

УДК 615.281.9
ББК 56.9

Е.А. СОЛЁНОВА, Л.Н. НИКОЛАЕВНА ВЕЛИЧКОВСКА

ФЛАВОНОИДЫ. ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: антимикробная терапия, резистентность, чувствительность, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*.

Представлены результаты литературного обзора антимикробной активности флавоноидов, выделенных из лекарственных растений. Проведен анализ литературных источников на предмет поиска антимикробных свойств флавоноидов в отношении E. Coli, S. Aureus как наиболее быстро развивающихся резистентность микроорганизмов в современных условиях. Проведена сравнительная характеристика чувствительности данных микроорганизмов к флавоноидам, оценена перспектива внедрения в качестве средств, дополняющих антимикробную терапию.

E. SOLYENOVA, L. NIKOLAEVNA VELICHKOVSKA

FLAVONOIDS. PROSPECTS OF THEIR USE IN ANTIMICROBIAL THERAPY

Key words: antimicrobial therapy, resistance, sensitivity, *Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*.

The results of literature review on antimicrobial activity of flavonoids extracted from medicinal plants are presented. An analysis of literature sources with respect to searching antimicrobial properties of flavonoids against E. Coli, S. Aureus as microorganisms the most rapidly developing resistance in modern conditions was carried out. A comparative analysis of the given microorganisms' sensitivity to flavonoids was carried out, and the prospects of their introduction as a complement to antimicrobial therapy were evaluated.

Флавоноиды являются обширной группой фенольных соединений, относятся к продуктам метаболизма растений и играют важнейшую роль в их росте и жизнедеятельности, обладая антиоксидантными свойствами и защищая растения от инфекций, паразитов и повреждений насекомыми. В основе структуры всех флавоноидов – два бензольных кольца, соединенных между собой трехуглеродной цепочкой. С помощью пропанового моста в химической структуре многих флавоноидов формируется гетероцикл. Общность химической структуры predetermined общими путями биосинтеза данных соединений в растениях (листья, цветки, плоды, стебли, корни), водорослях, некоторых грибах, бактериях, насекомых [24]. На основании степени окисления трехуглеродной части структуры, положения фенильного радикала, а также величины гетероцикла базированы последние классификации флавоноидов [38].

В настоящее время из лекарственных растений выделено и изучено более 8000 флавоноидов, а также расшифрована их химическая формула. Среди них выделяют:

- 1) производные флавана:
 - флаваны;
 - флаван-3-олы (катехины), максимальное содержание в зеленом чае, меньшее – в черном [28];
 - флаван-4-олы и флаван-3,4-диола (лейкоантоцианидины);
- 2) производные флавонола:
 - байкалеин и вогонин (корни шлемника);
 - апигенин (петрушка, сельдерей, лимон, ромашка аптечная, пижма девичья);
 - лютеолин (резеда желтая);

3) флавонолы:

- квертицин и его гликозид рутин (дуб, черный чай, репчатый лук, томаты, виноград, цитрусовые, цветная капуста);
- мирицетин (красное вино);
- морин (гуаява, фустик, маклюра оранжевая);
- кемпферол (семейства имбирные, луковичные);
- фисетин (манго, клубника, земляника, черника, семейство бобовые);
- изорамнетин (ягоды облепихи, репчатый лук, виноград, красное вино);

4) флаваноны:

- гесперетин и его гликозид гесперидин (семейство цитрусовые);
- нарингенин (семейство цитрусовые, томаты);
- эриодиктиол (чай, семейства цитрусовые и хвойные, плоды шиповника, боярышника);
- диосмин (семейство цитрусовые);

5) флаванолы (хвойные – сосна, ель, лиственница, лиственные – эвкалипт, бук, вишня);

- таксифолин (дигидрокверцитин), астильбин – расторопша пятнистая, томаты, семейство цитрусовые, виноград, древесина лиственницы сибирской и даурской;

6) изофлавоноиды (семейства бобовые, в том числе соя, ирисовые, розоцветные);

7) халконы:

- флоретин и его гликозид флоризин (листья яблони);
- бутеин (лаковое, розовое деревья);
- изоликвиритигенин (солодка голая);
- ксантохумол (хмель);

8) антоцианы:

- ауратинидин (бальзамин широколистный);
- цианидин (ягоды красного цвета);
- дельфинидин (дельфиниум, фиалки, виноград, гранат) и др.

9) ауруны (семейства сложноцветные, бобовые, в том числе соя, бурые водоросли);

10) неофлавоноиды (семейства бобовые, клузиевые, мареновые):

- гематоксилин;
- меланеттин;
- экзостемин;
- брацилин и др.

Флавоноиды обладают большим количеством фармакологических свойств и могут успешно использоваться при лечении различных заболеваний внутренних органов: эти вещества зачастую проявляют большую эффективность, чем известные лекарственные препараты [17, 22, 23, 31]. На их основе в настоящее время получены противовоспалительные, противоязвенные, желчегонные, гепатопротекторные препараты, с гипозотемическим, гипогликемическим и антимикробным действием [27, 39]. Поиск антимикробных агентов среди флавоноидов с каждым годом становится все более значимым ввиду значительных трудностей в лечении инфекционных заболеваний, вызванных антибиотикоустойчивыми штаммами микроорганизмов [11, 32].

Изучение антимикробных свойств флавоноидов стало распространяться с конца прошлого века, и оно небезосновательно. Так, есть данные об антимикробной активности теафлавинов даже в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций (*Stenotrophomonas maltophilia* и *Acinetobacter baumannii*) *in vitro* [20]. Вогонин имеет значительную антифунгальную активность в отношении грибов *Alternaria alternata* – причины респираторных заболеваний и бронхиальной астмы [22]. Следует отметить, что флавоноиды с минимальной подавляющей концентрацией менее 10 мкг/мл имеют важную практическую значимость в создании новых антимикробных препаратов [27]. Но найдены флавоноиды (пандуратин А) с МПК менее 0,1 мкг/мл в отношении *S.Aureus*.

Имеется ряд теорий механизмов антимикробного действия флавоноидов.

1. Повреждение цитоплазматической мембраны клеток.

Данный механизм действия может реализовываться следующими путями:

– индукцией синтеза перекиси водорода клетками инфицированного организма в присутствии катехинов [18]. Их цидный эффект отмечается с концентрации 0,5 мг/мл в отношении актиномицетов и грибов рода *Candida* [34]. Но существуют данные, что некоторые флавоноиды способны предохранять бактерии от повреждений перекисью водорода, продуцируемого организмом-хозяином [28, 33]. В то же время повреждение цитоплазматической мембраны бактерий может способствовать выходу калия из клетки. Так, галандин (флавоноид прополиса) и катехин EGCG (флавоноид зеленого чая) способствовали разрушению липотейхоевых кислот с последующим бактерицидным эффектом в отношении *S.Aureus* [15];

– запуском агрегации бактериальных клеток. Изофлавоны и катехины способны запускать ее, что в дальнейшем из-за блока поступления питательных веществ, а также избытка продуктов метаболизма приводит к остановке роста бактерий и их гибели [15].

2. Нарушение функций пенициллин-связывающего белка.

Данная способность выявлена у эпикатехин-галлата по отношению к *S.Aureus* с дальнейшим увеличением его чувствительности к пенициллинам [12].

3. Ингибирование β-лактамазы (галангин, кверцетин, байкалеин) [16].

4. Ингибирование ДНК-гиразы бактерий (катехин EGCG) [19].

5. Ингибирование цитоплазматических топоизомераз I и II.

Изофлавоны сами замедляют рост и размножение *S.Aureus* с последующей их гибелью [36].

6. Ингибирование специфических ферментов метаболизма D-аланина (кверцетин и апигенин) [38].

7. Ингибирование синтеза жирных кислот.

Данный механизм действия выявлен у экстракта флавоноидов из листьев клена усеченного по отношению к грамположительным, грамотрицательным бактериям, а также некоторым грибкам [40]. Нарингенин, эриодиктиол и таксифолин угнетают активность бета-кетоацил-переносящей синтазы *Enterococcus faecalis* – фермента биосинтеза жирных кислот [24].

8. Блокада синтеза мембранных липидов.

Бутеин, изоликвиртигенин и фисетин способны ингибировать дегидратазу Rv0636, предотвращая производство мембранных липидов бактерий [13].

9. Блокада синтеза аминокислот.

Некоторые ауруны путем ингибирования фермента хоризмат-синтазы блокируют синтез фенилаланина, тирозина и триптофана.

Особое внимание в работах уделяется веществам класса халконов, которые можно легко получить синтетическим путем и использовать в качестве агентов с биологической активностью в создании лекарственных препаратов, в том числе активных антимикробных средств [30]. Ликохалконы А и С солодки голой проявляют антимикробные свойства в отношении *Bacillus subtilis*, *S. Aureus*, *Micrococcus luteus* при МПК от 3,3 до 12,5 мкг/мл [20, 21]. Как у весьма перспективной группы флавоноидов отдельный интерес представляет влияние радикалов на наличие тех или иных антимикробных свойств. Изучение производных ликохалкона А выявило, что именно гидроксильная группа в 4-м положении кольца А необходима для подавления роста *S. Aureus*. Введение более объемного гексильного радикала способствует снижению МПК. При удалении пренильной группы, имеющей липофильные свойства, а также замене пренильной группы на пропильную антимикробная активность снижается. Очевидно, что липофильность молекулы играет важную роль в антистафилококковых свойствах данного халкона [26].

В то же время считается, что сумма флавоноидов обладает лучшим терапевтическим эффектом, нежели применение изолированных соединений. Так, доказан эффект синергизма в отношении *S. Aureus* между теафлавинами и катехинами [20]. При добавлении экстракта земляники зеленой к экстракту очитка пурпурного наблюдалось снижение роста колоний *S. Aureus* в 10, 20 и 100 раз [3].

Поиск антимикробных свойств суммы флавоноидов растений в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка уже имеет определенные успехи. Морин, силимарин, байкалеин, силибининти эпикатехин способны нарушать энергетический обмен *E. Coli* путем ингибирования АТФ-синтазы мембран клетки [13]. Экспериментально выявлено, что сумма флавоноидов черешни обладает высокой антимикробной активностью в отношении *E. Coli* (МПК₉₀ от 0,125 до 0,25 мг/мл в зависимости от исследуемого штамма) [35]. Установлено, что экстракт земляники зеленой подавляет скорость роста *E. Coli* и *S. Aureus* *in vitro* в 2-10 раз [2]. Высокую антимикробную активность в отношении *E. Coli* продемонстрировали извлечения свободных полифенолов и иридоидов из трав семейства подорожниковых [4]. Применение препарата, содержащего экстракт ортосифона тычиночного, травы горца птичьего, листьев толокнянки обыкновенной, у больных с осложненным хроническим пиелонефритом сопровождается достоверным снижением бактериурии [10]. Терапия препаратом с экстрактом плодов клюквы, листьев толокнянки, хвоща полевого достоверно снижала бактериурию *E. Coli* после лечения на 36% [8]. Установлено, что экстракт клюквы снижает адгезивные свойства кишечной палочки и её способность к образованию бактериальных биоплёнок на эпителии мочевыводящих путей [20]. Водные растворы спиртовых экстрактов очитка пурпурного и большого оказывают бактерицидный эффект в отношении *E. Coli* и *S. Aureus*. В отношении штаммов *S. Aureus* и *P. Aeruginosa* противомикробный эффект экстракта очитка пурпурного выше, чем экстракта очитка большого (МПК₉₀ для обоих штаммов 3,1 и 6,2 мг/мл, соответственно) [7]. Экстракт змеголовника молдавского продемонстрировал выраженную антимикробную активность в отношении *S. Aureus* [5]. Также выраженной активностью в отношении грамположительной флоры, особенно *S. Aureus*, обладает сумма флавоноидов зверобоя продырявленного [6, 9].

Химическая модификация растительных экстрактов, содержащих флавоноиды, может увеличивать их антимикробные свойства. Так, омеднение спир-

тового экстракта листьев эвкалипта прутовидного проявило высокую антибактериальную активность в отношении *S. Aureus* [1].

Таким образом, флавоноиды являются весьма перспективным классом соединений для разработки новых антимикробных средств. Они обладают высоким потенциалом применения в антимикробной терапии таких социально значимых заболеваний, как хронический пиелонефрит, стафилококковая пневмония, бактериальные стафилококковые поражения кожи, а также ряд нозокомиальных инфекций. Считаем, что сочетанное применение препаратов флавоноидов с антимикробными препаратами станет новой ступенью в лечении бактериальных инфекций и поможет снизить риск развития устойчивых форм микроорганизмов и их дальнейшего распространения.

Литература

1. Балаев Т.А., Молдавер Б.Л. Технология галенофиллипта – нового противомикробного препарата, содержащего зуглобали и феофитинаты меди // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2010. Вып. 1, т. 5. С. 396–407.
2. Гусев Н.Ф., Докучаева Ю.А., Сычёва М.В., Немерешина О.Н. Биохимические особенности и антибактериальное действие препаратов *Fragaria viridis* // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2016. № 4(60). С. 206–209.
3. Гусев Н.Ф., Докучаева Ю.А., Немерешина О.Н. Влияние настоев листа земляники зелёной на рост золотистого стафилококка // Медицинский альманах. 2016. Вып. № 5(45). С. 215–217.
4. Гусев Н.Ф., Немерешина О.Н. Антибактериальное исследование препаратов из видов *Veronica L.* Предураля // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. 2005. Т. 4, № 8-1. С. 43–47.
5. Денисова Г. Р. Онтогенез *Dracoscephalum Moldavica L.* (Lamiaceae) в условиях Восточного Забайкалья // Ученые записки Забайкальского государственного университета. Сер. Естественные науки. 2011. № 1. С. 166–169.
6. Кутасевич Я.Ф., Олейник И.А. Адьювантная терапия больных хроническими дерматозами с применением крема «Бедан» // Здоровье ребенка. 2016. № 1(69). С. 110–113.
7. Пластун В.О., Дурнова Н.А., Райкова С.В. Противомикробное действие экстрактов очитков пурпурного (*Sedum Telephium L.*) и большого (*S. Maximum (L.) Hoffm.*) // Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. 2014. № 12. С. 64–71.
8. Плеханов А.А., Дамбаев, А.Б. Оценка эффективности применения растительных лекарственных средств в комплексном лечении инфекций мочевыводящих путей // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2015. № 6(106). С. 48–52.
9. Шеина Н.Ю. Особенности влияния на человеческий организм фитонцидов некоторых дикорастущих растений Оренбургской области // Вестник Оренбургского государственного университета. 2008. № 5-2. 2008. С. 157 – 160
10. Шоболова Н.А., Бальжиров Д.Б., Прокаева Т.А., Назарова-Рыгдылон А.Н., Жигаев Г.Ф. Поражение почек у больных сахарным диабетом II типа // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2011. Т. 100, № 1. С. 158–161.
11. Arakawa H., Maeda M., Okubo S., Shimamura T. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, vol. 27, pp. 277–281.
12. Bernal P., Lemaire S., Pinho M.G., Mobashery S., Hinds J., Taylor P.W. Insertion of epicatechin gallate into the cytoplasmic membrane of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disrupts penicillin-binding protein (PBP) 2a-mediated beta-lactam resistance by delocalizing PBP2. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, pp. 24055–24065.
13. Brown A.K., Papaemmanouil A., Bhowruth V., Bhatt A., Dover L.G., Besra G.S. Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in *Mycobacterium tuberculosis* fatty acid synthase II. *Microbiology*, 2007, vol. 153, pp. 3314–3322.
14. Chinnam N., Dadi P.K., Sabri S.A., Ahmad M., Kabir M.A., Ahmad Z. Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2010, vol. 6, pp. 478–486.
15. Cushnie T.P., Lamb A.J. Detection of galangin-induced cytoplasmic membrane damage in *Staphylococcus aureus* by measuring potassium loss. *J. Ethnopharmacol.*, 2005, vol. 101, pp. 243–248.
16. Eumkeb G., Sakdarat S., Siri Wong S. Reversing beta-lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* Hance and synergism with ceftazidime. *Phytomedicine*, 2010, vol. 18, pp. 40–45.
17. Ferrazzano G.F., Amato I., Ingenito A., Zarrelli A., Pinto G., Pollio A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules*, 2011, vol. 16, pp. 1486–1507.

18. Gould K.S., Lister C. Flavonoid functions in plants, in Ande-sen. *Chemistry, biochemistry and applications*, Boca Raton, 2006, vol. 8, pp. 397–441.
19. Gradisar H., Pristovsek P., Plaper A., Jerala R. Green tea catechins inhibit bacterial DNA gyrase by interaction with its ATP binding site. *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50, pp. 264–271.
20. Haraguchi H., Tanimoto K., Tamura Y., Mizutani K., Kinoshita T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 1998, vol. 48, pp. 125–129.
21. Hatano T., Shintani Y., Aga Y., Shiota S., Tsuchiya T., Yoshida T. Phenolic constituents of licorice. VIII. Structures of glicophenone and glicoisoflavanone, and effects of licorice phenolics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2000, vol. 48, pp. 1286–1292.
22. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*, 2008, vol. 15, pp. 639–652.
23. Hendrich A.B., Malon R., Pola A., Shirataki Y., Motohashi N., Michalak K. Differential interaction of Sophora isoflavonoids with lipid bilayers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, vol. 16, pp. 201–208.
24. Jeong K.W., Lee J.Y., Kang D.I., Lee J.U., Shin S.Y., Kim Y. Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *J. Nat. Prod.*, 2009, vol. 72, pp. 719–724.
25. Khokhar S., Magnusdottir S.G. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United kingdom. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, vol. 50, pp. 565–570.
26. Kromann H., Larsen M., Boesen T., Schonning K., Nielsen S.F. Synthesis of prenylated benzaldehydes and their use in the synthesis of analogues of licochalcone A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, vol. 39, pp. 993–1000.
27. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. *Cancer Treat. Rev.*, 2009, vol. 35, pp. 57–68.
28. Oktyabrsky O., Vysochina G., Muzyka N., Samoilova Z., Kukushkina T., Smirnova G. Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, vol. 106, pp. 1175–1183.
29. Rios J.L., Recio M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.*, 2005, vol. 100, pp. 80–84.
30. Sahu N.K., Balbhadra S.S., Choudhary J., Kohli D.V. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.*, 2012, vol. 19, pp. 209–225.
31. Saleem M., Nazir M., Ali M.S., Hussain H., Lee Y.S., Riaz N., Jabbar A. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat. Prod. Rep.*, 2010, vol. 27, pp. 238–254.
32. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future. Microbiol.*, 2012, vol. 7, pp. 73–89.
33. Smirnova G.V., Samoylova Z.Y., Muzyka N.G., Oktyabrsky O.N. Influence of polyphenols on *Escherichia coli* resistance to oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009, vol. 46, pp. 759–768.
34. Tamura M., Saito H., Kikuchi K., Ishigami T., Toyama Y., Takami M., Ochiai K. Antimicrobial activity of Gel-entrapped catechins toward oral microorganisms. *Biol. Pharm. Bull.*, 2011, vol. 34, pp. 638–643.
35. Valentova K., Stejskal P. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, vol. 55(8), pp. 3217–3224.
36. Wang Q., Wang H., Xie M. Antibacterial mechanism of soybean isoflavone on *Staphylococcus aureus*. *Arch. Microbiol.*, 2010, vol. 192, pp. 893–898.
37. Williams C. Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables. *BMJ*, 1995, vol. 310, pp. 1453–1455.
38. Wu D., Kong Y., Han C., Chen J., Hu L., Jiang H., Shen X. D-Alanine:D-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, vol. 32, pp. 421–426.
39. Yang J., Li L., Jin H., Tan S., Qiu J., Yang L., Ding Y., Jiang Z. H., Jiang S., Liu S. Vaginal gel formulation based on theaflavin derivatives as a microbicide to prevent HIV sexual transmission. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2012, vol. 28, pp. 1498–1508.
40. Zhang F., Luo S.Y., Ye Y.B., Zhao W.H., Sun X.G., Wang Z.Q., Li R., Sun Y.H., Tian W.X., Zhang Y.X. The antibacterial efficacy of an aceraceous plant [Shantung maple (*Acer truncatum* Bunge)] may be related to inhibition of bacterial beta-oxoacyl-acyl carrier protein reductase (FabG). *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 2008, vol. 51, pp. 73–78.

References

1. Balaev T.A., Moldaver B.L. *Tekhnologiya galenofillipta – novogo protivomikrobnogo preparata, soderzhashchego euglobali i feofittinaty medi* [Technology of galenofillipt – new antimicrobial drug containing euglobals and pheophytinates copper]. *Zdorov'e – osnovna chelovecheskogo potenciala: problema i puti ikh resheniya* [Health – the basis of human potential: problems and ways to solve them 5]. 2010, Issue. 1, vol. 5, pp. 396–407.

2. Gusev N.F., Dokuchaeva Yu.A., Sycheva M.V., Nemereshina O.N. *Biokhicheskie osobnosti i antibakterial'noe deistvie preparatov Fragaria viridis* [Biochemical features and antibacterial action of preparations *Fragaria viridis*]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Proceedings of the Orenburg State Agrarian University], 2016, iss. 4, pp. 206–209.
3. Gusev N.F., Dokuchaeva Yu.A., Nemereshina O.N. *Vliyanie nastoev lista zemlyaniki zelenoi na rost zolotistogo stafilokokka* [Influence of infusions of a leaf of a wild strawberry green on growth of a *Staphylococcus aureus*]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical almanac], 2016, iss. 5(45), pp. 215–217.
4. Gusev N.F., Nemereshina O.N. *Antibakterial'noe issledovanie preparatov iz vidov Veronica L. Predural'ya* [Antibacterial study of drugs from species *Veronica L.* of the Ural]. *Izvestiya Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Proceedings of the Orenburg State Agrarian University], 2005, no. 4(60), pp. 43–47.
5. Denisova G.R. *Ontogenez Dracocephalum Moldavica L. (Lamiaceae) v usloviyakh Vostochnogo Zabaikal'ya* [Ontogenesis by *Dracocephalus Moldavica L.* (Lamiaceae) in the Eastern Transbaikalia]. *Uchenye zapiski Zabaikal'skogo gosudarstvennogo universiteta. Ser. Estestvennye nauki* [Scientific notes of Transbaikalian State University. Series: Natural Sciences], 2011, no. 1, pp. 166–169.
6. Kutasevich Ya.F., Oleynik I.A. *Adyuvantnaya terapiya bol'nykh khronicheskimi dermatozami s primeneniem krema «Bedan»* [Adjuvant therapy for patients with chronic dermatoses with the use of "Bedan" cream]. *Zdorov'e rebenka* [Child's health], 2016, no. 1(69), pp. 110–113.
7. Plastun V.O., Durnova N.A., Raykova S.V. *Protivomikrobnoe deistvie ekstraktov ochitkov purpurnogo (Sedum Teplium L.) i bol'shogo (S. Maximum (L.) HOFFM.)* [Antimicrobial action of extracts of purple purple (*Sedum Teplium L.*) and large (*S. Maximum (L.) HOFFM.*)]. *Byulleten' Botanicheskogo sada Saratovskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Botanical Garden of Saratov State University], 2014, no. 12, pp. 64–71.
8. Plehanov A.A., Dambaev, A.B. *Ocenka effektivnosti primeneniya rastitel'nykh lekarstvennykh sredstv v kompleksnom lechenii infekcii mochevyvodyashchikh putei* [Evaluation of the effectiveness of the use of herbal medicines in the complex treatment of urinary tract infections]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii medicinskikh nauk* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2015, iss. 6(106), pp. 48–52.
9. Sheina N.Yu. *Osobennosti vliyaniya na chelovecheskii organizm fitoncidov nekotorykh dikoras-tushchikh rastenii Orenburgskoi oblasti* [Features of the influence on the human body of phytoncides of some wild plants of the Orenburg region]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta* [Proceedings of the Orenburg State Agrarian University], 2008, no. 5-2, pp. 157–160.
10. Shobolova N.A., Bal'zhairov D.B., Prokaeva T.A., Nazarova-Rygdylon A.N., Zhigaev G.F. *Porazhenie pochek u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa* [Kidney damage in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Sibirskii medicinskii zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2011, vol. 100, iss. 1, pp. 158–161.
11. Arakawa H., Maeda M., Okubo S., Shimamura T. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, vol. 27, pp. 277–281.
12. Bernal P., Lemaire S., Pinho M.G., Mobashery S., Hinds J., Taylor P.W. Insertion of epicatechin gallate into the cytoplasmic membrane of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disrupts penicillin-binding protein (PBP) 2a-mediated beta-lactam resistance by delocalizing PBP2. *J. Biol. Chem.*, 2010, vol. 285, pp. 24055–24065.
13. Brown A.K., Papaemmanouil A., Bhowruth V., Bhatt A., Dover L.G., Besra G.S. Flavonoid inhibitors as novel antimycobacterial agents targeting Rv0636, a putative dehydratase enzyme involved in *Mycobacterium tuberculosis* fatty acid synthase II. *Microbiology*, 2007, vol. 153, pp. 3314–3322.
14. Chinnam N., Dadi P.K., Sabri S.A., Ahmad M., Kabir M.A., Ahmad Z. Dietary bioflavonoids inhibit *Escherichia coli* ATP synthase in a differential manner. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2010, vol. 6, pp. 478–486.
15. Cushnie T.P., Lamb A.J. Detection of galangin-induced cytoplasmic membrane damage in *Staphylococcus aureus* by measuring potassium loss. *J. Ethnopharmacol.*, 2005, vol. 101, pp. 243–248.
16. Eumkeb G., Sakdarat S., Siriwong S. Reversing beta-lactam antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* with galangin from *Alpinia officinarum* Hance and synergism with ceftazidime. *Phytomedicine*, 2010, vol. 18, pp. 40–45.
17. Ferrazzano G.F., Amato I., Ingenito A., Zarrelli A., Pinto G., Pollio A. Plant polyphenols and their anti-cariogenic properties: a review. *Molecules*, 2011, vol. 16, pp. 1486–1507.
18. Gould K.S., Lister C. Flavonoid functions in plants, in Ande-sen. *Chemistry, biochemistry and applications*, Boca Raton, 2006, vol. 8, pp. 397–441.
19. Gradisar H., Pristovsek P., Plaper A., Jerala R. Green tea catechins inhibit bacterial DNA gyrase by interaction with its ATP binding site. *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50, pp. 264–271.
20. Haraguchi H., Tanimoto K., Tamura Y., Mizutani K., Kinoshita T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, 1998, vol. 48, pp. 125–129.

21. Hatano T., Shintani Y., Aga Y., Shiota S., Tsuchiya T., Yoshida T. Phenolic constituents of licorice. VIII. Structures of glicophenone and glicoisoflavanone, and effects of licorice phenolics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chem Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2000, vol. 48, pp. 1286–1292.
22. Hemaiswarya S., Kruthiventi A.K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine*, 2008, vol. 15, pp. 639–652.
23. Hendrich A.B., Malon R., Pola A., Shirataki Y., Motohashi N., Michalak K. Differential interaction of Sophora isoflavonoids with lipid bilayers. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2002, vol. 16, pp. 201–208.
24. Jeong K.W., Lee J.Y., Kang D.I., Lee J.U., Shin S.Y., Kim Y. Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *J. Nat. Prod.*, 2009, vol. 72, pp. 719–724.
25. Khokhar S., Magnusdottir S.G. Total phenol, catechin, and caffeine contents of teas commonly consumed in the United Kingdom. *J. Agric. Food Chem.*, 2002, vol. 50, pp. 565–570.
26. Kromann H., Larsen M., Boesen T., Schonning K., Nielsen S.F. Synthesis of prenylated benzaldehydes and their use in the synthesis of analogues of licochalcone A. *Eur. J. Med. Chem.*, 2004, vol. 39, pp. 993–1000.
27. Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones: the anticancer properties of Scutellaria and its main active constituents Wogonin, Baicalein and Baicalin. *Cancer Treat. Rev.*, 2009, vol. 35, pp. 57–68.
28. Oktyabrsky O., Vysochina G., Muzyka N., Samoilova Z., Kukushkina T., Smirnova G. Assessment of anti-oxidant activity of plant extracts using microbial test systems. *J. Appl. Microbiol.*, 2009, vol. 106, pp. 1175–1183.
29. Rios J.L., Recio M.C. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.*, 2005, vol. 100, pp. 80–84.
30. Sahu N.K., Balbhadra S.S., Choudhary J., Kohli D.V. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr. Med. Chem.*, 2012, vol. 19, pp. 209–225.
31. Saleem M., Nazir M., Ali M.S., Hussain H., Lee Y.S., Riaz N., Jabbar A. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. *Nat. Prod. Rep.*, 2010, vol. 27, pp. 238–254.
32. Schmieder R., Edwards R. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. *Future. Microbiol.*, 2012, vol. 7, pp. 73–89.
33. Smirnova G.V., Samoylova Z.Y., Muzyka N.G., Oktyabrsky O.N. Influence of polyphenols on *Escherichia coli* resistance to oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009, vol. 46, pp. 759–768.
34. Tamura M., Saito H., Kikuchi K., Ishigami T., Toyama Y., Takami M., Ochiai K. Antimicrobial activity of Gel-entrapped catechins toward oral microorganisms. *Biol. Pharm. Bull.*, 2011, vol. 34, pp. 638–643.
35. Valentova K., Stejskal P. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial. *J. Agric. Food Chem.*, 2007, vol. 55(8), pp. 3217–3224.
36. Wang Q., Wang H., Xie M. Antibacterial mechanism of soybean isoflavone on *Staphylococcus aureus*. *Arch. Microbiol.*, 2010, vol. 192, pp. 893–898.
37. Williams C. Healthy eating: clarifying advice about fruit and vegetables. *BMJ*, 1995, vol. 310, pp. 1453–1455.
38. Wu D., Kong Y., Han C., Chen J., Hu L., Jiang H., Shen X. D-Alanine:D-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2008, vol. 32, pp. 421–426.
39. Yang J., Li L., Jin H., Tan S., Qiu J., Yang L., Ding Y., Jiang Z. H., Jiang S., Liu S. Vaginal gel formulation based on theaflavin derivatives as a microbicide to prevent HIV sexual transmission. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2012, vol. 28, pp. 1498–1508.
40. Zhang F., Luo S.Y., Ye Y.B., Zhao W.H., Sun X.G., Wang Z.Q., Li R., Sun Y.H., Tian W.X., Zhang Y.X. The antibacterial efficacy of an aceraceous plant [Shantung maple (*Acer truncatum* Bunge)] may be related to inhibition of bacterial beta-oxoacyl-acyl carrier protein reductase (FabG). *Biotechnol. Appl. Biochem.*, 2008, vol. 51, pp. 73–78.

СОЛЁНОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и биохимии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (elensoul@mail.ru).

SOLYENOVA ELENA – Assistant Lecturer, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Biochemistry, Chuvash State University, Russia, Cheboksary.

НИКОЛАЕВНА ВЕЛИЧКОВСКА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (lyuda_belchusova@mail.ru).

NIKOLAEVNA VELICHKOVSKA LUDMILA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Faculty and Hospital Therapy, Chuvash State University, Cheboksary, Russia.
