

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

4 (64)

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2018 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2018

Т. В. ХАРЛАМОВА

АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова, Алматы, Республика Казахстан

ПРИРОДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 9,10-АНТРАХИНОНА И ИХ АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА

Аннотация. Ежедневно человек сталкивается с большим количеством микроорганизмов, к которым относятся бактерии, вирусы, грибы и простейшие, которые могут вызвать различные инфекционные заболевания. В современной медицине антибактериальные препараты играют одну из ведущих ролей. С момента их использования они произвели настоящий переворот в лечении многих заболеваний. Однако, в настоящее время наблюдается формирование устойчивых штаммов возбудителей, возникновение мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, что и определяет актуальность поиска и создания новых противомикробных средств. В последнее время большое внимание уделяется этнофармакологическим исследованиям, направленным на поиск антимикробных средств среди традиционно применяемых в народной медицине различных стран лекарственных растений и исследованию биологической активности новых природных и их химически модифицированных соединений. Производные 9,10-антрахинона представляют собой большую группу натуральных и синтетических хинонов, имеющих большое структурное разнообразие и различие в химическом составе. Согласно литературным данным, имеются сведения о противомикробном действии природных и синтетических антрахинонов *in vitro* и/или *in vivo*, а также терапевтическом применении как антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, а также антиоксидантные, противовоспалительные и цитотоксические средства. Целью настоящего аналитического обзора является анализ научной литературы по химической структуре и активности антрахинонов как перспективных источников противомикробных средств.

Ключевые слова: лекарственные растения, природные источники, производные 9,10-антрахинона, антимикробная активность.

Введение. Одним из направлений фармакологической науки является целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных веществ. Каждый год в мире от инфекционных заболеваний умирает 17 млн. человек и в соответствии с данными ВОЗ, на сегодняшний день инфекционные заболевания занимают 3-4 месте в рейтинге причин смертности [1]. Современные антибиотики и синтетические антимикробные средства занимают ведущее место в лечении бактериальных инфекций. Открытие антибактериальных препаратов стало крупным научным достижением, значение которого сложно переоценить. Однако, формирование устойчивых к их действию штаммов возбудителей, возникновение мультирезистентных форм, появление новых видов опасных патогенов ставит под сомнение способность эффективного лечения инфекционных заболеваний. Резистентность является результатом ряда факторов, одним из которых

является чрезмерное употребление антибиотиков и нецелесообразное их использование для лечения ряда заболеваний. Следует отметить, что большинство используемых сейчас препаратов лицензировано более десяти лет назад. Поиск и разработка новых антибактериальных препаратов продолжается, однако количество вновь регистрируемых антибиотиков невелико, что связано с финансовыми и временными затратами. Таким образом, необходимость в новых препаратах определяет актуальность поиска и создания новых противомикробных средств.

1. Современное состояние проблемы. Инфекционные болезни были основной причиной смерти людей до открытия и применения противомикробных препаратов. Открытие в 1928 году пенициллина из *Penicillium notatum* Александром Флемингом (Alexander Fleming), а также последующий за этим период, получивший название «золотая эра антибиотиков», дал мощный импульс исследованиям в данном направлении и привел к обнаружению новых антибактериальных средств, что явилось настоящим прорывом в лечении многих опасных заболеваний. Бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, гликопептиды, синтетические хинолоны и другие соединения обнаруженные в результате этих исследований служили базовыми лекарствами при лечении, а также основной химической платформой для их модификации с целью получения новых лекарственных препаратов [2, 3].

Обратной стороной интенсивного применения антимикробных средств является тот факт, что в настоящее время устойчивость к противомикробным препаратам представляет необычную угрозу для здравоохранения, возникшую в результате применения методик лечения, основанных на чрезмерном использовании противомикробных препаратов, или их использовании для лечения болезней, в отношении которых они мало- или неэффективны. Как правило, заболевания, вызываемые чувствительными и устойчивыми штаммами, не отличаются по степени тяжести, а устойчивость к противомикробным препаратам представляет проблему в связи с ограниченным выбором лечения [4].

Противомикробная резистентность (antimicrobial resistance (AMR)) в настоящее время является растущей глобальной проблемой здравоохранения [5-9]. Это связано со снижением или утратой активности ранее применяемых антимикробных средств. Резистентность – устойчивость микроорганизмов, их невосприимчивость к каким-либо факторам внешнего воздействия. Вероятность развития антибиотикорезистентности в одном поколении бактерий составляет 1:100 млн. К действию антибиотиков они приспособляются по-разному. У бактерий резистентность бывает природной, когда у микроорганизма отсутствует или недоступна мишень для действия антибактериального средства, и приобретенной, которая развивается вследствие мутаций либо при передаче генов, кодирующих антибиотикорезистентность. Примером природной резистентности к антибиотикам может служить непроницаемость клеточной стенки для макролидов, вследствие

чего эти микроорганизмы не чувствительны к данным антибиотикам. Другой пример: микоплазмы лишены рецепторов, связывающих пенициллин, поэтому обладают природной устойчивостью к β -лактамам [8].

В последние годы растет число мультирезистентных штаммов микроорганизмов, которые проявляют резистентность одновременно к нескольким антибиотикам разных классов [9-11]. Так, после введения пенициллина в медицинскую практику примерно через 7 лет, 50% штаммов *Staphylococcus aureus* были невосприимчивы к действию этого антибиотика, что связано с причиной распространения штаммов бактерий, которые способны вырабатывать пенициллиназу [12]. В дальнейшем началось применение метициллина, устойчивого к воздействию указанного фермента. Однако, примерно 50 лет назад начали появляться штаммы золотистого стафилококка, устойчивые к антибиотику метициллину (MRSA), появились устойчивые бактериальные штаммы, объединенные в дальнейшем в группу MRSA (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*), резистентность которых обусловлена другим механизмом – бактериальная клетка изменяла белок-мишень, предотвращая, таким образом, его блокирование. Кроме того, помимо снижения чувствительности к антибиотикам, штаммы MRSA более вирулентны – в частности, смертность при бактериемии, вызванной штаммами MRSA, значительно выше по сравнению с уровнем смертности при бактериемии, вызванной штаммами *Staphylococcus aureus*, чувствительными к метициллину [13].

Инфекции, вызванные метициллинрезистентным золотистым стафилококком, ассоциированы с большим количеством смертей, чем инфекции, вызванные метициллинчувствительным стафилококком (of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* MSSA). Большинство из MRSA также устойчиво и к другим антибиотикам. В настоящее время они распространены и в Европе, и в Азии, и в обеих Америках, и в Тихоокеанском регионе [14-22]. Эти бактерии чаще других становятся устойчивыми к антибиотикам и в США убивают 12 тыс. людей за год [23]. Есть даже факт, что в США MRSA в год уносит больше жизней, чем ВИЧ/СПИД, болезнь Паркинсона, эмфизема легких и убийства вместе взятые [24,25].

В общем, основные проблемы резистентности связаны с патогенами ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* species), особенно с *methicillin resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), β -lactamase (ESBL), продуцирующие *Enterobacteriaceae*, фторхинолон-резистентные (FQR) грамтрицательные бактерии, мультирезистентные (multidrug-resistant (MDR)) *Pseudomonas aeruginosa* и проявляющие устойчивость к ванкомицину энтерококки (vancomycin-resistant enterococci (VRE)) [26, 27].

Возникновение устойчивости к применяемым антимикробным препаратам и развитию резистентности у многих бактериальных патогенов делает традиционную терапию неэффективной, что зачастую приводит к тому, что лечение инфекций становится неэффективным, более сложным и дорогим.

Так, по данным [9, 28, 29], сравнительный анализ времени внедрения антибиотика в медицинскую практику и время появления первых сообщений о появлении резистентных штаммов микроорганизмов варьируется в среднем от 1 до 10-12 лет.

В развитии и распространении резистентности играют роль три фактора: мутации в обычных генах, приводящие к расширению спектра резистентности, передача резистентности генов от одних микроорганизмов к другим и усиление селективного давления условий среды в больницах и за их пределами, что приводит к активизации процесса развития резистентных организмов. Группа антимикробных препаратов постоянно обновляется, что связано с ростом резистентности микроорганизмов к ранее применявшимся лекарствам и появлением новых патогенов и является одной из причин для открытия и разработки новых противомикробных препаратов.

2. Направления поиска антимикробных средств. Стратегии поиска новых антибактериальных препаратов сводятся к нахождению биологически активных природных соединений, синтезу новых соединений, а также химической модификации уже известных классов антибактериальных препаратов.

Необходимость в новых препаратах обусловлена разнообразными причинами: расширение антимикробного спектра, повышение активности в отношении устойчивых возбудителей, улучшение фармакокинетических свойств, снижение токсичности и др. Номенклатура средств антимикробной терапии огромна (более 200 антибиотиков) и постоянно увеличивается за счёт внедрения в клиническую практику новых поколений антибиотиков, новейших антибактериальных препаратов, полученных путём химического синтеза [3, 30-34].

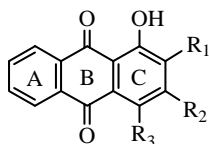
Одним из основных современных направлений в разработке противомикробных средств является синтез аналогов и производных известных препаратов. Так, по данным [35], более чем 15 млн. индивидуальных химических 5 соединений, выделенных из природных источников и искусственно синтезированных, удовлетворяют требованиям науки всего несколько десятков [35]. По данным литературных источников [9,36] и отчетов FDA [30] (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA) – агентства Министерства здравоохранения и социальных служб США (<https://www.fda.gov/>), следует, что ежегодно в среднем регистрируется порядка 1-2 антибиотика, преимущественно с известным ранее механизмом действия. Из 184 препаратов зарегистрированных ведомством FDA в период 2008-2013гг, 12% были антимикробными препаратами [9].

В последнее время большое внимание уделяется этнофармакологическим исследованиям [37], направленным на поиск антимикробных средств среди традиционно применяемых в народной медицине различных стран лекарственных растений и исследованию биологической активности новых природных соединений [38-45], в том числе содержащихся в лишайниках [46] и морских организмах [47].

Анализ данных, проведенный Newman D.J. и Cragg G.M., показал, что фактически, за последние 30 лет около 2/3 новых антибактериальных препаратов были природного происхождения, среди которых основными являлись препараты, полученные из растительных источников [48]. Так как многие бактериальные и грибковые штаммы оказались устойчивыми к широкому спектру антибиотиков, изучались лекарственные растения и выделенные из них индивидуальные биологически активные вещества, для выявления их антимикробных свойств. С целью поиска новых антимикробных средств были изучены некоторые химические соединения являющиеся вторичными метаболитами, полученными из растений, включая алкалоиды, терпеноиды, фенолоксиды, флавоноиды, танины, хиноны [49,50] и др. Среди них производные антрахинона вызвали особый интерес, что связано с их разнообразной биологической активностью.

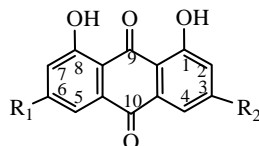
3. Нахождение в природе и структура природных производных антрахинона. Антрахиноны являются наиболее многочисленной группой природных хинонов и относятся к ряду 9,10-антрахинона. Они широко распространены в высших растениях *Rubia*, *Morinda*, *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum*, *Rumex*, *Hypericum* spp., и играют важную роль в биохимических процессах их роста и развития. Значительная часть антрахинонов выделена из низших грибов (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Helminthosporium*) и лишайников (*Parmeliaceae*, *Ascomyetes*, *Basidiomycetes*, *Deuteromycetes*, *Nephroma*), реже они встречаются в папоротниках и растениях хвойных пород. Исследования морской флоры и фауны показали, что более ста хинонов, в том числе и антрахинонов, идентифицировано в морских организмах, морских губках, ежах, лилиях, звездах. Производные антрахинона содержатся в организмах насекомых *Coccidae*, вырабатываются бактериями *Nocardia*, *Streptomyces*, *Astunomadura* [51].

Производные 9,10-антрахинона демонстрируют большое структурное разнообразие и вариации в химическом составе, что достигается за счет различных заместителей, таких как -ОН, -СН₃, -ОСН₃, -СН₂ОН, -СНО, СООН и углеводных фрагментов, восстановления карбонильных групп при С-9 и/или С-10 антрахиноновой системы до антронов и анранолов, восстановления двойных связей в бензольных кольцах с образованием гидроантрахинонов, а за счет образования димерных и конденсированных форм. Мономерные структуры антрахинонов часто в литературе подразделяют на два типа: имеющие заместители в одной кольце (тип ализарина) или имеющие заместитель в обоих кольцах (тип хризазина, эмодина). Производные антрахинона, замещенные в одном кольце А (1-8), встречаются, главным образом, в представителях семейств *Rubiaceae*, *Bignoniaceae*, *Scrophulariaceae*, *Verbenaceae*, а производные группы хризазина (9-16). Имеющие заместитель в обоих кольцах А и С, выделены как из высших растений (семейств *Rhamnaceae*, *Polygonaceae*, *Liliaceae*, *Leguminosae*, *Guttiferae*, *Compositae*, *Euphorbiaceae*, *Iridaceae*, *Lytracaeae*, *Scrophulariaceae*), так и из низших грибов, лишайников и морских организмов [51-64].



1-8

- 1 R₁, R₂, R₃=H α-гидроксиантрахинон
- 2 R₁=OH, R₂, R₃=H ализарин
- 3 R₁, R₂=H, R₃=OH хинизарин
- 4 R₁, R₃=H, R₂=OH ксантопурпурин
- 5 R₁, R₃=OH, R₂=H пурпурин
- 6 R₁=H, R₂=CH₃, R₃=H пахибазин
- 7 R₁=COOH, R₂=OH, R₃=H муњистин
- 8 R₁=CH₂OH, R₂=OH, R₃=H луцидин



9-16

- 9 R₁, R₂=H хризазин
- 10 R₁=H, R₂=CH₃ хризофанол
- 11 R₁=OH, R₂=CH₃ франгула-эмодин
- 12 R₁=OCH₃, R₂=CH₃ фисцион
- 13 R₁=H, R₂=COOH реин
- 14 R₁=H, R₂=CH₂OH алоэ-эмодин
- 15 R₁=OH, R₂=CH₂OH цитреорозеин
- 16 R₁=COH, R₂=OH эмодин-альдегид

Различные растения, в частности *Rubia* [52,53], *Morinda* [54], *Aloe* [55-57], *Cassia* [58], *Rhamnus* [59], *Rheum* [60-62], *Rumex* [63], *Hypericum spp.*[64], содержащие производные антрахинона, продемонстрировали потенциальное терапевтическое применение как антибактериальные, противовирусные, противогрибковые, а также антиоксидантные, противовоспалительные и цитотоксические средства. Как натуральные, так и синтетические антрахиноны в настоящее время широко применяются как в промышленности, так и в медицине [65-67].

4. Противомикробная активность природных антрахинонов. В настоящее время продолжают исследования по выделению и установлению структуры новых производных из *Rubia*, *Morinda*, *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, *Rheum*, *Rumex*, *Hypericum spp.* и других антрахинонсодержащих растений, а так же исследованию биологической активности экстрактов и отдельных компонентов растений. Антимикробная активность антрахинонов широко изучалась *in vitro*. Имеются данные о тестировании, как индивидуальных соединений данного ряда, так и растительных экстрактов, содержащих этот класс компонентов, в качестве основных маркеров. Большинство из них проявляют активность против группы наиболее распространенных патогенов, включая основные возбудители, которые в настоящее время не поддаются лечению.

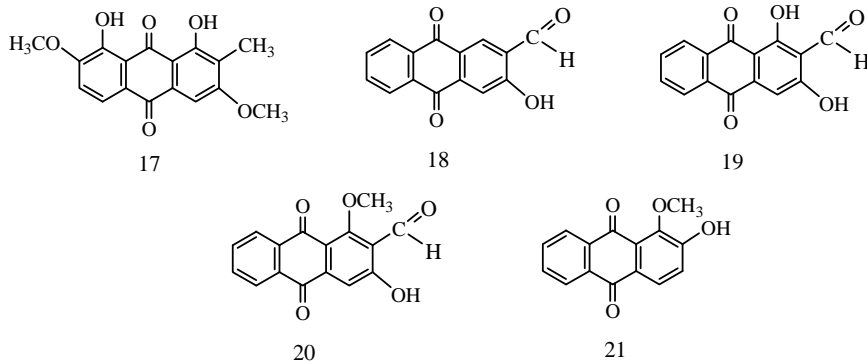
Так, в работе [68] исследована антимикробная активность выделенных *Rubia cordifolia* соединений: нового производного – рубиакордоне А (6-ацетокси-1-гидрокси-2-метилантрахинон-3-О-α-*L*-рампинозид) и известного соединения - 1-ацетоксиа-6-гидрокси-2-метилантрахинон-3-О-[α-*L*-рампинозидил-(1→2)-β-*D*-глюкопиранозид]. Антимикробная активность выделенных метаболитов (20 мг соединений в 50 мл ДМСО) против пяти грам-положительных бактерий (*S. aureus*, *B. subtilis*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, and *B. cereus*) и четырех грамм-отрицательных бактерий (*V. Parahaemolyticus*, *P. aeruginosa*, *S. typhimurium*, and *E. coli*) методом диффузии в

агар показала, что выделенные производные, так же как 70% метанольный экстракт *Rubia cordifolia*, показали схожие показатели антимикробной активности, с наибольшим значением ингибирования для грамм-положительных тестов *B. subtilis*, *S. faecalis*, *B. cereus*.

Авторы исследования [69] приводят результаты тестирования водного (гликозиды) и эфирного (агликоны) экстракта *Rubia tinctorum* L по отношению к *Salmonella typhi*, *S. paratyphi A*, *S. paratyphi B*, *S. paratyphi C*, *S. Enteritidis*, *S. typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Sh. sonnei*, *Sh. largeisachii*, *Sh. boydii*, *Sh. ambigua*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Mycobacterium tuberculosis var. hominis*. Эфирный экстракт показало более высокую активность против *Sh. largeisachii*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus haemolyticus*. Выявлена также его антигрибковая активность по отношению к *Candida albicans*, *Geotrichum candidum*, *Geotrichum loubieri*, *Rhodotorula rubra*, *Rhinoclaviella sp.* и *Saccharomyces cerevisiae*.

Скрининг метанольного экстракта *Rubia tinctorum* и 1,2-дигидроксиантрахинона (ализарин (2)) на антигрибковую активность представлен в работе [70]. Так, процент ингибирования экстракта и ализарина для каждой тестируемой системы составил: *Trichoderma viride* (экстракт -43%, ализарин-50%), *Doratomyces stemonitis* (экстракт-41%, ализарин-20%), *Aspergillus niger* (экстракт-22%, ализарин-20%), *Penicillium verrucosum* (экстракт-35%, ализарин-22%), *Alternaria alternata* (экстракт-18%, ализарин-18%), *Aueobasidium pullulans* (экстракт -18%, ализарин -14%), *Mucor mucedo* (экстракт-22%, ализарин-31%).

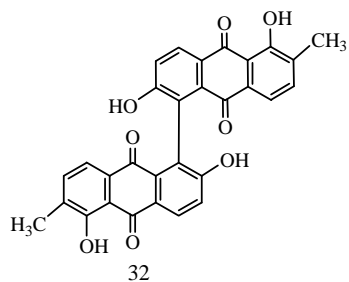
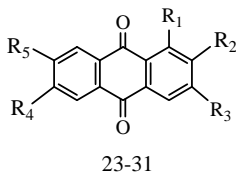
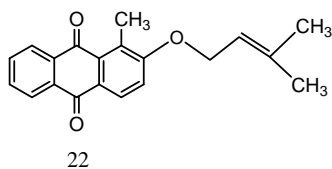
Антибактериальное действие продемонстрировали и некоторые производные 9,10-антрахинона, выделенные из различных видов *Morinda*. Так, исследование антибактериальной активности антрахинонсодержащих производных, выделенных из *Morinda angustifolia* (сем. *Rubiaceae*), показало, что 1,8-дигидрокси-2-метил-3,7-диметоксиантрахинон (17) продемонстрировал активность по отношению к *B. subtilis*, *E. Coli* и *M. Luteus*, а луцидин 3-О-β-примверозид, 1,3-дигидрокси-2-метилантрахинон, луцидин-ω-этиловый эфир, луцидин-ω-бутиловый эфир и дамнакантол не ингибировали или показывали слабый эффект [71].



Описана значительная активность 3-гидрокси-2-формилантрахинона (18), нордамнантала (19), дамнантала (20) и 1-метилового эфира ализарина (21), выделенных из *Morinda lucida*, по отношению к *Cladosporium cucumerinum* и *Candida albicans* с пределом детектирования 0,5-1 мг. 1-Метилловый эфир ализарина (19) был также активен по отношению к *C. albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Trichophyton mentagrophytes*, с ингибирующей концентрацией 10, 100 и 50 мг/мл соответственно [69].

Ализарин (2) в плодах нони, а также некоторые другие антрахиноны, идентифицированные в корнях, показали антибактериальную активность по отношению к инфекционным штаммам бактерий, таким как *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgaii*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, сальмонелла (*Salmonella*). Эти антибактериальные элементы в нони несут ответственность за лечение кожных, простудных и других бактериальных инфекций [72-74].

Из семян *Aegle marmelos Correa* был выделен новый антрахинон-1-methyl-2-(3'-methyl-but-2'-enyloxy)-anthraquinone (22), антимикробная активность которого была исследована по отношению к *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* и *Candida albicans*. Результаты показали, что соединение проявляет значительную противогрибковую активность против патогенных штаммов видов *Aspergillus* и *Candida albicans* (значение МИС 6,25 мкг/диск) и ингибирование прорастания спор (значение МИС 31,25-62,5 мкг/мл) [75].

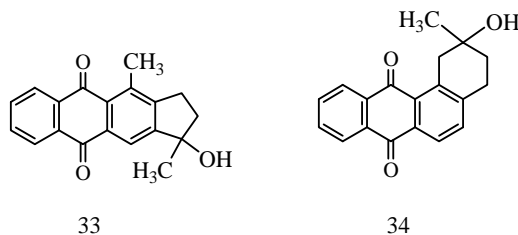


- 23 R₁-OH, R₂-CH₃, R₃-H, R₄-OH, R₅-H соранджидиол (soranjidiol)
 24 R₁-OCH₃, R₂-CH₃, R₃-H, R₄-OH, R₅-H соранджидиол 1-метилловый эфир
 25 R₁-OH, R₂-CH₃, R₃-OH, R₄-H, R₅-H рубиадин (rubiadin)
 26 R₁-OCH₃, R₂-CH₃, R₃-OH, R₄-H, R₅-H рубиадин 1-метилловый эфир
 27 R₁-OCH₃, R₂-CHO, R₃-OH, R₄-H, R₅-H дамнантал (damnacanthal)
 28 R₁-OCH₃, R₂-CH₂OH, R₃-OH, R₄-H, R₅-H дамнантол (damnacanthol)
 29 R₁-H, R₂-OH, R₃-CH₃, R₄-H, R₅-H 2-гидрокси-3-метилантрахинон
 30 R₁-OH, R₂-CH₃, R₃-H, R₄-OH, R₅-OCH₃ гетерофиллин (heterophylline)
 31 R₁-H, R₂-OH, R₃-OCH₃, R₄-H, R₅-CH₃ пустилин (pustuline)

Фитохимические исследования экстракта *Heterophyllaea pustulata* показали, что бензольный экстракт коры содержит соранджидиол (23), рубиадин (25), рубиадин 1-метилловый эфир (26), дамнантал (27), дамна-

кантол (28), а экстракт из листьев имеет аналогичный химический состав, за исключением отсутствия дамнакантала (27) и дамнакантола (28), а также присутствие 1-метилового эфира соранджидиола (24), гетерофиллина (30), пустулина (31) и 5,5'-биоранджидиола ((S)-5,5'-bisoranjidiol) (32). Антибактериальная оценка экстрактов проводилась *in vitro* по отношению к контрольным штаммам *Micrococcus luteus* ATCC 9341, чувствительным к оксациллину и устойчивым штаммам золотистого стафилококка, *S. Saprophyticus*, штаммам *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибкам *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. Tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum* и *T. floccosum*. Результаты показали, что экстракты проявили бактериостатическую активность на *Micrococcus luteus* ATCC 9341, селективно ингибируя как чувствительный к оксациллину (oxacillin-sensitive), так и устойчивый к золотистому стафилококку (resistant *Staphylococcus aureus*) штамм. Четыре из девяти испытуемых антрахинонов, а именно соранджидиол (23), рубиадин (25), дамнакантал (27) и (S)-5,5'-бисоранджидиол (32), показали *in vitro* бактериостатическую/бактерицидную активность против *S. aureus* [76,77], со значением MIC между 32 до 64 мкг/мл [78].

Выделенные из гексанового экстракта листьев и корней *Ceratotheca* 9,10-антрацендион и 1-гидрокси-4-метилантрахинон показали антибактериальную активность против *S. aureus*, *Micrococcus luteus*, *B. cereus* и *Escherichia coli*. 9,10-Антрацендион является эффективным препаратом против *E.coli* и *S. Typhimurium*, а 1-гидрокси-4-метилантрахинон эффективен против *S. aureus* и *M. luteus* [79].



Оценку противомикробной активности новых антрахинонов – zenkequinone A (33) и zenkequinone B (34), выделенных из стволовой коры *Stereospermum zenkeri* (*Stereospermum zenkeri* K. Schum. Ex De Wild (*Bignoniaceae*)), проводили по отношению к шести мультирезистентным штаммам патогенов, включая грамположительные (*S. aureus*, *B. subtilis*, *B. megaterium*) и грамм-отрицательные штаммы (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*). Результаты исследования показали лучший антибактериальный эффект относительно *Pseudomonas aeruginosa* со значением MIC 9.50 мкг/мл для zenkequinone B (34) и MIC 18,75 мкг/мл для zenkequinone A (33) [80].

В исследовании Kaithwas G. и Kumar A. с соавторами [81] приведена минимальная ингибирующая концентрация (МИС) геля и сока Алоэ вера по отношению к *Bacillus subtilis* ATCC6633, *Escherichia coli* ATCC10418, *Enterococcus faecalis* ATCC29212, *Salmonella typhimurium* ATCC29922, *Staphylococcus aureus* ATCC6571, *Staphylococcus epidermididis* ATCC29213, *Proteus vulgaris* ATCC13315 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC1062. Сок алоэ вера оказывает ингибирующее действие на все микроорганизмы, но гель алоэ вера эффективен только против *S. aureus* (зона задержки $10,54 \pm 0,43$ мм). Такой результат может свидетельствовать о том, что в соке присутствует большее количество антрахинонов в экстракте, что может быть причиной более широкого спектра антимикробной активности сока по сравнению с гелем.

В исследовании *in vitro* активности геля *Aloe vera* относительно *Helicobacter pylori* [82] показано, что гель алоэ вера, содержащий хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12), реин (13) и алоэ-эмодин (14), показывал антибактериальные свойства, как против восприимчивых, так и устойчивых *Helicobacter pylori* со значением МИС: 6,25-400 мкг/мл.

Алоэ-эмодин (14) из *Aloe barbadensis* ингибировал рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также рост нистатин устойчивых штаммов гриба *A. niger* [83].

1,6,8-Тригидрокси-3-метил-9,10-антрахинон (эмодин) (11), выделенный из нескольких видов *Cassia occidentalis*, показал активность против *B. Subtilis* (МИС = 7,8 мкг/мл) и *S. Aureus* (МИС = 3,9 мкг/мл), но оказался не активным против двух грамположительных бактерий (*K. pneumoniae* и *E. coli*) в концентрации 500 мкг/мл [84]. Эмодин, выделенный из листьев *Cassia nigrican*, также показал слабую активность против *S. pyogenes* и *S. typhi* (МИС = 3000 мкг / мл), а также *N. gonorrhoea* и *C. albicans* МИС = $4 \cdot 10^3$ мкг/мл [85]. В другом исследовании было установлено, что антимикробный эффект эмодина (11) против штаммов MRSA был выше, чем у многих антибиотиков, включая имипенем (imipenem), цефепим (cefepime) [86] и хлорам-феникол (chloramphenicol) [87].

В работе [88] представлены результаты антимикробной активности метанольных экстрактов коры *Frangula rupestris* и *Frangula alnus* по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и *Microsporium gypseum*. Исследование показало, что только *S. aureus* восприимчив к обоим экстрактам с равными зонами ингибирования (12 мм). Заметное различие в антимикробной активности было обнаружено у *P. aeruginosa*, где только экстракт *F. alnus* показал зону ингибирования 14 мм. Оба метанольных экстракта проявляли противомикробную активность против всех видов микроорганизмов с величинами МИС, равными или ниже 2,5 мг/мл. Наиболее чувствительными микробами были грамположительные бактерии (*Staphylococcus aureus*), дрожжи (*Candida albicans*) и вид дерматофитов (*Microsporium gypseum*) с величинами МИС 0,625 мг/мл.

Изучена противомикробная активность нескольких производных антрахинона, таких как 1,8-дигидрокси-2 - [(z) -4-метилпента-1,3-диен-1-ил] антрахинон, 2-ацетил-3,8-дигидрокси-6-метоксиантрахинон, эмодин (11) и глюкофрангулин А, выделенных из метанольного экстракта *Rhamnus cathartica* [89]. Исследование показало, что что 1,8-дигидрокси-2-[(z)-4-метилпента-1,3-диен-1-ил]антрахинон и эмодин (11) проявляли активность против *E.coli* и *S. aureus* и дрожжевого грибка *C. albicans*, а 2-ацетил-3,8-дигидрокси-6-метоксиантрахинон проявлял активность только против *E. coli*. Все испытанные соединения, в том числе и метанольный экстракт, показал отрицательный эффект против *A. niger*.

Авторы исследования [90] изучили антиоксидантную и антимикробную активность метанольного экстракта коры *Rhamnus alaternus L.*, *R. fallax Boiss*, *R. intermedia Steud. et Hochst.* и *R. pumila*. Наиболее распространенными антрахинонами в исследуемых экстрактах были хризофанол (10) в *R. alaternus* (3,14 мг/г), эмодин (11) в *R. pumila* (0,399 мг/г) и фисцион(12) в *R. fallax* (2,70 мг/г) и *R. intermedia* (0,285 мг/г). Все виды проявляли антимикробную активность против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и *Microsporum gypseum*, а экстракты *R. fallax* и *R. pumila* обладали также самой высокой антиоксидантной активностью. Наиболее чувствительными микробами были виды дерматофитов (*Microsporum gypseum*) с величинами МИС 0,625 мг/мл или ниже для всех экстрактов и дрожжи *Candida albicans* с величиной МИС 0,625 мг/мл. Испытуемые бактериальные виды *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *E. coli*, а также форма *A. niger* были менее чувствительны со значениям МИС от 1,25 до 2,50 мг/мл.

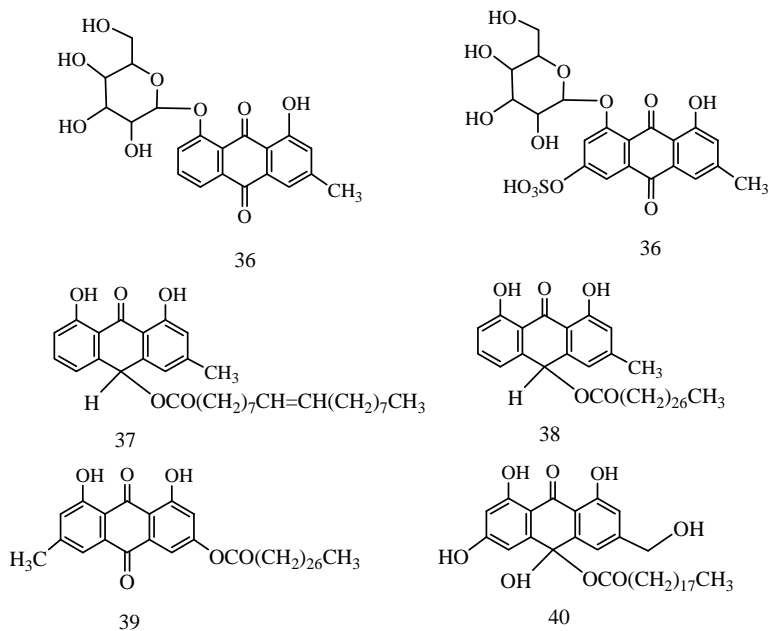
Метанольный экстракт корня *Colubrina greggii S.Watson (Rhamnaceae)* показал антимикробную активность против *B. subtilis* и *S. aureus*. Последующая обработка экстракта была проведена смесью $H_2O/MeOH$ в соотношении (3:2) и последующая обработка гексаном и этилацетатом привела соответственно к двум фракциям. При этом фракция, полученная из гексана, показала хорошую активность против *B. subtilis* (зона ингибирования – 9,0 мм), а этилацетатная фракция оказалась активна против *B. subtilis* (зона ингибирования – 11,0 мм) и слабо активна против *Staphylococcus aureus* (зона ингибирования: 3,0 мм) и *Candida albicans* (зона ингибирования: 2,0 мм). Анализ экстракта привел к выделению и идентификации хризофанолола (1,8-дигидрокси-3-метилантрахинон), как основного метаболита, ответственного за антимикробную активность [91].

Антибактериальную активность сырого экстракта из *Rheum rhabarbarum* и его основных биоактивных соединений (хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12), реин (13) и алоэ-эмодин (14)) оценивали по сравнению с *Aeromonas hydrophila* (грамотрицательные, стержнеобразные бактерии), при этом значения МИС для пяти изолированных антрахинонов против *A. hydrophila* находились в диапазоне 50-200 мкг/мл [92].

В другом исследовании сырые этанольные экстракты, полученные из корней и корневища *Rheum palmatum*, *Rheum undulatum* и *Rheum rhaponticum*, показали более высокую активность по отношению к штаммам грамполо-жительных бактерий (*Staphylococcus* spp.), чем против грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Proteus mirabilis*). Самый сильный ингибирующий эффект против *Staphylococcus* spp. показал экстракт *R. undulatum* (MIC = 125-250 мкг/мл), активными компонентами которого являются производные антрахиноны, включая эмодин (11) и реин (13) и алоэ-эмодин (14). Умеренная *in vitro* антибактериальная активность *R. undulatum* предполагала, что это растение можно использовать для лечения неосложненных поверхностных инфекций, вызванных стафило-кокками, *S. aureus* и *S. epidermidis* [93].

Антимикробная активность эмодина, выделенного из палламата *Rheum*, была исследована против 15 клинических methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Результаты показали, что MIC эмодина против *S. aureus* варьировались от 1,56 до 25 мкг/мл. Это соединение означало понижение MIC амоксициллина и оксациллина, протестированных против тех же штаммов MRSA, что приводит к синергетическому эффекту между маркерным соединением и антибиотиками [94].

Ревень (*Rheum emodi*, семейство *Polygonaceae*) традиционно используется в народной медицине, а для экстрактов содержащих производные антрахинонов, выявлен противогрибковый, антимикробный, анти-паркинсон (anti-Parkinson's), антипролиферативный (anti-proliferative), иммуноусиливающий (immuno-enhancing), противовирусный и антиоксидантный эффект [60]. В качестве основных химических компонентов встречаются ряд производных антрахинона, включая хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12), реин (13), алоэ-эмодин (14), гликозиды хризофаноло (35) и эмодина. В последние несколько лет были идентифицированы новые компоненты, такие как сульфэмодин-8-О-β-D-глюкозид (sulfemodin 8-O-β-D-glucoside) (36), ревандхиноны 1-4 (revandchinone 1-4) (37-40), ревандхинон-4,6-метил-реин и 6-метил-алоэ-эмодин.



Ревандхинон-1 (37) и ревандхинон-3 (39) показали умеренную антибактериальную активность, а ревандхинон-4 (40) обладает хорошими антибактериальными свойствами против некоторых грамположительных бактерий (*Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus* и *Staphylococcus aureus*) с использованием пенициллина G в качестве контроля и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella aerogenes*, *Chromobacterium violaceum* и *Pseudomonas aeruginosa*) с использованием стрептомицина в качестве контрольного соединения. Ревандхинон-1 (37), ревандхинон-3 (39) и ревандхинон-4 (40) также проявляют умеренную степень противогрибковой активности против *Rhizopus oryzae* и *Aspergillus niger* с использованием клотримазола в качестве контроля [95].

Было обнаружено, что этанольный экстракт *Rheum emodi* обладает активностью против различных штаммов *H. pylori*, штаммы которых выделяются из образцов биопсии желудка (15 из язвы двенадцатиперстной кишки, восемь из язвы желудка, четыре из неязвенной диспепсии и три из рака желудка) как *in vitro*, так и *in vivo* [96].

Эмодин (11), реин (13) и алоэ-эмодин (14), полученные из коммерческого ревеня, обладают значительной антибактериальной активностью против четырех штаммов methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), а также штамму метициллинчувствительного стафилококка (MSSA). Алоэ-эмодин (14) обладает антибактериальным действием на штаммы MRSA и MSSA с минимальной ингибирующей концентрацией (MIC) 2 г/мл, реин обладает антибактериальной активностью против *Escherichia coli* K12 с величиной MIC 128 мкг/мл [97]. Хризофанол (10), фисцион (12), реин (13),

алоэ-эмодин (14) из *Rheum emodi* проявляют противогрибковую активность против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton menagrophytes* и *Aspergillus fumigatus* (МИС 25250 мг/мл) с использованием кетоназола в качестве контроля [98].

Антибактериальную активность проявляют и многие антрахиноны, выделенные из *Rumex* [99,100]. Так, в работе [99] представлены результаты исследования антибактериальной активности гексановой, хлороформной и водной фракции метанольного экстракта 14 видов *Rumex* (сем. Polygonaceae) (*R. acetosella*, *R. acetosa*, *R. alpinus*, *R. aquaticus*, *R. conglomeratus*, *R. crispus*, *R. hydrolapathum*, *R. obtusifolius* subsp. *obtusifolius*, *R. obtusifolius* subsp. *subalpinus*, *R. patientia*, *R. pulcher*, *R. scutatus*, *R. stenophyllus* и *R. thyrsiflorus*) на штаммах *Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*, MRSA, *Bacillus subtilis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Экстракты воздушной части и корней подвергались многоступенчатой процедуре разделения и было выделено 19 соединений, среди которых нафталины (музизин (musizin) и его глюкозид, торакризон-глюкозид (torachryson-glucoside), 2-метоксистипэндон (2-methoxystyprandone)), антрахиноны (хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12), цитреорозин (citreogosein), хризофанол-8-О-глюкозид), флавоноиды (кверцетин, кверцетин-3, 3'-диметилловый эфир, изокаемпферид, кверцетин-3-О-арабинозид, кверцетин-3-О-галактозид, катехин), стильбены (ресвератрол, пейсид) и 1-стеароилглицерин. Из полученных фракций, против *S. aureus* были активны три гексановых экстракта корней *R. alpinus* (A) (26.5 ± 1.5 mm), *R. aquaticus* (A) (18.7 ± 0.6 mm) и *R. patientia* (A) (21.4 ± 1.2 mm) и корней *R. alpinus* (A) на MRSA (16.8 ± 1.2 mm); хлороформные экстракты корней *R. acetosa* на *S. epidermidis* (18.5 ± 1.5 mm) и *S. aureus* (16.0 ± 1.0 mm), экстракт воздушной части *R. conglomeratus* (B) на *M. catarrhalis* (18.4 ± 0.8 mm); корней *R. crispus* (B) относительно *S. pneumoniae* (16.6 ± 0.6 mm); цельного растения *R. pulcher* (B) на *B. subtilis* (16.5 ± 0.6 mm) и два водных экстракта воздушной части *R. crispus* (C) (15.5 ± 0.5 mm) и цветов *R. patientia* (C) (16.3 ± 0.2 mm) против *S. epidermidis* показали высокую антибактериальную активность [99].

Для оценки антибактериальной активности *Senna podocarpa* была проведена против девяти контрольных и клинических штаммов *Neisseria gonorrhoeae*, некоторые с ослабленной восприимчивостью к пенициллину, тетрациклину и ципрофлоксацину. Результаты показали активность против всех тестируемых штаммов в концентрации от 100 до 400 мкг/мл. Хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12) и реин (13) были выделены в качестве основных соединений и реин (13) с (МИС = 3,13 мкг/мл против всех штаммов) оказались наиболее активными из компонентов [101].

Ghoneim M.M. с соавторами исследовали антибактериальную активность ряда антрахиноновых компонентов *Asphodelus microcarpus* [102-104]. Так, в работе [102] было показано, что 8-метоксихризофанол и другие выделенные соединения из *Asphodelus microcarpus* показали умеренную противо-

грибковую активность против *S. neoformans* с величиной IC_{50} 15,0 мкг/мл, тогда как эмодин (11), 10-(хризофанол-7'-ил)-10-гидроксифризофанол-9-антрон и эстивин показали хорошую активность в отношении MRSA со значениями IC_{50} 6,6, 9,4 мкг/мл и 1,4 мкг/мл соответственно. Эмодин и рамозин показали хорошую активность против *S. aureus* с величинами IC_{50} 3,2 и 8,5 мкг/мл. В статье [103] приводятся данные по активности метил-1,4,5-тригидрокси-7-метил-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбоксилата, который показал активную активность против MRSA и *S. aureus* с величинами IC_{50} 1,5 и 1,2 мкг/мл соответственно. Фракционирование этанольного экстракта *Asphodelus microcarpus* Salzm. et Viv. (Xanthorrhoeaceae или Asphodelaceae) в работе [104] привело к выделению пяти соединений, идентифицированных как асфодозиды А-Е (1-5). Асфодозиды В, С и D, показали активность против MRSA с значениями IC_{50} 1,62, 7,0 и 9,0 мкг/мл соответственно, а также проявили активность против *S. aureus* (non-MRSA) с значениями IC_{50} 1,0, 3,4 и 2,2 мкг/мл.

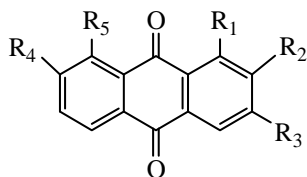
5. Влияние заместителя на антимикробную активность. Исследование и установление закономерностей связи между химической структурой природных соединений и их биологической активностью является актуальной задачей в процессе поиска и создания лекарственных средств. Результаты этой работы позволяют выявить наиболее ответственные за проявление конкретного вида активности структурные элементы и провести теоретически обоснованный целенаправленный поиск соединений.

Изучение исследования взаимосвязи химических свойств и активности производных антрахинона показало, что важную роль играют гидроксильные группы антрахинонового скелета молекул [105]. Так, в исследовании [105] показано, среди тестируемых соединений (1-гидроксиантрахинон (1), ализарин (2), 1,2,4-тригидроксиантрахинон (5), 1,2,5,8-тетрагидроксиантрахинон (хинализарин), 2,6-дигидроксиантрахинон, 1,8-дигидроксиантрахинон (9), эмодин (11)) было обнаружено, что ализарин (2), эмодин (11), пурпурин (5) и хинализарин при 10 мкг/мл заметно ингибировали образование биопленки *S. aureus* MSSA 6538 по сравнению с необработанными контрольными средствами. Эмодин, который имеет метильную группу в положении С-6, ингибировал рост планктона, как сообщалось ранее [106], а дополнительные гидроксильные группы, отличные от С-1 и С-2 пурпурина (5) и хинализарина, оказывают незначительное влияние на активность. Такая же картина активности наблюдалась для двух других штаммов *S. aureus*, MSSA 25923 и MRSA MW2. Ализарин (2) также при 10 мкг/мл эффективно ингибирует образование биопленки штаммов *S. aureus* (MSSA 25923, MRSA MW2) и *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 14990). Гидроксильные группы в положениях С-1 и С-2 скелета антрахинона, по-видимому, были важны для антибиоптической активности, поскольку ализарин (2), пурпурин (5) и хинализарин обладают гидроксильной группой в обоих положениях. Однако пирокатехин (1,2-дигидроксибензол), который имеет две гидроксильные группы в структуре бензола, не обладает ингибирующей

активностью, что указывает на то, что для антибиоптической активности необходимы антрахиноновая основа [105].

Ализарин образует кальций-алюминиевый комплекс, и ранее было показано, что Ca^{2+} ингибирует образование биопленки *S. Aureus* [107]. Авторы работы [105] исследовали влияние кальция и ализарина (2) на образование биопленки *S. aureus* MSSA 6538 с применением CaCl_2 и $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, которые ингибировали образование биопленки *S. aureus* в зависимости от дозы. Кроме того, ингибирующее действие Ca^{2+} исчезало в присутствии EGTA (этиленгликолевая тетрауксусная кислота, кальций-специфический хелатирующий агент), а при концентрациях до 1 мМ, EGTA не влиял на образование биопленки. Кроме того, добавление EGTA в присутствии ализарина частично уменьшало антибиопленочный эффект ализарина. Эти результаты показывают, что ализарин ингибирует образование биопленки *S. aureus* с участием Ca^{2+} .

Сравнительный анализ антимикробной активности антрахинонов из *Morinda angustifolia*: 1,8-дигидрокси-2-метил-3,7-диметоксиантрахинона (17), 3-О-β-примверозид лудицина (41), 1,3-дигидрокси-2-метилантрахинона (42), лудицин-ω-этиловый эфира (43), лудицин-ω-бутилового эфира (44) и дамнаконтола (28) [71,108,109] показал, что только для 1,8-дигидрокси-2-метил-3,7-диметоксиантрахинона (17) выявлена значительно более высокая противомикробная активность против *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Sarcina lutea*, *Candida albicans* and *Saccharomyces sake* по сравнению с другими испытанными производными. Отмечено, что только это соединение обладает дополнительной гидроксильной группой при С-8, что может предполагать, что структурный фрагмент с карбонилем и двумя β-гидроксильными группами при линейном положении в антрахинонах может быть важным фармакофором для антимикробной биоактивности [71].



17, 41-44

17	R_1 - OH, R_2 - CH_3 ,	R_3 - OCH_3 , R_4 - OCH_3 , R_5 -OH
41	R_1 - OH, R_2 - CH_2OH , R_3 -O-b-D-primeveroside,	R_4 -H, R_5 -H
42	R_1 - OH, R_2 - CH_3 ,	R_3 -OH, R_4 -H, R_5 -H
43	R_1 - OH, R_2 - $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$,	R_3 -OH, R_4 -H, R_5 -H
44	R_1 - OH, R_2 - $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,	R_3 -OH, R_4 -H, R_5 -H
28	R_1 - OCH_3 , R_2 - CH_2OH ,	R_3 -OH, R_4 -H, R_5 -H

Антимикробная активность 1,8-дигидроксиантрахинонов против некоторых штаммов бактерий зависит от их химического строения и ряд исследований подтверждает, что на степень ее проявления оказывают влияние гидроксильные группы в различных положениях антрахиноновой системы, а также наличие других полярных заместителей. В общем, антибактериальные эффекты эмодаина (11), реина (13) и алоэ-эмодаина (14), как правило, выше, чем у хризофанолола (10) и фисциона (12). Эти производные антрахинона имеют одинаковый антрахиноновый скелет, состоящий из двух кетогрупп в положении С-9 и С-10 и двух гидроксильных группы при С-1 и С-8, а различия заключаются в химической природе заместителя при С-3 и С-6 антрахиноновой системы, а именно в наличии полярных функциональных групп, которые и способствуют увеличению антибактериальной активности. Три антрахинона (эмодин (11), реин (13) и алоэ-эмодин (14)) имеют полярные заместители – карбоксильные, гидроксильные и гидроксиметильные группы при С-3 и С-6 соответственно. Хотя хризофанол (10) и фисцион (12) также имеют гидроксильные группы в С-1 и С-8, однако метильная и слабополярная метоксильная группы в хризофаноле и фисционе ослабляют их антибактериальное действие [92].

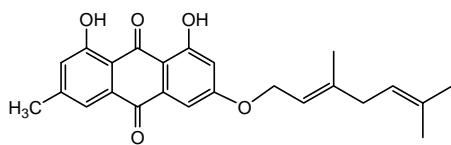
Реин (13), эмодин (11) и 1,8-дигидроксиантрахинон (10) в порядке убывания, ингибируют рост стафилококка. Однако антибактериальная активность окисленного 1,8-дигидроксидантрахинона меньше, чем его восстановленной формы [110]. Аналогичная закономерность была выявлена и Ghoneim M.M. с соавторами [102] для 10-(хризофанол-7'-ил)-10-гидрокси-фризофанол-9-антрона, который показал хорошую активность в отношении MRSA.

Анализ структур ревандхинонов 1-4 (37-40) [95] на проявление ими антибактериальной активности показал, что ревандхинон-4 (40) обладает хорошими антибактериальными свойствами против тестируемых грамположительных бактерий (*Bacillus subtilis*, *Bacillus sphaericus* и *Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных бактерий (*Klebsiella aerogenes*, *Chromobacterium violaceum* и *Pseudomonas aeruginosa*, а ревандхинон-1 (37) и ревандхинон-3 (39) показали умеренную антибактериальную активность. Предполагается, что наличие в этих соединениях помимо длинной цепочки в положении С-9 или С-3, содержащей группы атомов СН, СН₂, СН₃, С=С, в ревандхиноне-4 (40) – содержится полярная гидроксиметильная группа СН₂ОН.

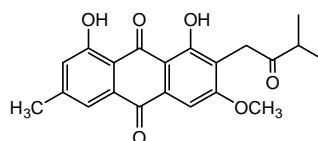
В другом исследовании было обнаружено, что присутствие гидроксильной группы вместо метильной группы при С-3 или метила вместо гидроксильной группы при С-8 и дополнительной группы СООМе при С-7, как в 3,6,8-тригидрокси-1-метилантрахинон-2-карбоновой кислоте, существенно снижает активность противомикробных препаратов, особенно против MRSA [111].

Авторы [112] приводят результаты по анализу антимикробной активности производных антрахинона типа эмодаина (3-геранилоксиэмодин (45),

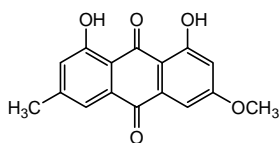
vismiaquinone В (46), 3-метоксиэмодин (47), 2-изопренил-3-метоксиэмодине (48) и bivismiaquinone (49)), выделенных из *Vismia laurentii* (Clusiaceae) по отношению к штаммам грамм-положительных (*Bacillus cereus* ATCC 11966, *Listeria monocytogenes* и *Staphylococcus aureus* NCTC 10652), грамм-отрицательных бактерий (*Escherichia coli* 555, *Salmonella enteritidis* 155A) и дрожжевому грибку *Candida albicans*.



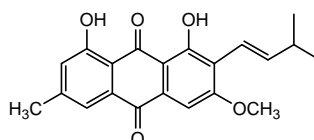
45



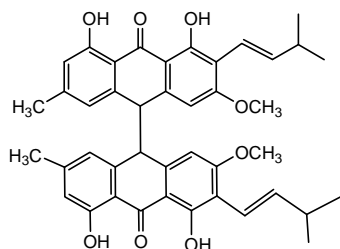
46



47



48



49

Согласно полученным результатам, антибактериальный эффект 3-геранилоксиэмодина (45) на трех штаммах грамположительных бактерий повышался с рН, тогда как 3-метоксиэмодин (48) был активен только на *S. aureus* с уменьшением активности с рН. С другой стороны, 2-изопренил-3-метоксиэмодин (48) активен только при рН 7 и только у *S. aureus* и *B. cereus*. Присутствие в положении при С-3 длинной алифатической цепочки с С=С, СН, СН₃ увеличивает антибактериальные свойства (соединение 45), тогда как наличие при С-3 метоксигруппы снижает активность. Авторы пришли к заключению, что стерический эффект, молекулярный вес и наличие замещений в положении 2 эмодина исследованных молекул (45-49) не способствует их бактерицидной активности, в то время как увеличение длины алифатической цепи при С-3 увеличивает антибактериальную активность. На параметры кинетики роста дрожжей не влияло изменение рН, как это было в случае других протестированных бактерий. Фунгицидная активность была отмечена для всех молекул, тогда как лишь немногие структуры

показывали бактерицидный эффект в основном на грамположительных бактериях. Математическая модель, устанавливающая количественную связь между физико-химическими свойствами молекул и их фунгицидной активностью на *Candida albicans*, показала, что физико-химические свойства, влияющие на противогрибковую активность – это поляризуемость, коэффициент распределения, молекулярная масса и наличие акцептора водородной связи [112].

Заключение. Антрахиноны являются самой большой группой природных пигментов хиноидной природы, которые широко представлены в растениях, грибах и лишайниках. Многие природные антрахиноны проявляют антимикробную активность, которая зависит от их химического строения. Ряд исследований подтверждает, что на антимикробный эффект производных антрахинонов оказывает влияние наличие гидроксильных групп, а также других полярных заместителей в различных положениях антрахиноновой системы и степень окисленности молекулы (окисленные и восстановленные формы). Хризофанол (10), эмодин (11), фисцион (12), реин (13) и алоэ-эмодин (14) являются антрахинонами, идентифицированными в природе в наибольшем количестве исследований, подтверждающих их антимикробную активность *in vitro*, против множества штаммов микроорганизмов, доступных в настоящее время для клинического применения. В общем, как экстракты, так и индивидуальные производные антрахинонов, были активны против грамотрицательных бактерий, особенно против *Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori* и *Neisseria gonorrhoeae* и грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, и особенно относительно штаммов MRSA и *S. epidermitis*. Эффективность антимикробного действия антрахинонов связана с их молекулярными свойствами, такими как стерический эффект, pH, полярность заместителей. В ряде работ показан синергетический эффект использования антрахинонов с антибиотиками, приводящий к уменьшению MIC. На антигрибковую активность антрахинонов влияют такие параметры, как поляризуемость, коэффициент распределения, молекулярная масса и наличие акцепторов водородной связи. Кроме того, производные антрахинона могут иметь множественные механизмы действия, которые делают соединения данного класса перспективными источниками противомикробных средств.

Работа поддержана Министерством образования и науки Республики Казахстан и выполнена по теме: «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заранее заданными свойствами» (№ BR05234667 / ПЦФ) и по проекту «Поиск новых лекарственных веществ на основе доступных синтетических аналогов природных производных антрахинона» (ИРН: AP05131788).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Информационный бюллетень ВОЗ № 310 "10 ведущих причин смерти в мире". – 2014.
- [2] Singh S.B. Confronting the challenges of discovery of novel antibacterial agents // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24. P. 3683-3689.
- [3] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: МГУ «Наука», 2004. 525 с.
- [4] http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/
- [5] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance; 2015.
- [6] Rather I.A., Kim B.-C., Bajpai V.K., Park Y.-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention // *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2017. Vol. 24, Issue 4. P. 808-812.
- [7] Morehead M.S., Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018. Vol. 45, Issue 3. P. 467-484.
- [8] Wise R., Hart T., Cars O., Streulens M., Helmuth R. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. // *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 1998. Vol. 317. P. 609-610.
- [9] Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов-проблема и перспективы // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5. [<https://science-education.ru/pdf/2015/5/649.pdf>].
- [10] Голубовская О.А. Резистентность к лекарственным средствам – Проблема XXI века // *Новости медицины и фармации*. – 2011. – № 4. – С. 20-21.
- [11] Овчинников Р.С. Этиопатогенез современных инфекций. Ч. 2. Резистентность возбудителей к антибиотикам. Госпитальные инфекции. Перспективные средства терапии // *VetPharma*. – 2015. – № 3. – С. 40-45.
- [12] Wenzel R.P. The antibiotic pipeline-challenges, costs, and values // *N .Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 523-526.
- [13] Cosgrove S.E., Sakoulas D., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis // *Clin. Infect. Dis*. 2006. Vol. 36. P. 53-59.
- [14] Rossolini G.M., Arena F., Pecile P., Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis // *Current Opinion in Pharmacology*. 2014. Vol. 18. P. 56-60.
- [15] A. P. Johnson. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011. Vol. 66, iv43-iv48.
- [16] Doern G.V., Heilmann K.P., Huynh H.K., Rhomberg P.R., Coffman S.L., Brueggemann A.B. Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, Including a Comparison of Resistance Rates since 1994-1995. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001. Vol. 45. P. 1721-1729.
- [17] Eterna da Costa M., Machado H.S. Evolution of Antimicrobial Resistance in Europe: A Factual Review // *Journal of Allergy and Therapy*. 2017. Vol. 8, Issue 1. DOI: 10.4172/2155-6121.1000250.
- [18] Qiao M., Ying G.-G., Singer A.C., Zhu Y.-G. Review of antibiotic resistance in China and its environment // *Environment International*. 2018. Vol. 110. P. 160-172.
- [19] Bouchoucha S.L., Whatman E., Johnstone M.-J. Media representation of the antimicrobial resistance (AMR) crisis: An Australian perspective // *Infection, Disease and Health* // In press, corrected proof, Available online 22 October 2018.
- [20] Pottinger P.S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections // *Medical Clinics of North America*. 2013. Vol. 97, Issue 4. P. 601-619.
- [21] Abraham R. Taylor Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013. Vol. 40, Issue 3. P. 637-654.

- [22]. Boswihi S.S., Udo E.E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An update on the epidemiology, treatment options and infection control // *Current Medicine Research and Practice*. 2018. Vol. 8, Issue 1. –P. 18-24.
- [23] Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis. Part 1: causes and threats. 2015. P.T. 40. P. 277-283.
- [24] Golkar Z., Bagasra O., Pace D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2014. Vol 8, Issue 2. P. 129-136.
- [25] Gross Ml. Antibiotics in crisis. // *Current Biology*. 2013. Vol. 23, R1063-R1065.
- [26] ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) Interactive Database. 2014.
- [27] Dodds D.R. Antibiotic resistance: A current epilogue.// *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 134. P. 139-146.
- [28] <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- [29] Scheffler R.J., Colmer S., Tynan H., Demain A.L., Gullo V.P. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. // *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2013. Vol. 97. P. 969-978.
- [30] <https://www.fda.gov/>
- [31] Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна», 2012. (16 издание). – 1216 с.
- [32] РЛС-Энциклопедия лекарств, РЛС-2017 / Под ред. Г. Л. Вышковского. – М.: РЛС, 2016. – 1288 с.
- [33] VIDAL-2017. Лекарственные препараты в России. – М.: Vidal, 2016. – 1420 с.
- [34] Yılmaz Ç., Özcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps // *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 133. P. 43-62.
- [35] Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. – М.: Полимаг, 2000. – 194 с.
- [36] Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013 // *The Journal of Antibiotics*. 2013. P. 571-591.
- [37] Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24, Issue 2. P. 413-418.
- [38] Mickyamaray S., Saleh Al Aboody M., Rath P.K., Annamalai P., Nooruddin T. Screening and antibacterial efficacy of selected Indian medicinal plants // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Issue 3. P. 185-191.
- [39] Sharma A., Flores-Vallejo R.C., Cardoso-Taketa A., Villarreal M.L. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine // *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 208. P. 264-329.
- [40] Vambe M., Aremu A.O., Chukwujekwu J.C., Finnie J.F., Van Staden J. Antibacterial screening, synergy studies and phenolic content of seven South African medicinal plants against drug-sensitive and resistant microbial strains.// *South African Journal of Botany*. 2018. Vol. 114. P. 250-259.
- [41] Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., Staden J. Antibacterial constituents of the plant family Amaryllidaceae // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27, Issue 22. P. 4943-4951.
- [42] Gutiérrez-del-Río I., Fernández J., Lombó F. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018. Vol. 52, Issue 3. P. 309-315.
- [43] Barbieri R., Coppo E., Marchese A., Daglia M., Sobarzo-Sánchez E., Nabavif S.F., Nabavi S.M. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity // *Microbiological Research*. 2017. Vol. 196. P. 44-68.

[44] Quan D., Nagalingam G., Payne R., Triccas J.A. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds // *International Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 56. P. 212-220.

[45] Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow // *Molecular Aspects of medicine*. 2006. Vol. 27, Issue 1. P. 1-93.

[46] Sweidan A., Chollet-Krugler M., Sauvager A., Chokr A., Bonnaure-Mallet M., Weghe P., Tomasi S., Bousarghin L. Antibacterial activities of natural lichen compounds against *Streptococcus gordonii* and *Porphyromonas gingivalis* // *Fitoterapia*. 2017. Vol. 121. P. 164-169.

[47] Nalini S., Richard D.S., Riyaz S.U.M., Kavitha G., Inbakandan D. Antibacterial macro molecules from marine organisms // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 115. P. 696-710.

[48] Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Years from 1981 to 2010 // *Journal of Natural Products*. 2012. Vol. 75. P. 311-335. doi:10.1021/np200906s.Natural.

[49] Gibbons S. Phytochemicals for bacterial resistance – strengths, weaknesses and opportunities // *Planta Med*. 2008. Vol. 74. P. 594-602.

[50] Santhosh R.S., Suriyanarayanan B. Plants: A source for new antimycobacterial drugs // *Planta Medica*. 2014. Vol. 80. P. 9-21. doi:10.1055/s-0033-1350978.

[51] Thomson R.H. Naturally Occuring Quinones III. New York: Chapman & Hall, 1987. P. 345-524.

[52] Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review // *Industrial Crops and Products*. 2016. Vol. 94. P. 812-833.

[53] Singh R., Chauhan S.M. 9,10-Anthraquinones, other biologically active compounds from the genus *Rubia* // *Chemistry biodiversity*. 2004. Vol. 1. P. 1241-1264.

[54] Zhang J., Xin H., Xu Y., Shen Y., He Y-Q., Hsien-Yeh, Lin B., Song H., Juan-Liu, Yang H. Qin L., Zhang Q., Du J. *Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2018. Vol. 213. P. 230-255.

[55] Baruah A., Bordoloi M., Baruah P.H.D. Aloe vera: A multipurpose industrial crop // *Industrial Crops and Products*. 2016. Vol. 94. P. 951-963.

[56] Akaberi M., Sobhani Z., Javadi B., Sahebkar A., Emami S.A. Therapeutic effects of Aloe spp. in traditional and modern medicine: A review // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 759-772.

[57] Radha M.H., Laxmipriya N.P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of Aloe vera: A systematic review // *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2015. Vol. 5, Issue 1. P. 21-26.

[58] Yadav J.P., Arya V., Yadav S., Panghal M., Kumar S., Dhankhar S. *Cassia occidentalis* L.: A review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile // *Fitoterapia*. 2010. Vol. 81, Issue 4. P. 223-230.

[59] Kosalec I., Kremer D., Locatelli M., Epifano F., Zovko Končić M. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila* // *Food Chemistry*. 2013. Vol. 136, Issue 2. P. 335-341.

[60] Zargar B.A., Masoodi M.H., Ahmed B., Ganie S.A. Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi* wall. ex Meissn // *Food Chemistry*. 2011. Vol. 128, Issue 3. P. 585-589.

[61] Rokaya M.B., Münzbergová Z., Timsina B., Bhattarai K.R. *Rheum australe* D. Don: A review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2012. Vol. 141, Issue 3. P. 761-774.

[62] Zheng Q., Wu H., Guo J., Nan H., Chen S., Yang J., Xu X. Review of Rhubarbs: Chemistry and Pharmacology // *Chinese Herbal Medicines*. 2013. Vol. 5, Issue 1. P. 9-32.

- [63] Vasas A., Orbán-Gyapai O., Hohmann J. The Genus *Rumex*: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2015. Vol. 175. P. 198-228.
- [64] Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // *Journal of Ethnopharmacology*. 2010. Vol. 131, Issue 3. P. 511-521.
- [65] Файн В.Я. 9,10 - Антрахиноны и их применение. – М.: М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.
- [66] Горелик М.В. Химия антрахинона и его производных. – М.: Химия, 1983. – 295 с.
- [67] Степанов Б.И. Введение в химию и технологию органических красителей. – М.: Химия, 1984. – 592 с.
- [68] Li X., Liu Z., Chen Y., Wang L.-J., Zheng Yi-N., Sun G.-Z., Ruan C.-C. Rubiacordone A: a new anthraquinone glycoside from the roots of *Rubia cordifolia* // *Molecules*. 2009. Vol. 14, N 1. P. 566-572.
- [69] Derksen G.C.H., Beek T.A. *Rubia tinctorum* L. // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2002. Vol. 26. P. 629-684.
- [70] Manojlovic N.T., Solujic S., Sukdolak S., Milosev M. Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplaca cerina* // *Fitoterapia*. 2005. Vol. 76. P. 244-246.
- [71] Xiang W., Song Q.-S., Zhang H.-J., Guo S.-P. Antimicrobial ntraquinones from *Morinda angustifolia* // *Fitoterapia*. 2008. Vol. 79. P. 501-504.
- [72] Chan-Blanco Y., Vaillant F., Perez A.M., Reynes M., Brillouet J.M., Brat P. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): a review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties // *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006. Vol. 19, Issue 6-7. P. 645-654.
- [73] Atkinson N. Antibacterial substances from flowering plants. 3. Antibacterial activity of dried Australian plants by a rapid direct plate test // *Australian J. Exper. Biol.* 1956. Vol. 34. P. 17-26.
- [74] Wang M., West B.J., Jensen C.J., Nowicki D., Su C., Palu A.K., Anderson G. *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002. Vol. 23, Issue 12. P. 1127 -1141.
- [75] Mishra B.B., Kishore N., Tiwari V.K., Singh D.D., Tripathi V. A novel antifungal anthraquinone from seeds of *Aegle marmelos* Correa (family Rutaceae) // *Fitoterapia*. 2010. Vol. 81. P. 104-107.
- [76] Núñez Montoya S.C., Agnese A.M., Pérez C., Tiraboschi I.N., Cabrera J.L. Pharmacological and toxicological activity of *Heterophyllaea pustulata* anthraquinones extracts // *Phyto-medicine*. 2003. Vol. 10. P. 569-574.
- [77] Núñez Montoya S.C., Comini L.R., Cabrera J.L. Antimicrobial activity of natural photosensitizing anthraquinones // *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. Ed. by A.Méndez-Vila. 2011. P. 3-13.
- [78] Comini L.R., Montoya S.C.N., Páez P.L., Argüello G.A., Albesa I., Cabrera J.L. Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae) // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2011. Vol. 102. P. 108-114 [doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.09.009.7].
- [79] Mohanlall V., Odhav B. Antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activities of anthraquinones from *Ceratotheca triloba* (Bernh) Hook F. // *Journal of Medicinal Plant Research*. 2013. Vol. 7. P. 877-886 [doi:10.5897/JMPR12.900].
- [80] Lenta B.N., Weniger B., Antheaume C., Nougoué D.T., Ngouela S., Assob J.C.N., Vonthron-Sernercheau C., Fokou P.A., Devkota K.P., Tsamo E., Sewald N. Anthraquinones from the stem bark of *Stereospermum zenkeri* with antimicrobial activity // *Phytochemistry*. 2007. Vol. 68. P. 1595-1599.
- [81] Kaithwas G., Kumar A., Pandey H., Acharya A.K., Singh M., Bhatia D. Investigation of comparative antimicrobial activity of Aloe Vera gel and juice // *Pharmacology online*. 2008. Vol. 1. P. 239-243.

[82] Cellini L., Bartolomeo S. Di., Campli E. Di., Genovese S., Locatelli M., Giulio M. Di. In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains // Letters in Applied Microbiology. 2014. Vol.59. P. 43-48 [doi:10.1111/lam.12241].

[83] Cock I.E. Antimicrobial activity of Aloe barbadensis Miller leaf gel components // The Internet Journal of Microbiology. 2007. Vol. 4.

[84] Chukwujekwu J.C., Coombes P.H., Mulholland D.A., Staden J.Van. Emodin, an antibacterial anthraquinone from the roots of *Cassia occidentalis* // South African Journal of Botany. 2006. Vol. 72. P. 295-297 [doi:10.1016/j.sajb.2005.08.003].

[85] Ayo R.G., Amupitan J.O., Zhao Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vahl // African Journal of Agriculture. 2013. Vol.1. P. 8-10.

[86] Liu M., Peng W., Qin R., Yan Z., Cen Y. The direct anti-MRSA effect of emodin via damaging cell membrane // Applied Microbiology and Biotechnology. 2015. Vol. 99. P. 7699-7709 [doi:10.1007/s00253-015-6657-3].

[87] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukep J.A., Voukeng I.K. Antibacterial activities and structure – activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // SpringerPlus. 2016. Vol. 5. P. 901-916 [doi:10.1186/s40064-016-2599-1].

[88] Kremer K.D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Končić M.Z. Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of *Frangula rupestris* (Scop.) Schur and *Frangula alnus* Mill. Bark // Food Chemistry. 2012. Vol. 131. P. 1174-1180.

[89] Hamed M.M., Refahy L.A., Abdel-aziz M.S. Evaluation of Antimicrobial Activity of Some Compounds Isolated from *Rhamnus cathartica* L. // Oriental journal of Chemistry. 2015. Vol. 31. P. 1133-1140 [doi:10.13005/ojc/310266].

[90] Kremer K.D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Randić M., Končić M.Z. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila* // Food Chemistry. 2013. Vol. 136. P. 335-341.

[91] García-sosa K., Villarreal-alvarez N., Lübben P., Peña-rodríguez L.M. Chrysophanol, an antimicrobial anthraquinone from the Root Extract of *Colubrina greggii* // Journal of the Mexican Chemical Society. 2006. Vol. 50. P. 76-78.

[92] Lu C., Wang H., Lv W., Xu P., Zhu J., Xie J., Liu B., Lou Z. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila* // Fisheries Science. 2011. Vol. 77, Issue 3. P. 375-384 [doi:10.1007/s12562-011-0341-z].

[93] Kosikowska U., Smolarz H.D., Malm A. Antimicrobial activity and total content of polyphenols of *Rheum L.* species growing in Poland // Central European Journal of Biology. 2010. Vol. 5 [doi:10.2478/s11535-010-0067-4].

[94] Lee Y., Kang O., Choi J., Oh Y., Keum J. Synergistic effect of emodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Pharmaceutical Biology. 2010. Vol. 48. P. 1285-1290 [doi:10.3109/13880201003770150].

[95] Babu K.S., Srinivas P.V., Praveen B., Kishore K.H., Murthy U.S., Rao J.M. Antimicrobial constituents from the rhizomes of *Rheum emodi* // Phytochemistry. 2003. Vol. 62. P. 203-207.

[96] Ibrahim M., Khaja M. N., Aara A., Khan A.A., Habeeb M.A., Devi Y.P. Antimicrobial activity of *Sapindus mukorossi* and *Rheum emodi* extracts: In vitro and In vivo studies // World Journal of Gastroenterology. 2006. Vol. 12. P. 7136-7142.

[97] Hatano T., Uebayashi H., Ito H., Shiota S., Tsuchiya T., Yoshida T. Phenolic constituents of cassia seeds and antibacterial effect of some Naphthalenes and Anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1999. Vol. 47. Issue 8. P. 1121-1127.

[98] Agarwal S.K., Singh S.S., Verma S., Kumar S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi* // Journal of Ethnopharmacology. 2000. Vol. 72. P. 43-46.

- [99] Orbán-Gyapai O., Liktör-Busa E., Kúsz N., Stefkó D., Urbán E., Hohmann J., Vasas A. Antibacterial screening of *Rumex* species native to the Carpathian Basin and bioactivity-guided isolation of compounds from *Rumex aquatilis* // *Fitoterapia*. 2017 [doi: 10.1016/j.fitote.2017.03.009].
- [100] Mohammed S.A., Panda R.C., Madhan B., Assefa B. Demessie Extraction of bio-active compounds from Ethiopian plant material *Rumex abyssinicus* (mekmeko) root-A study on kinetics, optimization, antioxidant and antibacterial activity // *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 2017. Vol. 75. P. 228-239.
- [101] Malmir M., Ferreira E., Serrano R., Gomes E.T., Canic M., Silva O. In vitro anti-*Neisseria gonorrhoeae* activity of *Senna podocarpa* root extracts // *Industrial Crops and Products*. 2015. Vol. 76. P. 467-471 [doi:10.1016/j.indcrop.2015.07.02].
- [102] Ghoneim M.M., Ma G., El-Hela A.A., Mohammad A. E.I., Kottob S., El-Ghaly S. Biologically active secondary metabolites from *Asphodelus microcarpus* // *Natural Product Communication*. 2013. Vol. 8. P. 1117-1119.
- [103] Ghoneim M.M., Elokely K.M., El-Hela A.A., Mohammad A.E.I., Jacob M., Cutler S.J. Isolation and characterization of new secondary metabolites from *Asphodelus microcarpus* // *Medicinal Chemistry Research*. 2014. Vol. 23. P. 3510-3515 [doi:10.1007/s00044-014-0928-x].
- [104] Ghoneim M.M., Elokely K.M., El-Hela A.A., Mohammad A.-E.I., Jacob M., Radwan M.M., Doerksen R.J., Cutler S.J., Ross S.A. Asphodolides A-E, anti-MRSA metabolites from *Asphodelus microcarpus* // *Phytochemistry*. 2014. Vol. 105. P. 79-84 [doi:10.1016/j.phytochem.2014.06.011].
- [105] Lee J., Kim Y., Ryu S.Y., Lee J. Calcium-chelating alizarin and other anthraquinones inhibit biofilm formation and the hemolytic activity of *Staphylococcus aureus* // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 14 [19267. doi:10.1038/srep19267].
- [106] Ayo R.G., Amupitan, J.O., Zhao Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vah // *Afr. J Biotechnol*. 2007. Vol. 6. P. 1276-1279.
- [107] Shukla S.K., Rao T.S. Effect of calcium on *Staphylococcus aureus* biofilm architecture: a confocal laser scanning microscopic study // *Colloid Surface B*. 2013. Vol. 103. P. 448-454.
- [108] Iacobellis N.S., Cantore P.L., Capasso F., Senatore F. // *J Agric Food Chem*. 2005. – Vol. 53. P. 57.
- [109] Chen W., Shen Y.M., Xu J.C. Dissectol A. An Unusual Monoterpene Glycoside from *Incarvillea dissectifoliola* // *Planta Medica*. 2003. Vol. 69. P. 579.
- [110] Abudarwish SM, Ateyyat M, Salt A. The Pharmacological and Pesticidal Actions of Naturally Occurring 1,8-dihydroxyanthraquinones Derivatives // *Helicobacter*. 2008. Vol. 4. P. 495-505 [http://www.interscience.wiley.com/jpages/1083-4389/]
- [111] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukey J.A., Voukeng I.K., Dzotam J.K., Isemeki J., Derese S., Omolle R.A., Efferth T., Kuete V. Antibacterial activities and structure – activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // *SpringerPlus*. 2016. Vol. 5. P. 901 [doi:10.1186/s40064-016-2599-1].
- [112] Kemege G.A., Mkounga P., Ngang J.J.E., Kamdem S.L.S., Nkengfack A.E. Antimicrobial structure activity relationship of five anthraquinones of emodin type isolated from *Vismia laurentii* // *BMC Microbiology*. 2017. Vol.17 [doi:10.1186/s12866-017-0954-1].

REFERENCES

- [1] Informacionnyj bjulleten' VOZ № 310 "10 vedushhih prichin smerti v mire". 2014.
- [2] Singh S.B. Confronting the challenges of discovery of novel antibacterial agents // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24. P. 3683-3689.
- [3] Egorov N.S. *Osnovy uchenija ob antibiotikah*. M.: MGU «Nauka», 2004. 525 p.
- [4] http://www.who.int/drugresistance/AMR_Importance/ru/
- [5] WHO. Global action plan on antimicrobial resistance; 2015.

- [6] Rather I.A., Kim B.-C., Bajpai V.K., Park Y.-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention // *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2017. Vol. 24, Issue 4. P. 808-812.
- [7] Morehead M.S., Scarbrough C. Emergence of Global Antibiotic Resistance // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2018. Vol. 45, Issue 3. P. 467-484.
- [8] Wise R., Hart T., Cars O., Streulens M., Helmuth R. Antimicrobial resistance. Is a major threat to public health. // *BMJ (Clinical Research Ed.)*. 1998. Vol. 317. P. 609-610.
- [9] Zubov P.V., Novikova V.V. Razrabotka novyh antibakterial'nyh preparatov-problemy i perspektivy // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015. N 5 [https://science-education.ru/pdf/2015/5/649.pdf].
- [10] Golubovskaja O.A. Rezistentnost' k lekarstvennym sredstvam – Problema XXI veka // *Novosti mediciny i farmacii*. 2011. N 4. P. 20-21.
- [11] Ovchinnikov R.S. Jetiopatogenez sovremennyh infekcij. Ch. 2. Rezistentnost' vozбудitelej k antibiotikam. *Gospital'nye infekcii. Perspektivnye sredstva terapii* // *VetPharma*. 2015. N 3. P. 40-45.
- [12] Wenzel R.P. The antibiotic pipeline-challenges, costs, and values // *N .Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 523-526.
- [13] Cosgrove S.E., Sakoulas D., Perencevich E.N., Schwaber M.J., Karchmer A.W., Carmeli Y. Comparison of Mortality Associated with Methicillin-Resistant and Methicillin Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Meta-analysis // *Clin. Infect. Dis*. 2006. Vol. 36. P. 53-59.
- [14] Rossolini G.M., Arena F., Pecile P., Pollini S. Update on the antibiotic resistance crisis // *Current Opinion in Pharmacology*. 2014. Vol. 18. P. 56-60.
- [15] A. P. Johnson. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the European landscape.// *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011. Vol. 66, iv43-iv48.
- [16] Doern G.V., Heilmann K.P., Huynh H.K., Rhomberg P.R., Coffman S.L., Brueggemann A.B. Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000, Including a Comparison of Resistance Rates since 1994-1995. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001. Vol. 45. P. 1721-1729.
- [17] Eterna da Costa M., Machado H.S. Evolution of Antimicrobial Resistance in Europe: A Factual Review // *Journal of Allergy and Therapy*. 2017. Vol. 8, Issue 1. DOI: 10.4172/2155-6121.1000250.
- [18] Qiao M., Ying G.-G., Singer A.C., Zhu Y.-G. Review of antibiotic resistance in China and its environment // *Environment International*. 2018. Vol. 110. P. 160-172.
- [19] Bouchoucha S.L., Whatman E., Johnstone M.-J. Media representation of the antimicrobial resistance (AMR) crisis: An Australian perspective // *Infection, Disease and Health* // In press, corrected proof, Available online 22 October 2018.
- [20] Pottinger P.S. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections // *Medical Clinics of North America*. 2013. Vol. 97, Issue 4. P. 601-619.
- [21] Abraham R. Taylor Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013. Vol. 40, Issue 3. P. 637-654.
- [22] Boswihi S.S., Udo E.E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An update on the epidemiology, treatment options and infection control // *Current Medicine Research and Practice*. 2018. Vol. 8, Issue 1. –P. 18-24.
- [23] Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis. Part 1: causes and threats. 2015. P.T. 40. P. 277-283.
- [24] Golkar Z., Bagasra O., Pace D.G. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. // *Journal of Infection in Developing Countries*. 2014. Vol 8, Issue 2. P. 129-136.
- [25] Gross Ml. Antibiotics in crisis. // *Current Biology*. 2013. Vol. 23, R1063-R1065.
- [26] ECDC. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARSNet) Interactive Database. 2014.
- [27] Dodds D.R. Antibiotic resistance: A current epilogue.// *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 134. P. 139-146.
- [28] https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html

- [29] Scheffler R.J., Colmer S., Tynan H., Demain A.L., Gullo V.P. Antimicrobials, drug discovery, and genome mining. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2013. Vol. 97. P. 969-978.
- [30] <https://www.fda.gov/>
- [31] Mashkovskij M.D. *Lekarstvennye sredstva*. M.: RIA «Novaja volna», 2012. (16 izdanie). 1216 p.
- [32] RLS-Jenciklopedija lekarstv, RLS-2017 / Pod red. G. L. Vyshkovskogo. M.: RLS, 2016. 1288 p.
- [33] VIDAL-2017. *Lekarstvennye preparaty v Rossii*. M.: Vidal, 2016. 1420 p.
- [34] Yılmaz Ç., Özcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps // *Biochemical Pharmacology*. 2017. Vol. 133. P. 43-62.
- [35] Антибактериальная терапия. Практическое руководство / Ред. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. – М.: Полимаг, 2000. – 194 с.
- [36] Butler M.S., Blaskovich M.A., Cooper M.A. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013 // *The Journal of Antibiotics*. 2013. P. 571-591.
- [37] Brown D.G., Lister T., May-Dracka T.L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2014. Vol. 24, Issue 2. P. 413-418.
- [38] Mickyarar S., Saleh Al Aboody M., Rath P.K., Annamalai P., Nooruddin T. Screening and antibacterial efficacy of selected Indian medicinal plants // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2016. Vol. 6, Issue 3. P. 185-191.
- [39] Sharma A., Flores-Vallejo R.C., Cardoso-Taketa A., Villarreal M.L. Antibacterial activities of medicinal plants used in Mexican traditional medicine // *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 208. P. 264-329.
- [40] Vambe M., Aremu A.O., Chukwujekwu J.C., Finnie J.F., Van Staden J. Antibacterial screening, synergy studies and phenolic content of seven South African medicinal plants against drug-sensitive and resistant microbial strains. // *South African Journal of Botany*. 2018. Vol. 114. P. 250-259.
- [41] Nair J.J., Wilhelm A., Bonnet S.L., Staden J. Antibacterial constituents of the plant family Amaryllidaceae // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2017. Vol. 27, Issue 22. P. 4943-4951.
- [42] Gutiérrez-del-Río I., Fernández J., Lombó F. Plant nutraceuticals as antimicrobial agents in food preservation: terpenoids, polyphenols and thiols // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018. Vol. 52, Issue 3. P. 309-315.
- [43] Barbieri R., Coppo E., Marchese A., Daglia M., Sobarzo-Sánchez E., Nabavif S.F., Nabavi S.M. Phytochemicals for human disease: An update on plant-derived compounds antibacterial activity // *Microbiological Research*. 2017. Vol. 196. P. 44-68.
- [44] Quan D., Nagalingam G., Payne R., Triccas J.A. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds // *International Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 56. P. 212-220.
- [45] Gurib-Fakim A. Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow // *Molecular Aspects of medicine*. 2006. Vol. 27, Issue 1. P. 1-93.
- [46] Sweidan A., Chollet-Krugler M., Sauvager A., Chokr A., Bonnaure-Mallet M., Weghe P., Tomasi S., Bousarghin L. Antibacterial activities of natural lichen compounds against *Streptococcus gordonii* and *Porphyromonas gingivalis* // *Fitoterapia*. 2017. Vol. 121. P. 164-169.
- [47] Nalini S., Richard D.S., Riyaz S.U.M., Kavitha G., Inbakandan D. Antibacterial macro molecules from marine organisms // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 115. P. 696-710.
- [48] Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Years from 1981 to 2010 // *Journal of Natural Products*. 2012. Vol. 75. P. 311-335. doi:10.1021/np200906s.Natural.
- [49] Gibbons S. Phytochemicals for bacterial resistance – strengths, weaknesses and opportunities // *Planta Med.* 2008. Vol. 74. P. 594-602.
- [50] Santhosh R.S., Suriyanarayanan B. Plants: A source for new antimycobacterial drugs // *Planta Medica*. 2014. Vol. 80. P. 9-21. doi:10.1055/s-0033-1350978.

- [51] Thomson R.H. Naturally Occuring Quinones III. New York: Chapman & Hall, 1987. P. 345-524.
- [52] Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review // *Industrial Crops and Products*. 2016. Vol. 94. P. 812-833.
- [53] Singh R., Chauhan S.M. 9,10-Anthraquinones, other biologically active compounds from the genus *Rubia* // *Chemistry biodiversity*. 2004. Vol. 1. P. 1241-1264.
- [54] Zhang J., Xin H., Xu Y., Shen Y., He Y-Q., Hsien-Yeh, Lin B., Song H., Juan-Liu, Yang H. Qin L., Zhang Q., Du J. *Morinda officinalis* How. – A comprehensive review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2018. Vol. 213. P. 230-255.
- [55] Baruah A., Bordoloi M., Baruah P.H.D. *Aloe vera*: A multipurpose industrial crop // *Industrial Crops and Products*. 2016. Vol. 94. P. 951-963.
- [56] Akaberi M., Sobhani Z., Javadi B., Sahebkar A., Emami S.A. Therapeutic effects of *Aloe* spp. in traditional and modern medicine: A review // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 84. P. 759-772.
- [57] Radha M.H., Laxmipriya N.P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: A systematic review // *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2015. Vol. 5, Issue 1. P. 21-26.
- [58] Yadav J.P., Arya V., Yadav S., Panghal M., Kumar S., Dhankhar S. *Cassia occidentalis* L.: A review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile // *Fitoterapia*. 2010. Vol. 81, Issue 4. P. 223-230.
- [59] Kosalec I., Kremer D., Locatelli M., Epifano F., Zovko Končić M. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila* // *Food Chemistry*. 2013. Vol. 136, Issue 2. P. 335-341.
- [60] Zargar B.A., Masoodi M.H., Ahmed B., Ganie S.A. Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi* wall. ex Meissn // *Food Chemistry*. 2011. Vol. 128, Issue 3. P. 585-589.
- [61] Rokaya M.B., Münzbergová Z., Timsina B., Bhattarai K.R. *Rheum australe* D. Don: A review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2012. Vol. 141, Issue 3. P. 761-774.
- [62] Zheng Q., Wu H., Guo J., Nan H., Chen S., Yang J., Xu X. Review of *Rhubarbs*: Chemistry and Pharmacology // *Chinese Herbal Medicines*. 2013. Vol. 5, Issue 1. P. 9-32.
- [63] Vasas A., Orbán-Gyapai O., Hohmann J. The Genus *Rumex*: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology // *Journal of Ethnopharmacology*. 2015. Vol. 175. P. 198-228.
- [64] Saddiqe Z., Naem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. // *Journal of Ethnopharmacology*. 2010. Vol. 131, Issue 3. P. 511-521.
- [65] Fajn V.Ja. 9,10 - Antrahinony i ih primenenie. M.: Centr fotohimii RAN, 1999. 92 p.
- [66] Gorelik M.V. *Himija antrahinona i ego proizvodnyh*. M.: Himija, 1983. 295 p.
- [67] Stepanov B.I. *Vvedenie v himiju i tehnologiju organicheskikh krasitelej*. M.: Himija, 1984. 592 p.
- [68] Li X., Liu Z., Chen Y., Wang L.-J., Zheng Yi-N., Sun G.-Z., Ruan C.-C. *Rubiaccordone* A: a new anthraquinone glycoside from the roots of *Rubia cordifolia* // *Molecules*. 2009. Vol. 14, N 1. P. 566-572.
- [69] Derksen G.C.H., Beek T.A. *Rubia tinctorum* L. // *Studies in Natural Products Chemistry*. 2002. Vol. 26. P. 629-684.
- [70] Manojlovic N.T., Solujic S., Sukdolak S., Milosev M. Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplaca cerina* // *Fitoterapia*. 2005. Vol. 76. P. 244-246.
- [71] Xiang W., Song Q-S., Zhang H-J., Guo S-P. Antimicrobial ntraquinones from *Morinda angustifolia* // *Fitoterapia*. 2008. Vol. 79. P. 501-504.
- [72] Chan-Blanco Y., Vaillant F., Perez A.M., Reynes M., Brillouet J.M., Brat P. The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): a review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties // *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006. Vol. 19, Issue 6-7. P. 645-654.
- [73] Atkinson N. Antibacterial substances from flowering plants. 3. Antibacterial activity of dried Australian plants by a rapid direct plate test // *Australian J. Exper. Biol*. 1956. Vol. 34. P. 17-26.

- [74] Wang M., West B.J., Jensen C.J., Nowicki D., Su C., Palu A.K., Anderson G. Morinda citrifolia (Noni): A literature review and recent advances in Noni research // *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002. Vol. 23, Issue 12. P. 1127 -1141.
- [75] Mishra B.B., Kishore N., Tiwari V.K., Singh D.D., Tripathi V. A novel antifungal anthraquinone from seeds of *Aegle marmelos* Correa (family Rutaceae) // *Fitoterapia*. 2010. Vol. 81. P. 104-107.
- [76] Núñez Montoya S.C., Agnese A.M., Pérez C., Tiraboschi I.N., Cabrera J.L. Pharmacological and toxicological activity of *Heterophyllaea pustulata* anthraquinones extracts // *Phyto-medicine*. 2003. Vol. 10. P. 569-574.
- [77] Núñez Montoya S.C., Comini L.R., Cabrera J.L. Antimicrobial activity of natural photosensitizing anthraquinones // *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. Ed. by A.Méndez-Vila. 2011. P. 3-13.
- [78] Comini L.R., Montoya S.C.N., Páez P.L., Argüello G.A., Albesa I., Cabrera J.L. Antibacterial activity of anthraquinone derivatives from *Heterophyllaea pustulata* (Rubiaceae) // *Journal of Photochemistry and Photobiology B.: Biology*. 2011. Vol. 102. P. 108-114 [doi:10.1016/j.jphotobiol.2010.09.009.7].
- [79] Mohanlall V., Odhav B. Antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activities of anthraquinones from *Ceratotheca triloba* (Bernh) Hook F. // *Journal of Medicinal Plant Research*. 2013. Vol. 7. P. 877-886 [doi:10.5897/JMPR12.900].
- [80] Lenta B.N., Weniger B., Antheaume C., Nongoué D.T., Ngouela S., Assob J.C.N., Vonthron-Sernercheau C., Fokou P.A., Devkota K.P., Tsamo E., Sewald N. Anthraquinones from the stem bark of *Stereospermum zenkeri* with antimicrobial activity // *Phytochemistry*. 2007. Vol. 68. P. 1595-1599.
- [81] Kaithwas G., Kumar A., Pandey H., Acharya A.K., Singh M., Bhatia D. Investigation of comparative antimicrobial activity of Aloe Vera gel and juice // *Pharmacology online*. 2008. Vol. 1. P. 239-243.
- [82] Cellini L., Bartolomeo S. Di., Campli E. Di., Genovese S., Locatelli M., Giulio M. Di. In vitro activity of Aloe vera inner gel against *Helicobacter pylori* strains // *Letters in Applied Microbiology*. 2014. Vol. 59. P. 43-48 [doi:10.1111/lam.12241].
- [83] Cock I.E. Antimicrobial activity of Aloe barbadensis Miller leaf gel components // *The Internet Journal of Microbiology*. 2007. Vol. 4.
- [84] Chukwujekwu J.C., Coombes P.H., Mulholland D.A., Staden J.Van. Emodin, an antibacterial anthraquinone from the roots of *Cassia occidentalis* // *South African Journal of Botany*. 2006. Vol. 72. P. 295-297 [doi:10.1016/j.sajb.2005.08.003].
- [85] Ayo R.G., Amupitan J.O., Zhao Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vahl // *African Journal of Agriculture*. 2013. Vol. 1. P. 8-10.
- [86] Liu M., Peng W., Qin R., Yan Z., Cen Y. The direct anti-MRSA effect of emodin via damaging cell membrane // *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015. Vol. 99. P. 7699-7709 [doi:10.1007/s00253-015-6657-3].
- [87] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukey J.A., Voukeng I.K. Antibacterial activities and structure – activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // *SpringerPlus*. 2016. Vol. 5. P. 901-916 [doi:10.1186/s40064-016-2599-1].
- [88] Kremer K.D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Končić M.Z. Anthraquinone profiles, antioxidant and antimicrobial properties of *Frangula rupestris* (Scop.) Schur and *Frangula alnus* Mill. Bark // *Food Chemistry*. 2012. Vol. 131. P. 1174-1180.
- [89] Hamed M.M., Refahy L.A., Abdel-aziz M.S. Evaluation of Antimicrobial Activity of Some Compounds Isolated from *Rhamnus cathartica* L. // *Oriental journal of Chemistry*. 2015. Vol. 31. P. 1133-1140 [doi:10.13005/ojc/310266].
- [90] Kremer K.D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Randić M., Končić M.Z. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila* // *Food Chemistry*. 2013. Vol. 136. P. 335-341.

- [91] García-sosa K., Villarreal-alvarez N., Lübben P., Peña-rodríguez L.M. Chrysophanol, an antimicrobial anthraquinone from the Root Extract of *Colubrina greggii* // Journal of the Mexican Chemical Society. 2006. Vol. 50. P. 76-78.
- [92] Lu C., Wang H., Lv W., Xu P., Zhu J., Xie J., Liu B., Lou Z. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila* // Fisheries Science. 2011. Vol. 77, Issue 3. P. 375-384 [doi:10.1007/s12562-011-0341-z.]
- [93] Kosikowska U., Smolarz H.D., Malm A. Antimicrobial activity and total content of polyphenols of *Rheum L.* species growing in Poland // Central European Journal of Biology. 2010. Vol. 5 [doi:10.2478/s11535-010-0067-4].
- [94] Lee Y., Kang O., Choi J., Oh Y., Keum J. Synergistic effect of emodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Pharmaceutical Biology. 2010. Vol. 48. P. 1285-1290 [doi:10.3109/13880201003770150].
- [95] Babu K.S., Srinivas P.V., Praveen B., Kishore K.H., Murthy U.S., Rao J.M. Antimicrobial constituents from the rhizomes of *Rheum emodi* // Phytochemistry. 2003. Vol. 62. P. 203-207.
- [96] Ibrahim M., Khaja M. N., Aara A., Khan A.A., Habeeb M.A., Devi Y.P. Antimicrobial activity of *Sapindus mukorossi* and *Rheum emodi* extracts: In vitro and In vivo studies // World Journal of Gastroenterology. 2006. Vol. 12. P. 7136-7142.
- [97] Hatano T., Uebayashi H., Ito H., Shiota S., Tsuchiya T., Yoshida T. Phenolic constituents of cassia seeds and antibacterial effect of some Naphthalenes and Anthraquinones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1999. – Vol. 47. Issue 8. P. 1121-1127.
- [98] Agarwal S.K., Singh S.S., Verma S., Kumar S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi* // Journal of Ethnopharmacology. 2000. Vol. 72. P. 43-46.
- [99] Orbán-Gyapai O., Liktó-Busa E., Kúsz N., Stefkó D., Urbán E., Hohmann J., Vasas A. Antibacterial screening of *Rumex* species native to the Carpathian Basin and bioactivity-guided isolation of compounds from *Rumex aquaticus* // Fitoterapia. 2017 [doi:10.1016/j.fitote.2017.03.009].
- [100] Mohammed S.A., Panda R.C., Madhan B., Assefa B. Demessie Extraction of bio-active compounds from Ethiopian plant material *Rumex abyssinicus* (mekmeko) root-A study on kinetics, optimization, antioxidant and antibacterial activity // Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. 2017. Vol. 75. P. 228-239.
- [101] Malmir M., Ferreira E., Serrano R., Gomes E.T., Canic M., Silva O. In vitro anti-*Neisseria gonorrhoeae* activity of *Senna podocarpa* root extracts // Industrial Crops and Products. 2015. Vol. 76. P. 467-471 [doi:10.1016/j.indcrop.2015.07.02].
- [102] Ghoneim M.M., Ma G., El-Hela A.A., Mohammad A. E.I., Kottob S., El-Ghaly S. Biologically active secondary metabolites from *Asphodelus microcarpus* // Natural Product Communication. 2013. Vol. 8. P. 1117-1119.
- [103] Ghoneim M.M., Elokely K.M., El-Hela A.A., Mohammad A.E.I., Jacob M., Cutler S.J. Isolation and characterization of new secondary metabolites from *Asphodelus microcarpus* // Medicinal Chemistry Research. 2014. Vol. 23. P. 3510-3515 [doi:10.1007/s00044-014-0928-x].
- [104] Ghoneim M.M., Elokely K.M., El-Hela A.A., Mohammad A.-E.I., Jacob M., Radwan M.M., Doerksen R.J., Cutler S.J., Ross S.A. *Asphodelosides A-E*, anti-MRSA metabolites from *Asphodelus microcarpus* // Phytochemistry. 2014. Vol. 105. P. 79-84 [doi:10.1016/j.phytochem.2014.06.011].
- [105] Lee J., Kim Y., Ryu S.Y., Lee J. Calcium-chelating alizarin and other anthraquinones inhibit biofilm formation and the hemolytic activity of *Staphylococcus aureus* // Scientific Reports. 2016. Vol. 14 [19267. doi:10.1038/srep19267].
- [106] Ayo R.G., Amupitan, J.O., Zhao Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vah // Afr. J Biotechnol. 2007. Vol. 6. P. 1276-1279.
- [107] Shukla S.K., Rao T.S. Effect of calcium on *Staphylococcus aureus* biofilm architecture: a confocal laser scanning microscopic study // Colloid Surface B. 2013. Vol. 103. P. 448-454.
- [108] Iacobellis N.S., Cantore P.L., Capasso F., Senatore F. // J Agric Food Chem. 2005. Vol. 53. P. 57.

[109] Chen W., Shen Y.M., Xu J.C. Dissectol A. An Unusual Monoterpene Glycoside from *Incarvillea dissectifoliola* // *Planta Medica*. 2003. Vol. 69. P. 579.

[110] Abudarwish SM, Ateyyat M, Salt A. The Pharmacological and Pesticidal Actions of Naturally Occurring 1,8-dihydroxyanthraquinones Derivatives // *Helicobacter*. 2008. Vol. 4. P. 495-505 [<http://www.interscience.wiley.com/jpages/1083-4389/>]

[111] Omosa L.K., Midiwo J.O., Mbaveng A.T., Tankeo S.B., Seukep J.A., Voukeng I.K., Dzotam J.K., Isemeki J., Derese S., Omolle R.A., Efferth T., Kuete V. Antibacterial activities and structure – activity relationships of a panel of 48 compounds from Kenyan plants against multidrug resistant phenotypes // *SpringerPlus*. 2016. Vol. 5. P. 901 [doi:10.1186/s40064-016-2599-1].

[112] Kemege G.A., Mkounga P., Ngang J.J.E., Kamdem S.L.S., Nkengfack A.E. Antimicrobial structure activity relationship of five anthraquinones of emodine type isolated from *Vismia laurentii* // *BMC Microbiology*. 2017. Vol.17 [doi:10.1186/s12866-017-0954-1]

Резюме

T. B. Харламова

9,10-АНТРАХИНОННЫҢ ТАБИҒИ ТУЫНДЫЛАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ ҚАСИЕТТЕРІ

Инфекциялық аурулардың алдын алу және емдеу проблемалары, патогендердің биологиялық түрлерінің алуан түрлеріне байланысты, көп төзімді формалардың үнемі пайда болуы, қауіпті патогендердің жаңа түрлерінің пайда болуы, жаңа антимикробтық агенттерді құру проблемасының өзектілігін анықтайды. Аналитикалық шолуда табиғи антрахинон туындыларының микробқа қарсы белсенділігі туралы мәліметтерді ұсынады. Деректерді талдау антрахинон туындылары антимикробтық агенттердің перспективалы көздері бола алатынын көрсетеді.

Түйін сөздер: дірілік өсімдіктер, табиғи көздер, 9,10-антрахинонның туындылары, микробқа қарсы белсенділік.

Summary

T. V. Kharlamova

NATURAL DERIVATIVES 9,10-ANTHRAQUINONE AND THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITY

Problems of treatment and prevention of infectious diseases, due to the diversity of biological forms of pathogens, the constant emergence of multi-resistant forms, the emergence of new types of dangerous pathogens, determine the urgency of the problem of creating new antimicrobial agents. The analytical review presents material on the antimicrobial activity of natural anthraquinone derivatives. Data analysis shows that anthraquinone derivatives can serve as promising sources of antimicrobial agents.

Key words: medicinal plants, natural sources, derivatives of 9,10-anthraquinone, antimicrobial activity.