атропоизомеры *N*-арилимидов малеопимаровой кислоты проявляют ингибирующее действие на рост раковых клеток. Практически для всех веществ предсказана гиперхолестеринемия в виде побочного эффекта. Также для 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты (**2a**) отмечается проявление мышечной слабости с P_a = 0,792.

Виртуальный скрининг антибактериальной активности смоляных кислот и их производных (**1a–c, 2a–d, 3a–d**) был выполнен с использованием веб-сервиса AntiBag Pred [30]. Положительное значение разницы двух вероятностей P_a и P_i указывает на то, что соединения следует рассматривать как потенциально ингибирующие рост бактерий.

Согласно прогнозированию AntiBag Pred, число видов бактерий, в отношении которых исследуемые вещества **1a–c, 2a–d**, **3a–d** будут обладать активностью, варьировалось в диапазоне от 9 до 33 для соединений **3c,d** и **3b** соответственно.

Как видно из представленной на рис. 2 диаграмме, для соединений **1a–c**, **2c,d** и **3a–d** расчет веб-сервиса показал антибактериальную активность к большему числу штаммов грамположительных бактерий, чем к штаммам грамотрицательных бактерий в отличии от веществ **2a** и **2b**.

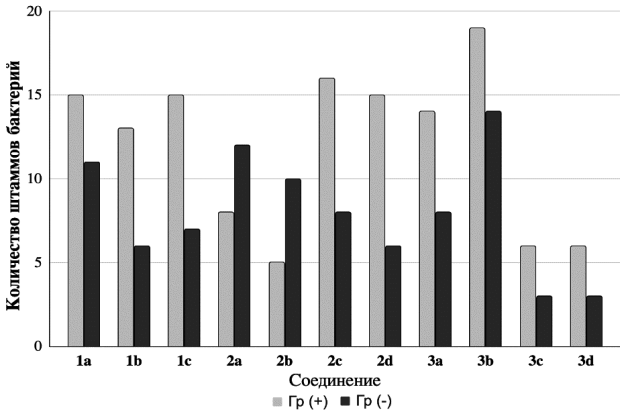

Рис. 2. Количество штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, для которых рассчитана антибактериальная активность соединений 1a–c, 2a–d, 3a–d

Fig. 2. Number of gr (+) and gr (-) bacteria strains for which the antibacterial activity of compounds was calculated 1a–c, 2a–d, 3a–d

Проявление антибактериальной активности по отношению к *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis str. 168* прогнозируется с максимальным значением P_a–P_i для всех тестируемых соединений, кроме *N*-фенилимида мелопимаровой кислоты и его полифторалкиловых эфиров (**3c–d**). Для данных веществ предсказана с $(P_a–P_i)_{max}$ активность в отношении *Kocuria rhizophila* (рис. 3).

С высокими значениями P_a–P_i предсказана антибактериальная активность соединений **1a–c**, **2a–d**, **3a–d**

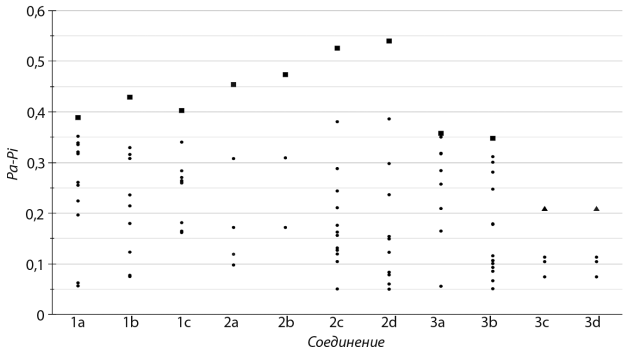

Рис. 3. Прогнозирование антибактериальной активности соединений 1a–c, 2a–d, 3a–d по отношению к штаммам грамположительных бактерий

Fig. 3. Prediction of antibacterial activity of compounds 1a–c, 2a–d, 3a–d against strains of gr (+) bacteria

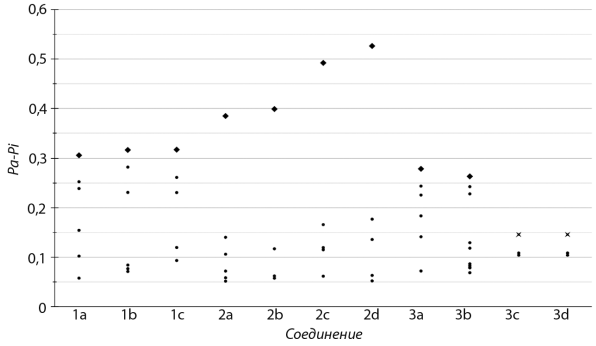

Рис. 4. Прогнозирование антибактериальной активности соединений 1a–c, 2a–d, 3a–d по отношению к штаммам грамотрицательных бактерий

Fig. 4. Prediction of antibacterial activity of compounds 1a–c, 2a–d, 3a–d against strains of gr (-) bacteria

в отношении штаммов грамотрицательных бактерий для *Pseudomonas fluorescens*, *Prevotella melaninogenica* и *Prevotella intermedia* (рис. 4).

Согласно исследованиям *in vitro* [31–33], смоляные кислоты и производные на их основе, а также близкие по структуре соединения характеризуются антибактериальной активностью преимущественно в отношении штаммов грамположительных бактерий.

В ряде работ [11, 12, 34] изучены антибактериальные свойства смоляных кислот и их производных (**1a–c, 2a–d, 3a–d**) против штаммов *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*. Наиболее чувствительными в серии опытов оказались клетки грамположительных бактерий *Bacillus subtilis*. Однако исключение составила малеопимаровая кислота (**3a**), которая проявила антибактериальную активность в отношении обоих штаммов [34]. Фторсодержащие производные малеопимаровой кислоты (**3c,d**) оказались неактивны в отношении *Escherichia coli*.

На примере дегидроабиетиновой кислоты и близких структур в работе [35] обнаружена взаимосвязь между липидной природой соединений и их антимикробной активностью. Установлено, что более высокая липофильность приводит к росту активности в отношении грамположительных бактерий, тогда как более низкая липофильность приводит к возрастанию активности в отношении грамотрицательных бактерий.

С использованием веб-сервиса SwissADME [19] были рассчитаны параметры липофильности исследуемых соединений **1a–c**, **2a–d**, **3a–d**, которые приведены в табл. 5. Основываясь на среднем значении параметра липофильности, самой низкой липофильностью в данном ряду обладали соединения **1c**, **2a,b** и **3a**. Для малеопимаровой кислоты (**3a**) экспериментально установлена антибактериальная активность в отношении *Escherichia coli,* в то время как для веществ **1c**, **2a,b** не было отмечено проявление данного вида активности [11].

Прогнозирование фунгицидной активности для исследуемых соединений **1a–c**, **2a–d**, **3a–d** было выполнено с использованием веб-сервиса AntiFun Pred (табл. 6) [18]. По данным расчета, для большинства веществ **1a–c**, **2a**,**b**, **3c**,**d** с высокими значениями P_a предсказано проявление активности по отношению к *Candida albicans*. Согласно прогнозу, для соединений **2a**,**b** и **3a**,**b** с максимальными значениями P_a характерна фунгицидная активность в отношении *Aspergillus niger* и *Absidia corymbifera* соответственно.

Подавление роста клеток *Candida tropicalis* было обнаружено только у калиевой соли 12-бромдегидроабиетиновой кислоты (**2d**) *in vitro* [11]. Дрожжеподобные грибы Candida tropicalis проявили наибольшую устойчивость по отношению к исследуемым веществам [11, 34] **1a–c**, **2a–c**, **3a–d**, что не нашло подтверждения в описываемой прогностической модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе проведенной работы исследована фунгицидная активность *N*-фенилимида малеопимаровой кислоты и его полифторалкиловых эфиров (**3b–d**) на клетках мицелиальных грибов

Таблица 5. Расчет параметров липофильности соединений 1a–c, 2a–d, 3a–d с помощью SwissADME

Table 5. Calculation of lipophilicity parameters of compounds 1a–c, 2a–d, 3a–d using SwissADME

Log $P_{o/w}$	Соединение										
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	2d	3a	3b	3c	3d
Log $P_{o/w}$ (iLOGP)	3,19	3,72	0,00	1,98	0,00	3,34	0,00	2,70	3,57	5,16	5,37
Log $P_{o/w}$ (XLOGP3)	4,78	4,86	5,09	3,55	4,64	5,49	6,59	4,48	5,64	8,83	10,18
Log $P_{o/w}$ (WLOGP)	5,21	5,11	5,13	5,23	5,16	5,67	5,59	4,21	5,32	11,31	14,26
Log $P_{o/w}$ (MLOGP)	4,54	4,75	4,54	3,61	3,61	5,05	5,05	4,38	5,19	6,82	7,50
Log $P_{o/w}$ (Silicos-IT)	4,15	4,62	3,14	3,27	2,28	5,58	4,58	3,73	4,44	7,90	9,32
Среднее значение Log $P_{o/w}$	4,37	4,61	3,58	3,53	3,14	5,03	4,36	3,90	4,83	8,01	9,33

Таблица 6. Прогнозирование фунгицидной активности соединений 1a–c, 2a–d, 3a–d

Table 6. Prediction of fungicidal activity of compounds 1a–c, 2a–d, 3a–d

Соединение	Название микроорганизма	P_a
1a	*Candida albicans*	0,0477
1b		0,1589
1c		0,0313
2a	*Aspergillus niger*	0,2610
	Candida albicans	0,2467
	Candida rugose	0,1534
	Clavispora lusitaniae	0,1255
2b	*Aspergillus niger*	0,2688
	Candida albicans	0,2543
	Candida rugose	0,1498
	Clavispora lusitaniae	0,1171
2c,d	Нет данных	–
3a	*Absidia corymbifera*	0,0889
	Rhizopus oryzae	0,0743
	Mucor hiemalis	0,0426
3b	*Absidia corymbifera*	0,0329
	Rhizopus oryzae	0,0183
3c,d	*Candida albicans*	0,2542

Aspergillus niger, *Alternaria alternata* и *Penicillium* sp. Соединение **3d** оказало наибольшее ингибирующее действие в изучаемом диапазоне концентраций (1–25 мг/мл) в отношении данных клеток мицелиальных грибов. В концентрации 25 мг/мл ингибирование роста штаммов составило от 39,5 до 54,5% и его можно рассматривать в качестве потенциального биоцида.

Проведен сравнительный анализ биологической активности смоляных кислот и их производных (**1a–c**, **2a–d**, **3a–d**) *in silico* при помощи ряда веб-сервисов: PASS Online, AntiBac Pred, AntiFun Pred и SwissADME. С использованием AntiBag Pred выявлено, что для исследуемых соединений с высокими значениями вероятностей характерно проявление антибактериальной активности по отношению к грамположительным микроорганизмам. Результаты расчета AntiBag Pred согласуются с экспериментальными данными.

Результаты прогностической модели AntiFun Pred, связанные с расчетом фунгицидной активности смоляных кислот и их производных, не нашли подтверждения *in vitro*.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Yadav B.K., Gidwani B., Vyas A. Rosin: recent advances and potential applications innovel drug delivery system // Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2016. Vol. 31, no. 2. P. 111–126. DOI: 10.1177/0883911515601867.

2. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Новосибирск: Гео, 2011. 395 с.

3. Rosu L., Mustata F., Varganici C.-D., Rosu D., Rusu T., Rosca I. Thermal behaviour and fungi resistance of composites based on wood and natural and synthetic epoxy resins cured with maleopimaric acid // Polymer Degradation and Stability. 2019. Vol. 160. P. 148–161. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2018.12.022.

4. Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., et al. Robust antimicrobial compounds and polymers derived from natural resin acids // Chemical Communications. 2012. Vol. 48, no. 6. P. 916–918. DOI: 10.1039/C1CC16432E.

5. Berger M., Roller A., Maulide N. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel analogues of dehydroabietic acid prepared by C-H-Activation // European Journal of Medicinal Chemistry. 2017. Vol. 126. P. 937–943. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.12.012.

6. Fonseca T., Gigante B., Marques M.M., Gilchrist T.L., de Clercq E. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2004. Vol. 12, no. 1. P. 103–112. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.10.013.

7. Sadashiva M.P., Gowda R., Wu X., Inamdar G.S., Kuzu O.F., Rangappa K.S., et al. A non-cytotoxic *N*-dehydroabietylamine derivative with potent antimalarial activity // Experimental Parasitology. 2015. Vol. 155. P. 68–73. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.05.002.

8. Chen N., Duan W., Lin G., Liu L., Zhang R., Li D. Synthesis and antifungal activity of dehydroabietic acid-based 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone compounds // Molecular Diversity. 2016. Vol. 20, no. 4. P. 897–905. DOI: 10.1007/s11030-016-9691-x.

9. Pertino M.W., Vega C., Rolón M., Coronel C., de Arias A.R., Schmeda-Hirschmann G. Antiprotozoal activity of triazole derivatives of dehydroabietic acid and oleanolic acid // Molecules. 2017. Vol. 22, no. 3. P. 369. DOI: 10.3390/molecules22030369.

10. Ganewatta M.S., Chen Y.P., Wang J., Zhou J., Ebalunode J., Nagarkatti M., et al. Bio-inspired resin acid-derived materials as anti-bacterial resistance agents with unexpected activities // Chemical Science. 2014. Vol. 5, no. 5. P. 2011–2016. DOI: 10.1039/c4sc00034j.

11. Popova L., Ivanchenko O., Pochkaeva E., Klotchenko S., Plotnikova M., Tsyrulnikova A., et al. Rosin derivatives as a platform for the antiviral drug design // Molecules. 2021. Vol. 26, no. 13. P. 3836. DOI: 10.3390/molecules26133836.

12. Попова Л.М., Иванченко О.Б., Анисимова А.О., Вершилов С.В., Цырульникова А.С. Экологические аспекты и перспективы использования 12-бром и 12-сульфодегидроабиетиновой кислот и их калиевых солей // Экологическая химия. 2020. Т. 29. N 6. С. 331–337. EDN: KBIXHA.

13. Junier P., Joseph E. Microbial biotechnology approaches to mitigating the deterioration of construction and heritage materials // Microbial Biotechnology. 2017. Vol. 10, no. 5. P. 1145–1148. DOI: 10.1111/1751-7915.12795.

14. Козлов А.В., Куликова А.Х., Уромова И.П. Продукты выщелачивания в бактериальной системе «порода-культура» при биохимической деградации силикатными бактериями диатомита, цеолита и бентонита // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2017. Т. 19. N 2. С. 281–288. EDN: ZFHZWZ.

15. Popova L., Ivanchenko O., Njanikova G., Vershilov S., Suchilova V., Gaurav B. Perfluorosubstituted derivatives of 1,3-diazine and 1,2,4-triazole as a means of protecting industrial structures from microbiologically induced corrosion // Proceedings of EECE 2020. Energy, Environmental and Construction Engineering / eds N. Vatin, A. Borodinecs, B. Teltayev. Cham: Springer, 2021. Vol. 150. P. 47–54. DOI: 10.1007/978-3-030-72404-7_5.

16. Попова Л.М., Иванова В.А., Вершилов С.В. Синтез *N*-фенилимидов полифторалкиловых эфиров малеопимаровой кислоты // Химия растительного сырья. 2019. N 2. С. 205–211. DOI: 10.14258/jcprm.2019023999. EDN: YPAZYP.

17. Li Q., Wu L., Hao J., Luo L., Cao Y., Li J. Biofumigation on post-harvest diseases of fruits using a new volatile-producing fungus of *Ceratocystis fimbriata* // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, no. 7. P. e0132009. DOI: 10.1371/journal.pone.0132009.

18. Пройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А., Лагунин А.А., Дружиловский Д.С., Рудик А.В. [и др.]. Компьютерный прогноз спектров биологической активности органический соединений: возможности и ограничения // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. N 12. С. 2143–2154. EDN: YQLMTT.

19. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, no. 1. P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.

20. Токач Е.Ю., Рубанов Ю.К., Василенко М.И., Гончарова Е.Н. К решению вопроса о создании строительных композиционных материалов с высокой активной защитой от микробиологического воздействия // Фундаментальные и прикладные аспекты современных эколого-биологических исследований / Н.М. Фатеева, П.А. Карпенко, А.П. Шутко, Киялбаев А.К., Кравченко М.Ф., Тумаев Е.Н. [и др.]. Одесса: Изд-во ИП С.В. Куприенко, 2015. С. 8–43. EDN: TTZKJH.

21. Liu W., Xu X., Wu X., Yang Q., Luo Y., Christie P. Decomposition of silicate minerals by *Bacillus mucilaginosus* in liquid culture // Environmental Geochemistry and Health. 2006. Vol. 28, no. 1-2. P. 133–140. DOI: 10.1007/s10653-005-9022-0.

22. Emerson D. The role of iron-oxidizing bacteria in biocorrosion: a review // Biofouling. 2018. Vol. 34, no. 9. P. 989–1000. DOI: 10.1080/08927014.2018.1526281.

23. Ерофеев В.Т., Богатов А.Д., Богатова С.Н., Казначеев С.В., Смирнов В.Ф. Влияние эксплуатационной среды на биостойкость строительных композитов // Инженерно-строительный журнал. 2012. N 7. С. 23–31. EDN: PHGQPF.

24. Xu L., Tao N., Yang W., Jing G. Cinnamaldehyde damaged the cell membrane of *Alternaria alternata* and induced the degradation of mycotoxins *in vivo* // Industrial Crops and Products. 2018. Vol. 112. P. 427–433. DOI: 10.1016/j.indcrop.2017.12.038.

25. Aranda F.J., Villalaı□n J. The interaction of abietic acid with phospholipid membranes // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes. 1997. Vol. 1327, no. 2. P. 171–180. DOI: 10.1016/s0005-2736(97)00054-0.

26. Tao P., Wu C., Hao J., Gao Y., He X., Li J., et al. Antifungal application of rosin derivatives from renewable pine resin in crop protection // Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2020. Vol. 68, no. 14. P. 4144–4154. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00562.

27. Onoda Y., Magaribuchi T., Tamaki H. Effects of 12-sulfodehydroabietic acid monosodium salt (TA-2711), a new anti-ulcer agent, on gastric secretion and experimental ulcers in rats // Japanese Journal of Pharmacology. 1989. Vol. 51, no. 1. P. 65–73. DOI: 10.1254/jjp.51.65.

28. Xu Q.A., Madden T.L. Ecabet sodium // Analytical methods for therapeutic drug monitoring and toxicology. Hoboken: John Wiley & Sons, 2011. P. 183–207. DOI: 10.1002/9780470909799.ch5.

29. Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., et al. Synthesis and antitumor activity evaluation of maleopimaric acid *N*-aryl imide atropisomers // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2013. Vol. 23, no. 24. P. 6755–6758. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.10.028.

30. Pogodin P.V., Lagunin A.A., Rudik A.V., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. AntiBac-Pred: a web application for predicting antibacterial activity of chemical compounds // Journal of Chemical Information and Modeling. 2019. Vol. 59, no. 11. P. 4513–4518. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00436.

31. Urzúa A., Rezende M.C., Mascayano C., Vásquez L. A structure-activity study of antibacterial diterpenoids // Molecules. 2008. Vol. 13, no. 4. P. 882–891. DOI: 10.3390/molecules13040822.

32. Söderberg T.A., Holm S., Gref R., Hallmans G. Antibacterial effects of zinc oxide, rosin, and resin acids with special reference to their interactions. Scandinavian // Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery. 1991. Vol. 25, no. 1. P. 19–24. DOI: 10.3109/02844319109034918.

33. Savluchinske Feio S., Gigante B., Carlos Roseiro J., Marcelo-Curto M.J. Antimicrobial activity of diterpene resin acid derivatives // Journal of Microbiological Methods. 1999. Vol. 35, no. 3. P. 201–206. DOI: 10.1016/s0167-7012(98)00117-1.

34. Попова Л.М., Иванченко О.Б., Сюй Х., Цырульникова А.С., Касьянова Е.А., Гинак А.И. Оценка антимикробных свойств *N*-фенилимидов полифторалкиловых эфиров малеопимаровой кислоты // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 71. N 8. С. 67–78. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-8-67. EDN: KTOBKT.

35. Fukui H., Koshimizu K., Egawa H. A new diterpene with antimicrobial activity from *Chamaecyparis pisifera* endle // Agricultural and Biological Chemistry. 1978. Vol. 42, no. 7. P. 1419–1423. DOI: 10.1271/bbb1961.42.1419.

REFERENCES

1. Yadav B.K., Gidwani B., Vyas A. Rosin: recent advances and potential applications innovel drug delivery system. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*. 2016;31(2):111-126. DOI: 10.1177/0883911515601867.

2. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Shul'ts E.E., Tolstikov S.E., Khvostov M.V. *Resin acids from Russian forest conifers. Chemistry and pharmacology*. Novosibirsk: Geo; 2011, 395 p. (In Russian).

3. Rosu L., Mustata F., Varganici C.-D., Rosu D., Rusu T., Rosca I. Thermal behaviour and fungi resistance of composites based on wood and natural and synthetic epoxy resins cured with maleopimaric acid. *Polymer Degradation and Stability*. 2019;160:148-161. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2018.12.022.

4. Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., et al. Robust antimicrobial compounds and polymers derived from natural resin acids. *Chemical Communications*. 2012;48(6):916-918. DOI: 10.1039/C1CC16432E.

5. Berger M., Roller A., Maulide N. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel analogues of dehydroabietic acid prepared by C-H-Activation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2017;126:937-943. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.12.012.

6. Fonseca T., Gigante B., Marques M.M., Gilchrist T.L., de Clercq E. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004;12(1):103–112. DOI: 10.1016/j.bmc.2003.10.013.

7. Sadashiva M.P., Gowda R., Wu X., Inamdar G.S., Kuzu O.F., Rangappa K.S., et al. A non-cytotoxic *N*-dehydroabietylamine derivative with potent antimalarial activity. *Experimental Parasitology*. 2015;155:68-73. DOI: 10.1016/j.exppara.2015.05.002.

8. Chen N., Duan W., Lin G., Liu L., Zhang R., Li D. Synthesis and antifungal activity of dehydroabietic acid-based 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone compounds. *Molecular Diversity*. 2016;20(4):897-905. DOI: 10.1007/s11030-016-9691-x.

9. Pertino M.W., Vega C., Rolón M., Coronel C., de Arias A.R., Schmeda-Hirschmann G. Antiprotozoal activity of triazole derivatives of dehydroabietic acid and oleanolic acid. *Molecules*. 2017;22(3):369. DOI: 10.3390/molecules22030369.

10. Ganewatta M.S., Chen Y.P., Wang J., Zhou J., Ebalunode J., Nagarkatti M., et al. Bio-inspired resin acid-derived materials as anti-bacterial resistance agents with unexpected activities. *Chemical Science*. 2014;5(5):2011-2016. DOI: 10.1039/c4sc00034j.

11. Popova L., Ivanchenko O., Pochkaeva E., Klotchenko S., Plotnikova M., Tsyrulnikova A., et al. Rosin derivatives as a platform for the antiviral drug design. *Molecules*. 2021;26(13):3836. DOI: 10.3390/molecules26133836.

12. Popova L.M., Ivanchenko O.B., Anisimova A.O., Vershilov S.V., Tsyrulnikova A.S. Research of biological activity and prospects of use of 12-bromo- and 12-sulfo-dehydroabietinic acids and their potassium salts. *Ekologicheskaya khimiya*. 2020;29(6):331-337. (In Russian). EDN: KBIXHA.

13. Junier P., Joseph E. Microbial biotechnology approaches to mitigating the deterioration of construction and heritage materials. *Microbial Biotechnology*. 2017;10(5):1145-1148. DOI: 10.1111/1751-7915.12795.

14. Kozlov A.V., Kulikova A.H., Uromova I.P. Leaching products in bacterial breed-culture system at biochemical degradation by silicate bacteria of diatomite, zeolite and bentonite. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk = Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2017;19(2):281-288. (In Russian). EDN: ZFHZWZ.

15. Popova L., Ivanchenko O., Njanikova G., Vershilov S., Suchilova V., Gaurav B. Perfluorosubstituted derivatives of 1,3-diazine and 1,2,4-triazole as a means of protecting industrial structures from microbiologically induced corrosion. In: Vatin N., Borodinecs A., Teltayev B. (eds). *Proceedings of EECE 2020. Energy, Environmental and Construction Engineering*. Cham: Springer; 2021, vol. 150, p. 47-54. DOI: 10.1007/978-3-030-72404-7_5.

16. Popova L.M., Ivanova V.A., Vershilov S.V. Syntheses of polyfluoroalkyl esters of maleopimaric acid *N*-phenylimide. *Khimija rastitel'nogo syr'ja = Chemistry of plant raw material.* 2019;2:205-211. (In Russian).

17. Li Q., Wu L., Hao J., Luo L., Cao Y., Li J. Biofumigation on post-harvest diseases of fruits using a new volatile-producing fungus of *Ceratocystis fimbriata. PLoS ONE*. 2015;10(7):e0132009. DOI: 10.1371/journal.pone.0132009.

18. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Gloriozova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*. 2019;12:2143-2154. (In Russian). EDN: YQLMTT.

19. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017;7(1):42717. DOI: 10.1038/srep42717.

20. Tokach E.Yu., Rubanov Yu.K., Vasilenko M.I., Goncharova E.N. To the solution the issue of creating building composite materials with high active protection against microbiological effects. In: N.M. Fateeva, P.A. Karpenko, A.P. Shutko, Kiyalbaev A.K., Kravchenko M.F., Tumaev E.N., et al. *Fundamental and applied aspects of modern ecological and biological research*. Odessa: S.V. Kuprienko; 2015, p. 8-43. (In Russian).

21. Liu W., Xu X., Wu X., Yang Q., Luo Y., Christie P. Decomposition of silicate minerals by *Bacillus mucilaginosus* in liquid culture. *Environmental Geochemistry and Health*. 2006;28(1-2):133-140. DOI: 10.1007/s10653-005-9022-0.

22. Emerson D. The role of iron-oxidizing bacteria in biocorrosion: a review. *Biofouling*. 2018;34(9):989-1000. DOI: 10.1080/08927014.2018.1526281.

23. Erofeev V.T., Bogatov A.D., Bogatova S.N., Kaznacheev S.V., Smirnov V.F. Influence of the operating

environment on the biological firmness of building composites. *Inzhenerno-stroitel'nyi zhurnal = Magazine of Civil Engineering*. 2012;7:23-31. (In Russian). EDN: PHGQPF.

24. Xu L., Tao N., Yang W., Jing G. Cinnamaldehyde damaged the cell membrane of *Alternaria alternata* and induced the degradation of mycotoxins *in vivo*. *Industrial Crops and Products*. 2018;112:427-433. DOI: 10.1016/j.indcrop.2017.12.038.

25. Aranda F.J., Villalaín J. The interaction of abietic acid with phospholipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 1997;1327(2):171-180. DOI: 10.1016/s0005-2736(97)00054-0.

26. Tao P., Wu C., Hao J., Gao Y., He X., Li J., et al. Antifungal application of rosin derivatives from renewable pine resin in crop protection. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2020;68(14):4144-4154. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c00562.

27. Onoda Y., Magaribuchi T., Tamaki H. Effects of 12-sulfodehydroabietic acid monosodium salt (TA-2711), a new anti-ulcer agent, on gastric secretion and experimental ulcers in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1989;51(1):65-73. DOI: 10.1254/jjp.51.65.

28. Xu Q.A., Madden T.L. Ecabet sodium. In: *Analytical methods for therapeutic drug monitoring and toxicology*. Hoboken: John Wiley & Sons; 2011, p. 183-207. DOI: 10.1002/9780470909799.ch5.

29. Yao G., Ye M., Huang R., Li Y., Zhu Y., Pan Y., et al. Synthesis and antitumor activity evaluation of maleopimaric acid *N*-aryl imide atropisomers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23(24):6755–6758. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.10.028.

30. Pogodin P.V., Lagunin A.A., Rudik A.V., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. AntiBac-Pred: a web application for predicting antibacterial activity of chemical compounds. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2019;59(11):4513-4518. DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00436.

31. Urzúa A., Rezende M.C., Mascayano C., Vásquez L. A structure-activity study of antibacterial diterpenoids. *Molecules*. 2008;13(4):882–891. DOI: 10.3390/molecules13040822.

32. Söderberg T.A., Holm S., Gref R., Hallmans G. Antibacterial effects of zinc oxide, rosin, and resin acids with special reference to their interactions. Scandinavian. *Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. 1991;25(1):19-24. DOI: 10.3109/02844319109034918.

33. Savluchinske Feio S., Gigante B., Carlos Roseiro J., Marcelo-Curto M.J. Antimicrobial activity of diterpene resin acid derivatives. *Journal of Microbiological Methods*. 1999;35(3):201-206. DOI: 10.1016/s0167-7012(98)00117-1.

34. Popova L.M., Ivanchenko O.B., Xu H., Tsyrulnikova A.S., Kasyanova E.A., Ginak A.I. Evaluation of antimicrobial properties of *N*-phenylimides of polyfluoroalkyl esters of maleopimaric acid. *Butlerovskie soobshcheniya*. 2022;71(8):67-78. (In Russian). DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-8-67. EDN: KTOBKT.

35. Fukui H., Koshimizu K., Egawa H. A new diterpene with antimicrobial activity from *Chamaecyparis pisifera* endle. *Agricultural and Biological Chemistry*. 1978;42(7):1419-1423. DOI: 10.1271/bbb1961.42.1419.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Цырульникова Анжелика Сергеевна,
аспирант,
Высшая школа биотехнологий
и пищевых производств,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская,
48-50, Российская Федерация,
научный сотрудник,
Научно-исследовательский институт
синтетического каучука им. академика С.В. Лебедева,
98035, г. Санкт-Петербург, ул. Гапсальская, 1,
Российская Федерация,
✉ London2295@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-1413-220X

Попова Лариса Михайловна,
д.х.н., профессор,
профессор,
Высшая школа биотехнологий
и пищевых производств,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская,
48-50, Российская Федерация,
ведущий научный сотрудник,
Научно-исследовательский институт
синтетического каучука им. академика С.В. Лебедева,
98035, г. Санкт-Петербург, ул. Гапсальская, 1,
Российская Федерация,

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Angelica S. Tsyrulnikova,
Postgraduate Student,
Graduate School of Biotechnology
and Food Science,
Peter the Great St. Petersburg
Polytechnic University,
48-50, Novorossiyskaya St., St. Petersburg,
194021, Russian Federation,
Researcher,
S.V. Lebedev Scientific Research
Institute of Synthetic Rubber,
1, Gapsalskaya St., St. Petersburg, 98035,
Russian Federation,
✉ London2295@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-1413-220X

Larisa M. Popova,
Dr. Sci. (Chemistry), Professor,
Professor,
Graduate School of Biotechnology
and Food Science,
Peter the Great St. Petersburg
Polytechnic University,
48-50, Novorossiyskaya St., St. Petersburg,
194021, Russian Federation,
Leading Researcher,
S.V. Lebedev Scientific Research
Institute of Synthetic Rubber,
1, Gapsalskaya St., St. Petersburg, 98035,
Russian Federation,

профессор,
Высшая школа технологии и энергетики,
Санкт-Петербургский государственный
университет промышленных технологий
и дизайна,
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, 4,
Российская Федерация,
Lorapopova@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-4139-0223

Иванченко Ольга Борисовна,
к.б.н., доцент,
Высшая школа биотехнологий
и пищевых производств,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская,
48-50, Российская Федерация,
obivanchenko@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-1311-1258

Сюй Хуавэй,
магистрант,
Высшая школа биотехнологий
и пищевых производств,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская,
48-50, Российская Федерация,
xuhuawei666@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-7732-253X

Почкаева Евгения Игоревна,
старший преподаватель,
Высшая школа биотехнологий
и пищевых производств,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
194021, г. Санкт-Петербург, ул. Новороссийская,
48-50, Российская Федерация,
pochkaeva_ei@spbstu.ru
https://orcid.org/0000-0003-3343-1133

Вершилов Сергей Вячеславович,
старший научный сотрудник,
Научно-исследовательский институт
синтетического каучука им. академика
С.В. Лебедева,
98035, г. Санкт-Петербург, ул. Гапсальская, 1,
Российская Федерация,
svershilov@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-3557-3725

Вклад авторов

А.С. Цырульникова – разработка концепции исследования, написание текста статьи, развитие методологии, прогнозирование спектра биологической активности, анализ полученных данных, обсуждение результатов.
Л.М. Попова – разработка концепции исследования, синтез изучаемых соединений, обсуждение результатов.

Professor,
Higher School of Technology and Energy,
Saint-Petersburg State University
of Industrial Technologies and Design,
4, Ivan Chernykh St., St. Petersburg, 198095,
Russian Federation,
Lorapopova@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-4139-0223

Olga B. Ivanchenko,
Cand. Sci. (Biology), Associate Professor,
Graduate School of Biotechnology
and Food Science,
Peter the Great St. Petersburg
Polytechnic University,
48-50, Novorossiyskaya St., St. Petersburg,
194021, Russian Federation,
obivanchenko@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-1311-1258

Huawei Suy,
Master Student,
Graduate School of Biotechnology
and Food Science,
Peter the Great St. Petersburg
Polytechnic University,
48-50, Novorossiyskaya St., St. Petersburg,
194021, Russian Federation,
xuhuawei666@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-7732-253X

Evgenia I. Pochkaeva,
Senior Lecturer,
Graduate School of Biotechnology
and Food Science,
Peter the Great St. Petersburg
Polytechnic University,
48-50, Novorossiyskaya St., St. Petersburg,
194021, Russian Federation,
pochkaeva_ei@spbstu.ru
https://orcid.org/0000-0003-3343-1133

Sergey V. Vershilov,
Senior Researcher,
S.V. Lebedev Scientific Research
Institute of Synthetic Rubber,
1, Gapsalskaya St., St. Petersburg, 98035,
Russian Federation,
svershilov@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-3557-3725

Contribution of the authors

Angelica S. Tsyrulnikova – research concept development, writing the text of the manuscript, methodology development, biological activity spectrum (BAS) prediction and data obtained analysis, discussion of the results.
Larisa M. Popova – research concept development, synthesis of the studied compounds, discussion of the results.

О.Б. Иванченко – развитие методологии, исследование фунгицидной активности производных смоляных кислот, анализ полученных данных, обсуждение результатов.
Х. Сюй – исследование фунгицидной активности производных смоляных кислот.
Е.И. Почкаева – разработка концепции исследования, обсуждение результатов.
С.В. Вершилов – синтез исследуемых соединений, обсуждение результатов.

Olga B. Ivanchenko – methodology development, study of the resin acid derivatives fungicidal activity, data obtained analysis, discussion of the results.
Huawei Suy – study of the resin acid derivatives fungicidal activity.
Evgenia I. Pochkaeva – research concept development, discussion of the results.
Sergey V. Vershilov – synthesis of the studied compounds, discussion of the results.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Conflict interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

The final manuscript has been read and approved by all the co-authors.

Информация о статье

Поступила в редакцию 25.04.2023.
Одобрена после рецензирования 08.11.2023.
Принята к публикации 29.02.2024.

Information about the article

The article was submitted 25.04.2023.
Approved after reviewing 08.11.2023.
Accepted for publication 29.02.2024.