DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-45-55

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ

МАРЬИН А.А.[1], КОЛОМИЕЦ Н.Э.[2]

[1]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия
[2]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

REVIEW ARTICLE

MEDICINAL PLANTS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIFUNGAL PROPERTIES

ANDREY A. MAR'IN[1], NATALIA E. KOLOMIETS[2]

[1]Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation
[2]Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050), Russian Federation

Резюме

Грибковые заболевания относятся к группе инфекционных заболеваний человека, вызываемых болезнетворными грибами, живущими в воздухе, почве, воде, растениях и даже организме человека, и представляют опасность для людей всех возрастных групп. На сегодняшний день терапия грибковых инфекций имеет ряд существенных нерешенных проблем. Во-первых, ассортимент противогрибковых средств на мировом фармацевтическом рынке представлен продуктами синтетического происхождения, имеющими многочисленные противопоказания к применению, индивидуальную непереносимость, тяжелые побочные эффекты, вплоть до системных нарушений. Другая проблема заключается в том, что имеющиеся на рынке препараты имеют низкую эффективность по отношению к грибам, штаммы которых сформировали со временем устойчивость к данным препаратам, как следствие врач и пациент сталкиваются с низкой эффективностью лечения. В связи с этим актуальным является поиск малотоксичных эффективных средств растительного происхождения с комплексным воздействием на организм. Лекарственные растения являются важным, а иногда и единственным источником биологически активных веществ, определяющих ценность видов для медицинской практики. Представленные в данном сообщении результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* ученых разных стран мира доказывают высокую эффективность минимальных концентраций и разведений суммарных комплексов, биологически активных веществ (эфирных масел, сапонинов, флавоноидов и других), индивидуальных веществ и фракций в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей грибковых заболеваний (*Microsporum canis, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes*) и показывают возможность использования растительных ресурсов планеты для создания эффективных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: грибковые заболевания, лекарственные растения, биологически активные вещества, противогрибковое действие, фенольные соединения, эфирные масла, сапонины, лектины, алкалоиды.

◄ English

Abstract

Fungal diseases, caused by pathogenic fungi from air, soil, water, plants, and even the human body, are dangerous for humans of all age groups. Currently, commercially available antifungal agents mainly include synthetic products having numerous contraindications and severe side effects. Another problem is a widespread resistance of fungi to antifungal agents. Therefore, the search of medicinal plants containing antifungal substances for the development of non-toxic plant drugs is rapidly ongoing. Experimental studies show the high efficiency of even minimum concentrations of biologically active substances (essential oils, saponins, flavonoids etc.) against the most common fungal pathogens (Microsporum canis, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes). These data indicate the possibility of using medicinal plants to prepare novel efficient antifungal agents.

Keywords: fungal diseases, medicinal plants, biological active substances, antifungal activity, phenolic compounds, essential oils, saponins, lectins, alkaloids.

Введение

Несмотря на огромные успехи в развитии медицинской науки в последние годы, инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, грибковые) остаются второй по значимости причиной смерти во всем мире [1]. Грибы составляют основную часть биоразнообразия на нашей планете, это вторая после насекомых по количеству видов группа живых организмов, насчитывающая по некоторым оценкам до 1,5 млн видов. Так, по состоянию на 2008 год в царстве *Fungi* описано 36 классов, 140 порядков, 560 семейств и 97 861 вид, среди которых около 400 видов являются патогенными для человека и животных. Споры грибов легко и быстро распространяются разными путями: гидрофильным (в воде), анемофильным (по воздуху), зоофильным (посредством животных, насекомых), обладая при этом уникальной приспособляемостью к различным условиям окружающей среды. Без преувеличения можно сказать, что практически всё на Земле: здания, растения, деревья, хранящиеся на складах и в магазинах товары, продукты, одежда, животные и человек, подвергаются воздействию, оказываемому грибами.

Устойчивость к противогрибковым препаратам имеет важное значение для заболеваемости, смертности и здоровья в обществе в целом. В последние десятилетия распространенность устойчивости к противогрибковым препаратам значительно увеличилась. До недавнего времени грибы не признавались в качестве важных патогенов, поскольку ежегодная смертность, например, от кандидоза была довольно устойчивой в период с 1950 по 1970 год. С 1970 года этот показатель значительно увеличился за счет более широкого использования иммунодепрессантов, неизбирательного применения антибактериальных средств широкого спектра действия, трансплантации органов, гематологических злокачественных новообразований и увеличения иммуносупрессивных вирусных инфекций, таких как СПИД. Все вышеперечисленное требовало поиска новых, более безопасных и более мощных средств для борьбы с серьезными грибковыми инфекциями. Почти 30 лет амфотерицин В, обладающий значительной нефротоксичностью, был единственным препаратом для лечения тяжелых грибковых инфекций [2]. В конце 1980-х начале 1990-х годов имидазолы и триазолы стали главным достижением в безопасном и эффективном лечении местных и системных грибковых инфекций. Высокий безопасный профиль триазолов, в частности флуконазола, привел к его обширному использованию специалистами-микологами. С тех пор как флуконазол был выпущен на рынок, он был использован для лечения более 16 миллионов пациентов, в том числе более 300 тысяч больных СПИДом в одних только Соединенных Штатах [3]. Вследствие широкого использования только нескольких противогрибковых препаратов стало появляться все больше сообщений о повышении стойкости грибковых патогенов, особенно опасных для жизни (*Aspergillus* и *Candida*). Именно это обстоятельство побудило фармацевтическую промышленность во всем мире искать более безопасную и эффективную альтернативу синтетическим антибиотикам из природных источников. Вероятно, именно с этим связано и то, что в настоящее время поиск и разработка противогрибковых лекарств из лекарственных растений, по оценкам ВОЗ, является одним из быстро развивающихся научных направлений в мире [1].

Лекарственные растения - источник разнообразных биологически активных веществ (БАВ), определяющих их терапевтическую ценность и позволяющих на протяжении многих веков успешно использовать их для лечения различных болезненных состояний. Современные исследования доказали высокую эффективность комплексов биологически активных веществ растений при лечении различных заболеваний, в том числе трудно поддающихся лечению синтетическими фармакотерапевтическими средствами.

Традиционно к БАВ относятся все вещества, способные оказывать влияние на биологические процессы, протекающие в живых организмам (ферменты, витамины, эфирные масла, полисахариды, кардиостероиды, антрагликозиды, сапонины, фенольные соединения, алкалоиды, экдистероиды, лектины и другие).

К биологически активным веществам с установленной противогрибковой активностью относятся эфирные масла, терпеноиды, алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, лектины, полипептиды [4, 5]. Эти же группы соединений являются важными и для физиологии растений: способствуют приданию устойчивости против микроорганизмов, других организмов и помогают сохранить целостность растения в условиях непрерывного воздействия ультрафиолетового излучения, высоких температур или обезвоживания.

В данном обзоре представлен материал по противогрибковой активности растений, отдельных фракций и некоторых индивидуальных соединений.

Эфирные масла и терпеноиды

Эфирные масла – летучие жидкие смеси органических веществ, вырабатываемые растениями и обладающие способностью перегоняться с водяным паром. По химическому составу эфирные масла представляют собой смесь различных производных терпеноидов и других классов природных соединений. В настоящее время выделено до 500 индивидуальных соединений, входящих в состав эфирных масел. В эфирном масле растения может содержаться до 300 индивидуальных компонентов (терпеноидов). Фармакологические свойства эфирных масел и их компонентов разнообразны: антимикробное, отхаркивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, секретолитическое, седативное, уроантисептическое, противоглистное, иммуномодулирующее.

Механизм антимикробного действия терпенов до конца не изучен, но предполагают, что липофильная природа терпеноидов приводит к разрушению цитоплазматической мембраны микроорганизмов. Косвенным подтверждением этому является исследование, проведенное в 1997 году Мендоса с соавт., которые обнаружили, что увеличение гидрофильности дитерпеноида каурена добавлением метильной группы, резко сокращает антимикробную активность. Кроме того, эфирные масла не дают возможности микроорганизмам сформировать собственные механизмы защиты и адаптироваться. В результате антимикробная активность эфирных масел со временем не уменьшается, а у микроорганизмов к ним практически не развивается устойчивость [6, 7].

Исследованиями установлено, что патогенные грибы проявляют более выраженную чувствительность к эфирным маслам, чем непатогенные культуры. По данным Щербаковского Л.Р., для подавления роста дрожжеподобных грибов фунгицидная доза эфирных масел должна быть в 2 раза меньше дозы, ингибирующей жизнедеятельность молочнокислых бактерий [6].

Целенаправленное изучение противогрибковых свойств растений дикорастущей и культивируемой флоры Сибири было проведено на кафедре фармакогнозии Сибирского медицинского университета (Томск). С целью поиска эффективных продуцентов противогрибковых средств было исследовано более 1000 биологически активных комплексов от 219 видов растений; более 60 образцов эфирных масел [8, 9]. В этих исследованиях было установлено, что степень антигрибковой активности эфирных масел различна по отношению к конкретному возбудителю грибковой патологии. В эксперименте были задействованы виды из семи семейств (*Asteraceae* - *Сложноцветные*, *Lamiaceae* - *Ясноткoвые*, *Hypericaceae* - *Зверобойные*, *Araceae* - *Ароидные*, *Apiaceae* - *Зонтичные*, *Pinaceae*- *Сосновые*). При этом было установлено, что наиболее значимым фунгистатическим эффектом в отношении *Aspergillus niger* обладали виды семейства *Lamiaceae* (тимьян ползучий - *Thymus serpyllum*, мята перечная – *Mentha* ^{x} *piperita*, котовник кошачий - *Nepeta cataria*, шандра обыкновенная - *Marrubium vulgare* и др.). Эфирные масла этих растений задерживали рост аспергилла в концентрации 250-500 мкг/мл. Наиболее значительное ингибирующее действие на *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, в концентрации 31,2-62,5 мкг/мл оказывали эфирные масла полыней, сосны, багульника, базилика и др.

Индивидуальные компоненты эфирных масел и сами эфирные масла обладают избирательным действием на микроорганизмы. Более чувствительны к действию кислородсодержащих моно- и сесквитерпеноидов поверхностные дерматофиты, малочувствительны – *Aspergillus niger, Candida albicans*. По способности задерживать рост патогенных грибов *Trichophyton* и *Microsporum* выделяются такие терпеноиды, как циклоколоренон и турмерон. Казалось бы, такие сходные по структуре соединения как палюстрол и ледол должны иметь очень близкую активность. Однако близость химических структур не отразилась на их биологическом действии в отношении штаммов *Microsporum canis, Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes*. Так, палюстрол ингибирует рост вышеуказанных грибов в концентрации 125-250 мкг/мл, в то время как другой сесквитерпеновый спирт – ледол – в предельных концентрациях (1000 мкг/мл) ни на один из выбранных тест-микрооорганизмов фунгистатического действия не действует [4, 7, 10].

Эфирное масло многоколосника морщинистого - *Agastache rugosa* и его основной компонент эстрагол обладают противогрибковой активностью, а в сочетании с кетоконазолом демонстрируют еще и значительный синергетический эффект [11].

Известно, что сесквитерпеновый лактон энцелин, выделенный из мексиканских видов монтаноа - *Montanoa speciosa*, оказывает ингибирующее воздействие на рост и морфогенетические процессы грибковых клеток. Эфирные масла одного из видов дельфиниума, встречающегося в горах Гималаев - *Delphinium denudatum*, и африканского красного дерева - *Khaya ivorensis* обладают противогрибковой активностью против ряда патогенных для человека грибов. Эфирное масло овса посевного - *Avena sativa* сильно ингибирует рост *T. rubrum, T. erinacei* и *T. soudanense* (минимальная подавляющая концентрация - МПК 4.0 мкг / мл); в то время как активность лука репчатого - *Allium cepa* и лука-батуна *A. fistulosum* относительно мягкая. Эфирное масло из листьев можжевельника колючего - *Juniperus oxycedrus* spp. *oxycedrus* имеет противогрибковые свойства с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) и минимальной фунгицидной концентрацией (МФК) в диапазоне от 0,08-0,16 мкм /л и 0,08-0,32 мкм /л соответственно. Эфирное масло из листьев вечнозеленого дерева или кустарника, в дикорастущем виде встречающегося в Китае, Индонезии, Тайване и других частях Юго-Восточной Азии литсеи кубеба - *Litsea cubeba*, проявляет противогрибковую активность с МИК 0,03-0,4 мкл/мл для патогенных грибов и 1,0-2,0 мкл/мл для плесневых грибов [4, 12, 13].

Дитерпены из травянистого растения, встречающегося в Юго-Восточной Азии и Индонезии альпинии галанги - *Alpinia Galanga*, синергетически усиливают противогрибковую активность кверцетина и халкона против штаммов *C.albicans*. Дитерпеноиды из экстракта мякоти плодов детара мелкоплодного - *Detarium microcarpum*, произрастающего в засушливых районах Западной и Центральной Африки, гексанового экстракта семян вечнозеленого дерева родом из Индии полиулии длиннолистной - *Polyalthia longifolia* обладают значительной противогрибковой активностью. Индивидуальные терпеноиды, выделенные из эфирных масел *Atrus sinenisis, Armoracia rusticana, Metha peperita* и грейпфрута также обладают противогрибковой активностью. Сесквитерпеноиды эфирного масла из плодов линдеры сизой - *Lindera glauca* обладают противогрибковыми свойствами (МИК 0,03-0,5 мл/л). Каротол – один из основных компонентов эфирного масла семян моркови посевной - *Daucus carota* ингибирует радиальный рост грибков на 65%. Карвон, дигидрокарвон, лимонен, диллапиол и диллапионал из укропа огородного - *Anethum graveolens* (син. *A.sowa*) проявляют противогрибковую активность в разведении от 1:100 до 1:250 [5].

Следует отметить, что некоторые публикации по противогрибковой и антибактериальной активности эфирных масел противоречат друг другу, и это не удивительно, поскольку доказано, что на степень выраженности антимикробного действия оказывают влияние разнообразные факторы. К ним относятся: сезонная и суточная динамика изменения соотношения компонентов в эфирном масле, район заготовки, его экологическая чистота, температура и влажность воздуха, способ получения масла и др. Так, например, известно, что максимальная концентрация содержания эфирного масла в воздухе соснового леса зарегистрирована в сентябре и мае. При этом наибольшая антимикробная активность летучих выделений сосны обыкновенной проявляется с середины июля по август месяц, с наступлением осени активность ослабевает, что указывает на более высокую активность монотерпеновой фракции масла [14]. При этом сосны, имеющие повышенное содержание Δ^3-карена в составе эфирного масла, показывают большую устойчивость к некоторым грибковым заболеваниям [15]. Вместе с тем установлено, что именно Δ^3-карен обладает более выраженным аллергенным действием на человека и способен вызывать дерматиты. Для целей ароматерапии лучше использовать эфирное масло пиненового хемотипа из хвои сосны обыкновенной, оно имеет более богатый компонентный состав и содержит меньше Δ^3-карена [16].

Таким образом, растения, содержащие эфирные масла и их отдельные компоненты, наиболее изучены в плане антимикробного действия и востребованы в практической медицине, сельском хозяйстве, чего, к сожалению, нельзя сказать о других группах БАВ, описанных ниже.

Фенольные соединения

В последние годы растет число исследований, в которых сообщается о противогрибковой активности фенольных соединений из природных источников. К этой многочисленной группе соединений относятся простые фенолы и фенологликозиды, лигнаны, кумарины, хромоны, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты (фенолокислоты), дубильные вещества, антраценпроизводные. В основе структуры вышеперечисленных соединений лежит бензольное кольцо с гидроксильными группами. Количество колец и гидроксильных групп может быть различным, но эти два основных структурных элемента присутствуют всегда, и именно они придают фенольным соединениям их наиболее характерные физико-химические и фармакологические свойства. Значение фенольных соединений для медицинской практики огромно. Препараты на основе их биологически активных комплексов широко используют в качестве антимикробных, противовоспалительных, кровоостанавливающих, желчегонных, диуретических, гипотензивных, тонизирующих, вяжущих, слабительных средств и в качестве антиоксидантов.

Простые фенолы, фенолокислоты, дубильные вещества

Некоторые из этих соединений состоят из одного замещенного фенольного кольца и различных радикалов, чаще всего это гидроксильные группы. Место прикрепления и количество гидроксильных групп, как полагают ученые, обусловливают относительную токсичность этих соединений. Имеются доказательства того, что увеличение гидроксилирования приводит к повышению токсичности. Кроме того, есть сообщения о том, что более высоко окисленные фенолы обладают большей ингибирующей способностью. Среди вероятных механизмов ответственных за токсичность фенольных соединений для микроорганизмов выделяют ингибирование ферментов за счет окисления соединений, возможно, путем реакции с сульфгидрильными группами или за счет более неспецифических взаимодействий с белками микроорганизмов [5, 7, 17].

Исследованиями последних лет установлена противогрибковая активность следующих растений, их биологически активных комплексов и выделенных из них индивидуальных веществ.

Полынь-эстрагон (*Artemisia dracunculus)* и виды тимьяна (*Thymus species*) содержат кофейную кислоту - представителя большой группы соединений производных фенилпропана, которые в эксперименте в перспективных концентрациях ингибируют рост патогенных грибков. Таннины и салициловая кислота - полифенольные соединения, выделенные из видов, произрастающих в Северной Америке и Бразилии: гаультерии лежачей - *Gaullher procumbens*, жостера Пурша - *Rhammus purshiand* и анакардиума *Anacardium pulsatilla* также имеют противогрибковую активность. Разные виды перца: *Piper crassinervium, п. узколистный - P.aduncum, п. P.hostmannianum* и *P.gaudichaudianum* содержат фенолокислоты, которые проявляют фунгитоксичную активность. Четыре полифенольных соединения (e*riosemaones A*-D) из корней эриоземы туберозной - *Eriosema tuberosum* (МИК ¼ 20 мг/ мл), по сообщениям швейцарских ученых имеют хорошую противогрибковую активность против штаммов *Candida albicans* и *Cladosporium cucumerinum*. Фенольные соединения из кротона Хатчинсона - *Croton hutchinsonianus* и сосны - *Pinus* имеют перспективную ингибирующую активность в отношении *C.albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*. Четыре фенольных амида, выделенных из дерезы китайской - *Lycium chinense,* обладают противогрибковой активностью в диапазоне доз 5-10 мкг/мл против *Candida albicans*. Три фенольных соединения, производных галловой кислоты из листьев лианы, произрастающей в саванне Восточной Африки базеонемы остроконечной - *Baseonema acuminatum,* по сообщениям, обладают противогрибковой активностью против штаммов *Candida albicans* с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне 25-100 мкг / мл [4, 18, 19].

Флавоноиды

Флавоноиды являются одной из самых распространенных групп фенольных соединений, объединенных общим структурным составом $C_6 – C_3 – C_6$. То есть, в основе их структуры лежит скелет, состоящий из двух бензольных колец, соединенных между собой трехуглеродной цепочкой. Посредством пропанового мостика в большинстве флавоноидов образуется гетероцикл, являющийся производным пирана (флавана), или γ-пирона. Это вещества дифенилпропанового ряда. Флавоноидсодержащие препараты и лекарственное растительное сырье, содержащее флавоноиды, широко применяется в медицинской практике по многим направлениям.

Флавоноиды признаны эффективными антимикробными веществами против широкого спектра микроорганизмов. Их активность, вероятно, в равной степени обусловлена способностью образовывать комплекс с внеклеточными и растворимыми белками и комплекс с клеточной стенкой. Не исключено, что большая липофильность флавоноидов может приводить к нарушению цитоплазматической мембраны [4, 7, 17].

Из метанольного экстракта листьев и стеблей водосбора обыкновенного - *Aquilegia vulgaris* был выделен ряд веществ, в том числе новое соединение *(*4-метокси-5,7-дигидроксифлавон 6-С-глюкозид (изоцитизозид)), которое проявило очень высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *A. niger*. Флавонол галангин, полученный из многолетнего травянистого растения, встречающегося в многих районах Африки, бессмертника вечнозолотого - *Helichrysum aureonitens* представляется очень интересным соединением, так как он имеет активность не только против широкого спектра грибков, но также и демонстрирует значительную противовирусную активность в отношении HSV-1, CoxB1. Флавоноид из корневищ *Alpinia officinarum* имеет выраженную противогрибковую активность против различных патогенных грибов, при этом минимальная ингибирующая концентрация составляет 3 мкг/мл. Экстракты ядровой древесины акации аури - *Acasia auriculiformis* и *Acasia mangium* имеют противогрибковую активность, связанную с 3,4',7,8 – тетрагидроксифлаваноном и теракацидином. Также японские исследователи предположили, что противогрибковый механизм действия этих соединений может включать в себя ингибирование роста грибков за счет подавления свободных радикалов, производимых внеклеточным грибковым ферментом лакказой. De Campos с сотр. сообщили о выделении четырех соединений (eupomatenoid-3, eupomatenoid-5, conocarpan, ориентин) из одного из видов перца - *Piper solmsianum*, которые обладают противогрибковым действием против дерматофитов. Минимальная ингибирующая концентрация метанольного экстракта составила диапазон от 2 до 60 мкг / мл; у eupomatenoid-5 и conocarpan 1-9 мкг / мл, и это было выше, чем у стандартного противогрибкового препарата кетоконазола. Аментофлавон, полученный из этилацетатной фракции плаунка тамариксового - *Selaginella tamariscina*, демонстрирует мощную противогрибковую активность против нескольких патогенных штаммов, в том числе *C.albicans* [20-22].

Кумарины

Кумарины – природные биологически активные вещества в основе химической структуры которых лежит скелет кумарина – производного бензо – α – пирона.

Известность кумаринов связана в основном с их антикоагулирующим, противовоспалительным, фотосенсибилизирующим, спазмолитическиим, сосудорасширяющим действием и их использованием для предотвращения рецидивов герпеса, вызванных HSV-1 в организме человека. Об антимикробных свойствах кумаринов информации в литературе не так много. Как сообщается в некоторых исследованиях, кумарины стимулируют макрофаги, которые могут оказывать косвенное негативное воздействие на инфекции [4, 7, 10, 23].

Гидроксикумарин скополетин, выделенный из семян древесного растения, произрастающего в Южной и Юго-Восточной Азии и Австралии мелии ацедарах - *Melia azedarach*, обладает противогрибковым действием против *Fusarium verticillioides*. Титониамарин - новый димер изокумарина, выделенный из цветкового растения, родиной которого является Мексика и Центральная Америка, титонии разнолистной - *Tithonia diversifolia*, показал в эксперименте противогрибковое и гербицидное действие. Дэн и Николсон сообщили о противогрибковых свойствах сурангина В - кумарина из вечнозеленого дерева, произрастающего в тропической Америке, Африке и Вест Индии, маммеи длиннолистной - *Mammea longifolia*. Клауценидин, дентатин, нор-дентатин и карбазоловый алкалоид клаусзолин J, выделенные из вечнозеленого кустарника, произрастающего в Юго-Восточной Азии, клауцены экскаваты - *Clausena excavata*, показали противогрибковую активность (МИК 50 мкг / мл). Фитоалексины моркови посевной - *Daucus carota*, которые являются гидроксилированными производными кумаринов, продуцируемыми в ответ на грибковую инфекцию, теоретически могут обладать противогрибковой активностью [20, 24].

Антраценпроизводные (антрагликозиды)

Антрагликозиды – органические соединения, в основе структуры которых лежит ядро антрацена различной степени окисленности. В зависимости от количества ядер антрацена в молекуле антрагликозида различают мономерные соединения (хризацин, ализарин, реин и др.), димерные (франгулозид, сеннидин) и конденсированные (гиперицин); в зависимости от степени окисленности ядра антрагликозиды делятся на антрахиноны, антроны и антранолы. Наиболее востребованы в практической медицине слабительные и литолитические свойства производных антрахинона. Антимикробные свойства антраценпроизводных малоизучены, за исключением гиперицина, выделенного из нескольких видов зверобоя (*Hypericum species*).

Антраценпроизводные - соединения с высокой реакционной способностью, поэтому легко с помощью реакций окисления и восстановления могут легко превращаться в дифенолы (или гидрохиноны) или дикетоны (или хиноны). Хиноны инактивируют белки и нарушают их работу. Хиноны связывают адгезины - поверхностные белки, обеспечивающие прикрепление бактерий к эпителию, полипептиды клеточной стенки, мембраносвязанные ферменты и образуют комплекс, который приводит к инактивации ферментов. В литературе есть только несколько сообщений, касающихся противогрибковой активности антрахинонов [4, 10, 17].

В 1985 году из зверобоя продырявленного – *Hypericum perforatum* был выделен гиперицин и установлены его антимикробные свойства. Примерами других противогрибковых антрахинонов являются: 1,3-дигидрокси-2-метил-5,6-диметоксиантрахинон из корней вида семейства мареновые (Rubiaceae), распространенного на терриории Азии, призматомериса душистого - *Prismatomeris fragrans*; нафтохиноны кигелинон, изопиннатал, дегидро-альфа-лапачон и лапачол из африканского колбасного дерева - *Kigelia pinnata*; 11-гидрокси-16-хентриаконтанон, выделенное из плодового дерева, называемого сахарное яблоко, или аннона чешуйчатая - *Annona squamosal;* хопеанолин, выделенный из стволовой коры эндемика острова Хайнань хопеи - *Hopea exalata* (МИК 0.1-22.5 мкг / мл). Новое соединение 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (лавсон) из лавсонии неколючей - *Lawsonia inermis*, известной также как источник получения краски для волос под названием хна, обладает сильной фунгитоксичностью. Хорошо известные антрагликозиды эмодин, физцион и реин, выделенные из азиатского вида кассии Торы, еще известной как китайские «кофейные бобы» - *Cassia tora*, имеют сильную фунгицидную активность [20, 25-27].

Ксантоны

Ксантоны – ограниченная группа растительных полифенолов, биосинтетически связанных с флавоноидами. Уникальный скелет в сочетании с типом и положением радикалов определяют специфические свойства ксантонов, в том числе противогрибковые.

Каледониксантон Е, выделенный из стволовой коры эндемика Новой Каледонии калофиллума каледонийского - *Calophyllum caledonicum*, проявляет сильную противогрибковую активность ($МИК_{80}$ ¼ 8 мг/мл). Изопренилированные ксантоны (токсиксантон С и вигтеон) показывают противогрибковую активность в отношении *C.albicans* (МИК 25 и 12.5 мг/мл). Из дихлорметанового экстракта южноафриканского фиолетового дерева - *Securidaca longepedunculata* выделен ксантон, который обладает антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и противогрибковой активностью в отношении *A. niger*, *A. fumigatus*, *Penicillum* spp. Ксантоны из надземной части моннины туполистной - *Monnina obtusifolia;* из листьев калофиллума каледонийского - *Calophyllum caledonicum;* зеленых плодов мангостана - *Garcinia mangostana;* из кудрании кустарниковой - *Cudrania fruticosa;* ксантолиды из дурнишника крупноплодного - *Xanthium macrocarpum* обладают сильной противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, *C. glabrata*, *A. fumigatus* [20, 28, 29].

Сапонины

Сапонины – природные биологически активные вещества, обладающие гемолитической и поверхностной активностью, а также токсичностью для холоднокровных животных. Водные растворы сапонинов или извлечения из сырья при встряхивании сильно пенятся. По структуре агликона сапонины делятся на стероидные и тритерпеновые. В медицинской практике растительное сырье, содержащее сапонины, применяется в качестве средств с отхаркивающим, противовоспалительным, седативным, тонизирующим, диуретическим, противосклеротическим действием.

Антимикробные свойства сапонинов практически не известны. Некоторые авторы полагают, что сапонины - вторичные метаболиты, которые «хранятся» в клетках растений в виде неактивных предшественников, но в ответ на атаки патогена под действием ферментов они способны легко превращаться в биологические активные антибиотики CAY-1 - тритерпеновый сапонин из кайенского перца - *Capsicum frutescens* активен против шестнадцати различных грибковых штаммов, в том числе Candida spp., *A. fumigatus* и *C. neoformans*. Установлено, что CAY-1 действует, нарушая целостность мембран грибковых клеток. Недавно выделенные из ипсиландры тибетской - *Ypsilandra thibetica*, родиной которой является Восточная Азия, стероидные сапонины ипсиландрозид А, ипсиландрозид В, изоипсиландрозид А, изоипсиландрозид В и изоиспиландрогин также, по сообщениям, обладают антимикробной активностью [4, 7, 10].

Два спиростаноловых сапонина, выделенных недавно из корней цепляющегося кустарника, произрастающего в Мексике, смилакса лекарственного - *Smilax medica*, и уже известный смилагенин-3-O-β-D-глюкопиранозид обладают противогрибковой активностью против патогенных дрожжей *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* в диапазоне 6.25-50 мкг/мл. Из мексиканского вида паслена - паслена золотистого (*Solanum chrysotrichum)* выделено пять спиростановых сапонинов, которые показали противогрибковую активность в отношении *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *A. niger* и *C. albicans*. Моллюго пятилистная (*Mollugo pentaphylla)* – тропическое цветковое растение содержит сапонин моллугогенол-А, обладающий противогрибковым действием. Сапонины, выделенные из цветкового растения семейства амарантовые (*Amaranthaceae*), широко распространенного в тропической Америке, Азии, Афике, Австралии, альтерантеры Тенеллы - *Alternanthera tenella*, которые имеют сильную противогрибковую активность (МИК 50-500 мкг/мл). При фракционировании этанольного экстракта из надземных частей тибетского растения княжика тангутского - *Clematides tangutica* было выделено два новых противогрибковых тритерпеновых сапонина (МИК 2,5 мкг/диск). Два даммарановых сапонина и сапонин лупанового ряда из стеблей тропического американского растения лунносемянника крупнолистного - *Anomospermum grandifolium* показали противогрибковые свойства против *C. Albicans*. Диосцин, выделенный из корневищ диоскореи кайенской - *Dioscorea cayenensis*, обладает противогрибковой активностью против патогенных для человека дрожжей *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Противогрибковые стероидные сапонины, активные в отношении дерматофитных грибов (*Microsporum gypseum*, *T. interdigitale* и *T. Tonsurans*), выделены из смилакса лекарственного - *Smilax medica*, лука мелкоцветкового - *Allium minutiflorum*, люцерны посевной - *Medicago sativa, люцерна мурекс, или люцерна шиповатая - M. murex, л.арабской - M. arabica, л.гибридной - M. hybrida, плюща колхидского - Hedera colchica*, калопанакса - *Kalopanax pictus*, драцены Манна - *Dracaena mannii* и д. древовидной - *D. arborea*, триллиума крупноцветкового - *Trillium grandiflorum* и золотарника обыкновенного - *Solidago virgaurea*. Два сапонина из якорцев стелющихся - *Tribulus terrestris* в условиях *in vivo* на моделях вагинальных инфекций продемонстрировали противогрибковую активность против флуконазолустойчивых штаммов *Candida* (МИК 0,15 мг/мл); *in vitro* они оказались очень эффективны против *C. neoformans* (МИК$_{80}$ = 10,7, 18,7 мкг/мл), *C. krusei* (МИК$_{80}$ = 8,8, 18,4 мкг/мл). Сапонины из астрагала бородавчатого - *Astragalus verrucosus*, *A.suberi*, а. ушковидного - *A.auriculiformis* и хедеры крымской - *Hedera taurica in vitro* обладают противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. Тритерпеновые гликозиды из золотарника обыкновенного - *Solidago virgaurea* и маргаритки многолетней - *Bellis perennis* подавляют рост патогенных для человека дрожжей (*Candida* и *Cryptococcus species*) [5, 10, 20].

Алкалоиды

Алкалоиды – природные азотсодержащие органические соединения основного характера, образующие с кислотами соли и обладающие сильными специфическими фармакологическими свойствами. Наибольший интерес с точки зрения проявления антимикробных свойств имеет группа дитерпеновых алкалоидов, найденных в растениях семейств *Ranunculaceae* - Лютиковые, *Garryaceae* - Гарриевые, *Rosaceae* - Розоцветные, *Asteraceae* – Сложноцветные (Астровые), *Escaloniaceae* (Эскалониевые); пептидные алкалоиды и алкалоиды изохинолинового ряда [4, 5, 7, 10].

Новый алкалоид, выделенный из дурмана индийского - *Datura metel, in vitro* и *in vivo* показал активность против видов *Aspergillus* и *Candida*. Алкалоид из аниба - *Aniba panurensis* проявляет активность против лекарственно-устойчивого штамма *C. albicans.* Алкалоиды из циантобазиса - *Cyathobasis fruticulosa, саксаула солеросового - Haloxylon salicornium, из* коры корня ясенца мохнатоплодного - *Dictamnus dasycarpus* обладают антифунгальной активностью. Алкалоид ятроризин из магонии падуболистной - *Mahonia aquifolium* эффективен против многих видов грибов (МИК 62,5 - 125 мкг/мл), в то время как неочищенный экстракт из этого растения, алкалоид берберин и пальматин проявляют только предельную активность (МИК 500 до> / = 1000 мкг / мл). Кокзолин из эпинетрума ворсистого - *Epinetrum villosum* проявляет противогрибковые свойства. Четыре алкалоида, в том числе глауцин и протопин, выделенные из мачка остролопастного - *Glaucium oxylobum,* показали хорошую активность против *Microsporum gypseum, Microsporum canis, T. mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*. Алкалоиды из цельнолистника Сиверса - *Haplophyllum sieversii* и зантоксиллиума, или желтодревесника - *Zanthoxylum chiloperone* var. angustifolium обладают противогрибковой активностью в отношении *C. albicans, A. fumigatus* и *T. mentagrophytes*. Циклический пептидный алкалоид и хинолиновый алкалоид из листьев мелочи душистой - *Melochia odorata,* проявляют противогрибковую активность в отношении широкого спектра патогенных грибов. Алкалоид из африканского дерева клеистофолис - *Cleistopholis patens* проявляют значительную противогрибковую активность в отношении *C. albicans, A. fumigatus* и *C. neoformans* [20, 30, 31].

Лектины и полипептиды

Первые сообщения о пептидах, которые оказывают ингибирующее действие на микроорганизмы, были опубликованы еще в 1942 году. Часто эти соединения положительно заряжены и содержат дисульфидные связи. Механизм их антимикробного действия может быть связан с образованием ионных каналов в микробной мембране или с конкурентным ингибированием адгезии микробных белков [17, 32].

Тионины AX1 и AX2 из сахарной свеклы обладают противогрибковой активностью, но не проявляют антибактериальную. Новый лектин и белок, выделенные из корней астрагала монгольского - *Astragalus mongholicus,* корневищ имбиря - *Ginger* оказывают противогрибковое действие[17].

Два противогрибковых пептида из семян ипомеи, известной также как японская утренняя слава - *Pharbitis nil,* обладают мощным противогрибковым действием в отношении как хитинсодержащих, так и нехитинсодержащих грибов в клеточной стенке. Концентрация, приводящая к 50% ингибированию грибкового роста, составляет от 3 до 26 мкг/мл и от 0,6 до 75 мкг / мл [33].

Из семян урада - *Phaseolus mungo* выделены хитиназа и лизоцим с противогрибковой активностью. Из пажитника сенного - *Trigonella foenum-graecum* выделен дефензинам - богатый цистеином пептид, обладающий противогрибковой активностью против широкого круга грибов. Пептид с противогрибковым действием, ингибирующий рост мицелия грибов, выделен из семян черной тыквы – *Black futsu*, фасоли адзуки - *Vigna angularis*, семян шпината – *Basella rubra, бересклета европейского – Evonymus europaeus*, банана заостренного – *Musa acuminate* и имбиря аптечного – *Zingiber officinalis.* Пептид из семян нута бараньего – *Cicer arietinum* проявляет противогрибковую активность, сохраняющуюся после нагревания до 100°C в течение 15 мин. Очищенный противогрибковый белок AFP-J из клубней картофеля (*Solanum tuberosum*) сильно тормозит дрожжевые штаммы грибов, в том числе *C. albicans, Trichosporon beigelii* и *S. cerevisiae.* Хитиназа - B из листьев ананаса хохлатого (*Ananas comosus),* очищенная хитиназа из луковиц растения морского лука (*Urginea indica)* обладают сильной противогрибковой активностью в отношении *Trichoderma virida*. Новый белок, обладющий селективной противогрибковой активностью, выделен из китайского растения астрагала монгольского (*Astragalus mongholicus)* [20, 34-36].

Заключение

Противогрибковыми свойствами обладает довольно большой перечень растений, и авторы в данном обзоре не ставили перед собой цель дать характеристику всех растений, индивидуальных веществ, суммарных комплексов, а привести данные, подтверждающие их противогрибковое действие как экспериментально, а в одной из следующих публикаций – и клинически. Приведенные данные показывают возможность использования растительных ресурсов планеты для создания эффективных препаратов. В настоящее время в арсенале антибактериальных, противовирусных, противогрибковых средств есть препараты растительного происхождения. Например, сангвиритрин (сумма бисульфатов алкалоидов: сангвинарина и хелеритрина, выделяемая из травы маклейи сердцевидной (Macleya cordata Will. L.) и маклейи мелкоплодной (M. microcarpa); лютенурин (сумма алкалоидов корневищ кубышки желтой Nuphar lutea (L.) Smith); алпизарин (тетрагидроксиглюкопиранозилксантен, получаемый из мангиферина, выделяемого из листьев манго (*Mangifera indica L.*); панавир (полисахариды паслена клубненосного (Solanum tuberosum).

Авторы обзора искренне считают, что создание новых растительных препаратов на основе как дикорастущей флоры, так и интродуцированных видов является целесообразным и перспективным.

Литература / References:

1. WHO traditional medicine strategy 2002–2005. World health report, World Health Organization, Geneva, 2002. 74 p.
2. Ostrovsky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: Time for a New “Gold Standard”. Clin Infect Dis. 2003; 37(3): 415-425.
3. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1-10.
4. Arif T, Mandal TK, Dabur R. Natural Products: Antifungal Agents Derived From Plants. Opportunity, Challenge, and Scope of Natural Products in Medical Chemistry. 2011; 81: 283–311.
5. Abad MJ, Ansuategui M, Bermejo P. Active antifungal substances from natural sources. Arkivoc. 2007; 7: 116–145.
6. Atazhanova GA. Terpenoids of plant essential oils. Distribution, chemical modification, and biological activity. Moscow : ICSPF, 2008. 288 p. Russian (Атажанова Г.А. Терпеноиды эфирных масел растений. Распространение, химическая модификация и биологическая активность. М.: ICSPF, 2008. 288 с.)
7. Razzaghi-Abyaneh M, Shams-Ghahfarokhi M, Rai M. Chapter 2. Antifungal Plants of Iran: An Insight into Ecology, Chemistry, and Molecular Biology Antifungal Metabolites from Plants. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. 469 p.
8. Neguvaka AK, Dmitruk SE, Dmitruk SI, Salnikova EN. Anti-fungal properties of essential oils of the Siberian plants. Military Medical Journal. 1987; 8: 64-65. Russian (Нежувака А.К., Дмитрук С.Е., Дмитрук С.И., Сальникова Е.Н. Антигрибковые свойства эфирных масел сибирских растений // Военно-медицинский журнал. 1987. № 8. С. 64-65)
9. Dmitruk SE. Antifungal properties of biologically active substances of Siberian flora. Doctoral Thesis Abstract. Kharkiv, 1991. 45 p. Russian (Дмитрук С.Е. Антифунгальные свойства биологически активных веществ некоторых представителей флоры Сибири: автореф. дис. … докт. фарм. наук. Харьков, 1991. 45 с.)
10. Castillo F, Hernandez D, Gallegos G, Rodriguez R, Aguilar CN. Antifungal Properties of Bioactive Compounds from Plants. 2012. Available at: http://www.intechopen.com/books/fungicides-for-plant-and-animal-diseases/antifungal-properties-of-bioactive-compounds-from-plants (accessed 12.09.2017)
11. Shin S. Essential oil compounds from Agastache rugosa as antifungal agents against Trichophyton species. Arch Pharm Res. 2004; 27(3): 295-259.
12. Pagnussatt FA. Promising Antifungal Effect of Rice (Oryza sativa L.), Oat (Avena sativa L.) and Wheat (Triticum aestivum L.). J Appl Biotechnol. 2013; 1(1): 37-44.
13. Benkeblia N. Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (Allium cepa) and garlic (Allium sativum) // Lebensm Wiss Technol. 2004; 37(2): 263–268.
14. Vlasyuk VN. Study of phytoncidal and ionization properties of the main tree species in the green zone of Moscow. In: Phytoncides. Experimental studies, questions of the theory and practice. Kiev: Naukova Dumka. 1975. p. 301-308. Russian (Власюк В.Н. Изучение фитонцидных и ионизационных свойств основных древесных пород зеленой зоны Москвы // Фитонциды. Экспериментальные исследования, вопросы теории и практики. Киев: Наукова думка, 1975. С. 301-308).
15. Polozhentsev PA, Chudnyi AV, Zolotov LA. The role of oleoresin in the resistance of pine to the root sponge. Forestry. 1969; 12: 68. Russian (Положенцев П.А., Чудный А.В., Золотов Л.А. Роль живицы в устойчивости сосны к корневой губке. Лесное хозяйство. 1969. № 12. С. 68.).
16. Poltavchenko YuA. Essential oils of coniferous trees of the Baikal region and the genesis of monoterpenes. Doctoral Thesis Abstract. Irkutsk, 1974. 24 p. Russian (Полтавченко Ю.А. Эфирные масла хвойных деревьев Прибайкалья и генезис монотерпенов: автореф. дис… докт. хим. наук. Иркутск, 1974. 24 с.)
17. Georgievskiy VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologically active substances of medicinal plants. Novosibirsk, 1990. 336 p. Russian (Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф, Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск, 1990. 336 с.).
18. Athikomkulchai S, Prawat H, Thasana N, Ruangrungsi N, Ruchirawat S. COX-1, COX-2 inhibitors and antifungal agents from Croton hutchinsonianus. Chem Pharm Bull. 2006; 54(2): 262-264.
19. De Leo M, Braca A, De Tommasi N, Norscia I, Morelli I, Battinelli L, et al. Phenolic compounds from Baseonema acuminatum leaves: isolation and antimicrobial activity. Planta Med. 2004; 70(9): 841-846.
20. Korsun VF, Batkaev EA, Kolomiets NE, Korsun EV. Medicinal plants in mycology. Moscow, 2015. 320 p. Russian (Корсун В.Ф., Баткаев Э.А., Коломиец Н.Э., Корсун Е.В. Лекарственные растения в микологии. Москва, 2015. 320 с.)
21. Bylka W, Szaufer-Haidrych M, Matlawska I, Goslinska O. Antimicrobial activity of isocytisoside and extracts of Aquilegia vulgaris L. Lett Appl Microbiol. 2004; 39(Iss.-1): 93-97.
22. Basri AM, Taha H, Ahmad N. A Review on the Pharmacological Activities and Phytochemicals of Alpinia officinarum (Galangal) Extracts Derived from Bioassay-Guided Fractionation and Isolation. Pharmacogn Rev. 2017; 11(21): 43-56.
23. Sardari S, Nishibe S, Daneshtalab M. Coumarins, the bioactive

structures with antifungal property. In: Atta-ur-Rahman (Ed.), Studies in Natural Products Chemistry. 2000; 23. Elsevier Science, Amsterdam: 335–393.
24. Linthoingambi W, Mutum S. Singh Antimicrobial activities of different solvent extracts of Tithonia diversifolia (Hemsely) A. Gray. Asian J Plant Sci Res. 2013; 3(5): 50-54.
25. Sytar O, Svediene J, Loziene K, Paskevicius A, Kosyan A, et al. Antifungal properties of hypericin, hypericin tetrasulphonic acid and fagopyrin on pathogenic fungi and spoilage yeasts. Pharm Biol. 2016; 54(12): 3121-3125.
26. Vengurlekar S, Sharma R, Trivedi P. Efficacy of some natural compounds as antifungal agents. Pharmacogn Rev. 2012; 6(12): 91–99.
27. Kalidindi N, Thimmaiah NV, Jagadeesh NV, Nandeep R, Swetha S, Kalidindi B. Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of Annona squamosa Linn. Leaves. J Food Drug Anal. 2015; 23 (4): 795-802.
28. Hay AE, Guilet D, Morel C, Larcher G, Macherel D, et al. Antifungal chromans inhibiting the mitochondrial respiratory chain of pea seeds and new xanthones from Calophyllum caledonicum. Planta Med. 2003; 69(12): 1130-1135.
29. Kaomongkolgit R, Jamdee K, Chaisomboon N. Antifungal activity of alpha-mangostin against Candida albicans. J Oral Sci. 2009; 51(3): 401-406.
30. Klausmeyer P, Chmurny GN, McCloud TG, Tucker KD, Shoemaker RH. Novel Antimicrobial Indolizinium Alkaloid from Aniba panurensis. J Nat Prod. 2004; 67(10): 1732–1735.
31. Vollekova A, Kost'alova D, Kettmann V, Tóth J. Antifungal activity of Mahonia aquifolium extract and its major protoberberine alkaloids. Phytother Res. 2003; 17(7): 834-847.
32. Wong JH, Cheung RC, Ye XJ, Wang HX, Lam SK, et al. Proteins with antifungal properties and other medicinal applications from plants and mushrooms. Appl Microbiol Biotechnol. 2010; 87(4): 1221-1235.
33. Koo JC, Lee SY, Chun HJ, Cheong YH, Choi JS, et al. Two hevein homologs isolated from the seed of Pharbitis nil L. exhibit potent antifungal activity. Biochimica Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol. 1998; 1382(1): 80–90.
34. Nerilo SB, Rocha GHO, Tomoike C, Mossini SAG, Grespan R, et al. Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production by Zingiber officinale essential oil in Aspergillus flavus. Int J Food Sci Technol. 2016; 51: 286-292.
35. Sanchez-Maldonado AF, Schieber A, Ganzle MG. Antifungal activity of secondary plant metabolites from potatoes (Solanum tuberosum L.): Glycoalkaloids and phenolic acids show synergistic effects. J Appl Microbiol. 2016; 120(4): 955-965.
36. Shenoy SR, Kameshwari MN, Swaminathan S, Gupta MN. Major antifungal activity from the bulbs of Indian squill Urginea indica is a chitinase. Biotechnol Prog. 2006; 22(3): 631-637.

Сведения об авторах

Марьин Андрей Александрович, *доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, г. Кемерово, Россия.*
Вклад в статью: *автор идеи, написание статьи.*

Коломиец Наталья Эдуардовна, *профессор кафедры фармакогнозии с курсами ботаники и экологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор фармацевтических наук, г. Томск, Россия.*
Вклад в статью: *написание статьи.*

Корреспонденцию адресовать:
Марьин Андрей Александрович,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а,
E-mail: mfandr@mail.ru

Статья поступила: 10.10.17 г.

Принята к печати: 24.11. 17г.

Authors

Dr. Andrey A. Mar'in, *MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation*
Contribution: *conceived and wrote the manuscript.*

Prof. Natalia E. Kolomiets, *MD, PhD, Professor, Department of Pharmacognosy, Botany, and Ecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
Contribution: *wrote the manuscript.*

Corresponding author:
Dr. Andrey A. Mar'in,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: mfandr@mail.ru

Acknowledgements: *There was no funding for this project.*