

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОИСКА И РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ОРИГИНАЛЬНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ - ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЛИШАЙНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

КРЫЛОВ ИЛЬЯ АЛЬБЕРТОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; докт. мед. наук, директор Института фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

ШЕРСТЕННИКОВ НИКОЛАЙ ВЛАДИМИРОВИЧ, ORCID ID: 0009-0004-1606-3775; аспирант кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: shersten96@gmail.com

КУБАСОВА ЕЛЕНА ДМИТРИЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; канд. биол. наук, декан фармацевтического факультета, доцент кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: lapkino@mail.ru

КОРЕЛЬСКАЯ ГАЛИНА ВИКТОРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; ст. препод. кафедры фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: galyusha12@yandex.ru

КУБАСОВ РОМАН ВИКТОРОВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; канд. биол. наук, доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: roman2001@gmail.com

ГРЖИБОВСКИЙ АНДРЕЙ МЕЧИСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-5464-0498; PhD, начальник Управления научной и инновационной работы ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», ул. Белинского, 58, Якутск, Республика Саха (Якутия), 677000, Россия; e-mail: andrej.grjibovskii@gmail.com

ЛЕНИНА ЮЛИАНА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6960-6631; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: karaman2015@list.ru

КАРАМАН СЕРГЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ORCID ID: ID 0000-0003-3333-2653; студент ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», 163000, Россия, Архангельск, пр. Троицкий, 51; e-mail: karaman2015@list.ru

Аннотация. Актуальность: научно-практический интерес к усниновой кислоте и её производным с каждым годом возрастает. Это обусловлено их достаточно высокой биологической активностью, эффективностью в лечении многих патологических состояний. Кроме того, усниновая кислота в значительных объемах содержится в растительном сырье, прежде всего в повсеместно произрастающих лишайниках. Процесс её экстракции из растений относительно прост и экономически выгоден. **Целью работы** стало проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты. **Материалы для исследования.** Для анализа литературы источники из международных баз данных Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системе eLibrary. **Результаты.** Усниновая кислота в определённых дозах и сочетаниях с другими компонентами оказывает токсический эффект. Эти свойства могут широко применяться при лечении инфекционных заболеваний (что актуально в связи с нарастающей резистентностью микроорганизмов к лекарственным препаратам). Цитотоксическое и генотоксическое воздействие может быть целенаправленно применяться в лечении онкологических новообразований. Положительные результаты экспериментальных исследований, как in vitro, так и in vivo доказали перспективность разработки новых оригинальных фармацевтических субстанций на основе производных усниновой кислоты, полученных из лишайников. Сделано **заключение**, о том, что лишайники можно считать уникальным природным поставщиком биологически активных компонентов, прежде всего усниновой кислоты. Её использование оправдано с лечебно-профилактическими целями и требует поиска и разработки новых фармакологических средств.

Ключевые слова: усниновая кислота, лишайники, биоактивность, фармакологическая активность.

Для ссылки: Крылов И.А., Шерстенников Н.В., Кубасова Е.Д. и др. Перспективы поиска и разработки новых оригинальных фармацевтических субстанций - производных усниновой кислоты, полученных из лишайников (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып.4. – С.97-103.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).97-103.

PROSPECTS FOR THE SEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW ORIGINAL PHARMACEUTICAL SUBSTANCES - DERIVATIVES OF USNINIC ACID EXTRACTED FROM LICHENS (REVIEW)

KRYLOV ILYA AL., ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; D. Med. Sci., Director of the Institute of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51, 51; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

SHERSTENNIKOV NIKOLAY V., ORCID ID: 0009-0004-1606-3775; postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: shersten96@gmail.com

KUBASOVA ELENA D., ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; C. Biol. Sci., Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: lapkino@mail.ru

KORELSKAYA GALINA V., ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; senior lecturer Departments of Pharmacology and Pharmacy Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: galyusha12@yandex.ru

KUBASOV ROMAN V., ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; C. Biol. Sci., Associate Professor of the Department of Mobilization Training of Healthcare and Disaster Medicine, Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: roman2001@gmail.com

GRZYBOWSKI ANDREY M., ORCID ID: 0000-0002-5464-0498; PhD, Head of the Department of Scientific and Innovative Work Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; Professor of the Department of общественного здоровья, здравоохранения, общей гигиены и биоэтики, М.К. Ammosov North-Eastern Federal University, 58 Belinski St, Yakutsk, Sakha (Yakutia) Republic, 677000, Russian Federation; e-mail: andrej.grjibovski@gmail.com

LENINA JULIANA AL., ORCID ID: 0000-0001-6960-6631; student Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: karaman2015@list.ru

KARAMAN SERGEY AL., ORCID ID: ID 0000-0003-3333-2653; student Northern State Medical University, 163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave., 51; e-mail: karaman2015@list.ru

Abstract. Relevance: scientific and practical interest in usnic acid and its derivatives is increasing every year. This is due to their rather high biological activity, effectiveness in the treatment of many pathological conditions. In addition, usnic acid is contained in significant volumes in plant raw materials, primarily in ubiquitous lichens. The process of its extraction from plants is relatively simple and economically favorable. **The purpose** of the work was to conduct a narrative review of the prospects for the practical (pharmaceutical) use of usnic acid. **Materials for research.** For literature analysis, we performed search from the international databases Web of Science, Scopus, PubMed, as well as the domestic library system eLibrary. **Results.** Usnic acid in certain doses and combinations with other components has a toxic effect. These properties can be widely used in the treatment of infectious diseases (which is relevant due to the increasing resistance of microorganisms to drugs). Cytotoxic and genotoxic effects can be purposefully applied in the treatment of oncological neoplasms. The positive results of experimental studies, both in vitro and in vivo, proved the prospects for the development of new original pharmaceutical substances based on usnic acid derivatives obtained from lichens. It is **concluded** that lichens can be considered a unique natural supplier of biologically active components, primarily usnic acid. Its use is warranted for therapeutic and prophylactic purposes and requires the search and development of new pharmacological agents.

Keywords: usnic acid, lichens, bioactivity, pharmacological activity.

For reference: Krylov IA, Sherstennikov NV, Kubasova ED. et al. Prospects for the search and development of new original pharmaceutical substances - derivatives of usnic acid extracted from lichens (review) The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(4): 97-103. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(4).97-103.

Введение. В настоящее время достаточно высокий научно-практический интерес представляет фармацевтическая разработка потенциальных лекарственных препаратов из производных усниновой кислоты. Усниновая кислота обнаружена во многих родах лишайников, например, Alectoria, Cladonia, Evemia, Lecanora, Parmelia, Ramalina, Usnea и др. Она синтезируется в микобионте лишайника и затем откладывается на внешней поверхности фотобионта. В среднем около 8 % сухого веса таллома лишайника представлено усниновой кислотой. Колебание содержания кислоты зависят от времени года: пик приходится на конец весны и начало лета, а спад на осень и зиму. Факторы, влияющие на содержание усниновой кислоты: температурные условия, место произрастания, уровень инсоляции [1-4].

Усниновая кислота привлекает всё большее внимание со стороны научного сообщества о чём свидетельствует увеличивающееся количество публикаций. При поиске литературы по ключевому слову «Usnic acid» в базе данных «MedLine» в 1990-е годы идентифицировано по 1-3 статьи в год, в начале 2000-х – 8-10 статей. После 2020 года ежегодное количество статей по данному запросу уже превышало 50. На начало 2023 года найдено более 600 статей по усниновой кислоте в базе данных «PubMed». Это говорит об актуальности темы на предмет поиска и разработки потенциальных лекарственных препаратов на основе усниновой кислоты.

Целью работы явилось проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты.

Первые сведения об использовании усниновой кислоты относятся к традиционной китайской медицине. Тогда её применяли, как внутрь при кашле, лечении малярии, так и наружно для обработки ран или при укусах змей. В дальнейшем различные модификации усниновой кислоты применялись в качестве противомикробных агентов во многих странах и разрабатывались как современные фармацевтические препараты незадолго до появления первых антибиотиков пенициллинового ряда [5]. Неочищенные экстракты лишайников, богатых усниновой кислотой, использовали во всем мире для лечения туберкулёз лёгких, лихорадки, микоза стоп [6]. Они также применялись в виде травяных настоек качестве отхаркивающих средств, дезодорантов [7]. Очищенная усниновая кислота в настоящее время входит в состав гигиенических, парфюмерных и косметологических изделий [8]. В Соединенных Штатах Америки усниновую кислоту можно приобрести в виде порошка из высушенного лишайника в нескольких компаниях, поставляющих средства растительного происхождения. Она широко доступна в магазинах, маркетплейсах, где продаются пищевые добавки как отдельно, так и в сочетании с другими растительными компонентами, такими как эхинацея, в виде настоек или безалкогольных напитков [9]. В России была разработана мазь «Бинан» – натриевая соль усниновой кислоты.

Существуют 1% раствор в масле или на пихтовом бальзаме, а также раствор в спирте. Бинан в спирте эффективен при фарингите, ангине; бинан на пихтовом масле обладает противовоспалительной и регенеративной эффективностью при ожогах, ранах, трещинах варикозных и трофических язв [10].

Впервые усниновая кислота была выделена в качестве важного вторичного метаболита лишайников немецким ученым Кнопом в середине 19 века. Полное химическое наименование усниновой кислоты: 2,6-диацетил-7,9-дигидрокси-8,9-диметил-дибензофуран-1,3(2H,9bH)-дион; брутто-формула - C₁₈H₁₆O₇. Извлеченная из лишайника усниновая кислота имеет желтый цвет и кристаллическую форму, по своему строению относится к производным дибензофурана и существует в виде двух энантиомеров, различающихся конфигурацией метильной группы у атома C_{9b}. Установлено, что энантиомеры проявляют различную биологическую активность [11].

Усниновую кислоту можно химически синтезировать из метилфлороацетофенона путем окислительного сочетания с последующим гидролизом в серной кислоте [12]. В 1969 подтверждено, что метилфлороацетофенон, образующийся из ацетил-КоА, также является промежуточным звеном в биосинтезе усниновой кислоты в лишайниках [13].

Данные о токсичности усниновой кислоты in vitro.

Сразу после открытия структуры молекулы усниновой кислоты появились сообщения о токсическом влиянии ее в опытах на лабораторных животных. Определена летальная доза усниновой кислоты для мышей, кроликов, кошек, собак [14,15].

В 90-х годах XX века усниновую кислоту стали активно использовать для похудения в качестве компонента пищевых добавок. После чего появились данные об отравлении этими биодобавками, которые в первую очередь ассоциировались с гепатотоксичностью [16,17]. Одними из наблюдаемых симптомов отравления были увеличение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, а также появление мочи темного цвета, гепатоцеллюлярный некроз, артралгия и миалгия. Исследования подтвердили случаи отравления биодобавками на основе усниновой кислоты и их последствиям при использовании как средства для похудения. Ряд пациентов были госпитализированы с печеночной недостаточностью, требующей трансплантации печени. Эти результаты инициировали активное изучение гепатотоксического механизма действия усниновой кислоты на клеточном уровне. Исследователи в первую очередь обратили внимание на изменения процесса клеточного дыхания под влиянием усниновой кислоты. В изолированных митохондриях отмечался дефицит свободного АДФ, необходимого для достаточного биосинтеза АТФ при окислительном фосфорилировании. Накопление энергии в виде АТФ не происходило, ускорялся термогенез с повышением потреблений калорий, отсюда был наблюдаемый эффект усниновой кислоты

как средства, способствующего снижению массы тела. Таким образом, усниновая кислота разобщает процесс окислительного фосфорилирования, лимитирует процесс дыхания, снижает скорость потребления кислорода за счет угнетения митохондриального АДФ [18,19].

Группой ученых в 2004 году было проведено несколько токсикологических исследований усниновой кислоты in vitro. Авторы изучали гепатотоксические эффекты усниновой кислоты на изолированных и перфузированных гепатоцитах крыс [20]. Введение высокой дозы (1000 μM) усниновой кислоты в первичные гепатоциты крыс в течение первого часа индуцировало высвобождение печеночных трансаминаз АСТ и АЛТ, снижало содержание восстановленного глутатиона и вызывало потерю целостности клеточной мембраны. В исследовании также сравнивали токсические эффекты усниновой кислоты с хорошо известным гепатотоксином (индуктором экспериментального гепатита), четыреххлористым углеродом (CCl₄). Так, перфузия усниновой кислотой и CCl₄ продемонстрировала одинаковые клеточные ответы, что позволяет предположить, что усниновая кислота может иметь те же гепатотоксические механизмы, что и CCl₄ [21].

Другое токсикологическое исследование было проведено на первичных гепатоцитах мышей. Обработка 5 μM усниновой кислоты в течение 16 часов первичных гепатоцитов мыши приводила к гибели 98% клеток, что, по-видимому, было связано с некрозом клеток, а не с апоптозом. Ученые не наблюдали видимого высвобождения лактатдегидрогеназы, активации каспазы-3 и фрагментации ДНК, что предполагает некрозный путь гибели клетки и исключает процесс апоптоза. Исследование также показало, что действие усниновой кислоты было связано с ингибированием и разъединением цепи переноса электронов в митохондриях. Авторы считают, что усниновая кислота способна переносить протоны, минуя протонные каналы мембраны, т.е. выступает в роли протоннофора. По сути, её механизм обусловлен тем, что она делает мембрану клеток проницаемой для протонов и, таким образом, ликвидирует протонный градиент. При этом скорость окисления значительно увеличивается, в то время окислительное фосфорилирование не происходит. Приведенные данные свидетельствуют о том, что усниновая кислота проявляет свойства классического разобщающего агента для процесса окислительного фосфорилирования. Применение усниновой кислоты вызывает окислительный стресс за счет увеличения образования свободных радикалов, и именно он, по-видимому, имеет решающее значение для гепатотоксичности в данном процессе [22].

Считается, что гепатотоксичность не всегда является основным токсическим механизмом действия усниновой кислоты. В экспериментах на лабораторных овцах они отмечали в первую очередь миотоксический эффект. Исследователи объясняют это тем, что ранее эксперименты проводили на животных с однокамерным желудком, а у жвачных

животных несколько другая физиология пищеварительной системы, специфическая микрофлора кишечника, способная нейтрализовать внешние микотоксины. В крови овец после введения высоких доз усниновой кислоты были выявлены значительно повышенные уровни креатинкиназы, АСТ и ЛДГ. Отмечались видимые посмертные повреждения, в виде тяжелой степени дегенеративной миопатии аппендикулярного аппарата [23].

В экспериментах на сердце у лабораторных крыс был так же продемонстрирован миотоксический эффект усниновой кислоты. Авторы полагают, что сердце наряду с печенью, является богатым митохондриями органом, поэтому оно также может являться одним из целевых органов токсического действия усниновой кислоты. Однако, в экспериментах на взрослых самках крыс в дозировке 30 мг/кг/день учеными не обнаруживались изменения в содержании тропонина-Т, а также АСТ, АЛТ, что указывало на меньшее токсическое влияние усниновой кислоты, по сравнению с предыдущими исследованиями. Ученые выявили, что на клеточном уровне происходило интенсивное повышение гранул прогибитаина, который регулирует кристаллизацию структур клеточной мембраны, и, обычно, расположен в мембране митохондрий. Повышение количества гранул, как объясняют авторы, вызвано дисбалансом окислительного фосфорилирования и избыточным образованием активных форм кислорода [24].

В дополнение в вышеизложенному, усниновая кислота вызывает токсичность в отношении других нормальных и злокачественных типов клеток человека (помимо гепатоцитов). Например, в работе использовались здоровые клетки HaCaT (нетрансформированная клеточная линия кератиноцитов человека) для тестирования чувствительности к усниновой кислоте [25]. Исследование показало, что усниновая кислота оказывает антипролиферативное действие и ингибирует рост клеток. Ингибирование роста клеток было обусловлено цитостатическим эффектом, а не цитотоксическим действием, поскольку высвобождение ЛДГ лишь незначительно увеличивалось после обработки 2 мМ усниновой кислоты. Поскольку здоровые клетки показывали заметную чувствительность к усниновой кислоте, то можно предположить, что она будет проявлять противораковую активность в отношении меланомы [26].

Другое *in vitro* исследование показало токсичность усниновой кислоты с использованием лимфоцитов человека к клеточным линиям V79 (фибробласт легкого китайского хомячка) и A549 (эпителиальная карцинома легкого человека). Результаты показали, что оба энантиомера усниновой кислоты оказывали значительное цитотоксическое действие на культивируемые лимфоциты и клеточные линии человека. Низкая доза (+)-усниновой кислоты (~1,8 мМ) индуцировала цитотоксичность в клетках A549, в то время как такая же доза усниновой кислоты мало проявляла токсичности в клетках V79, что указывает на то, что раковые клетки (A549)

были более чувствительны к усниновой кислоте, чем нормальные клетки (V79). Кроме того, исследование также показало, что усниновая кислота индуцирует апоптоз в лимфоцитах человека [27].

Приведенные данные демонстрируют, что усниновая кислота токсична для большинства животных и для человека. Высокая токсичность выявлена в экспериментах на клеточном уровне и заметно менее выражена в тестах *in vivo*. При этом, главным образом, поражаются энергопотребляющие органы. На клеточном уровне основной механизм токсичности усниновой кислоты связан с её свойствами как митохондриального разобщителя. На первоначальной стадии влияния разобщающие агенты могут ускорять процесс переноса электронов для того, чтобы компенсировать утечку протонов, вызванную разобщением. Однако, в дальнейшем при более высоких концентрациях или длительном стойком разобщении, за счёт окислительного фосфорилирования их действие сможет привести к значительному истощению энергии АТФ, что, в свою очередь, может привести к необратимой деструкции печени. Совокупность проанализированных результатов свидетельствует, что окислительный стресс, возникающий при митохондриальном разобщении, имеет одно из центральных мест в гепатотоксичности, индуцированной усниновой кислотой [28].

Характеристика генотоксичности усниновой кислоты.

Известно, что некоторые растения могут содержать много генотоксичных соединений [29]. Ряд исследований посвящены изучению способности усниновой кислоты воздействовать конкретно на ДНК, как на клеточную мишень в тестах *in vitro*.

Используя микросомный анализ на мутагенез Ames Salmonella/микросомы, проверена генотоксичность усниновой кислоты вместе с двумя другими компонентами лишайников – физодиевой и физодалиновой кислот у двух штаммов Salmonella typhimurium. Физодалиновая кислота проявляла явную дозозависимую генотоксичность. Напротив, усниновая и физодалева кислоты не проявляли генотоксичности [30].

Другие исследователи оценили генотоксичность (+) и (-)-усниновой кислоты в лимфоцитах человека *in vitro*. Авторы пришли к выводу, что как (+)-, так и (-)-усниновая кислоты не обладают генотоксичностью [31].

Пероральное введение однократной дозы 100 или 200 мг/кг усниновой кислоты вызывало небольшое увеличение количества микроядерных эритроцитов у мышей через 24 и 48 часов после введения, которые возвращались к контрольным уровням через 72 часа. Увеличение количества микроядерных эритроцитов у мышей, которым вводили (+) усниновую кислоту, не влияло на синтез ДНК, а могло лишь свидетельствовать о влиянии усниновой кислоты на веретенообразный аппарат [32].

Таким образом, отсутствие генотоксического действия усниновой кислоты было неоднократно продемонстрировано различными эксперименталь-

ными исследованиями. Отсутствием генотоксичности наряду с наличием антимутагенного эффекта свидетельствует об уникальной биологической ценности этого природного соединения.

Противомикробные свойства усниновой кислоты.

В 1980-х годах интерес к усниновой кислоте как антибактериальному средству возобновился из-за растущего феномена множественной лекарственной устойчивости, вызванной чрезмерным и, иногда нерациональным, использованием антибактериальных препаратов. Было показано, что оба оптических энантиомера усниновой кислоты активны в отношении грамположительных бактерий и микобактерий туберкулеза, а несколько исследований и клинических испытаний подтвердили на практике антибактериальные свойства усниновой кислоты [33]. Например, в начальных клинических исследованиях добровольцам давали жидкость для ополаскивания полости рта, содержащую 1% (+)-усниновой кислоты. Образцы бактериальной флоры полости рта исследовали через равные промежутки времени. Сообщалось, что рост *Streptococcus mutans*, участвующего в этиологии кариеса зубов, избирательно подавлялся [34]. С помощью стандартизированных анализов была подтверждена чувствительность *in vitro* патогенных грамположительных и анаэробных бактерий к усниновой кислоте. Установлено, что усниновая кислота подавляет рост грамположительных организмов, которые в основном ответственны за запах тела, что обосновывает применение препаратов на основе усниновой кислоты в качестве натуральных дезодорирующих агентов. Экстракты этоксилиглицоля лишайников, содержащие 10 % усниновой кислоты в пересчете на влажную массу, обладают потенциалом консерванта в увлажняющем креме. Было обнаружено, что усниновая кислота эффективна против *Mycobacterium aurum* [35]. В исследованиях *in vitro* усниновая кислота и ее соли ингибировали рост микобактерий туберкулеза при относительно низких концентрациях [36].

Таким образом, антибактериальная активность усниновой кислоты широко известна, оба её энантиомера проявляют высокую активность в отношении многих бактерий. Большинство исследователей сходятся во мнении, что усниновая кислота наиболее активна в отношении грамположительных бактерий, но не действует на грамотрицательные виды. Эти результаты повысили интерес к этому веществу, как к потенциальному антибактериальному соединению, однако механизм его действия до сих пор пока малоизучен. В то же время исследователи сходятся во мнении, что основной механизм действия связан с пенетрацией усниновой кислоты через клеточную мембрану грамположительных микроорганизмов [37].

Использование молекул усниновой кислоты в качестве отправной точки для открытия новых потенциальных лекарственных средств может являться главной стратегией для успешной разработки терапевтических средств, которые могут эффективно

контролировать распространение вирусных инфекций, в т.ч. COVID-19.

Продемонстрирована противовирусная роль молекулы усниновой кислоты в отношении COVID-19. Исследователи выявили, что усниновая кислота воздействует на белок Mpro, который является наиболее вероятной мишенью для повреждения SARS-CoV-2. Mpro – важнейший элемент жизненного цикла вируса, ключевой фермент SARS-CoV-2, играющий решающую роль в репликации и транскрипции новых копий вируса в клетках. Оказалось, что молекула усниновой кислоты связывается с одним из белков Mpro коронавируса и тем самым затормаживает функционирование белка, таким образом, SARS-CoV-2 перестает размножаться [38].

Таким образом, благодаря большому спектру биологической активности, производные усниновой кислоты смогут облегчить тяжесть симптомов COVID-19 и модулировать иммунный ответ.

Заключение. Проведённый анализ литературы, посвящённый изучению усниновой кислоты, способах её получения из природных источников (лишайники), биологических свойствах и возможности использования их с лечебно-профилактическими целями показал возрастающий интерес к этой теме. В научном плане представляется перспективным дальнейшее исследование биохимических свойств усниновой кислоты, экспериментальное тестирование комбинаций биологически активных соединений и перспективы использования полученных эффектов в фармакологии и фармацевтической промышленности.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Храменкова О.М., Новиков Р.И. Содержание усниновой кислоты в различных частях талломов *Evernia Prunastri* (L.) Ach., *Ramalina Pollinaria* (Westr.) Ach. и *Cladonia Arbuscula* (Wallr.) Flot // Бюллетень Брянского отделения Российского ботанического общества. – 2018. – № 3(15). – С. 49-53. [Hramchenkova OM, Novikov RI. Soderzhanie usninovoj kisloty v razlichnyh chastyah tallomov Evernia Prunastri (L.) Ach., Ramalina Pollinaria (Westr.) Ach. i Cladonia Arbuscula (Wallr.) Flo. [Usnic acid concentration in different thallus parts of Evernia prunastri (L.) Ach., Ramalina pollinaria (Westr.) Ach. and Cladonia arbuscula lichens (Wallr.) Flot.]. Byulleten' Bryanskogo otdeleniya Rossijskogo botanicheskogo obshchestva [Bulletin of Bryansk dpt. of RBS]. 2018; 3(15): 49-53. (In Russ.)]. DOI:10.22281/2307-4353-2018-3-49-53
2. Jayaprakasha GK, Rao LJ. Phenolic constituents from the lichen *Parmotrema stuppeum* (Nyl.) Hale and their

- antioxidant activity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2000; 55(11-12): 1018–1022. DOI: 10.1515/znc-2000-11-1227
3. Sanders WB; Masumoto H. Lichen algae: The photosynthetic partners in lichen symbioses. *Lichenologist.* 2021; 53(5): 347–393. DOI: 10.1017/S0024282921000335
 4. Yang MX, Devkota S, Wang LS, Scheidegger C. Ethnolichenology The use of lichens in the Himalayas and southwestern parts of China. *Diversity.* 2021; 13(7): 330. DOI: 10.3390/d13070330
 5. Cocchietto M, Skert N, Nimis PL, Sava G. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften.* 2002; 89(4): 137–146. DOI: 10.1007/s00114-002-0305-3
 6. Okuyama E, Umeyama K, Yamazaki M, Kinoshita Y, Yamamoto Y. Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta*. *Planta Med.* 1995; 61(2): 113–115. DOI: 10.1055/s-2006-958027
 7. Mitchell P. Vectorial chemistry and the molecular mechanics of chemiosmotic coupling power transmission by proticity. *Biochem Soc Trans.* 1976; 4(3): 399–430. DOI: 10.1042/bst0040399
 8. Rafanelli S, Bacchilega R, Stanganelli I, Rafanelli A. Contact dermatitis from usnic acid in vaginal ovules. *Contact Dermatitis.* 1995; 33(4): 271–272. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1995.tb00484.x
 9. Frankos VH. Nomination for usnic acid and *Usnea barbata* herb // National Toxicology Program. Washington, DC: Food and Drug Administration. 2005; https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/htdocs/chem_background/exsumpdf/usnicacid_508.pdf
 10. Аньшакова В.В., Степанова А.В., Смагулова А.Ш. Разработки на основе лишайникового сырья (твердофазные биопрепараты) // Вестник спортивной науки. – 2013. – №6. – С. 28-30. [An'shakova VV, Stepanova AV, Smagulova ASH. Razrabotki na osnove lishajnikovogo syr'ya (tverdogfaznye biopreparaty) [Lichen raw material based preparations (solvent-free technologies)]. *Vestnik sportivnoy nauki* [Bulletin of Sports Science]. 2013; 6: 28-30. (In Russ.)].
 11. Popovici V, Bucur L, Gîrd CE. Advances in the Characterization of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Călimani Mountains, Romania. *Appl. Sci.* 2022; 12: 4234. DOI: 10.3390/app12094234
 12. Barton DHR, Defflorin AM, Edwards OE. The synthesis of usnic acid. *J Chem Soc.* 1956; 530-534. DOI: 10.1039/JR9560000530
 13. Taguchi H, Sankawa U, Shibata S. Biosynthesis of natural products. VI. Biosynthesis of usnic acid in lichens. A general scheme of biosynthesis of usnic acid. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1969; 17(10): 2054–2060. DOI: 10.1248/cpb.17.2054
 14. Toxicity studies of (+)-usnic acid administered in feed to F344/N Nctr rats and B6C3F1/Nctr mice. National Toxicology Program. *Toxic Rep Ser.* 2022; 104:NTP-TOX-104. DOI: 10.22427/NTP-TOX-104
 15. Venkataramana D, Krishna DR. Pharmacokinetics of d(+)-usnic acid in rabbits after intravenous administration. *European Journal of Drug metabolism and Pharmacokinetics.* 1993; 18(2): 161-163. DOI: 10.1007/BF03188791
 16. Durazo FA, Lassman C, Han SHB. Fulminant liver failure due to usnic acid for weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(5): 950–952. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04165.x
 17. Sanchez W, Maple JT, Burgart LJ, Kamath PS. Severe Hepatotoxicity Associated With Use of a Dietary Supplement Containing Usnic Acid. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81(4): 541-544. DOI: 10.4065/81.4.541
 18. Hsu LM, Huang YS, Chang FY, Lee SD. "Fat burner" herb, usnic acid, induced acute hepatitis in a family. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 20(7): 1138–1139. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03855.x
 19. Neff GW, Reddy KR, Durazo FA, Meyer D, Marrero R, Kaplowitz N. Severe hepatotoxicity associated with the use of weight loss diet supplements containing ma huang or usnic acid. *Journal of Hepatology.* 2004; 41(6): pp. 1062–1064. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.06.028
 20. Foti RS, Dickmann LJ, Davis JA, Greene RJ. Metabolism and related human risk factors for hepatic damage by usnic acid containing nutritional supplements. *Xenobiotica.* 2008; 38(3): 264–280. DOI: 10.1080/00498250701802514
 21. Pramyothin P, Jantasoat W, Pongnimitprasert N, Phrukudom S, Ruangrunsi N. Hepatotoxic effect of (+) usnic acid from *Usnea siamensis* Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria. *J Ethnopharmacol.* 2004; 90(2-3): 381–387. DOI: 10.1016/j.jep.2003.10.019
 22. Guo L, Shi Q, Fang JL, Mei N. Review of usnic acid and *Usnea barbata* toxicity. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008; 26(4): 317-338. DOI: 10.1080/10590500802533392
 23. Dailey RN, Montgomery DL, Ingram JT, Siemion R, Vasquez M, Raisbeck MF. Toxicity of the lichen secondary metabolite (+)-usnic acid in domestic sheep. *Vet. Pathol.* 2008; 45(1): 19–25. DOI: 10.1354/vp.45-1-19
 24. Yokouchi Y, Imaoka M, Niino N, Kiyosawa N, Sayama A, Jindo T. (+)-Usnic Acid-induced Myocardial Toxicity in Rats. *Toxicologic Pathology.* 2015; 43(3): 424-434. DOI: 10.1177/0192623313504308
 25. Kumar KC, Muller K. Lichen metabolites. 2. Antiproliferative and cytotoxic activity of gyrophoric, usnic, and diffractaic acid on human keratinocyte growth. *J Nat Prod.* 1999; 62(6): 821–823. DOI: 10.1021/np980378z
 26. Pyrczak-Felczykowska A, Narlawar R, Pawlik A. Synthesis of Usnic Acid Derivatives and Evaluation of Their Antiproliferative Activity against Cancer Cells. *J. Nat. Prod.* 2019; 82(7): 1768-1778. DOI:10.1021/acs.jnatprod.8b00980
 27. Koparal AT, Tüylü BA, Türk H. In vitro cytotoxic activities of (+)-usnic acid and (-)-usnic acid on V79, A549, and human lymphocyte cells and their nongenotoxicity on human lymphocytes. *Nat. Prod. Res.* 2006; 20(14): 1300–1307. DOI: 10.1080/14786410601101910
 28. Рахманова М.Е., Лузина О.А., Покровский М.А. Синтез цианэтильных производных усниновой кислоты и их цитотоксическая активность // Изв. Акад. Наук. Серия Химическая. – 2016. – №2. – С. 566-569. [Rahmanova ME, Luzina OA, Pokrovskij MA. Sintez cianetil'nyh proizvodnyh usninovoj kisloty i ih citotoksicheskaya aktivnost' [Synthesis and cytotoxic activity of usnic acid cyanoethyl derivatives]. *Izv. Akad. Nauk. Seriya Himicheskaya* [Russian Chemical Bulletin]. 2016; 2: 566-569. (In Russ.)].
 29. Brown JP. A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res.* 1980; 75(3): 243–277. DOI: 10.1016/0165-1110(80)90029-9

30. Shibamoto T, Wei CI. Mutagenicity of lichen constituents. *Environ Mutagen*. 1984; 6(5): 757–762. DOI: 10.1002/em.2860060512
31. Alpsoy L, Orhan F, Nardemir G, Agar G, Gulluce M, Aslan A. Antigenotoxic potencies of a lichen species, *Evernia prunastri*. *Toxicol Ind Health*. 2015; 31(2): 153-161. DOI: 10.1177/0748233712469655
32. Bekairi AM, Qureshi S, Chaudhry MA, Krishna DR, Shah AH. Mitodepressive, clastogenic and biochemical effects of (+)-usnic acid in mice. *J Ethnopharmacol*. 1991; 33(3): 217–220. DOI: 10.1016/0378-8741(91)90079-s
33. Zorrilla JG; D'Addabbo T; Roscetto E. Antibiotic and Nematocidal Metabolites from Two Lichen Species Collected on the Island of Lampedusa (Sicily). *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 23(15): 8471. DOI: 10.3390/ijms23158471. DOI: 10.3390/ijms23158471
34. Ghione M, Parrello D, Grasso L. Usnic acid revisited, its activity on oral flora. *Chemioterapia*. 1988; 7(5): 302–305.
35. Ingolfsdottir K, Chung GA, Skulason VG, Gissurarson SR, Vilhelmsdottir M. Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 1998; 6(1): 141–144. DOI: 10.1016/s0928-0987(97)00078-x
36. Tatipamula VB, Annam SSP. Antimycobacterial activity of acetone extract and isolated metabolites from folklore medicinal lichen *Usnea laevis* Nyl. against drug-sensitive and multidrug-resistant tuberculosis strains. *J Ethnopharmacol*. 2022; 282: 114641. DOI:10.1016/j.jep.2021.114641
37. Francolini I, Piozzi A, Donelli G. Usnic Acid: Potential Role in Management of Wound Infections. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1214: 31-41. DOI: 10.1007/5584_2018_260
38. Oh E, Wang W, Park KH, Park C, Cho Y, Lee J, Kang E, Kang H. (+)-Usnic acid and its salts, inhibitors of SARS-CoV-2, identified by using in silico methods and in vitro assay. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 13118. DOI: 10.1038/s41598-022-17506-3