

## ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ОРИГИНАЛЬНЫХ АНТИСЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**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

**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: romanas2001@gmail.com

**Реферат. Актуальность.** Изменяющаяся окружающая среда, в том числе и в результате деятельности человека, обуславливает модификацию микроорганизмов. Многие возбудители усилили свои патогенные свойства, достаточно серьезную проблему представляет их усиливающаяся резистентность к лекарственным средствам. Среди потенциально эффективных антисептических субстанций большое внимание приковано к усниновой кислоте и её производным. **Целью** работы стало проведение нарративного обзора перспектив фармакологического (фармацевтического) применения усниновой кислоты в качестве антисептического средства. **Материалы для исследования.** Для анализа литературы использовались источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системы eLibrary. **Результаты.** Усниновая кислота в больших количествах содержится в различных видах лишайников. Она обладает достаточно широким спектром антимикробного действия. Экспериментально и клинически доказаны её противовоспалительный эффект и способность ускорять регенерацию тканей. Механизм действия усниновой кислоты и её производных обусловлен ингибированием синтеза рибонуклеиновой кислоты и нарушением репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, она оказывает цитотоксическое действие, разрушает мембраны микроорганизмов. В фармацевтической промышленности усниновая кислота производится во многих формах: порошки, капсулы, антисептические гели, кремы, пленки. Они используются при комбинированном лечении инфекционных заболеваний, в терапии, послеожоговых ранозаживляющих процедурах, стоматологической практике. **Сделано заключение** о перспективности использования лишайников в качестве сырья для выделения усниновой кислоты. Требуется поиск новых высокоэффективных методик её производства и использования в различных лекарственных формах.

**Ключевые слова:** усниновая кислота, лишайник, биоактивность, антисептические свойства.

**Для ссылки:** Крылов И.А., Кубасова Е.Д., Корельская Г.В., Кубасов Р.В. Перспективы разработки новых оригинальных антисептических средств на основе усниновой кислоты // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 5. – С.53-58. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(5).53-58.

## PROSPECTS FOR DESIGNING NEW, USNIC ACID-BASED INNOVATOR ANTISEPTICS

**KRYLOV ILYA A.**, ORCID ID: 0000-0003-3042-4229; Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: krylov.ilya@mail.ru

**KUBASOVA ELENA D.**, ORCID ID: 0000-0001-9683-7814; Cand. Sc. Biology, Dean of the Faculty of Pharmacy, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: lapkino@mail.ru

**KORELSKAYA GALINA V.**, ORCID ID: 0000-0003-4236-1966; Senior Lecturer at the Department of Pharmacology and Pharmacy, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: galyusha12@yandex.ru

**KUBASOV ROMAN V.**, ORCID ID: 0000-0003-1698-6479; Cand. Sc. Biology, Associate Professor at the Department of Mobilization Preparation of Public Health and Accident Medicine, Northern State Medical University, 51 Troitsky Ave., 163000 Arkhangelsk, Russia; e-mail: romanas2001@gmail.com

**Abstract. Introduction.** Environment changing not least because of human activities determines the appearance of modified microorganisms. Many pathogens have enhanced their pathogenic properties. Their increasing drug resistance represents quite a serious problem. Among potentially efficient antiseptic substances, usnic acid and its derivatives are greatly emphasized on. **Aim** of our study was to conduct a narrative review of the prospects for the practical (pharmaceutical) use of usnic acid as an antiseptic. **Research Materials.** To perform the literature analysis, we used sources from international databases, such as Web of Science, Scopus, and PubMed, as well as from the domestic library system, eLibrary. **Results.** Usnic acid is found in large amounts in various lichen species. It has quite a broad spectrum of antimicrobial action. Its anti-inflammatory effects and enhancement of tissue regeneration was

proven both experimentally and clinically. The operation of usnic acid and its derivatives is determined by inhibiting the synthesis of ribonucleic acid and breaking the deoxyribonucleic acid replication. Moreover, it has a cytotoxic effect and destroys the membranes of microorganisms. In pharmaceutical industry, usnic acid is produced in many forms, such as powders, capsules, antiseptic gels, creams, and protective tapes. They are used in combined treatment of infectious diseases, in general therapy, in post-burn wound healing procedures, and in dentistry. We have **concluded** that lichens are very promising as raw materials for isolating usnic acid. It is necessary to search for new highly efficient methods to manufacture and use it in various farmaceutical forms.

**Keywords:** usnic acid, lichen, bioactivity, antiseptic properties.

**For reference:** Krylov IA, Kubasova ED, Korelskaya GV, Kubasov RV. Prospects for designing new, usnic acid-based innovator antiseptics. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(5): 53-58.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2023.16(5).53-58.

**В**ведение. Разработка новых лекарственных средств антимикробного действия в последнее время становится все более актуальной. Это связано с появлением новых генетически пластичных микроорганизмов. Многие инфекции, вызванные этими патогенными организмами, становятся высокоустойчивыми к местным и системным антибиотикам за счет образования ими биопленок на поврежденной поверхности кожи или слизистой оболочки. Таким образом имеется необходимость поиска терапевтических решений в отношении устойчивости микробов к лекарственным средствам [1,2].

Потенциально эффективной субстанцией, обладающей противомикробным действием, которая необходима для разработки антисептического средства, может предложена усниновая кислота. Ее антимикробная активность распространена в большей мере на грамположительные бактерий: *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* [3,4]. Предполагается, что механизм действия здесь, в первую очередь, обусловлен ингибированием синтеза РНК и нарушением репликации ДНК [5,6]. Кроме того, известно действие усниновой кислоты и на грамотрицательных бактерий, например, *Vibrio harveyi*, *Proteus mirabilis* [7]. У них действие также обусловлено за счёт ингибирование синтеза РНК [8]. Кроме того, отмечена антимикробная активность и в отношении микобактерий и бактерий *Bacillus Cereus* [9,10]. Бактериальный ответ в этом случае связан с нарушением окислительно-восстановительного гомеостаза в клетках микобактерий, синтеза липидов и репарации нуклеиновых кислот. Метаболические изменения оказались во многом сходными с таковыми при приеме некоторых антибиотиков [11].

**Целью работы** явилось проведение нарративного обзора о перспективах практического (фармацевтического) применения усниновой кислоты в качестве антисептического средства.

**Материалы для исследования.** Для анализа литературы по исследуемой проблематике проанализировано более 400 источников из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также отечественной библиотечной системе eLibrary. Глубина поиска составила 70 лет.

**Результаты и их обсуждение.** Усниновая кислота первоначально была выделена из лишайников рода *Usnea* и *Cladonia*. [12,13]. Позже она была определена в лишайниках рода *Alectoria*, *Lecanora*,

*Ramalina* и *Evernia*. [14]. Часто её позиционируют, как природный антибиотик. В слоевищах лишайников количество усниновой кислоты может колебаться от 4 до 8 % сухой массы сырья. При этом максимальное ее содержание наблюдается при сборе сырья в конце весны и начале лета. Растительное сырье лишайников, заготовленное в осенний и зимний период, имеют низкие концентрации указанного активного компонента. В то же время имеются сведения о высоких уровнях усниновой кислоты в слоевищах лишайников, собранных в арктической степи в центральной части Западной Гренландии поздней осенью и ранней зимой. Полагают, что это обусловлено климатогеографическими различиями ареала произрастания лишайников и температурными условиями [15].

По физико-химическим свойствам усниновая кислота плохо растворима в воде. С полиакриламидами образует комплексы с сильными кислотными связями. Эти композиции полимер-усниновая кислота быстро растворимы в воде. Именно такие комплексы обладают большей антимикробной активностью в отношении *Staphylococcus epidermidis*, чем отдельные его составляющие компоненты [16]. В то же время антимикробная активность усниновой кислоты может быть улучшена инкапсулированием активных молекул в энтеросолюбильные электроформованные волокна. Они позволяют контролировать высвобождение активной молекулы при определенном значении pH и может быть перспективным решением разработки бактерицидного средства для лечения раневых поверхностей [17]. Улучшенной бактерицидной активностью также обладают композиты усниновой кислоты на основе полианилина и пенополиуретана, что делает возможным их применение в качестве перевязочных материалов для ран [18].

Липосомальные формы с усниновой кислотой показали сопоставимые результаты по параметрам развития и созревания грануляционной ткани, отложения коллагена и заживления рубцов при лечении сульфадиазиновой серебряной мазью. Такие биомембраны представляют собой трансдермальные системы с регулируемым высвобождением активного компонента и трансдермальной абсорбции слоями кожи [19].

Отмечают также, что инкапсуляция усниновой кислоты в липосомы способствует процессу управления микобактериальной трансфекцией макрофагами J 774. Такой эффект наблюдают за счет сильного взаимодействия между липосомами с усниновой кислотой и макрофагами, помогая про-

никать усниновой кислоте в клетки, что, в свою очередь, приводит к улучшению его антимикобактериальной активности [20].

Пленки на основе коллагена, содержащие усниновую кислоту, улучшает процесс заживления ран и ожогов. В эксперименте на крысах линии Вистар с ожогами II степени на 7 сутки наблюдали умеренную инфильтрацию нейтрофилами распределенной по всей ожоговой ране, что не наблюдалось в контрольных группах, где на раневые поверхности наносили коллагеновые пленки, и пленки содержащие пустые липосомы с коллагеном. На 14 день воспалительная реакция была менее выраженной, с сильной инфильтрацией плазматическими клетками, а на 21 день отмечалось уменьшение воспаления, состоящего преимущественно из плазматических клеток. Авторы работы отмечают, что применение усниновой кислоты обеспечило более быстрое замещение коллагена III типа на коллаген I типа на 14 сутки и улучшило плотность коллагенизации на 21 сутки [19].

Ранозаживляющий эффект препарата наблюдали и на основе натриевой соли усниновой кислоты, что объясняется механизмами противовоспалительного действия. Так, в эксперименте на животных, при его местном применении скорость заживления ран была выше, а время повторной эпителизации короче по сравнению с группой контроля. Гистологические результаты демонстрировали уменьшение воспалительных клеток и увеличение пролиферации фибробластов, грануляционной ткани, регенерации сосудов. Применение натрия-усниновой кислоты также приводило к более ранней полной реэпителизации, формированию хорошо организованных тяжей коллагена и ороговению эпидермиса [21].

В работе китайских исследователей отмечается терапевтическая эффективность усниновой кислоты при формировании гипертрофических рубцов. На созданной ими модели гипертрофических рубцов на ухе кролика установлено, что усниновая кислота значительно ингибирует образование таких рубцов, улучшает накопление коллагеновой ткани. Иммуногистохимический анализ экспрессии CD31 также показал значительное ингибирование ангиогенеза рубца. В *in vitro* исследованиях она ингибирует миграцию эндотелиальных клеток и образование трубочек, а также пролиферацию эндотелиальных клеток пупочной вены человека и клеток рубцового фибробласта [22].

Кроме ранозаживляющего эффекта усниновая кислота может рассматриваться, как стабильный местный фотозащитный агент. При этом, L-усниновая кислота несколько токсична для кератиноцитов, чем его D-изомер. Последний энантиомер также характеризовался хорошими фотозащитными свойствами и фотостабильностью, сравнимой с УФ-фильтром октокриленом [23].

Производные усниновой кислоты также могут обладать антибактериальным действием [24]. Например, в отношении микобактериальных агентов *Mycobacterium tuberculosis* антибактериальная

активность связана за счет включения функциональных групп энаминона и 1,2,3-триазола в молекулу усниновой кислоты [9,25]. Также показано, что синтезированные енамины усниновой кислоты обладают ранозаживляющими свойствами за счет стимулирования кератиноцитов [26].

Наконец, металлокомплексы производных усниновой кислоты характеризуются антимикробной и антимуутагенной активностью в отношении достаточно широкого спектра микроорганизмов. Синтезированные многофункциональные гидроксифенилиминолиганды путем конденсации 2-аминофенола, 3-аминофенола и 4-аминофенола с усниновой кислотой и их комплексы с медью и марганцем обладают наибольшей антимикробной активностью по сравнению с металлокомплексами никеля и кобальта производных усниновой кислоты. В то же время обнаружено, что комплексы кобальта и марганца указанных лигандов обладают мощной антимуутагенной активностью [27].

В целом антимикробная активность усниновой кислоты и её производных зависит от многих факторов и зачастую эффект может быть достаточно вариабелен. На один и тот же возбудитель в одних случаях мощнее воздействуют производные усниновой кислоты, а в других – собственно усниновая кислота [28,29].

При разработке лекарственных средств на основе различных субстанций, в т.ч. и усниновой кислоты следует учитывать её токсическое действие.

Некоторыми авторами научных работ отмечалась гепатотоксичность усниновой кислоты за счет биотрансформации её энантиомеров в реакционноспособные аддукты с глутатионом в микросомах печени [30,31]. В результате происходит потеря целостности мембраноподобных структур, приводящих к нарушению митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования [32]. Инкапсулирование её в нанокапсулы, приготовленные из полимера молочной и гликолевой кислот существенно снижают гепатотоксичность усниновой кислоты [33].

В работе И.А Прокопьева с соавт. установлено, что при пероральном приеме усниновой кислоты в дозах 50 и 100 мг/кг массы тела приводило к повреждению ДНК в клетках печени и почек. Такой генотоксический эффект связан с окислительным стрессом в клетках [34]. Эти же авторы отмечали цитотоксичность энантиомеров усниновой кислоты на лимфоциты периферической крови человека [35].

В то же время имеются данные, что очень умеренные дозы усниновой кислоты нивелируют токсический эффект. Так, исследования турецких учёных, опровергают цитотоксический эффект усниновой кислоты в концентрациях 100-200 мкг/мл. В концентрациях 1 и 5 мкг/мл усниновая кислота вызывала повышение уровня общей антиоксидантной активности в культивируемых клетках крови человека без изменения общего окислительного статуса [36]. В экспериментальном исследовании на мышах при 20-кратном увеличении эффектив-

ной дозы усниновой кислоты (от 1 до 5 мг/кг массы тела) наблюдали ее безопасность [37].

Имеются сведения о токсическом действии усниновой кислоты в период органогенеза. Экспериментально доказан тератогенный эффект в дозе 25 мг/кг массы тела животного. Морфологические изменения визуализировались в виде поражения глаза и атрофии конечностей [38].

Такие результаты оценки токсического действия в различных дозах активной субстанции важно учитывать при разработке лекарственных средств на ее основе.

На основании вышеизложенного, усниновая кислота является перспективной активной субстанцией и может быть предложена в качестве потенциального местного средства для лечения микробных поражений кожи, ожоговых ран, а также солнцезащитного средства. При этом необходимо учитывать биодоступность активного компонента через кожу, что позволит подобрать вспомогательные компоненты лекарственной формы для местного терапевтического действия и разработать систему доставки для модуляции профиля проникновения [39,40]. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы различные полимерные композиты, например гидроксиэтилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), поливинилпирролидон, карбопол 971 Р и пр. [41].

Бразильскими исследователями проведен *in vitro* анализ доставки усниновой кислоты в форме геля на основе гидроксиэтилцеллюлозы через кожу с использованием диффузионной ячейки Франца с последующим определением ее концентрации методом ВЭЖХ. Установлено, что активный компонент количественно определялся через 12 часов после нанесения на образец свиной кожи. Усниновая кислота сильно проникала в роговой слой, ее концентрация была максимальной, жизнеспособный эпидермис аккумулировал небольшое ее количество, а большее количество усниновой кислоты обнаружено в дерме. Предполагают, что роговой слой, скорее всего, действовал как резервуарная система для усниновой кислоты, жизнеспособный эпидермис не служил барьером для молекулы активного компонента, а в дерме этот компонент имел тенденцию к накоплению, что вероятно, приводила к системной абсорбции [42].

Итальянскими учеными показано, что биодоступность усниновой кислоты в форме биоадгезивных полимерных пленок выше при использовании гидрогелевой основы натрий КМЦ в смеси с поливинилпирролидоном по сравнению с таковой гидрогелевой основой, содержащей только 2% натрий КМЦ или 0,1% карбопол 971 Р. Наилучшая биодоступность усниновой кислоты в указанной гидрогелевой основе связана с лучшей растворимостью активного компонента в основе адгезивной пленки. Одновременно, сообщается, что такие адгезивные пленки обладают антибактериальной активностью и являются эффективными в отношении чувствительных к усниновой кислоте бакте-

рий *S. Epidermidis*, *E. Faecalis*, *B. Cereus* и *S. Pyogenes* [16,41].

Наногели с усниновой кислотой носят пролонгированный характер действия демонстрируют эффективную антимикробную активность в отношении *Bacillus Cereus* и могут быть использованы для заживления ран слизистых. Подобран оптимальный состав лекарственной наноформы. В эксперименте на животных установлено, что наногели с усниновой кислотой обладают отличным терапевтическим потенциалом при язвах полости рта [10].

В последнее время при повреждении и заболеваниях кожи используют нетоксичные и неинвазивные биоматериалы, имитирующие естественные структуры организма, способные вмещать питательные вещества и биоактивные молекулы и запускать процесс васкуляризации [43,44]. Волокнистые пористые структуры раневых повязок формируют из полимеров, дополняющих друг друга по физико-химическим свойствам из поливинилового спирта или поливинилоацетата и хитозана. В эти волокнистые сетки помещают биоактивный агент, например, усниновую кислоту. В исследовании румынских авторов отмечена перспектива использования электроформованной нановолокнистой сетки на основе поливинилового спирта, хитозана и усниновой кислоты для заживления ран. В *in vitro* эксперименте такие био пленки, предварительно инкубированные с микробной взвесью штамма *Staphylococcus aureus* в течение 2-3 суток и помещенные в культуральную среду показали увеличение жизнеспособности клеток на 30% по сравнению с контролем. Этот факт подтверждает подходящую биосовместимость нановолокнистой сетки с усниновой кислотой и является подходящим материалом-биоустройством, поддерживающим пролиферацию и рост клеток. Методом флуоресцентной микроскопии также доказана жизнеспособность клеток и отсутствие цитотоксического действия *Staphylococcus aureus* [45].

В заключении следует отметить, что для разработки перспективного оригинального антисептического средства на основе усниновой кислоты следует учитывать много составляющих. Прежде всего это вид растения (лишайника), из которого будет выделена активная субстанция - усниновая кислота. Кроме того, определяющим является место и время заготовки растительного сырья; способ извлечения и очистки активного компонента из лишайников. В то же время для изготовления лекарственного средства необходимо определиться с выбором вспомогательных веществ, видом лекарственной формы (крем, гель, био пленки и т.п.) для достижения наилучшей биологической доступности действующего вещества и, следовательно, высоко антибактериального эффекта. Немаловажным аспектом являются и вопросы технологии производства готового продукта с указанным лечебным эффектом.

**Степень прозрачности.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную от-

ветственность 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. Макаров В.В., Хромов А.В., Гушин В.А., Ткачук А.П. Возникновение новых инфекций в XXI веке и способы их идентификации с использованием высокопроизводительного секвенирования (NGS) // Вестник РГМУ. – 2017. – №1. – С. 5-25. [Makarov VV, Khromov AV, Guschin VA, Tkachuk AP. Vozniknoveniye novykh infektsiy v XXI veke i sposoby ih identifikatsii s ispol'zovaniem vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya (NGS) [Emergence of new infections in the 21st century and identification of pathogens using next generation sequencing (NGS)]. Vestnik RGMU [Bulletin of Russian State Medical University]. 2017; 1: 5-23. (In Russ.)].
2. Wright GD, Poinar H. Antibiotic resistance is ancient: implications for drug discovery. Trends Microbiol. 2012; 20(4): 157–159. DOI: 10.106/j.tim.2012.01.002
3. Francolini I, Taresco V, Crisante F. et al. Water soluble usnic acid-polyacrylamide complexes with enhanced antimicrobial activity against Staphylococcus epidermidis. Int J Mol Sci. 2013; 14(4): 7356-7369. DOI: 10.3390/ijms14047356
4. Nithyanand P, Beema Shafreen RM, Muthamil S, Karutha Pandian S. Usnic acid, a lichen secondary metabolite inhibits Group A Streptococcus biofilms. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015; 107(1): 263-272. DOI: 10.1007/s10482-014-0324-z
5. Tozatti MG, Ferreira DS, Flauzino LG. et al. Activity of the Lichen Usnea steineri and its Major Metabolites against Gram-positive, Multidrug-resistant Bacteria. Nat Prod Commun. 2016; 11(4): 493-496.
6. Yilmaz M, Türk AO, Tay T, Kivanç M. The antimicrobial activity of extracts of the lichen Cladonia foliacea and its (-)-usnic acid, atranorin, and fumarprotocetraric acid constituents. Z Naturforsch C J Biosci. 2004; 59(3-4): 249-254. DOI: 10.1515/znc-2004-3-423
7. Cansaran D, Kahya D, Yurdakulola E, Atakol O. Identification and quantitation of usnic acid from the lichen Usnea species of Anatolia and antimicrobial activity. Z Naturforsch C J Biosci. 2006; 61(11-12): 773-776. DOI: 10.1515/znc-2006-11-1202
8. Maciąg-Dorszyńska M, Węgrzyn G, Guzow-Krzemińska B. Antibacterial activity of lichen secondary metabolite usnic acid is primarily caused by inhibition of RNA and DNA synthesis. FEMS Microbiol Lett. 2014; 353(1): 57-62. DOI: 10.1111/1574-6968.12409
9. Cirillo D, Borroni E, Festoso I. et al. Synthesis and antimycobacterial activity of (+)-usnic acid conjugates. Arch Pharm (Weinheim). 2018; 351(12): e1800177. DOI: 10.1002/ardp.201800177
10. Coşkunmeriç N, Üstündağ Okur N, Okur ME et al. Promising nanogels loaded with usnic acid for oral ulcer treatment: development, characterization, and in vivo evaluation in rabbits. Pharm Dev Technol. 2021; 26(4): 431-443. DOI: 10.1080/10837450.2021.1885441
11. Sieniawska E, Sawicki R, Truszkiewicz W et al. Usnic Acid Treatment Changes the Composition of Mycobacterium tuberculosis Cell Envelope and Alters Bacterial Redox Status. mSystems. 2021; 6(3): e00097-21. DOI: 10.1128/mSystems.00097-21
12. Martins MC, Silva MC, Silva LR et al. Usnic acid potassium salt: an alternative for the control of Biomphalaria glabrata (Say, 1818). PLoS One. 2014; 9(11): e111102. DOI: 10.1371/journal.pone.0111102
13. Ribeiro-Costa RM, Alves AJ, Santos NP et al. In vitro and in vivo properties of usnic acid encapsulated into PLGA-microspheres. J Microencapsul. 2004; 21(4): 371-384. DOI: 10.1080/02652040410001673919
14. Ingólfssdóttir K. Usnic acid. Phytochemistry. 2002; 61(7): 729-736. DOI: 10.1016/s0031-9422(02)00383-7
15. Bjerke JW, Elvebakk A, Domínguez E, Dahlback A. Seasonal trends in usnic acid concentrations of Arctic, alpine and Patagonian populations of the lichen Flavocetraria nivalis. Phytochemistry. 2005; 66(3): 337-344. DOI: 10.1016/j.phytochem.2004.12.007
16. Francolini I, Norris P, Piozzi A. et al. Usnic acid, a natural antimicrobial agent able to inhibit bacterial biofilm formation on polymer surfaces. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48(11): 4360-4365. DOI: 10.1128/AAC.48.11.4360-4365.2004
17. Araújo ES, Pereira EC, da Costa MM et al. Bactericidal Activity of Usnic Acid-Loaded Electrospun Fibers. Recent Pat Nanotechnol. 2016; 10(3): 252-257. DOI: 10.2174/1872210510666160517160144
18. Dos Santos MR, Alcaraz-Espinoza JJ, da Costa MM, de Oliveira HP. Usnic acid-loaded polyaniline/polyurethane foam wound dressing: preparation and bactericidal activity. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2018; 89: 33-40. DOI: 10.1016/j.msec.2018.03.019
19. Nunes PS, Rabelo AS, Souza JC et al. Gelatin-based membrane containing usnic acid-loaded liposome improves dermal burn healing in a porcine model. Int J Pharm. 2016; 513(1-2): 473-482. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.040
20. Lira MC, Siqueira-Moura MP, Rolim-Santos HM et al. In vitro uptake and antimycobacterial activity of liposomal usnic acid formulation. J Liposome Res. 2009; 19(1): 49-58. DOI: 10.1080/08982100802564628
21. Zhang Z, Zheng Y, Li Y et al. The effects of sodium usnic acid by topical application on skin wound healing in rats. Biomed Pharmacother. 2018; 97: 587-593. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.093
22. Song Y, Yu Z, Song B et al. Usnic acid inhibits hypertrophic scarring in a rabbit ear model by suppressing scar tissue angiogenesis. Biomed Pharmacother. 2018; 108: 524-530. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.176
23. Galanty A, Popiół J, Paczkowska-Walendowska M et al. (+)-Usnic Acid as a Promising Candidate for a Safe and Stable Topical Photoprotective Agent. Molecules. 2021; 26(17): 5224. DOI: 10.3390/molecules26175224
24. Dieu A, Mambu L, Champavier Y et al. Antibacterial activity of the lichens Usnea Florida and Flavoparmelia caperata (Parmeliaceae). Nat Prod Res. 2020; 34(23): 3358-3362. DOI: 10.1080/14786419.2018.1561678

25. Bangalore PK, Vagolu SK, Bollikanda RK et al. Usnic Acid Enaminone-Coupled 1,2,3-Triazoles as Antibacterial and Antitubercular Agents. *J Nat Prod.* 2020; 83(1): 26-35. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00475
26. Bruno M, Trucchi B, Burlando B et al. (+)-Usnic acid enamines with remarkable cicatrizing properties. *Bioorg Med Chem.* 2013; 21(7): 1834-1843. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.01.045
27. Koçer S, Uruş S, Çakır A et al. The synthesis, characterization, antimicrobial and antimutagenic activities of hydroxyphenylimino ligands and their metal complexes of usnic acid isolated from *Usnea longissimi*. *Dalton Trans.* 2014; 43(16): 6148-64. DOI: 10.1039/c3dt53624f
28. Храменкова ОМ, Новиков РИ. Анализ эффективности извлечения усниновой кислоты из лишайников белорусского Полесья // Бюллетень науки и практики. – 2018. – 4(6). – С. 23-32. [Khramchenkova OM, Novikov RI. Analiz effektivnosti izvlecheniya usninovoj kisloty iz lishajnikov belorusskogo Poles'ya [Extraction efficiency analysis of usnic acid from lichens of Belarusian Polesie]. *Byulleten' nauki i praktiki [Bulletin of Science and Practice]*. 2018;4(6);23-32. (In Russ.)]. DOI: 10.5281/zenodo.1289323
29. Maulidiyah, Sabarwati SH, Harjuliarto R et al. Antibacterial activity of usnic acid from *Usnea longissima* Ach. *Pak J Pharm Sci.* 2020; 33(4): 1631-1639.
30. Moreira CT, Oliveira AL, Comar JF et al. Harmful effects of usnic acid on hepatic metabolism. *Chem Biol Interact.* 2013; 203(2): 502-511. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.02.001
31. Piska K, Galanty A, Koczurkiewicz P et al. Usnic acid reactive metabolites formation in human, rat, and mice microsomes. Implication for hepatotoxicity. *Food Chem Toxicol.* 2018; 120: 112-118. DOI: 10.1016/j.fct.2018.07.005
32. Pramyothin P, Janthasoot W, Pongnimitprasert N et al. 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
33. da Silva Santos NP, Nascimento SC, Wanderley MS et al. Nanoencapsulation of usnic acid: An attempt to improve antitumour activity and reduce hepatotoxicity. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006. 64(2). 154-160. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.05.018
34. Prokopiev I, Filippova G, Filippov E et al. Genotoxicity of (+)- and (-)-usnic acid in mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2019; 839: 36-39. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.01.010
35. Прокопьев И.А., Филиппов Э.В., Филиппова Г.В., Гладкина Н.П., Прокопьев И.А. Генотоксичность энантиомеров усниновой кислоты in vitro в лимфоцитах периферической крови человека // Цитология. – 2017. – 59(1). – С. 13-18. [Prokopiev IA, Filippov EV, Filippova GV, Gladkina NP. Genotoksichnost' enantiomerov usninovoj kisloty in vitro v limfocitah perifericheskoj krovi cheloveka [Genotoxic effect of usnic acid enantiomers in vitro in human peripheral blood lymphocytes]. *Citologiya [Tsitologiya]*. 2017;59(1):13-18 (In Russ.)].
36. Polat Z, Aydın E, Türkez H, Aslan A. In vitro risk assessment of usnic acid. *Toxicol Ind Health.* 2016; 32(3): 468-75. DOI: 10.1177/0748233713504811
37. Gupta VK, Verma S, Gupta S et al. Membrane-damaging potential of natural L-(-)-usnic acid in *Staphylococcus aureus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(12): 3375-1383. DOI: 10.1007/s10096-012-1706-7
38. Silva CR, Marinho KS, Silva TD et al. Teratogenic Effect of Usnic Acid from *Cladonia substellata* Vainio during Organogenesis. *Biomed Res Int.* 2017; 5948936. DOI: 10.1155/2017/5948936
39. Dieu A, Mambu L, Champavier Y et al. Antibacterial activity of the lichens *Usnea Florida* and *Flavoparmelia caperata* (Parmeliaceae). *Nat Prod Res.* 2020; 34(23): 3358-3362. DOI: 10.1080/14786419.2018.1561678
40. Kartsev V, Lichitsky B, Geronikaki A et al. Design, synthesis and antimicrobial activity of usnic acid derivatives. *Medchemcomm.* 2018; 9(5): 870-882. DOI: 10.1039/c8md00076j
41. Pagano C, Ceccarini MR, Calarco P et al. Bioadhesive polymeric films based on usnic acid for burn wound treatment: Antibacterial and cytotoxicity studies. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019; 178: 488-499. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.001
42. Serafini MR, Detoni CB, Guterres SS et al. Determination of in vitro usnic acid delivery into porcine skin using a HPLC method. *J Chromatogr Sci.* 2015; 53(5): 757-760. DOI: 10.1093/chromsci/bmu120
43. Щербакowa А.И., Сергеев Р.В. Технология получения биологических активных веществ из лишайников с высокой биологической активностью // Вестник Поволжского государственного технологического университета. Серия: Лес. Экология. Природопользование. – 2022. – 55(3). – С. 40-51. [Shcherbakova AI, Sergeev RV. Tekhnologiya polucheniya biologicheskikh aktivnykh veshchestv iz lishajnikov s vysokoj biologicheskoy aktivnost'yu [Technology for Obtaining Biologically Active Substances from Lichens with High Biological Activity]. *Vestnik Povolzhskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta. Seriya: Les. Ekologiya. Prirodopol'zovanie [Vestnik of Volga State University of Technology. Ser.: Forest. Ecology. Nature Management]*. 2022;55(3);40-51. (In Russ.)]. DOI: 10.25686/2306-2827.2022.3.40
44. Nunes PS, Albuquerque RL Jr, Cavalcante DR et al. Collagen-based films containing liposome-loaded usnic acid as dressing for dermal burn healing. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 761593. DOI: 10.1155/2011/761593.
45. Stoica Oprea AE, Albuleţ D, Bîrcă AC et al. Electrospun Nanofibrous Mesh Based on PVA, Chitosan, and Usnic Acid for Applications in Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(13): 11037. DOI: 10.3390/ijms241311037