

## ANTI-FUNGAL ACTIVITY OF ANTHRAQUINONE DERIVATIVES (Part 1)

*Kharlamova T.V.*

*A.B.Bekturov Institute of Chemical Sciences JSC, Almaty, Kazakhstan*

*E-mail: [kharlamovatv@mail.ru](mailto:kharlamovatv@mail.ru)*

**Abstract.** *Introduction.* The 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 relevance of the problem of creating new antimicrobial agents. Over the past few decades, there has been an increase in the incidence of fungal infections worldwide, as well as an increase in the resistance of some types of fungi to various antifungal drugs, used in medical practice. *The purpose* of the review is to provide information on the current state of fungal diseases and the search for new antifungal structures among natural compounds, in particular anthraquinone derivatives. *Objects.* Derivatives of 9,10-anthraquinone: chrysophanol, emodin, physcion, rhein, aloe-emodin). *Results.* Currently, special attention has been paid to natural sources of antimicrobial agents, which can be considered as an alternative to the traditionally used drugs. Nature is a valuable source of new compounds and a rich arsenal of biologically active metabolites for the search for new drugs. Chemistry of anthraquinone derivatives is an independent and extensive field of organic and bioorganic chemistry with a wide range of practical applications. Quite a large number of compounds of the anthraquinone series have been found in plants, animals, and microorganisms. Many natural and synthetic derivatives of anthraquinones exhibit a variety of pharmacological activities, among which the compounds with antitumor, cytostatic, anti-inflammatory, hormonal, antiviral, and other activities have been identified. The review analyzes the antifungal effects of various types of natural anthraquinone molecules (chrysophanol, emodin, physcion, rhein, aloe-emodin), as well as some structurally related derivatives, to assess the effect of structural parameters of molecules on their activity. *Conclusion.* Natural objects contain a variety of biologically active derivatives of 9,10-anthraquinone. They can be considered as promising structures for the search for new antifungal agents.

**Key words:** 9,10-anthraquinone derivatives, natural compounds, medicinal plants, antifungal activity.

---

*Kharlamova T.V. Doctor of Chemical Sciences, Chief Researcher, e-mail: [kharlamovatv@mail.ru](mailto:kharlamovatv@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6508-9104>*

---

### ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА Сообщение 1

*Харламова Т.В.*

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

*E-mail: [kharlamovatv@mail.ru](mailto:kharlamovatv@mail.ru)*

**Резюме:** *Введение.* Проблемы лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловлены многообразием биологических форм возбудителей, постоянным появлением полирезистентных форм, появлением новых видов опасных возбудителей, определяют актуальность проблемы соз-

---

**Citation:** Kharlamova T.V. Anti-fungal activity of anthraquinone derivatives (Part 1) *Chem. J. Kaz.*, 2022, 2(78), 26-47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2022-2/2710-1185.63>

дания новых антимикробных средств. За последние десятилетия во всем мире отмечается рост заболеваемости грибковыми инфекциями, а также повышение резистентности некоторых видов грибов к различным противогрибковым препаратам, применяемым в медицинской практике. *Цель обзорной работы* - представить информацию о современном состоянии грибковых заболеваний и поиску новых антигрибковых структур среди природных соединений, в частности производных антрахинона. *Объекты*. Производные 9,10-антрахинона: хризофанол, эмодин, фисцион, реин, алоэ-эмодин). Результаты. В настоящее время особое внимание стали уделять природным источникам антимикробных средств, которые могут рассматриваться как альтернатива традиционно применяемым препаратам. Природа является ценным источником новых соединений и представляет богатый арсенал биологически активных метаболитов для поиска новых лекарственных средств. Химия производных антрахинона представляет собой самостоятельную и обширную область органической и биоорганической химии с широким спектром практических приложений. Довольно большое количество соединений антрахинонового ряда обнаружено в растениях, животных и микроорганизмах. Многие природные и синтетические производные антрахинонов проявляют разнообразную фармакологическую активность, среди которых идентифицированы соединения с противоопухолевой, цитостатической, противовоспалительной, гормональной, противовирусной и другими активностями. В обзоре проанализированы противогрибковые эффекты различных типов молекул природного антрахинона (хризофанол, эмодин, фисцион, реин, алоэ-эмодин), а также некоторых структурно родственных производных для оценки влияния структурных параметров молекул на их активность. Заключение. Природные объекты содержат разнообразные биологически активные производные 9,10-антрахинона. Они могут рассматриваться как перспективные структуры для поиска новых антигрибковых средств.

**Ключевые слова:** производные 9,10-антрахинона, природные соединения, лекарственные растения, противогрибковая активность.

---

*Харламова Т.В.*

*Доктор химических наук, главный научный сотрудник*

---

## 1. Введение

Грибковые инфекции по-прежнему являются серьезной проблемой для современного здравоохранения, а в последние десятилетия отмечается значительный их рост, поскольку устойчивость к классическим противогрибковым препаратам стала более очевидной [1-4]. Это связано со многими факторами и, в частности, с широким применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия и других групп лекарственных средств, ограниченным арсеналом доступных противогрибковых средств, повышение устойчивости к противогрибковым препаратам, рост числа пациентов с ослабленным иммунитетом и др. [1,2,5,6]. В связи с этим существует большая потребность в поиске и разработке противогрибковых средств, принадлежащих к широкому спектру структурных классов, избирательно действующих на новые мишени с наименьшими побочными эффектами.

Антрахиноны представляют собой важный класс природных соединений, которые идентифицированы в высших растениях (*Hypericaceae*, *Polygonaceae*, *Rhamnaceae*, *Rubicaceae* и др.), лишайниках, грибах и др. Помимо их применения в качестве красителей, производные антрахинона на протяжении длительного времени использовались в народной медицине, а исследования их биологической активности показало, что они обладают

разнообразными фармакологическими свойствами включая слабительных эффект, противоопухолевую, пртивовоспалительную, антимикробную, антивирусную и другие виды активности [7]. В данном обзоре рассматривается антигрибковое действие наиболее распространенных в природных объектах антрахиноновых молекул, таких как хризофанол, эмодин, фисцион, реин и алое-эмодин, а также некоторых структурно родственных производных для оценки влияния структурных параметров молекул на их активность.

## 2. Современное состояние проблемы

Развитию инфекционного процесса, вызванного условно-патогенным грибом, обычно предшествует первичная болезнь или снижение иммунного статуса. В группах высокого риска находятся пациенты с нарушенной иммунной функцией, пациенты с множественными сопутствующими заболеваниями и пациенты в условиях интенсивной терапии [8]. При этом, как утверждают авторы, на глобальном уровне кожные заболевания являются четвертой по значимости причиной не фатальных заболеваний, что убедительно доказывает необходимость включения профилактики и лечения кожных заболеваний в будущие глобальные стратегии здравоохранения. Грибковые инфекции остаются серьезной проблемой и связаны с высокой заболеваемостью и смертностью. Так, по данным [9-11], инвазивные грибковые инфекции представляют собой серьезную угрозу здоровью человека и связаны ежегодно не менее чем с 1.5 миллионами смертей во всем мире. Смертность от инвазивного кандидоза составляет 30-40%, а для диссеминированного криптококкоза и для инвазивного аспергиллеза - 20-30% [12,13]. Такие инфекции очень распространены у пациентов с ослабленным иммунитетом в результате агрессивной терапии: противораковой химиотерапии, длительным лечением кортикостероидами, терапии обусловленной трансплантацией органов, иммунодепрессивными инфекциями, такими как ВИЧ/СПИД. Около 90% этих смертей вызвано биологическими видами, принадлежащими к родам *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, *Mucor* и *Rhizopus*. Однако имеются и новые виды грибковых патогенов, принадлежащие к *Zygomycetes*, *Fusarium* или *Scedosporium*, которые становятся важными этиологическими возбудителями инвазивных микозов [14-16]. В своем обзоре Thornton C.R. [15] указывает, что *Aspergillus fumigatus* является наиболее важным и хорошо документированным патогеном, вызывающим ряд сложных респираторных заболеваний, включая инвазивный аспергиллез легких, часто приводящий к летальному исходу у пациентов с острым лейкозом или перенесших трансплантации костного мозга, твердых органов или других органов, с ослабленным иммунитетом. В последнее время сообщается, что плесневые грибы, не связанные с *Aspergillus*, также являются возбудителями диссеминированных заболеваний, а виды *Fusarium*, *Scedosporium*, *Lomentospora* и мукормицетов

в прочно утвердились в качестве патогенов у иммуносупрессивных и иммунокомпетентных индивидуумов [14-16]. Грибки также вызывают поверхностные инфекции (поражающие кожу и поверхности слизистой оболочки), которые имеют более высокую частоту, чем инвазивные инфекции, ухудшающие качество жизни пораженных людей. Поверхностные микозы вызываются *Malasseria globose* и *M. mex.* Кожные и подкожные микозы, поражающие ороговевшие структуры, вызываются такими видами дерматофитов, как *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporium* [17]. Инфекции слизистой оболочки в основном вызваны условно-патогенными дрожжевыми грибами, которые принадлежат к роду *Candida*, наиболее часто встречающейся.

Противогрибковые средства (антимикотики) – лекарственные средства, обладающие фунгицидным или фунгистатическим действием и применяемые для профилактики и лечения микозов. Для лечения грибковых заболеваний используют ряд лекарственных средств, различных по происхождению (природные или синтетические), спектру и механизму действия, противоприбковому эффекту (фунгицидный или фунгистатический), показаниям к применению (местные или системные инфекции), способам назначения (внутрь, парентерально, наружно). Существует несколько классификаций лекарственных средств, относящихся к группе антимикотиков: по химической структуре, механизму действия, спектру активности, фармакокинетике, переносимости, особенностям клинического применения и др. [18-21]. В соответствии с химическим строением противоприбковые средства классифицируют следующим образом: полиеновые антибиотики (нистатин (nystatin), натамицин (natamycin), амфотерицин В (amphotericin B), микогептин, леворин); производные имидазола (клотримазол (clotrimazole), миконазол (miconazole), кетоконазол (ketoconazole), изоконазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутаконазол); производные триазола (флуконазол (fluconazole), итраконазол (itraconazole), вориконазол (voriconazole), posaconazole, Eflinacnazole, Isavuconazole); аллиламины (производные N-метилнафталина) (тербинафин (terbinafine), нафтифин (naftifine)); эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин); препараты других групп (гризеофульвин, аморолфин, циклопирокс, флуцитозин, хлорнитрофенол) [18-21].

Однако у этих противоприбковых средств есть различные недостатки с точки зрения токсичности, спектра действия, безопасности и фармакокинетических свойств [1,22].

Грибы являются эукариотическими организмами и существует ограниченное число мишеней для разработки противоприбковых препаратов. В результате арсенал противоприбковых средств чрезвычайно ограничен. Азолы, полиены и эхинокандины составляют основу противоприбковой терапии для пациентов с опасными для жизни микозами. Одним из основных факторов, осложняющих противоприбковую терапию, является образование грибковых

биоленок-микробных сообществ, проявляющих устойчивость к большинству противогрибковых средств. Сходство между клетками грибов и млекопитающих является основной причиной повышенной токсичности, часто связанной с противогрибковой терапией [23,24]. Появление штаммов, устойчивых к действующим противогрибковым агентам, привело к большим усилиям по разработке новых лекарств с различными механизмами действия. Однако, по сравнению с разработкой новых антибактериальных лекарств, разработка противогрибковых препаратов является более сложной задачей, потому что грибы являются эукариотами, и многие потенциальные мишени для лечения также обнаруживаются у людей, значительно повышая риск токсичности для хозяина [2,5,6,25].

### **3. Природные соединения в качестве источника потенциальных противогрибковых препаратов**

В связи с тенденцией к росту грибковых заболеваний (как поверхностных, так и тяжелых висцеральных микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями), развитием устойчивости возбудителей к имеющимся средствам, выявлением видов грибов, ранее считавшихся непатогенными (потенциальными возбудителями микозов считаются около 400 видов грибов), возросла потребность в эффективных противогрибковых средствах. Все это подчеркивает необходимость поиска новых лекарств для лечения этих инфекций [26].

Разработка этих новых противогрибковых препаратов включает в себя различные этапы и методики. Оценка противогрибковой активности и цитотоксичности *in vitro* - это первые шаги в скрининге. Также существует возможность применения противогрибковых комбинаций для улучшения терапии и снижения токсичности. Применение нового противогрибкового кандидата может быть использовано в сочетании с фотодинамической терапией или с использованием нанотехнологий в качестве союзника. Испытания *in vivo* могут быть выполнены для оценки эффективности и токсичности с использованием традиционных и альтернативных моделей на животных. Доступные методы оценки противогрибковой активности и безопасности натуральных продуктов, а также последние достижения в применении натуральных продуктов для противогрибковой терапии представлены в работе [27].

Природа является неисчерпаемым источником новых соединений, имеющих разнообразную биологическую активность и нацеленных на различные мишени, в том числе и обладающих антигрибковым действием [28]. Растения, животные, наземные или морские организмы являются хорошими источниками потенциальных противогрибковых средств из-за их обширной биосинтетической способности [29-31]. Многочисленные исследования показали, что растительные экстракты содержат разнообразные биоактивные компоненты. Метаболиты, вырабатываемые

растениями, являются многообещающей альтернативой, поскольку растения генерируют широкий спектр соединений либо в процессе своего развития, либо в ответ на стресс или атаку патогена. Так, в обзорной работе Newman D.J. и Cragg G.M. [32] представили информацию о том, что природные соединения могут выступать в качестве ценных противогрибковых веществ, а также быть использованы в качестве моделей для синтеза новых соединений.

Современные исследования в области обнаружения биологически активных соединений в лекарственных растениях включают в себя многогранный подход, сочетающий ботанические, фитохимические, биологические и молекулярные методы. Так, по данным [33] в последние десятилетия около четверти лекарств, используемых во всем мире, были выявлены из природных источников. Например, амфотерицин В, полиен, был открыт в 1950-х годах из культур *Streptomyces nodosus* [34]. Микафунгин - противогрибковый препарат, производный грибов *Coleophoma empetri* [35], а каспофунгин получают путем ферментации грибов *Glarea lozoyensi*. Оба являются противогрибковыми препаратами, относящимися к классу эхинокандинов [36].

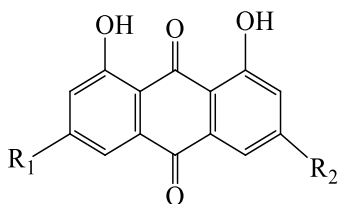
#### 4. Противогрибковая активность антрахинонов

Антрахиноны представляют самую многочисленную группу природных пигментов хиноидной природы [37], которая насчитывает около 700 соединений. Они выделены из растений, грибов, лишайников, морских организмов и других природных источников [38-40]. Среди производных антрахинона выявлены вещества обладающие слабительным, противоопухолевым, антибактериальным, диуретическим, эстрогенным, иммуномодулирующим, противовирусным и другими видами активности [38-44]. На сегодняшний день антрахиноны по-прежнему играют важную роль в медицине [17-20].

Ввиду широкого распространения антрахинонов в природных объектах [37-40] и их потенциала в качестве антимикробных средств [41,45-47] в обзоре сделан акцент на антигрибковое действие производных этого класса веществ.

Анализ научных публикаций показал, что продолжают исследования по выделению, установлению структуры, биологической активности экстрактов и отдельных вторичных метаболитов содержащихся в *Rubia* [48], *Morinda* [49], *Aloe* [50-54], *Cassia* [55,56], *Rhamnus* [57], *Rheum* [58-61], *Rumex* [62-64], *Hypericum spp.* [65], *Bulbine (Asphodelaceae)* [44] и других антрахинонсодержащих растениях. Имеются данные о тестировании как индивидуальных соединений данного ряда, так и растительных экстрактов, содержащих этот класс соединений, в качестве основных маркеров. Большинство из них проявляют активность против группы наиболее распространенных патогенов.

Хризофанол (1), эмодин (2), фисцион (3), реин (4), алоэ-эмодин (5) являются одними из наиболее широко представленных в природных объектах производными антрахинона. Они обнаружены у видов *Rumex*, которые включают *R. acetosa*, *R. acetosella*, *R. confertus*, *R. crispus*, *R. hydrolapathum* и *R. obtusifolius*, с наибольшей локализацией в корнях растений. Идентифицированы они также в корневищах и корнях ревеня (*Radix et Rhizoma Rhei*), например, *Rheum palmatum* L., *R. tanguticum* Maxim. ex Regel и *R. officinale* Baill, выделены из растений *Bulbine* (*Asphodelaceae*), *Aloe*, *Cassia*, *Rhamnus*, грибов родов *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Chaetomium*, *Penicillium* и *Penicilliosis*, лишайников и др. [44,50-64,67,68].



1-5

- 1 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> хризофанол (chrysophanol)
- 2 R<sub>1</sub>=OH, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> эмодин (emodin)
- 3 R<sub>1</sub>=OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> фисцион (physcion)
- 4 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=COOH реин (rhein)
- 5 R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>OH алоэ-эмодин (aloe-emodin)

Авторы исследования [69] 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 (1) в *R. alaternus* (3.14 мг/г), эмодин (2) в *R. pumila* (0.399 мг/г) и фисцион (3) в *R. fallax* (2.70 мг/г) и *R. intermedia* (0.285 мг/г). Показано, что все экстракты показали активность по отношению к *Candida albicans* ATCC 10231 (MIC 0.625 мг/мл), *Aspergillus niger* ATCC 16404 (MIC 2.5 мг/мл) и *Microsporium gypseum* MFBF 3 (для *R. alaternus* MIC 0.325 мг/мл, для *R. fallax*, *R. intermedia* и *R. pumila* MIC 0.625 мг/мл). Таким образом, наиболее чувствительными были виды дерматофитов (*Microsporium gypseum*) с величинами MIC 0.625 мг/мл или ниже для всех экстрактов. Микроскопический грибок рода *Microsporium* вызывает дерматомикоз, а высокая частота идентификации недуга связана с тем, что микроорганизм, вызывающий его, является крайне заразным и содержится в довольно высоких концентрациях в почве, на некоторых видах растений и животных [69].

Хризофанол (1), фисцион (3), реин (4), алоэ-эмодин (5), выделенные из корневищ *Rheum emodi*, проявляли противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Aspergillus fumigatus* со значениями MIC в интервале 25-50 мкг/мл, в то время как для метанольного экстракта *Rheum emodi* значение MIC составляло 250 мкг/мл. Наименьшее значение MIC зафиксировано по

отношению к *T. mentagrophytes* для хризофанола (1) фисциона (3) и реина (4) и составило 25 мкг/мл [70].

Кандидоз является наиболее распространенной дрожжевой инфекцией, причем *Candida albicans* является первостепенным возбудителем. Согласно данным исследования [71] эмодин (2) в разных концентрациях по-разному влияет на метаболизм роста *C. albicans*: низкая концентрация (0-10 мкг/мл) плохо ингибирует рост *C. albicans*, а высокая концентрация (15-35 мкг/мл) заметно ингибирует рост грибка и демонстрируют отчетливый потенциал.

Активность эмодина в концентрации 5 мМ в отношении *C. albicans* ATCC10231 описана и в работе [72] (ингибирование 76%). Однако следует отметить, что 9,10-антрахинон, антраруфин (anthrarufin) (1,5-дигидрокси-9,10-антрахинон, хризазин (chrysazin) (1,8-дигидрокси-9,10-антрахинон), пурпурин (purpurin) (1,2,4-тригидроксиантрахинон), реин (4) и алое-эмодин (5), также используемые в эксперименте, не показали ингибирования *C. albicans*. Таким образом, оценивая влияние структурных характеристик на активность следует отметить, что помимо гидроксильных групп в 1 и 8 положении антрахиноновой системы, необходимо наличие –ОН или –СН<sub>3</sub> в 3/6 положении на антрахиноновой системы.

Эмодин (2) подавлял рост *C. albicans* и других референтных штаммов, таких как *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis* [88]. Фунгицидная активность в отношении этих видов была показана при значениях МИС между 12.5 и 200 мкг/мл. Кроме того, эмодин (2) обладает противовирусным потенциалом, уменьшая образование гифов, подавляя адгезию, которая является первой и критической фазой грибковой инфекции, и дестабилизируя полностью установившуюся биопленку [73].

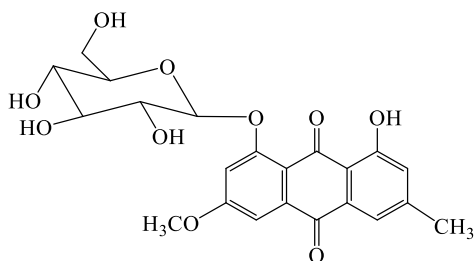
Эмодин (2) представляет собой молекулу способную взаимодействовать с несколькими основными молекулярными мишенями, например, NF-κB, АКТ/mTOR и STAT3. Соединение также может действовать как ингибитор некоторых протеинкиназ, обладая особым сродством к протеинкиназе СК2. В исследовании [73] проведена оценка противогрибковых свойств эмодина (2) и его активности в отношении протеинкиназы СК2, выделенной из клеток кандиды. Результаты показали, что соединение подавляло рост клеток референтных штаммов, а также клинических штаммов кандиды, с минимальной ингибирующей концентрацией и минимальными значениями фунгицидной концентрации от 12.5 до 200 мкг/мл. Эмодин (2), добавленный в культуру кандиды, ингибировал фосфорилирование многих клеточных белков, предположительно из-за ингибирования протеинкиназы СК2. Примечательно, что фермент, выделенный из клеток кандиды, был восприимчив к эмодину с IC<sub>50</sub> 2.8 мкг/мл [73]. Таким образом, с точки зрения высокой плейотропной природы эмодина было подтверждено, что это соединение является эффективным ингибитором протеинкиназы СК2, выделенной из клеток *C. albicans*.



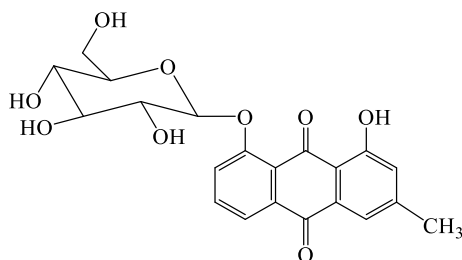
Противогрибковая активность эмодаина (2) в отношении референтных и клинических штаммов *C. albicans* была подтверждена в исследовании [74]. Минимальная ингибирующая концентрация в отношении стандартного штамма составила 12.5 мкг/мл. Контрольные антибиотики, каспофунгин и амфотерицин В, ингибировали рост дрожжей в концентрациях 0.15 мкг/мл и 1 мкг/мл соответственно. Показано, что эмодин (2) подавлял рост всех клинических штаммов. Активность в отношении этих видов была показана при значениях МИС между 6.25 и 50 мкг/мл [74].

Клеточная стенка дрожжей выполняет множество функций, в частности обеспечивая жесткость и форму клеток, метаболизм, ионный обмен и взаимодействие с защитными механизмами хозяина. Клеточная стенка грибка представляет собой уникальную структуру, построенную из  $\alpha$ - и  $\beta$ -связанных глюкозидов, хитина, полисахаридов и мукополисахаридов. Многие из этих биополимеров необходимы для правильного функционирования грибковых клеток. Ферменты, синтезирующие эти биополимеры, могут служить противогрибковыми мишенями [75]. Исследование Janeczko M. показало, что эмодин (2) снижает активность (1,3)- $\beta$ -D-глюкозил-синтазы и увеличивает повреждение клеточной стенки. Метод синергитического тестирования продемонстрировал в основном независимость действия обоих тестируемых противогрибковых агентов, т. е. эмодаина (2) и каспофунгина (caspofungin), используемых в комбинации [74].

Из *Rumex abyssinicus* с помощью колоночной хроматографии выделены гидроксиантрахиноны (1-3,5) и сумма гликозидированных форм (6,7). Исследована антимикробная активность экстрактов, соединений и их комбинаций с флуконазолом относительно *Candida albicans* и *Candida neoformans*. Для метанольного, этилацетатного и бутанольного экстрактов величина МИС составила 64 и 32 мкг/мл соответственно. Значения МИС соединений (1-3,5) находились в пределах 8-64 мкг/мл, а наиболее активные производные - эмодин (2) и фисцион (3), для которых значение МИС для обоих штаммов составило 8 мкг/мл. Комбинация гликозидов (6) и (7) показала значения МИС 16 мкг/мл относительно *Candida albicans* и МИС=8 мкг/мл для *Candida neoformans* [76].



6



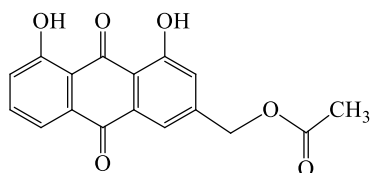
7

Результаты исследования взаимодействия между метанольным экстрактом, соединениями (2,3) и флуконазолом относительно *Candida* показали, что эффект ассоциации метанольного экстракта (FICA 0.125 FICEx 0.0625 FIC 0.18 Synergistic для *C.albicans* и FICA 0.0625 FICEx 0.0625 FIC 0.125 для *C. neoformans*) и фисциона (3) (FICA 0.0625 FIC2 0.0625 FIC 0.125 Synergistic для *C.albicans* и *C. neoformans*) носит синергетический характер, а для эмодаина (2) (FICA 0.25 FIC4 0.5 FIC 0.75 Additive) - аддитивный [76].

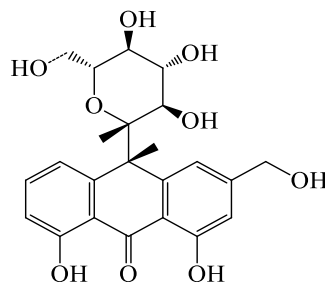
Из метанольного экстракта корневищ *Rheum emodi* были выделены несколько фракций, в которых с помощью ВЭЖХ были идентифицированы эмодин (2), реин (4) и диметиловый эфир хризофанола. Доминирующими производными в первой субфракции был эмодин (2) и реин (4), во второй – диметиловый эфир хризофанола, а в третьей – эмодин (2). Показано, МИС эмодаина (2) составила 125 и 250 мкг/мл в отношении *C. albicans* MTCC277 и *C. albicans* ATCC90028, соответственно, тогда как значение МИС фракций по отношению к *C. albicans* ATCC90028 было 3.13 мкг/мл, а по отношению к *C. albicans* - 1.56 и 3.13 мкг/мл. Наиболее активной была фракция содержащая диметиловый эфир хризофанола. Исследован синергетический потенциал очищенного эмодаина (2) и фракций с флуконазолом и амфотерицином В в отношении двух штаммов грибов *C. albicans* который продемонстрировал, что все комбинации показали синергетический эффект с FICI  $\leq 0,5$ . Наилучшая синергетическая комбинация наблюдалась фракции 2 с амфотерицином В, что вызывало 156-кратное снижение МИС амфотерицина В против *C. albicans*. Также наблюдалось 69-кратное снижение МИС фракции 2 с флуконазолом и фракции 1 с амфотерицином В относительно *C. albicans* [77].

В ряде исследований также сообщалось, что фисцион (3) обладает значительной фунгицидной активностью. Так, J.Y. Liu с соавторами [78] сообщили, что фисцион (3) подавлял рост *Candida albicans* с МИС 125.0 мкг/мл, а также *Trichophyton rubrum* и *Aspergillus niger* в высокой концентрации (МИС >300 и >150 мкг/мл). В другом исследовании, S.K. Agarwal с соавторами показали, что фисцион (3) проявил значительную противогрибковую активность против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* и *Trichophyton mentagrophytes* (МИС=25-50 мкг/мл) [70], а в работе [79] приводятся результаты ингибирующего действие на *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* и *Cryptococcus neoformans* (МИС=100, 50 и 12.5 мкг/мл).

Из плодов *Siraitia grosvenorii* Swingle используемых в традиционной медицине в Китае, наряду с другими производными, выделен алое-эмодин (5) и его ацетат (8), которые проявили активность относительно *C. albicans* со значением МИС=6.10 мкг/мл [80].



8



9

Антимикробная фотодинамическая терапия (antimicrobial photodynamic therapy, aPDT) привлекает внимание исследователей в качестве многообещающего подхода в борьбе с лекарственно-устойчивыми микробами. Авторы исследования [81] провели оценку фотодинамических эффектов, опосредованные алоэ-эмодином (5) на чувствительных к азолам и устойчивых к азолам *C. albicans in vitro*. Показано, что в присутствии света алоэ-эмодин (5) эффективно инактивировал клетки *C. albicans* в зависимости от концентрации. После инкубации с 10 мкМ алоэ-эмодина (5) и облучение светом 96 Дж/см<sup>2</sup>, было достигнуто снижение выживаемости для чувствительных к азолам и устойчивых к азолам *C. albicans*. Исследование поглощения алоэ-эмодина (5) грибковыми клетками с помощью различных видов микроскопии показало, что производное (5) обладает более сильной способностью проникать в клетки *C. albicans* после светового облучения и может вызывать повреждение клеточной стенки, цитоплазмы и ядра. Эти результаты позволяют предположить, что алоэ-эмодин (5) является потенциальным средством для использования в aPDT устойчивых к лекарственным препаратам штаммов *C. albicans* [81].

Полученные данные по активности показывают, что структурные различия антрахинонов и их взаимодействие с клеточной стенкой грибов может влиять на разницу значений МИС. Более того, различия в составе клеточной стенки также может оказывать влияние на взаимодействие между тестируемыми производными и грибковыми клетками. Так, например, клеточная стенка *C. albicans*, состоит из (1,3)- $\beta$ -D-глюканов и (1,6)- $\beta$ -D-глюканов, тогда как клеточная стенка *C. neoformans* содержит (1,3)- $\alpha$ -D-глюканы, которые могут привести к различным значениям МИС.

Описано появление толерантных штаммов *Cryptococcus neoformans* к противогрибковым препаратам. В работе [82] представлены результаты оценки *in vitro* влияния хризифанола (1), алоэ-эмодина (5), а также барбалоина (9), являющегося биоактивным гликозидированным 1,8-дигидроксиантрахиноном (1,8-dihydroxy-10-( $\beta$ -D-glycopyranosyl)-3-(hydroxy-methyl)-9(10H)-anthraquinone), на *Cryptococcus neoformans*, который представляет вид дрожжеподобных грибов и является возбудителем криптококкоза у человека. Кроме того, было оценено

взаимодействие этих антрахинонов с амфотерицином В (amphotericin В) и итраконазолом (itraconazole). Первоначально минимальные ингибирующие концентрации (МИС) этих соединений были определены в отношении 17 штаммов *C. neoformans*. Алоэ-эмодин (5), барбалоин (9) и хризофанол (1) показали минимальные ингибирующие концентрации 236.82–473.65 мкМ (64–128 мкг/мл), 153–306 мкМ (64–128 мкг/мл) и  $\geq 1007$  мкМ ( $\geq 256$  мкг/мл) соответственно. Авторы показали, что различие в химическом строении может повлиять на химическое взаимодействие соединения с *C. neoformans* из-за различий в полярности заместителей, например в 3 положении (С-3), и структурными компонентами грибов. Кроме того, алоэ-эмодин (5), барбалоин (7) и хризофанол (1) показали фармакологический синергизм ( $FICI < 0,5$ ) с амфотерицином В, а взаимодействие итраконазола с алоэ-эмодином (5) было аддитивным ( $0,5 < FICI$ ). Взаимодействие итраконазол-барбалоин (9) было синергическим (2/15) и аддитивным (5/15), тогда как взаимодействие итраконазол-хризофанол (1) (2/15) и итраконазол-эмодин (2) (1/15) было аддитивным. Таким образом, антрахиноны, особенно алоэ-эмодин (5) и барбалоин (7), проявляют *in vitro* противогрибковую активность в отношении *C. neoformans* и потенцирует противогрибковую активность амфотерицина В [82].

## 5. Заключение

Исследование антигрибковой активности молекул связано с тенденцией к росту грибковых заболеваний, развитием устойчивости возбудителей к имеющимся средствам, выявлением видов грибов, ранее считавшихся непатогенными. Поиск новых природных соединений и более широкие фармакологические исследования известных структур стали перспективным направлением современных исследований. Антрахиноны можно рассматривать как привилегированные молекулы, поскольку среди них выявлены разнообразные по биоактивности производные. За счет их структурных особенностей они могут связываться с несколькими мишенями с высоким сродством. В этом обзоре представлена антигрибковая активность хризофанола (1), эмодина (2), фисциона (3), реина (4), алоэ-эмодина (5), которые являются одними из наиболее широко представленных в природных объектах производными антрахинона, а также некоторых их производных. Показано, что одним из факторов определяющим активность соединений 9,10-антрахинона является специфическое расположение заместителей в основной структуре молекулы. Так, для соединений (1-5) наличие гидроксигрупп в 1 и 8 положении, а также заместителя в 3 положении антрахиноновой системы имеет решающее значение для проявления антигрибковых свойств.

Отмечен также синергизм действия антрахинонов с некоторыми препаратами [73,77,79], который проявляется в усилении действия при их совместном применении с другими средствами. Он может проявляться простым суммированием или потенцированием эффектов. Суммированный

(аддитивный) эффект наблюдается при простом сложении эффектов каждого из компонентов. Так, эффект ассоциации метанольного экстракта *Rumex abyssinicus* и фисиона (3) с флуконазолом относительно *Candida albicans* и *Candida neoformans* носит синергетический характер, а для эмодаина (2) – аддитивный [73]. Алоэ-эмодин (5), барбалоин (9) и хризофанол (1) показали фармакологический синергизм с амфотерицином В относительно штаммов *Cryptococcus neoformans*, что подчеркивает потенцирующий эффект этих соединений на этом противогрибковом препарате [79]. Предполагается, что антрахиноны прерывают перекрестное связывание  $\beta$ -глюканов в клеточной стенке *C. neoformans*, что может улучшить доступ амфотерицина В к плазматической мембране грибов, делая его эффективным даже при использовании в более низких концентрациях, как например, описано ранее для *C. albicans* после воздействия эмодаина [74,83]. Аддитивный характер носило взаимодействие итраконазола с алоэ-эмодином (5), а итраконазол-барбалоин (9) по отношению к штаммам *Cryptococcus neoformans* было синергическим и аддитивным, тогда как взаимодействие итраконазол-хризофанол (1) и итраконазол-эмодин (2) – аддитивным [79]. Перспективным направлением является исследование антрахинонов в качестве веществ для противогрибкового лечения в условиях фотодинамической терапии (aPDT) лекарственно-устойчивых штаммов *C. albicans*, что продемонстрировано на примере алоэ-эмодаина (5)[80].

Многочисленные исследования показали, что природные объекты содержат разнообразные биологически активные производные 9,10-антрахинона. Доступные методы оценки антигрибковой активности и безопасности натуральных продуктов, а также последние достижения в методах выделения и идентификации природных соединений являются многообещающей альтернативой для поиска новых антигрибковых средств в их ряду.

**Финансирование:** Работа выполнена в АО Институт химических наук имени А.Б. Бектурова по программе целевого финансирования научных исследований на 2021-2023 годы, осуществляемого Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, по проекту BR10965255.

**Конфликт интересов:** Конфликт интересов отсутствует.

## ЗЕҢГЕ ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ БАР АНТРАХИНОН ТУЫНДЫЛАРЫ (1 хабарлама)

Харламова Т.В.

Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты АҚ, Алматы, Қазақстан  
E-mail: kharlamovav@mail.ru

**Түйіндеме.** *Kipicne.* Инфекциялық аурулардың алдын алынуы және емдеу мәселелері, қоздырғыштардың биологиялық формаларының алуан түрлілігіне, полирезистентті формалардың жаңа қауіпті қоздырғыш түрлерінің үнемі пайда болуына негізделгендіктен, бұл жаңа

антимикробтық құралдарды құру мәселесінің өзектілігін анықтайды. Соңғы бірнеше онжылдықта әлем бойынша саңырауқұлақ инфекцияларының көбеюі, сондай-ақ бұл саңырауқұлақтардың медициналық тәжірибеде қолданылатын әртүрлі зеңге қарсы препараттарға төзімділігінің жоғарылауы байқалады. Шолу жұмысының басты мақсаты - қазіргі таңдағы зең ауруларының жағдайы жайлы ақпарат ұсынып, табиғи қосылыстар, соның ішінде антрахинон туындыларының арасынан зеңге қарсы жаңа құрылымдар іздестіру. *Нысандар.* 9,10-антрахинон туындылары, хризифанол, эмодин, фисцион, реин, алоэ-эмодин. *Нәтижелер.* Қазіргі уақытта дәстүрлі түрде қолданылатын препараттарға балама ретінде ұсынуға болатын, табиғи көздерден жасалынған антимикробтық препараттарға көп көңіл бөлінуде. Табиғат жаңа қосылыстарды іздестірудің құнды, биологиялық активті метаболиттердің бай дереккөзі болып табылады. Антрахинон туындыларының химиясы органикалық және кең қолданысқа ие биоорганикалық химияның дербес және ауқымды аймағы болып табылады. Антрахинон қатарының көптеген қосылыстары жануарлар, өсімдіктер мен микроағзаларда табылған. Көптеген табиғи және синтетикалық антрахинон туындылары әртүрлі фармакологиялық активтілік танытады, соның ішінде ісікке қарсы, цитостатикалық, қабынуға қарсы, гормональды, вирусқа қарсы және де тағы басқа активтілік танытқан қосылыстар сәйкестендірілген. Шолу жұмысында әртүрлі табиғи антрахинон молекулаларының (хризифанол, эмодин, фисцион, реин, алоэ-эмодин) зеңге қарсы қарсы әсеріне талдау жасалынды. *Қорытынды.* Табиғи нысандар әртүрлі биологиялық активті 9,10 антрахинон туындыларын қамтиды. Оларды зеңге қарсы жаңа препараттар іздестіру барысында перспективті құрылымдар ретінде қарастыруға болады.

**Түйінді сөздер:** 9,10-антрахинон туындылары, табиғи қосылыстар, дәрілік өсімдіктер, зеңге қарсы белсенділік.

---

*Харламова Т.В.*

*химия ғылымдарының докторы, бас ғылыми қызметкер*

---

## Список литературы

1. Wiederhold N.P. **The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets.** *Int. J. Antimicrob. Agents.* **2018**, *51*, 333–339. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002)
2. Campoy S., Adrio J.L. Antifungals. *Biochem. Pharmacol.*, **2017**, *133*, 86-96. DOI: [10.1016/j.bcp.2016.11.019](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019)
3. *Атлас грибковых заболеваний.* Под ред. К.А. Кауфман, Д.Л. Манделла (Kauffmann C.A., Mandell G.L.). Пер. с англ. под ред. Ю.В. Сергеева. М.: ГЭОТАР-Медиа. **2010**. 240 с.
4. Кулько А.Б. Спектр возбудителей глубоких микозов человека. *Онкогематология.* **2012**, *3*, 55–61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-vozbuditeley-glubokih-mikozov-cheloveka> (дата обращения: 05.01.2022).
5. Roemer T., Krysan D.J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2014**, *4*, a019703. DOI: [10.1101/cshperspect.a019703](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019703)
6. Seyedmousavi S., Rafati H., Ilkit M., Toloee A., Hedayati M.T., Verweij P. **Systemic Antifungal Agents: Current Status and Projected Future Developments.** *Methods Mol. Biol.*, **2017**, *1508*, 107–139. DOI: [10.1007/978-1-4939-6515-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6515-1_5).
7. Malik E.M., Müller C.E. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs. *Med. Res. Rev.*, **2016**, *36* (4), 705–748. DOI: [10.1002/med.21391](https://doi.org/10.1002/med.21391)
8. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J., Marks R., Naldi L., Weinstock M. A., Wulf S.K., Michaud C., Murray C.J. L., Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J. Invest. Dermatol.*, **2014**, *134*(6), 1527–1534. DOI: [10.1038/jid.2013.446](https://doi.org/10.1038/jid.2013.446)
9. Pianalto K.M., Alspaugh J.A. New horizons in antifungal therapy. *J. Fungi*, **2016**, *2*, 1–24. DOI: [10.3390/jof2040026](https://doi.org/10.3390/jof2040026)
10. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A.R., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections. *Sci. Transl. Med.*, **2012**, *4*, 165rv13. DOI: [10.1126/scitranslmed.3004404](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3004404)
11. Diekema D., Arbefeville S., Boyken L., Kroeger J., Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **2012**, *73*, 45–48. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001)

12. Marr K.A., Schlamm H.T., Herbrecht R., Rottinghauscott S.T., Bow E.J., Cornely O.A., Heinz W.J., Jagannatha S., Koh L.P., Kontoyiannis D.P., Lee D-G., Nucci M., Pappas P.G., Slavin M.A., Queiroz-Telles F., Selleslag D., Walsh T.J., Wingard J.R., Maertenset J.A. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Ann. Intern. Med.*, **2015**, *162*, 81–89. DOI: 10.7326/M13-2508
13. Denning D.W., Hope W.W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol.*, **2010**, *18*, 195–204. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.004
14. Castelli M.V., Butassi E., Monteiro M.C., Svetaz L.A., Vicente F., Susana A., Zacchino S.A. Novel antifungal agents: a patent review (2011-present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2014**, *24*, 1–16. DOI: 10.1517/13543776.2014.876993
15. Thornton C.R. Detection of the 'Big Five' mold killers of humans: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Scedosporium* and *Mucormycetes*. *Adv. Appl. Microbiol.*, **2020**, *110*, 1–61. DOI: 10.1016/bs.aambs.2019.10.003
16. Vandeputte P., Ferrari S., Coste A.T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int. J. Microbiol.*, **2012**, *26*. ID 713687. DOI: 10.1155/2012/713687.
17. Антимикробные и противогрибковые лекарственные средства/ Под ред. Ю.В. Немыгина. М.: Ремедиум, **2002**. С. 57–59.
18. Машковский М.Д. *Лекарства XX века*. М.: Новая Волна, **1998**. С. 150, 159–161.
19. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*: в 2 т. 14-е изд. М.: Новая Волна, **2000**. Т. 2. С. 352-366.
20. *Регистр лекарственных средств России. Пациент*/ Под ред. Г.Л. Вышковского. М.: РЛС–2006, **2005**. С. 218-221. [Справочник лекарственных средств РЛС [Reference book of drugs (in Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru>]
21. Perfect J.R. Is there an emerging need for new antifungals? *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **2016**, *21*, 129–131. DOI: 10.1517/14728214.2016.1155554
22. Pierce C.G., Srinivasan A., Uppuluri P., Ramasubramanian A.K., Lopez-Ribot J.L., Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2013**, *13*, 726–730. DOI: 10.1016/j.coph.2013.08.008
23. Ostrosky-Zeichner, L., Casadevall, A., Galgiani, J.N., Odds, F.C., Rex, J.H., An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2010**, *9*, 719–727. DOI: 10.1038/nrd3074
24. Denning D.W., Bromley M.J. How to bolster the antifungal pipeline. *Science*, **2015**, *347*, 1414–1416. DOI: 10.1126/science.aaa6097
25. Liu B., Stevens-Green R., Johal D., Buchanan R., Geddes-McAlister J. Fungal pathogens of cereal crops: Proteomic insights into fungal pathogenesis, host defense, and resistance. *J. Plant Physiol.*, **2022**, *269*, 153593. DOI: 10.1016/j.jplph.2021.153593
26. Nami S., Aghebati-Maleki A., Morovati H., Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomed. Pharmacother.*, **2019**, *110*, 857–868. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.009.
27. Scorzoni L., Sangalli-Leite F., de Lacorte Singulani J., Alves de Paula e Silva A.C., Costa-Orlandi C.B., Fusco-Almeida A.M., Soares Mendes-Giannini M.J. Searching new antifungals: The use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. *J. Microbiol. Methods*, **2016**, *123*, 68–78. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.02.005
28. Arif T., Bhosale J.D., Kumar N., Mandal T.K., Bendre R.S., Lavekar G.S., Dabur R. Natural products–antifungal agents derived from plants. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2009**, *11*(7), 621-638. DOI: 10.1080/10286020902942350
29. Kumar A, Khan F, Saikia D. Exploration of medicinal plants as sources of novel anticandidal drugs. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2019**, *19*(28), 2579–2592. DOI: 10.2174/15680266196666191025155856
30. Rajeshkumar R., Sundararaman M. Emergence of *Candida spp.* and exploration of natural bioactive molecules for anticandidal therapy-status quo. *Mycoses.*, **2012**, *55*, e60-73. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02156.x
31. Cruz M.C., Santos P.O., Barbosa A.M., de Mélo D.L., Alviano C.S., Antonioli A.R., Alviano D.S., Trindade R.C. Antifungal activity of Brazilian medicinal plants involved in popular treatment of mycoses. *J. Ethnopharmacol.*, **2007**, *111*, 409–412 DOI: 10.1016/j.jep.2006.12.005
32. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.*, **2020**, *83*(3), 770–803. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285

33. Balunas M.J., Kinghorn A.D. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.*, **2005**, *78*, 431-441. DOI: [10.1016/j.lfs.2005.09.012](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.012)
34. Trejo W.H., Bennett R.E. *Streptomyces nodosus* sp.n., the amphotericin producing organism. *J. Bacteriol.*, **1963**, *85*, 436-439. DOI: [10.1128/jb.85.2.436-439.1963](https://doi.org/10.1128/jb.85.2.436-439.1963)
35. Jarvis B., Figgitt D.P., Scott L.J. Micafungin. *Drugs*, **2004**, *64*, 969–982. DOI: [10.2165/00003495-200464090-00004](https://doi.org/10.2165/00003495-200464090-00004)
36. Abruzzo G.K., Gill C.J., Flattery A.M., Kong L., Leighton C., Smith J.G., Pikounis V.B., Bartizal K., Rosen H. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**, *44*, 2310–2318. DOI: [10.1128/AAC.44.9.2310-2318.2000](https://doi.org/10.1128/AAC.44.9.2310-2318.2000)
37. Thomson R.H. *Naturally Occuring Quinones*. New York: Chapman & Hall, **1987**. P. 345-524.
38. Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: a review. *Ind. Crops Prod.*, **2016**, *94*, 812-833. DOI: [10.1016/j.indcrop.2016.09.056](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.09.056)
39. Diaz-Muñoz G., Miranda I.L., Sartori S.K., de Rezende D.C., Diaz M.A.N. Anthraquinones: an overview. In the book: *Studies in Natural Products Chemistry*. **2018**, 313–338. DOI: [10.1016/b978-0-444-64056-7.00011-8](https://doi.org/10.1016/b978-0-444-64056-7.00011-8)
40. Hussain H., Al-Harrasi A., Green I.R., Hassan Z., Ahmed I. Recent advances in the chemistry and biology of natural dimeric quinones. In the book: *Studies in Natural Products Chemistry*, **2015**, *46*, Chapter 10, 447-517. DOI: [10.1016/B978-0-444-63462-7.00010-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63462-7.00010-5)
41. Харламова Т.В. Идентификация новых производных антрахинона с антибактериальной активностью. *Хим. журн. Казахстана*, **2020**, *3*, 122–153.
42. Patel O.P.S., Beteck R.M., Legoabe L.J. Antimalarial application of quinones: a recent update. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, *210*, 113084. DOI: [10.1016/j.ejmech.2020.113084](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.113084)
43. Vyas P., Yadav D.K., Khandelwal P. *Tectona grandis* (teak) – a review on its phytochemical and therapeutic potential. *Nat. Prod. Res.*, **2019**, *33(16)*, 2338–2354. DOI: [10.1080/14786419.2018.1440217](https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1440217)
44. Bode O., Prinsloo G. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological significance of the genus *Bulbine* (*Asphodelaceae*). *J. Ethnopharmacol.*, **2020**, *260*, 112986. DOI: [10.1016/j.jep.2020.112986](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112986)
45. Silva L.N., Zimmer K.R., Macedo A.J., Trentin D.S. Plant natural products targeting bacterial virulence factors. *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 9162–236. DOI: [10.1021/acs.chemrev.6b00184](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00184)
46. Genilloud O. Natural products discovery and potential for new antibiotics. *Cur. Opin. Microbiol.*, **2019**, *51*, 81–87. DOI: [10.1016/j.mib.2019.10.012](https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.012)
47. Dai J., Han R., Xu Y., Li N., Wang J., Dan W. *Recent progress of antibacterial natural products: future antibiotics candidates*. *Bioorg. Chem.*, **2020**, *101*, 103922. DOI: [10.1016/j.bioorg.2020.103922](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103922)
48. Singh R., Chauhan S.M. 9,10-Anthraquinones, other biologically active compounds from the genus *Rubia*. *Chem. Biodiversity*, **2004**, *1*, 1241–1264. DOI: [10.1002/cbdv.200490088](https://doi.org/10.1002/cbdv.200490088)
49. 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. *J. Ethnopharmacol.*, **2018**, *213*, 230–255. DOI: [10.1016/j.jep.2017.10.028](https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.028)
50. Baruah A., Bordoloi M., Baruah P.H.D. Aloe vera: a multipurpose industrial crop. *Ind. Crops Prod.*, **2016**, *94*, 951–963. DOI: [10.1016/j.indcrop.2016.08.034](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.08.034)
51. Akaberi M., Sobhani Z., Javadi B., Sahebkar A., Emami S.A. Therapeutic effects of *Aloe spp.* in traditional and modern medicine: a review. *Biomed. Pharmacother.*, **2016**, *84*, 759–772. DOI: [10.1016/j.biopha.2016.09.096](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.096)
52. Radha M.H., Laxmipriya N.P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: a systematic review. *J. Tradit. Complement. Med.*, **2014**, *5(1)*, 21–26. DOI: [10.1016/j.jtcm.2014.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2014.10.006)
53. Majumder R., Das C. K., Mandal M. *Lead bioactive compounds of Aloe vera as potential anticancer agent*. *Pharmacol. Res.*, **2019**, *148*, 104416. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104416](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104416)
54. Adetunji T.L., Olisah C., Adegbaju O.D., Olawale F., Adetunji A.E., Siebert F., Siebert S. The genus *Aloe*: a bibliometric analysis of global research outputs (2001–2020) and summary of recent research reports on its biological activities. *S. Afr. J. Bot.*, **2022**. DOI: [10.1016/j.sajb.2022.01.030](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.030)



55. 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**, *81*(4), 223–230. DOI: 10.1016/j.fitote.2009.09.008
56. Sharma A., Kumar A., Jaitak V. Pharmacological and chemical potential of *Cassia fistula* L. - a critical review. *J. Herb. Med.*, **2021**, *26*, 100407. DOI: 10.1016/j.hermed.2020.100407
57. Nekkaa A., Benaissa A., Mutelet F., Canabady-Rochelle L. *Rhamnus alaternus* plant: extraction of bioactive fractions and evaluation of their pharmacological and pPhytochemical properties. *Antioxidants*, **2021**, *10*(2), 300. DOI: 10.3390/antiox10020300
58. Zargar B.A., Masoodi M.H., Ahmed B., Ganie S.A. Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi wall. ex Meissn. Food Chem.*, **2011**, *128*(3), 585–589. DOI: 10.1016/j.foodchem.2011.03.083
59. Rokaya M.B., Münzbergová Z., Timsina B., Bhattarai K.R. *Rheum australe* D. Don: a review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.*, **2012**, *141*(3), 761–774. DOI: 10.1016/j.jep.2012.03.048
60. Ghorbani A., Amiri M.S., Hosseini A. Pharmacological properties of *Rheum turkestanicum* Janisch. *Heliyon*, **2019**, *5*(6), e01986. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e01986
61. Zheng Q., Wu H., Guo J., Nan H., Chen S., Yang J., Xu X. Review of rhubarbs: chemistry and pharmacology. *Chin. Herb. Med.*, **2013**, *5*(1), 9–32. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6384.2013.01.003
62. Bello O.M., Fasinu P.S., Bello O.E., Ogbesejana A.B., Adetunji C.O., Dada A.O., Ibitoye O.S., Aloko S., Oguntoye O.S. Wild vegetable *Rumex acetosa* Linn.: its ethnobotany, pharmacology and phytochemistry – a review. *S. Afr. J. Bot.*, **2019**, *125*, 149–160. DOI: 10.1016/j.sajb.2019.04.018
63. Wegiera M., Smolarz H.D., Wianowska D., Dawidowicz A.L. Anthracene derivatives in some species of *Rumex* L. genus. *Acta Soc. Bot. Pol.*, **2007**, *76*, 103–108. DOI: 10.5586/asbp.2007.013
64. Vasas A., Orbán-Gyapai O., Hohmann J. The genus *Rumex*: review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.*, **2015**, *175*, 198–228. DOI: 10.1016/j.jep.2015.09.001
65. Saddiqe Z., Naem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J. Ethnopharmacol.*, **2010**, *131*(3), 511–521. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.034
66. Su S., Wu J., Gao Y., Luo Y., Yang D., Wang P. The pharmacological properties of chrysophanol, the recent advances. *Biomed. Pharmacother.*, **2020**, *125*, 110002. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110002
67. Semwal R.B., Semwal D.K., Combrinck S., Viljoen A. Emodin - a natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities. *Phytochemistry*, **2021**, *190*, 112854. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112854
68. Li X., Liu Y., Chu S., Yang S., Peng Y., Ren S., Wen B., Chen N. Physcion and physcion 8-O- $\beta$ -glucopyranoside: a review of their pharmacology, toxicities and pharmacokinetics. *Chem.-Biol. Interact.*, **2019**, *310*, 108722. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.06.035
69. Kosalec I., Kremer K.D., Locatelli M., Epifano F., Genovese S., Carlucci G., Randic M., Končić M.Z. Anthraquinone profile, antioxidant and antimicrobial activity of bark extracts of *Rhamnus alaternus*, *R. fallax*, *R. intermedia* and *R. pumila*. *Food Chem.*, **2013**, *136*, 335–341. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.08.026
70. Agarwal S.K., Singh S.S., Verma S., Kumar S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J. Ethnopharmacol.*, **2000**, *72*(1–2), 43–46. DOI: 10.1016/S0378-8741(00)00195-1
71. Kong W.J., Wang J.B., Jin C., Zhao Y.L., Dai C.M., Xiao X.H., Li Z.L. Effect of emodin on *Candida albicans* growth investigated by microcalorimetry combined with chemometric analysis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2009**, *83*(6), 1183–1190 DOI: 10.1007/s00253-009-2054-0
72. Friedman M., Xu A., Lee R., Nguyen D.N., Phan T.A., Hamada S.M. Panchel R., Tam C.C., Kim J.H., Cheng L.W., Land K.M. The inhibitory activity of anthraquinones against pathogenic protozoa, bacteria, and fungi and the relationship to structure. *Molecules*, **2020**, *25*(13), 3101. DOI: 10.3390/molecules25133101.
73. Janeczko M., Mas Yk.M., Kubiński K., Golczyk H. Emodin, a natural inhibitor of protein kinase CK2, suppresses growth, hyphal development, and biofilm formation of, *Candida albicans*. *Yeast*, **2017**, *34*(6), 253–265. DOI: 10.1002/ya.3230
74. Janeczko M. Emodin reduces the activity of (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthase from *Candida albicans* and does not interact with caspofungina. *Pol. J. Microbiol.*, **2018**, *67*, 463–470. DOI: 10.21307/pjm-2018-054

75. Wiederhold N.P. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2018**, *51*(3), 333–339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002
76. Kengne I.C., Feugap L.D.T., Njouendou A.J., Ngnokam C.D.J., Djamalladine M.D., Ngnokam D., Voutquenne-Nazabadioko L., Tamkou J.D. *Antibacterial, antifungal and antioxidant activities of whole plant chemical constituents of Rumex abyssinicus*. *BMC Complement. Med. Ther.*, **2021**, *21*(1), 164. DOI: 10.1186/s12906-021-03325-y
77. Rolta R., Kumar V., Sourirajan A., Upadhyay N.K., Dev K. Bioassay guided fractionation of rhizome extract of *Rheum emodi* wall as bioavailability enhancer of antibiotics against bacterial and fungal pathogens. *J. Ethnopharmacol.*, **2020**, *257*, 112867. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112867
78. Liu J.Y., Song Y.C., Zhang Z., Wang L., Guo Z.J., Zou W.X., Tan R.X. *Aspergillus fumigatus* CY018, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* as a versatile producer of new and bioactive metabolite. *J. Biotechnol.*, **2004**, *114*, 279–287. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2004.07.008
79. Tamokou D., Tala M.F., Wabo H.K., Kuate J.R., Tane P. Antimicrobial activities of methanol extract and compounds from stem bark of *Vismia rubescens*. *J. Ethnopharmacol.*, **2009**, *124*, 571–575. DOI: 10.1016/j.jep.2009.04.062
80. Zheng Y., Huang W., Yoo J.G., Ebersole J.L., Huang C.B. Antibacterial compounds from *Siraitia grosvenorii* leaves. *Nat. Prod. Res.*, **2011**, *25*, 890–897. DOI: 10.1080/14786419.2010.490212
81. Ma W., Liu C., Li J., Hao M., Ji Y., Zeng X. The effects of aloe emodin-mediated antimicrobial photodynamic therapy on drug-sensitive and resistant *Candida albicans*. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2020**, *19*(4), 485–494. DOI: 10.1039/c9pp00352e
82. Brilhante R.S.N., Araújo G.S., Fonseca X.M.Q.C., Morgana de Melo Guedes G., Aguiar L., Castelo-Branco D.S.C.M., Cordeiro R.A., Sidrim J.J.C., Neto W.A.P., Rocha M.F.G. Antifungal effect of anthraquinones against *Cryptococcus neoformans*: detection of synergism with amphotericin B. *Medical. Mycology*, **2021**, *59*(6), 564–570. DOI: 10.1093/mmy/myaa081
83. Rossato L., Loreto E.S., Venturini T.P., Azevedo M.I., Al-Hatmi A.M.S., Santurio J.M., Alves S.H. In vitro evaluation of antifungal combination against *Cryptococcus neoformans*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **2019**, *94*, 155–156. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.003

## References

1. Wiederhold N.P. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int. J. Antimicrob. Agents*. **2018**, *51*, 333–339. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002
2. Campoy S., Adrio J.L. Antifungals. *Biochem. Pharmacol.*, **2017**, *133*, 86–96. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.11.019
3. Atlas gribovyyh zabolevanij. Pod red. K.A. Kaufman, D.L. Mandella. Per. s angl. pod red. Ju.V. Sergeeva. M.: GJeOTAR-Media. 2010. 240 s. (in Russ)
4. Kul'ko A.B. Spektr vzbuditelej glubokih mikofov cheloveka. *Onkogematologija*. 2012, *3*, 55–61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-vzbuditeley-glubokih-mikofov-cheloveka> (data obrashhenija: 05.01.2022). (in Russ)
5. Roemer T., Krysan D.J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **2014**, *4*, a019703. DOI: 10.1101/cshperspect.a019703
6. Seyedmousavi S., Rafati H., Ilkit M., Tolooe A., Hedayati M.T., Verweij P. Systemic antifungal agents: current status and projected future developments. *Methods Mol. Biol.*, **2017**, *1508*, 107–139. DOI: 10.1007/978-1-4939-6515-1\_5.
7. Malik E.M., Müller C.E. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs. *Med. Res. Rev.*, **2016**, *36* (4), 705–748. DOI: 10.1002/med.21391
8. Hay R.J., Johns N.E., Williams H.C., Bolliger I.W., Dellavalle R.P., Margolis D.J., Marks R., Naldi L., Weinstock M. A., Wulf S.K., Michaud C., Murray C.J. L., Naghavi M. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J. Invest. Dermatol.*, **2014**, *134*(6), 1527–1534. DOI: 10.1038/jid.2013.446
9. Pianalto K.M., Alspaugh J.A. New horizons in antifungal therapy. *J. Fungi*, **2016**, *2*, 1–24. DOI: 10.3390/jof2040026
10. Brown G.D., Denning D.W., Gow N.A.R., Levitz S.M., Netea M.G., White T.C. Hidden killers: human fungal infections. *Sci. Transl. Med.*, **2012**, *4*, 165rv13. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004404

11. Diekema D., Arbefeville S., Boyken L., Kroeger J., Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **2012**, 73, 45–48. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001
12. Marr K.A., Schlamm H.T., Herbrecht R., Rottinghauscott S.T., Bow E.J., Cornely O.A., Heinz W.J., Jagannatha S., Koh L.P., Kontoyiannis D.P., Lee D-G., Nucci M., Pappas P.G., Slavin M.A., Queiroz-Telles F., Selleslag D., Walsh T.J., Wingard J.R., Maertenset J.A. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Ann. Intern. Med.*, **2015**, 162, 81–89. DOI: 10.7326/M13-2508
13. Denning D.W., Hope W.W. Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends Microbiol.*, **2010**, 18, 195–204. DOI: 10.1016/j.tim.2010.02.004
14. Castelli M.V., Butassi E., Monteiro M.C., Svetaz L.A., Vicente F., Susana A., Zacchino S.A. Novel antifungal agents: a patient review (2011-present). *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2014**, 24, 1–16. DOI: 10.1517/13543776.2014.876993
15. Thornton C.R. Detection of the 'Big Five' mold killers of humans: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Lomentospora*, *Scedosporium* and *Mucormycetes*. *Adv. Appl. Microbiol.*, **2020**, 110, 1–61. DOI: 10.1016/bs.aambs.2019.10.003
16. Vandeputte P., Ferrari S., Coste A.T. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int. J. Microbiol.*, **2012**, 26. ID 713687. DOI: 10.1155/2012/713687.
17. *Antimikrobye i protivogribovyye lekarstvennyye sredstva.* / Pod red. Ju.V. Nemytina. M.: Remedium, **2002**. S. 57–59. (in Russ)
18. Mashkovskij M.D. *Lekarstva XX veka.* M.: Novaja Volna, **1998**. S. 150, 159-161. (in Russ)
19. Mashkovskij M.D. *Lekarstvennyye sredstva:* v 2 t. 14-e izd. M.: Novaja Volna, **2000**. T. 2. S. 352-366. (in Russ)
20. *Registr lekarstvennyh sredstv Rossii.* Pacient/ Pod red. G.L. Vyshkovskogo.- M.: RLS–2006, 2005. S. 218-221. [Spravochnik lekarstvennyh sredstv RLS [Reference book of drugs (in Russ.)]. URL: <https://www.rlsnet.ru>] (in Russ)
21. Perfect J.R. Is there an emerging need for new antifungals? *Expert Opin. Emerg. Drugs*, **2016**, 21, 129–131. DOI: 10.1517/14728214.2016.1155554
22. Pierce C.G., Srinivasan A., Uppuluri P., Ramasubramanian A.K., Lopez-Ribot J.L., Antifungal therapy with an emphasis on biofilms. *Curr. Opin. Pharmacol.*, **2013**, 13, 726-730. DOI: 10.1016/j.coph.2013.08.008
23. Ostrosky-Zeichner, L., Casadevall, A., Galgiani, J.N., Odds, F.C., Rex, J.H., An insight into the antifungal pipeline: selected new molecules and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2010**, 9, 719-727. DOI: 10.1038/nrd3074
24. Denning D.W., Bromley M.J. How to bolster the antifungal pipeline. *Science*, **2015**, 347,1414–1416. DOI: 10.1126/science.aaa6097
25. Liu B., Stevens-Green R., Johal D., Buchanan R., Geddes-McAlister J. Fungal pathogens of cereal crops: proteomic insights into fungal pathogenesis, host defense, and resistance. *J. Plant Physiol.*, **2022**, 269, 153593. DOI: 10.1016/j.jplph.2021.153593
26. Nami S., Aghebati-Maleki A., Morovati H., Aghebati-Maleki L. Current antifungal drugs and immunotherapeutic approaches as promising strategies to treatment of fungal diseases. *Biomed. Pharmacother.*, **2019**, 110, 857–868. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.009.
27. Scorzoni L., Sangalli-Leite F., de Lacorte Singulani J., Alves de Paula e Silva A.C., Costa-Orlandi C.B., Fusco-Almeida A.M., Soares Mendes-Giannini M.J. Searching new antifungals: the use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. *J. Microbiol. Methods*, **2016**, 123, 68–78. DOI: 10.1016/j.mimet.2016.02.005
28. Arif T., Bhosale J.D., Kumar N., Mandal T.K., Bendre R.S., Lavekar G.S., Dabur R. Natural products–antifungal agents derived from plants. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, **2009**, 11(7), 621–638. DOI: 10.1080/10286020902942350
29. Kumar A, Khan F, Saikia D. Exploration of medicinal plants as sources of novel anticandidal drugs. *Curr. Top. Med. Chem.*, **2019**, 19(28), 2579–2592. DOI: 10.2174/15680266196666191025155856
30. Rajeshkumar R., Sundararaman M. Emergence of *Candida spp.* and exploration of natural bioactive molecules for anticandidal therapy-status quo. *Mycoses.*, **2012**, 55, e60-73. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2011.02156.x
31. Cruz M.C., Santos P.O., Barbosa A.M., de Mélo D.L., Alviano C.S., Antonioli A.R., Alviano D.S., Trindade R.C. Antifungal activity of Brazilian medicinal plants involved in popular treatment of mycoses. *J. Ethnopharmacol.*, **2007**, 111, 409–412 DOI: 10.1016/j.jep.2006.12.005

32. Newman D.J., Cragg G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J. Nat. Prod.*, **2020**, 83(3), 770–803. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285
33. Balunas M.J., Kinghorn A.D. Drug discovery from medicinal plants. *Life Sci.*, **2005**, 78, 431–441. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.09.012
34. Trejo W.H., Bennett R.E. *Streptomyces nodosus* sp.n., the amphotericin producing organism. *J. Bacteriol.*, **1963**, 85, 436–439. DOI: 10.1128/jb.85.2.436-439.1963
35. Jarvis B., Figgitt D.P., Scott L.J. Micafungin. *Drugs*, **2004**, 64, 969–982. DOI: 10.2165/00003495-200464090-00004
36. Abruzzo G.K., Gill C.J., Flattery A.M., Kong L., Leighton C., Smith J.G., Pikounis V.B., Bartizal K., Rosen H. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2000**, 44, 2310–2318. DOI: 10.1128/AAC.44.9.2310-2318.2000
37. Thomson R.H. *Naturally Occuring Quinones*. New York: Chapman & Hall, **1987**. P. 345–524.
38. Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: a review. *Ind. Crops Prod.*, **2016**, 94, 812–833. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.09.056
39. Diaz-Muñoz G., Miranda I.L., Sartori S.K., de Rezende D.C., Diaz M.A.N. Anthraquinones: an overview. In the book: *Studies in Natural Products Chemistry*. **2018**, 313–338. DOI:10.1016/b978-0-444-64056-7.00011-8
40. Hussain H., Al-Harrasi A., Green I.R., Hassan Z., Ahmed I. Recent advances in the chemistry and biology of natural dimeric quinones. In the book: *Studies in Natural Products Chemistry*, **2015**, 46, Chapter 10, 447–517. DOI: 10.1016/B978-0-444-63462-7.00010-5
41. Harlamova T.V. Identifikacija novyh proizvodnyh antrahinona s antibakterial'noj aktivnost'ju. *Him. zhurn. Kazahstana*, **2020**, 3, 122–153. (in Russ)
42. Patel O.P.S., Beteck R.M., Legoabe L.J. Antimalarial application of quinones: a recent update. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 210, 113084. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.113084
43. Vyas P., Yadav D.K., Khandelwal P. *Tectona grandis* (teak) – a review on its phytochemical and therapeutic potential. *Nat. Prod. Res.*, **2019**, 33(16), 2338–2354. DOI: 10.1080/14786419.2018.1440217
44. Bode O., Prinsloo G. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological significance of the genus *Bulbine* (*Asphodelaceae*). *J. Ethnopharmacol.*, **2020**, 260, 112986. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112986
45. Silva L.N., Zimmer K.R., Macedo A.J., Trentin D.S. Plant natural products targeting bacterial virulence factors. *Chem Rev.*, **2016**, 116, 9162–9236. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00184
46. Genilloud O. Natural products discovery and potential for new antibiotics. *Current Opinion in Microbiology*, **2019**, 51, 81–87. DOI: 10.1016/j.mib.2019.10.012
47. Dai J., Han R., Xu Y., Li N., Wang J., Dan W. Recent progress of antibacterial natural products: future antibiotics candidates. *Bioorg. Chem.*, **2020**, 101, 103922. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103922
48. Singh R., Chauhan S.M. 9,10-Anthraquinones, other biologically active compounds from the genus *Rubia*. *Chem. Biodiversity*, **2004**, 1, 1241–1264. DOI: 10.1002/cbdv.200490088
49. 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. *J. Ethnopharmacol.*, **2018**, 213, 230–255. DOI: 10.1016/j.jep.2017.10.028
50. Baruah A., Bordoloi M., Baruah P.H.D. *Aloe vera*: A multipurpose industrial crop. *Ind. Crops Prod.*, **2016**, 94, 951–963. DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.08.034
51. Akaberi M., Sobhani Z., Javadi B., Sahebkar A., Emami S.A. Therapeutic effects of *Aloe spp.* in traditional and modern medicine: a review. *Biomed. Pharmacother.*, **2016**, 84, 759–772. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.096
52. Radha M.H., Laxmipriya N.P. Evaluation of biological properties and clinical effectiveness of *Aloe vera*: a systematic review. *J. Tradit. Complement. Med.*, **2014**, 5(1), 21–26. DOI: 10.1016/j.jtcm.2014.10.006

53. Majumder R., Das C. K., Mandal M. Lead bioactive compounds of Aloe vera as potential anticancer agent. *Pharmacol. Res.*, **2019**, *148*, 104416. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104416](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104416)
54. Adetunji T.L., Olisah C., Adegbaolu O.D., Olawale F., Adetunji A.E., Siebert F., Siebert S. The genus *Aloe*: a bibliometric analysis of global research outputs (2001–2020) and summary of recent research reports on its biological activities. *S. Afr. J. Bot.*, **2022**. DOI: [10.1016/j.sajb.2022.01.030](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.01.030)
55. 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**, *81*(4), 223–230. DOI: [10.1016/j.fitote.2009.09.008](https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.09.008)
56. Sharma A., Kumar A., Jaitak V. Pharmacological and chemical potential of *Cassia fistula* L. - a critical review. *J. Herb. Med.*, **2021**, *26*, 100407. DOI: [10.1016/j.hermed.2020.100407](https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100407)
57. Nekkaa A., Benaissa A., Mutelet F., Canabady-Rochelle L. *Rhamnus alaternus* plant: extraction of bioactive fractions and evaluation of their pharmacological and phytochemical properties. *Antioxidants*, **2021**, *10*(2), 300. DOI: [10.3390/antiox10020300](https://doi.org/10.3390/antiox10020300)
58. Zargar B.A., Masoodi M.H., Ahmed B., Ganie S.A. Phytoconstituents and therapeutic uses of *Rheum emodi* wall. ex Meissn. *Food Chem.*, **2011**, *128*(3), 585–589. DOI: [10.1016/j.foodchem.2011.03.083](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.03.083)
59. Rokaya M.B., Münzbergová Z., Timsina B., Bhattarai K.R. *Rheum australe* D. Don: a review of its botany, ethnobotany, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.*, **2012**, *141*(3), 761–774. DOI: [10.1016/j.jep.2012.03.048](https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.048)
60. Ghorbani A., Amiri M.S., Hosseini A. Pharmacological properties of *Rheum turkestanicum* Janisch. *Heliyon*, **2019**, *5*(6), e01986. DOI: [10.1016/j.heliyon.2019.e01986](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01986)
61. Zheng Q., Wu H., Guo J., Nan H., Chen S., Yang J., Xu X. Review of rhubarbs: chemistry and pharmacology. *Chin. Herb. Med.*, **2013**, *5*(1), 9–32. DOI: [10.7501/j.issn.1674-6384.2013.01.003](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-6384.2013.01.003)
62. Bello O.M., Fasinu P.S., Bello O.E., Ogbesejana A.B., Adetunji C.O., Dada A.O., Ibitoye O.S., Aloko S., Oguntoye O.S. Wild vegetable *Rumex acetosa* Linn.: its ethnobotany, pharmacology and phytochemistry – a review. *S. Afr. J. Bot.*, **2019**, *125*, 149–160. DOI: [10.1016/j.sajb.2019.04.018](https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.04.018)
63. Wegiera M., Smolarz H.D., Wianowska D., Dawidowicz A.L. Anthracene derivatives in some species of *Rumex* L. genus. *Acta Soc. Bot. Pol.*, **2007**, *76*, 103–108. DOI: [10.5586/asbp.2007.013](https://doi.org/10.5586/asbp.2007.013)
64. Vasas A., Orbán-Gyapai O., Hohmann J. The genus *Rumex*: review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.*, **2015**, *175*, 198–228. DOI: [10.1016/j.jep.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.001)
65. Saddiqe Z., Naeem I., Maimoona A. A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *J. Ethnopharmacol.*, **2010**, *131*(3), 511–521. DOI: [10.1016/j.jep.2010.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.034)
66. Su S., Wu J., Gao Y., Luo Y., Yang D., Wang P. The pharmacological properties of chrysophanol, the recent advances. *Biomed. Pharmacother.*, **2020**, *125*, 110002. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110002](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110002)
67. Semwal R.B., Semwal D.K., Combrinck S., Viljoen A. Emodin - a natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities. *Phytochemistry*, **2021**, *190*, 112854. DOI: [10.1016/j.phytochem.2021.112854](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2021.112854)
68. Li X., Liu Y., Chu S., Yang S., Peng Y., Ren S., Wen B., Chen N. *Physcion* and *physcion 8-O-β-glucopyranoside*: a review of their pharmacology, toxicities and pharmacokinetics. *Chem.-Biol. Interact.*, **2019**, *310*, 108722 DOI: [10.1016/j.cbi.2019.06.035](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.06.035)
69. Kosalec I., 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 Chem.*, **2013**, *136*, 335–341. DOI: [10.1016/j.foodchem.2012.08.026](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.08.026)
70. Agarwal S.K., Singh S.S., Verma S., Kumar S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi*. *J. Ethnopharmacol.*, **2000**, *72*(1–2), 43–46. DOI: [10.1016/S0378-8741\(00\)00195-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00195-1)
71. Kong W.J., Wang J.B., Jin C., Zhao Y.L., Dai C.M., Xiao X.H., Li Z.L. Effect of emodin on *Candida albicans* growth investigated by microcalorimetry combined with chemometric analysis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2009**, *83*(6), 1183–1190 DOI: [10.1007/s00253-009-2054-0](https://doi.org/10.1007/s00253-009-2054-0)
72. Friedman M., Xu A., Lee R., Nguyen D.N., Phan T.A., Hamada S.M. Panchel R., Tam C.C., Kim J.H., Cheng L.W., Land K.M. The inhibitory activity of anthraquinones against pathogenic protozoa, bacteria, and fungi and the relationship to structure. *Molecules*, **2020**, *25*(13), 3101. DOI: [10.3390/molecules25133101](https://doi.org/10.3390/molecules25133101)

73. Janeczko M., Mas Yk.M., Kubiński K., **Golczyk H.** Emodin, a natural inhibitor of protein kinase CK2, suppresses growth, hyphal development, and biofilm formation of, *Candida albicans*. *Yeast*, **2017**, *34*(6), 253–265. DOI: [10.1002/ya.3230](https://doi.org/10.1002/ya.3230)

74. Janeczko M. Emodin reduces the activity of (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthase from *Candida albicans* and does not interact with caspofungina. *Pol. J. Microbiol.*, **2018**, *67*, 463–470. DOI: [10.21307/pjm-2018-054](https://doi.org/10.21307/pjm-2018-054)

75. Wiederhold N.P. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2018**, *51*(3), 333–339. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002)

76. Kengne I.C., Feugap L.D.T., Njouendou A.J., Ngnokam C.D.J., Djamalladine M.D., Ngnokam D., Voutquenne-Nazabadioko L., Tamokou J.D. **Antibacterial, antifungal and antioxidant activities of whole plant chemical constituents of *Rumex abyssinicus***. *BMC Complement. Med. Ther.*, **2021**, *21*(1), 164. DOI: [10.1186/s12906-021-03325-y](https://doi.org/10.1186/s12906-021-03325-y)

77. Rolta R., Kumar V., Sourirajan A., Upadhyay N.K., Dev K. Bioassay guided fractionation of rhizome extract of *Rheum emodi* wall as bioavailability enhancer of antibiotics against bacterial and fungal pathogens. *J. Ethnopharmacol.*, **2020**, *257*, 112867. DOI: [10.1016/j.jep.2020.112867](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112867)

78. Liu J.Y., Song Y.C., Zhang Z., Wang L., Guo Z.J., Zou W.X., Tan R.X. *Aspergillus fumigatus* CY018, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* as a versatile producer of new and bioactive metabolite. *J. Biotechnol.*, **2004**, *114*, 279–287. DOI: [10.1016/j.jbiotec.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.07.008)

79. Tamokou D., Tala M.F., Wabo H.K., Kuate J.R., Tane P. Antimicrobial activities of methanol extract and compounds from stem bark of *Vismia rubescens*. *J. Ethnopharmacol.*, **2009**, *124*, 571–575. DOI: [10.1016/j.jep.2009.04.062](https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.062)

80. Zheng Y., Huang W., Yoo J.G., Ebersole J.L., Huang C.B. Antibacterial compounds from *Siraitia grosvenorii* leaves. *Nat. Prod. Res.*, **2011**, *25*, 890–897. DOI: [10.1080/14786419.2010.490212](https://doi.org/10.1080/14786419.2010.490212)

81. Ma W., Liu C., Li J., Hao M., Ji Y., Zeng X. The effects of aloe emodin-mediated antimicrobial photodynamic therapy on drug-sensitive and resistant *Candida albicans*. *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2020**, *19*(4), 485–494. DOI: [10.1039/c9pp00352e](https://doi.org/10.1039/c9pp00352e)

82. **Brilhante R.S.N., Araújo G.S., Fonseca X.M.Q.C., Morgana de Melo Guedes G., Aguiar L., Castelo-Branco D.S.C.M., Cordeiro R.A., Sidrim J.J.C., Neto W.A.P., Rocha M.F.G.** Antifungal effect of anthraquinones against *Cryptococcus neoformans*: detection of synergism with amphotericin B. *Medical Mycology*, **2021**, *59*(6), 564–570. DOI: [10.1093/mmy/myaa081](https://doi.org/10.1093/mmy/myaa081)

83. Rossato L., Loreto E.S., Venturini T.P., Azevedo M.I., Al-Hatmi A.M.S., Santurio J.M., Alves S.H. In vitro evaluation of antifungal combination against *Cryptococcus neoformans*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **2019**, *94*, 155–156. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.003](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.12.003)