

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-21-28  
УДК 615.322:582.628.2



Обзорная статья/Review article

## Актуальные аспекты медицинского применения ореха черного – *Juglans nigra* L. (обзор)

А. В. Корочинский<sup>1</sup>, Ж. В. Дайронас<sup>2\*</sup>, В. В. Верниковский<sup>2</sup>, И. Н. Зилфикаров<sup>3,4</sup>,  
Э. Ф. Степанова<sup>2</sup>, М. В. Черников<sup>2</sup>

1 – ООО «Витаукт-пром», 385774, Республика Адыгея, Майкопский район, ст. Абадзехская, ул. Клубная, д. 59А  
2 – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11  
3 – ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ФГБНУ ВИЛАР)», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1  
4 – ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Первомайская, д. 191

\*Контактное лицо: Дайронас Жанна Владимировна. E-mail: daironas@mail.ru

Статья получена: 04.07.2019. Статья принята к печати: 16.08.2019

### Резюме

**Введение.** Орех черный (*Juglans nigra* L.) – вид деревьев из рода орех (*Juglans*) семейства ореховые (*Juglandaceae*), естественный ареал обитания которого – Северная Америка (США и Канада). Лекарственные препараты из растений рода орех представлены на российском фармацевтическом рынке крайне ограниченно. В Государственный реестр лекарственных средств входит экстракт незрелых плодов родственного вида – ореха грецкого (*Juglans regia* L.) «Югланекс» (производство России) и комплексный препарат «Тонзилгон» (производство Германии). В реестр Роспотребнадзора включен ряд биологически активных добавок к пище из сырья ореха черного, являющихся дополнительным источником фенольных соединений (дубильных веществ и флавоноидов). Цель работы – изучение и систематизация современных сведений по химическому составу лекарственного растительного сырья ореха черного и фармакологическим свойствам его основных биологически активных соединений.

**Текст.** В этномедицине коренного населения Северной Америки все части ореха черного используются аналогично ореху грецкому в Азии и ореху маньчжурскому на Дальнем Востоке – для лечения укусов змей, лихорадки, расстройства желудочно-кишечного тракта.

Химический состав лекарственного растительного сырья ореха черного в качественном отношении схож с орехом грецким. Плоды, кора и листья ореха черного содержат богатый полифенольный комплекс (нафтохиноны, в частности юглон и его производные, дубильные вещества, флавоноиды, фенолокислоты), витамины, эфирное масло, органические кислоты. Однако в сырье ореха черного содержание биологически активных веществ более высокое, особенно в отношении полифенольных соединений.

В научной литературе описаны результаты экспериментов на животных, подтверждающие антиоксидантное, антимикробное, противогрибковое, противовирусное, антипаразитарное, гипогликемическое, спазмолитическое, а также противоопухолевое в отношении некоторых клеточных линий действие.

**Заключение.** В результате изучения литературы и систематизации современных сведений по химическому составу лекарственного растительного сырья ореха черного и фармакологическим свойствам его основных биологически активных соединений установлено, что фармакологические свойства связаны с наличием фенольного комплекса, однако требуется более глубокое изучение химического состава. В доклинических испытаниях суммарные извлечения из лекарственного растительного сырья ореха черного и выделенные индивидуальные соединения проявляют преимущественно антимикробное, противогрибковое, антиоксидантное, противовирусное, гипотензивное, иммуномодулирующее, противоопухолевое и спазмолитическое действие.

**Ключевые слова:** орех черный, *Juglans nigra*, *Juglandaceae*, фармакологическая активность, фенольные соединения, нафтохиноны, юглон.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность генеральному директору ООО «Витаукт-пром» А. Г. Гарбузову за финансовую поддержку работы.

**Вклад авторов.** Все авторы участвовали в сборе информации, её анализе, обсуждении и написании текста статьи.

**Для цитирования:** Корочинский А. В., Дайронас Ж. В., Верниковский В. В., Зилфикаров И. Н., Степанова Э. Ф., Черников М. В. Актуальные аспекты медицинского применения ореха черного – *Juglans nigra* L. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2019; 8(3): 21–28.

## Actual Aspects of Medical Application of Black Nut – *Juglans Nigra* L. (Review)

Alexey V. Korochinsky<sup>1</sup>, Janna V. Daironas<sup>2\*</sup>, Vladislav V. Vernikovskiy<sup>2</sup>, Ifrat N. Zilfikarov<sup>3,4</sup>,  
Eleonora F. Stepanova<sup>2</sup>, Maxim V. Chernikov<sup>2</sup>

1 – LLC «Vitaukt-prom», 59A, st. Klubnaya, Abadzekhsкая, 385774, Republic of Adygea, Russia

2 – Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of the Ministry of Health Care of Russia, 11, Kalinin av., Pyatigorsk, Stavropol region, 357532, Russia

3 – All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, 7, Grin str., Moscow, 117216, Russia

4 – Maikop State Technological University, 191, Pervomayskaya str., Maykop, 385000, Republic of Adygea

\*Corresponding author: Janna V. Daironas. E-mail: daironas@mail.ru

Received: 04.07.2019. Accepted: 16.08.2019

### Abstract

**Introduction.** Herbal drugs of black walnut (*Juglans nigra* L.) are not registered on the territory of the Russian Federation at the present time. However, the State Register of Medicinal Products includes an extract of unripe fruits of a related species walnut (*Juglans regia* L.) «Yuglanex» (made in Russia) and the complex herbal drug «Tonsilgon» (made in Germany). A number of biologically active food supplements from black walnut raw materials have been registered by Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. They are an additional source of phenolic compounds as tannins and flavonoids. The purpose of the article is to study and systematize up-to-date information on the chemical composition of the medicinal plant raw material of black walnut and the pharmacological properties of its main biologically active compounds.

© Корочинский А. В., Дайронас Ж. В., Верниковский В. В., Зилфикаров И. Н., Степанова Э. Ф., Черников М. В., 2019

© Korochinsky A. V., Daironas J. V., Vernikovskiy V. V., Zilfikarov I. N., Stepanova E. F., Chernikov M. V., 2019

**Text.** All parts of the black walnut are used in the ethnomedicine of the indigenous population of North America according to indications similar to the walnut in Asia and the Manchurian nut in the Far East: snake bites, fever and disorders of the gastrointestinal tract.

The chemical composition of the medicinal plant raw material of black walnut is decently walnut by its qualitative composition. Fruits, bark and leaves of black walnut contain a rich polyphenol complex (naphthoquinones, in particular, juglon and its derivatives, tannins, flavonoids, phenolic acids), vitamins, essential oil, organic acids. However, the quantitative analysis revealed a higher content of biologically active substances in the raw black walnut, especially in relation to polyphenolic compounds.

The scientific literature describes the results of experiments on animals, confirming antioxidant, antimicrobial, antifungal, antiviral, antiparasitic, hypoglycemic, antispasmodic, and anti-tumor effect on certain cell lines.

**Conclusion.** As a result of studying the literature and systematizing the current information on the chemical composition of the medicinal plant raw material of the black nut and the pharmacological properties of its main biologically active compounds, it has been established that the main properties are related to the presence of the phenol complex. However, a deeper study of the chemical composition is required. Both the total extracts of the black walnut from plant raw materials and individual compounds show predominantly antimicrobial, antifungal, antioxidant, antiviral, hypotensive, immunomodulatory, antitumor and antispasmodic activities in preclinical trials.

**Keywords:** black walnut, *Juglans nigra*, medicinal plants, Juglandaceae, pharmacological activity, phenolic compounds, pharmacognosy.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The authors are grateful to the General Director of LLC «Vitaukt-prom» A. G. Garbuzov for financial support this work.

**Contribution of the authors.** All authors participated in the collection of information, its analysis, discussion and writing the text of the article.

**For citation:** Korochinsky A. V., Daironas J. V., Vernikovskiy V. V., Zilfikarov I. N., Stepanova E. F., Chernikov M. V. Actual aspects of medical application of black nut – *Juglans nigra* L. *Drug development & registration*. 2019; 8(3): 21–28.

## ВВЕДЕНИЕ

Орех черный (*Juglans nigra* L.) – вид деревьев из рода орех (*Juglans*) семейства ореховые (*Juglandaceae*), естественный ареал обитания которого – Северная Америка (США и Канада) [1]. В Европе и на юге Европейской части России (Краснодарский край и Республика Адыгея) выращивается как декоративная культура, имеющая в т.ч. хозяйственное значение [2]. Плоды ореха черного напоминают плоды ореха грецкого (*J. regia* L.), но более вытянутые, слегка опушенные и заостренные на конце. Ядра съедобны, содержат до 50% жирного масла. Плоды, зрелые и незрелые, а также листья представляют интерес для медицинского применения, так как содержат значительное количество фенольных соединений, в частности, нафтохинонов юглона и его производных.

Лекарственные препараты из растений рода орех представлены на российском фармацевтическом рынке крайне ограничено. В Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации включены два наименования, полученные из лекарственного растительного сырья (ЛРС) ореха грецкого: жидкий экстракт из плодов молочной спелости «Югланэкс» и «Тонзилгон» – комплексный жидкий экстракт, в состав которого входит сумма экстрактивных веществ из листьев ореха. «Югланэкс» обладает противовоспалительным и антисептическим действием, оказывает антиоксидантное, капилляроукрепляющее и венотонирующее действие и рекомендован в комплексной терапии хронической венозной недостаточности. «Тонзилгон» рекомендован при заболеваниях верхних дыхательных путей, профилактике осложнений при респираторных вирусных инфекциях [3]. Лекарственных препаратов из сырья ореха черного в настоящее время в России не зарегистрировано.

В этномедицине коренного населения Северной Америки все части ореха черного нашли применение

по показаниям, аналогичным для ореха грецкого в Азии и ореха маньчжурского на Дальнем Востоке. Отвар коры ореха черного у североамериканских индейцев (чероки, делавары, ирокезы и мескваки) упоминается как болеутоляющее, рвотное средство, которое также применяли местно при зубной и головной боли, укусах змей. Команчи использовали порошок листьев ореха черного для лечения стригущего лишая, а делавары – листья как инсектицид для отпугивания блох. Ядра ореха съедобны, поэтому коренные народы Северной Америки употребляют их в пищу [1]. Различные части ореха черного в той или иной форме использовали для облегчения симптомов лихорадки, лечения заболеваний почек, желудочно-кишечных расстройств, язв, зубной боли, сифилиса и укусов змей, как противоглистное средство [4].

В Российской Федерации зарегистрирован ряд биологически активных добавок (БАД) к пище, полученные из сырья ореха черного (таблица 1) [5, 6].

В России также запатентован способ получения настойки из плодов ореха черного [7].

Несмотря на достаточно широкий ассортимент производимой продукции, характеристика ее химического состава, как правило, сводится к оценке на наличие полифенольных соединений, преимущественно дубильных веществ, что, на наш взгляд, значительно сужает спектр возможного медицинского применения сырья и фитопрепаратов ореха черного. Поэтому целью настоящей работы является систематизация современных сведений научной литературы, посвященной химическому составу сырья ореха черного и фармакологическим свойствам его основных биологически активных соединений.

**Химический состав** сырья ореха черного представлен различными группами биологически активных соединений (таблица 2).

Таблица 1. Перечень БАД, разработанных из сырья ореха черного

Table 1. The list of dietary supplements developed from raw materials of black walnut

Наименование	Форма выпуска	Назначение	Производитель
«Юглон (Juglon)»	жидкость во флаконах от 50 мл до 500 мл	источник дубильных веществ, флавоноидов	ООО «Витаукт-пром» (Российская Федерация)
«Черный орех NOW» («Black Walnut Hulls»)	капсулы массой 605 мг	источник полифенольных соединений	«NOW International» (США)
«Листья черного ореха» («Black Walnut Leaves»)	таблетки массой 850 мг	источник флавоноидов, полифенольных соединений, дополнительного источника кальция	«RBC Life Sciences, Inc.» (США)
«Грецкий черный орех» («Black Walnut»)	капсулы по 520,0 мг	источник флавоноидов, дубильных веществ	«Nature's Sunshine Products, Inc.» (США)
«Формула Здоровья. Черный орех» («Black Walnut»)	капсулы массой 590 мг	источник флавоноидов и дубильных веществ (танина)	«Archon Vitamin Corporation» (США)
«Экстракт черного ореха» («Black Walnut Extract»)	по 60 мл во флаконах с капельницей	источник дубильных веществ	«Nittany Pharmaceuticals Inc.» (США)
«Экстракт черного ореха» («Black Walnut Extract»)	по 60 мл во флаконах с капельницей	источник полифенольных соединений	«Hi-Tech Nutraceuticals, LLC» (США)
«Блэк Валнут Холлз» («Black Walnut Hulls»)	капсулы массой 615 мг	источник танинов	«NutriCare International, Inc.» (США)
«Программа 2 Коло-Вада Плюс» комплект 1», «Программа 2 Коло-Вада Плюс» комплект 2» (Program 2 Colo-Vada Plus packet 1, packet 2) – в их составе «Листья черного ореха» («Black Walnut Leaves»)	таблетки массой 850 мг	источник флавоноидов, антрахинонов, полифенольных соединений (галловой кислоты), дополнительного источника витаминов А, С, Е, D <sub>3</sub> , В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , В <sub>6</sub> , В <sub>12</sub> , никотинамида, фолиевой кислоты, биотина, пантотеновой кислоты, железа, йода, кальция, селена, магния, цинка, меди, хрома, молибдена, марганца	«RBC Life Sciences, Inc.» (США)
«Корал Черный орех» (Coral Black Walnut)	капсулы массой 570,0±28,5 мг	источник полифенольных соединений и флавоноидов	«Bio International, Inc.» (США)

Таблица 2. Химический состав ореха черного [8–15]

Table 2. The chemical composition of the black walnut [8–15]

Биологически активные соединения	Лекарственное растительное сырье		
	Кора	Листья	Плоды
Алкалоиды	Югландин	Югландин	Алкалоиды
Белки	–	–	Пищевой аллерген, относящийся к глобулиновым белкам
Витамины	–	С, каротиноиды, В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , Р, Е, РР	Околоплодник – витамин С, каротиноиды
Дубильные вещества	Дубильные вещества	Дубильные вещества	Дубильные вещества
Жирное масло	–	–	Жирное масло
Нафтохиноны	Юглон, гидроюглон	Юглон, гидроюглон	Юглон, гидроюглон
Тритерпены	Тритерпены	–	–
Макро- и микроэлементы	–	Алюминий, барий, бор, ванадий, галлий, железо, калий, кальций, кремний, литий, магний, марганец, медь, молибден, натрий, никель, свинец, серебро, стронций, титан, фосфор, хром, цинк, цирконий	Макро- и микроэлементы
Кумарины	–	Умбеллиферон	Кумарины
Органические кислоты	–	Органические кислоты	Органические кислоты
Флавоноиды	–	Кверцитрин, астрагалин, 3,5,7,3',4'-пента-оксифлаво-3-β-L-рамнофуранозид, 3,5,7,4'-тетраокси-флаво-3-α-D-глюко-пиранозид, 7,3',4',5'-гексаокси-флаво-3-α-L-рамнопиранозид, мирицитрин	Лютеолин
Полисахариды	–	Полисахариды	Полисахариды
Сапонины	–	Сапонины	Сапонины
Фенолкарбоновые кислоты	–	Гентизиновая и вератровая кислоты	Галловая, эллаговая кислоты
Эфирное масло	–	С преобладанием сесквитерпенов и ароматических соединений. Доминирующие компоненты β-кариофиллен, гермакрен D, апинен	–

Примечание: «–» – сведения не найдены.

Note: «–» – information not found.

ЛРС, заготовленное от ореха черного, характеризуется более высоким содержанием суммы дубильных веществ в пересчете на танин и суммы нафтохинонов в пересчете на юглон, чем ЛРС, заготовленное от других видов рода *Juglans* – ореха грецкого (*J. regia* L.) и ореха серого (*J. cinerea* L.) (таблица 3) [10].

**Таблица 3.** Содержание фенольных соединений в ЛРС видов рода ореха

**Table 3.** The content of phenolic compounds in the raw materials of the nut genus

Вид	Лекарственное растительное сырье			
	кора	листья	плоды высушенные	плоды свежие
Содержание суммы нафтохинонов в пересчете на юглон, %				
О. грецкий	0,038±0,002	0,083±0,002	0,028±0,001	0,0058±0,0001
О. серый	0,058±0,002	0,032±0,001	–	–
О. черный	0,11±0,005	0,24±0,009	0,19±0,008	0,069±0,003
Содержание дубильных веществ в пересчете на танин, %				
О. грецкий	4,79±0,05	2,43±0,05	3,48±0,07	2,98±0,05
О. серый	5,28±0,05	3,25±0,06	–	–
О. черный	7,39±0,07	8,67±0,20	8,75±0,18	8,21±0,10

**Примечание:** «–» – исследования не проводились.

**Note:** «–» – no studies were conducted.

Максимальное содержание суммы нафтохинонов в пересчете на юглон зафиксировано в листьях *J. nigra* (0,24±0,009%). ЛРС видов рода *Juglans* по содержанию дубильных веществ (от 2,43% в листьях ореха грецкого до 8,75% в высушенных плодах ореха черного) сопоставимо с фармакопейными видами ЛРС, характеризующимися высоким содержанием дубильных веществ [16].

В работе [17] исследовалась зависимость содержания летучих веществ в плодах ореха черного от стадии их созревания. Установлено, например, что окраска ядер плодов черного ореха зависит от времени сбора плодов и может свидетельствовать о содержании спиртов, альдегидов, эфиров, производных бензола и линейных углеводов, кетонов и фуранов. Концентрация летучих соединений значительно выше в светлых ядрах черных орехов, сорванных с веток в начале созревания, чем в образцах среднего цвета (в середине созревания); а образцы среднего цвета имели более высокое содержание летучих соединений, чем темные ядра орехов, упавших на землю в конце созревания. Присутствие алкилальдегида гексаналя обуславливает прогорклый и едкий запах, отличающий ядра темного цвета от светлых ядер и среднеокрашенных.

**Фармакологическая активность** биологически активных веществ (БАВ) ореха черного изучена и описана в ряде научных публикаций. Преимущественно исследовалось действие суммарных извлечений, полученных с использованием спирта этилового различной концентрации. В некоторых работах описаны фармакологические эффекты индивидуальных соединений фенольной природы, выделенных из ЛРС ореха черного (таблица 4).

**Таблица 4.** Фармакологическая активность БАВ фенольной природы из ЛРС ореха черного

**Table 4.** The pharmacological activity of the BAS phenolic nature of the raw material of black walnut

Биологически активные вещества	Лекарственное растительное сырье	Фармакологическая активность
Дубильные вещества	Кора, листья, плоды	Антибактериальная [18], противоопухолевая [19]
Нафтохиноны (юглон и его производные)	Кора, листья, плоды	Антиоксидантная [20], антибактериальная и противогрибковая [21–24, 26–28], противовирусная [29–31], цитотоксическая [32], противоопухолевая [19, 33–38]
Флавоноиды	Листья, плоды	Кардиотоническая, спазмолитическая, гипотензивная [14], антимикробная [39]

**Антибактериальное действие** фенольных соединений ореха черного было установлено в отношении 7 видов микроорганизмов, с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне от 125 до 500 мг/мл [18]. При использовании метода диффузии в агар была выявлена антибактериальная активность извлечений из ядер черного ореха в отношении грамположительной бактерии *Staphylococcus aureus*, которую связывают с содержанием кверцетин-3-О-глюкозида, кверцетина, агнузида, эриодиктиол-7-О-глюкозида, азелаиновой кислоты и глансрегинина А [39]. Антибактериальное действие препаратов ореха черного также обусловлено наличием в их составе нафтохинона юглона. Установлено, что юглон как выделенный из природного сырья, так и полученный синтетическим путем, оказывает антимикробную и противогрибковую активность [21–26, 28] (таблица 5).

**Таблица 5.** Антимикробная активность юглона

**Table 5.** Antimicrobial activity of juglon

Микроорганизм	Эффективная концентрация, мкг/мл
<i>Acetobacter aceti</i>	4
<i>Acetobacter ascendens</i>	4
<i>Acetobacter rancens</i>	4
<i>Acetobacter xylinum</i>	3
<i>Aspergillus flavus</i>	10
<i>Aspergillus fumigatus</i>	10
<i>Aspergillus niger</i>	10
<i>Bacillus anthracis</i>	100
<i>Bacillus anthracoides</i>	100
<i>Bacillus subtilis</i>	100
<i>Candida mycoderma</i>	10
<i>Corynebacterium diptheriae</i>	100
<i>Hansenula anomala</i>	5
<i>Lactobacterium breve</i>	5
<i>Leuconostoc gracile</i>	5
<i>Lactobacterium plantarum</i>	10
<i>Sacchromyces vini</i>	5

Методом молекулярного докинга с использованием белка 1a8g (фермента, необходимого для обеспечения нормального жизненного цикла вируса имму-

нодефицита человека) была показана высокая вероятность того, что юглон является потенциальным *противовирусным средством* [31]. Исследования *in vitro* подтвердили активность в отношении вирусов иммунодефицита человека типа 1 [29] и везикулярного стоматита [30].

**Кардиотоническое, спазмолитическое и гипотензивное действие** суммы флавоноидов ореха черного в концентрациях от 1:10000 до 1:1000 было установлено А. Л. Шинкаренко с соавторами в эксперименте на изолированном сердце лягушки. Обнаружено, что под влиянием флавоноидов ореха черного происходит увеличение амплитуды сердечных сокращений и снижение их частоты, а также наблюдаются спазмолитический и гипотензивный эффекты [14]. Суммарные извлечения из ЛРС ореха черного также оказывают гипотензивное действие [14, 40].

**Гипогликемическая активность** настойки околоплодника ореха черного установлена в эксперименте на крысах [41–43].

Масляный экстракт околоплодника ореха черного проявлял выраженную *ранозаживляющую активность* [41–43].

Внимание исследователей привлекают *антиоксидантная и антигипоксантная активности* БАВ из ореха черного. Так, М. Э. Дудниковым с соавторами в испытаниях *in vivo* было установлено наличие у настойки околоплодника ореха черного антигипоксантной активности [41–43].

У фенольных соединений из околоплодника ореха черного установлена выраженная антиоксидантная активность на модели железовосстанавливающей способности плазмы в сравнении с тролоксом – водорастворимым аналогом токоферола [20]. Юглон усиливает антиоксидантную деятельность печени за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы, что также способствует инактивации липоцитов и уменьшает накопление коллагена внеклеточного матрикса в печени, препятствуя развитию фиброза [44].

Этанольный экстракт из коры черного ореха показал высокую антиоксидантную активность на моделях захвата радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила, гидроксил-, супероксид- и нитрозил-радикалов [45].

**Противоопухолевая активность** ореха черного была предметом ряда исследований, в которых оценивалась как выраженность действия, так и его возможные механизмы. Например, действие эллаговой кислоты и юглона было исследовано на мышцах в отношении опухолей грудной железы. Эллаговая кислота вводилась инъекционно внутривенно в дозе 50 мг/кг в течение 9 дней. Размер опухолей (длина, ширина и высота, мм) и вес мышечных тканей измерялись на 0, 3, 6 и 9 сутки после первой инъекции эллаговой кислоты. Юглон вводился так же в дозе 10 мг/кг, размер опухолей измерялся на 3, 6 и 9 сутки с начала эксперимента. Было установлено, что эллаговая кислота выраженно подавляла рост опухолей, однако сравнение с трансплантируемыми опухолями показало, что активность

в отношении подавления опухолевого роста в последнем случае значительно ниже. Это может быть объяснено тем, что скорость роста трансплантированных опухолей выше, чем спонтанных. Смертность мышей, получавших эллаговую кислоту, с трансплантированными опухолями (27,78%) была выше, чем у мышей со спонтанными опухолями (3,44%), получавшими это же вещество. Применение юглона значительно угнетало рост опухолей, однако смертность в этой группе животных достигала 78,95% [19].

Противоопухолевая активность нафтохинонов черного ореха заключается в цитотоксическом действии в отношении различных линий раковых клеток, обусловленном индукцией апоптоза, а также образованием свободных радикалов [46]. При исследовании действия юглона на клетки глиомы у крыс была установлена антимиотическая активность, а также цитотоксичность и способность индуцировать апоптоз. В основе действия, по-видимому, лежит воздействие на окислительно-восстановительные процессы [36]. Противоопухолевое действие юглона было установлено также в отношении эпителиомы [34], карциномы яичника SKOV3 [35], аденокарциномы простаты LNCaP [37], цервикальной карциномы HeLa [38] и асцитной карциномы Эрлиха [47].

Сухой экстракт, полученный водной экстракцией ядер ореха черного с последующей лиофилизацией, при пероральном введении крысам проявил выраженные гепатопротекторный и антикластогенный эффекты на фоне токсического поражения, индуцированного введением арсенита натрия, что позволяет прогнозировать химиопрофилактический потенциал в отношении канцерогенеза [48].

**Цитотоксичность** нафтохиноновых пигментов ореха черного обусловлена двумя различными механизмами, а именно окислительно-восстановительным циклом и реакцией с глутатионом. Окислительно-восстановительный цикл приводит к образованию соответствующих семихиноновых радикалов. Инкубация кератиноцитов с хинонами приводит к образованию перекиси водорода и приводит к окислению глутатиона. Истощение глутатиона с помощью бутионинсульфоксимины усиливает продукцию радикалов семихинона, увеличивает образование  $H_2O_2$  и повышает цитотоксичность. Таким образом, противогрибковые, противовирусные и антибактериальные свойства нафтохинонов являются результатом окислительно-восстановительных циклов [32].

Было установлено, что водный и гексановый экстракт ореха черного потенциально способны продуцировать активные формы кислорода, которые могут вызывать повреждение тканей, прямо или косвенно. Гексановый экстракт ореха черного содержит липофильные производные нафтохинонов, взаимодействующие с липид-связывающими белками сыворотки крови, что, предположительно, облегчает продуцирование активных форм кислорода [49].

Водный экстракт ореха черного, добавленный в количествах 0,6–10% к инкубируемым мононуклеарным клеткам, не вызывал потери целостности клеточных мембран, но индуцировал дозозависимое увеличение активности каспаз 3 и 7 и выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) [50].

Для юглона и его производных установлено также иммуномодулирующее действие [47, 51]. Введение экстракта черного ореха вызывало увеличение CD163-позитивных макрофагов в области вторичной дермальной пластинки [52]. Экстракт ореха черного способствует активации нейтрофилов [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе изучения и анализа современных данных научных публикаций, посвященных химическому составу и фармакологическим свойствам фитопрепаратов, извлечений и индивидуальных соединений из ЛРС ореха черного, установлено, что его основные фармакологические свойства связаны с содержанием БАВ фенольной природы. В доклинических испытаниях как суммарные извлечения, так и индивидуальные соединения проявляют преимущественно антибактериальное, противогрибковое, антиоксидантное, противовирусное, гипотензивное, иммуномодулирующее, противоопухолевое и спазмолитическое действие.

Направление по исследованию химического состава и фармакологической активности существующих биологически активных добавок к пище, полученных их листьев, плодов, коры ореха черного, с последующей их государственной регистрацией в качестве лекарственных средств является перспективным. Также представляет интерес разработка и совершенствование оптимальных технологий получения комплексных препаратов, содержащих широкий спектр биологически активных веществ этого сырья. Запатентована БАД к пище, представляющая собой порошок коры ореха черного [54].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Michler C. H., Woeste K. E., Pijut P. M. Black Walnut. In: Kole C. (eds) *Forest Trees. Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants*. 2007: 7. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34541-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34541-1_6).
2. Шехмирова М. Д., Тушканова О. В. Биологические особенности ореха черного в условиях республики Адыгея. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2004; 2: 80–84.
3. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации Дата актуализации базы данных – 20.05.2019. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
4. *Juglans nigra* L. – Black Walnut. Paleoethnobotany Laboratory Guide April 3, 2012.
5. Реестр свидетельств о государственной регистрации (единая форма Таможенного союза, российская часть). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Дата актуализации базы данных 25.04.2019. Available at: <http://fp.crc.ru/evrazes/>.
6. Дайронас Ж. В., Зилфикаров И. Н., Корочинский А. В. Инновационные технологии в производстве фитопрепаратов ореха черного. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014; 3: 60–64.
7. Жилина И. В. Способ получения настойки черного ореха Российской Федерация патент 2383355 22.12.2008. Available at: <http://www.fips.ru>.
8. Дайронас Ж. В. Сравнительный анализ эфирного масла листьев ореха грецкого, ореха серого и ореха черного. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015; 7: 16–20.
9. Zhang Y. Z., Du W. X., Fan Y., Yi J., Lyu S. C., Nadeau K. C., Thomas A. L., McHugh T. Purification and Characterization of a Black Walnut (*Juglans nigra*) Allergen, Jug n 4. *J. Agric. Food. Chem.* 2017; 65(2): 454–462. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04387.
10. Дайронас Ж. В. Экспериментально-теоретическое исследование лекарственного растительного сырья, содержащего нафтохиноны, и его стандартизация: дис. ... докт. фармац. наук. М. 2017: 388.
11. Дайронас Ж. В., Зилфикаров И. Н. Изучение фенольных соединений листьев ореха грецкого и ореха черного методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2013; 3: 57–60.
12. Бандюкова В. А. Некоторые итоги изучения химического состава растений Северного Кавказа. Фенольные соединения и их биологические функции. М. 1968: 95–100.
13. Бандюкова В. А., Аванесов Э. Т. О вероятности обнаружения некоторых агликонов в семействах высших растений. *Растительные ресурсы*. 1975; 11 (3): 334–342.
14. Шинкаренко А. Л., Соколов С. Д., Дороднева В. И. Химическое и фармакологическое изучение флавоноидных комплексов из листьев грецкого и черного ореха. *Вопросы курортологии, фармации, фармакологии*. Пятигорск. 1967: 365–366.
15. Растительные ресурсы России и сопредельных государств: часть I – Семейства *Lycopodiaceae – Ephedraceae*. Часть II – Дополнения к 1–7 томам. СПб.: *Мир и семья-95*. 1996: 571.
16. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т. XIV изд. М.: 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopeia.php>.
17. Lee J., Vázquez-Araújo L., Adhikari K., Warmund M., Elmore J. Volatile compounds in light, medium, and dark black walnut and their influence on the sensory aromatic profile. *J. Food. Sci.* 2011; 76(2): 199–204. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.02014.x.
18. Amarowicz R., Dykes G. A., Pegg R. B. Antibacterial activity of tannin constituents from *Phaseolus vulgaris*, *Fagopyrum esculentum*, *Corylus avellana* and *Juglans nigra*. *Fitoterapia*. 2008; 79(3): 217–219. DOI: 10.1016/j.fitote.2007.11.019.
19. Bhargava U. C., Westfall B. A. Antitumor activity of *Juglans nigra* (black walnut) extracts. *J Pharm Sci.* 1968; 57(10): 1674–1677.
20. Wenzel J., Storer Samaniego C., Wang L., Burrows L., Tucker E., Dwarshuis N., Ammerman M., Zand A. Antioxidant potential of *Juglans nigra*, black walnut, husks extracted using supercritical carbon dioxide with an ethanol modifier. *Food Sci. Nutr.* 2016; 5(2): 223–232. DOI: 10.1002/fsn3.385.
21. Полоник С. Г., Толкач А. М., Стехова С. И., Шенцова Е. Б., Уварова Н. И. Синтез и изучение противогрибковой активности ацетилированных гликозидов гидроксиюглонов. *Химико-фармацевтический журнал*. 1992; 26(6): 31–32.
22. Тушканова О. В., Бойко И. Е. Исследование антибиотической активности юглона, выделенного из околоплодника *Juglans nigra* L. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 1(18): 126–129.
23. Щербановский Л. Р., Нилов Г. И., Рабинович З. Д., Горина В. А. Растительные нафтохиноны – ингибиторы дрожжей, молочнокислых и уксуснокислых бактерий. *Растительные ресурсы*. 1972; 8(1): 112–115.
24. Щербановский Л. Р., Шубина Л. С. Бензо-, нафто- и антрахиноны цветковых растений как антимикробные вещества. *Растительные ресурсы*. 1975; 11(3): 445–454.
25. P. Abedi, M. Yaralizadeh, M. Fatahinia, F. Namjooyan, S. Nezamivand-Chegini, M. Yaralizadeh. Comparison of the Effects of *Juglans Nigra* Green Husk and Clotrimazole on *Candida Albicans* in Rats. *Jundishapur Journal of Microbiology In Press*: Published online. 2017; November 30: e58151. DOI: 10.5812/jjm.58151.
26. Якубовская А. Я., Похило Н. Д., Ануфриев В. Ф., Анисимов М. М. Синтез, антимикробная и противогрибковая активность соединений нафтазаринного ряда. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009; 43(7): 22–24.
27. Duke J. A., Bogenschutz-Godwin M. J., duCellier J., Duke P.-A. K. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, London, New York, Washington, D.C.: CRC PRESS. 2002: 893.

28. Sasaki K., Abe H., Yoshizaki F. *In vitro* antifungal activity of naphthoquinone derivatives. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25 (5): 669–670.
29. Min B. S., Nakamura N., Miyashiro H., Kim Y. H., Hattori M. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and ribonuclease H activities by constituents of *Juglans mandshurica*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2000; 48(2): 194–200.
30. Strugstad M. P., Despotovski S. A summary of extraction, synthesis, properties, and potential uses of juglone: A literature review. *Journal of Ecosystems and Management*. 2012; 13(3): 1–16.
31. Vardhini S. R. Exploring the antiviral activity of juglone by computational method. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2014; 34(6): 456–457. DOI: 10.3109/10799893.2014.917325.
32. Inbaraj J. J., Chignell C. F. Cytotoxic action of juglone and plumbagin: a mechanistic study using HaCaT keratinocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 2004; 17(1): 55–62. DOI: 10.1021/tx034132s.
33. Полоник С. Г., Прокофьева Н. Г., Агафонова И. Г., Уварова Н. И. Противоопухолевая и иммуностимулирующая активность О- и S-ацетилгликозидов 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона). *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(8): 3–4.
34. Chae J. I., Cho J. H., Kim D. J., Lee K. A., Cho M. K., Nam H. S., Woo K. M., Lee S. H., Shim J. H. Phosphoinositol 3-kinase, a novel target molecule for the inhibitory effects of juglone on TPA-induced cell transformation. *Int J Mol Med*. 2012; 30(1): 8–14. DOI: 10.3892/ijmm.2012.969.
35. Fang F., Qin Y., Qi L., Fang Q., Zhao L., Chen S., Li Q., Zhang D., Wang L. Juglone exerts antitumor effect in ovarian cancer cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18(6): 544–548.
36. Pavan V., Ribaudo G., Zorzan M., Redaelli M., Pezzani R., Mucignat-Caretta C., Zagotto G. Antiproliferative activity of Juglone derivatives on rat glioma. *Nat. Prod. Res.* 2017; 31(6): 632–638. DOI: 10.1080/14786419.2016.1214830.
37. Xu H., Yu X., Qu S., Sui D. Juglone, isolated from *Juglans mandshurica* Maxim, induces apoptosis via down-regulation of AR expression in human prostate cancer LNCaP cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013; 23(12): 3631–3634. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.04.007.
38. Zhang W., Liu A., Li Y., Zhao X., Lv S., Zhu W., Jin Y. Anticancer activity and mechanism of juglone on human cervical carcinoma HeLa cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90(11): 1553–1558. DOI: 10.1139/y2012-134.
39. Ho K. V., Lei Z., Sumner L. W., Coggeshall M. V., Hsieh H. Y., Stewart G. C., Lin C. H. Identifying antibacterial compounds in black walnuts (*Juglans nigra*) using a metabolomics approach. *Metabolites*. 2018; 8(4): E58. DOI: 10.3390/metabo8040058.
40. Oguwike F. N., Ebede S., Offor C. C. Evaluation of Efficacy of Walnut (*Juglans Nigra*) On Blood Pressure, Haematological and Biochemical Profile of Hypertensive Subjects. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2014; 13(10): 75–79.
41. Дудников М. Э. Биотехнологические исследования по безотходному использованию околоплодника ореха черного (*Juglans nigra* L.): дисс. ... канд. биол. наук. Ставрополь. 2006: 120.
42. Дудников М. Э., Андреева И. Н., Арчинова Т. Ю. Разработка малоотходной технологической схемы переработки околоплодника ореха черного для получения лекарственных и косметических средств. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2004; 59: 81–82.
43. Дудников М. Э., Андреева И. Н., Арчинова Т. Ю. Сравнительные исследования суммарных фитопрепаратов, полученных из околоплодника некоторых разновидностей орехов. *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Пятигорск: Пятигорская ГФА. 2003; 58: 203–204.
44. Zhou D. J., Mu D., Jiang M. D., Zheng S. M., Zhang Y., He S., Weng M., Zeng W. Z. Hepatoprotective effect of juglone on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis and its effect on hepatic antioxidant defence and the expression levels of  $\alpha$ SMA and collagen III. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 4095–4102. DOI: 10.3892/mmr.2015.3992.
45. Pozdnyakov D. I., Adzhiahmetova S. L., Chervonnaya N. M., Zolotych D. S., Dajronas Z. V., Vernikovskij V. V., Kharchenko I. I., Pozdnyakova A. E., Lyakhova N. S. Antioxidant activity of the extracts of plants of the flora of the North Caucasus. *Int. J. Adv. Res.* 2018; 6(12): 1034–1042. DOI: 10.21474/IJAR01/8232.
46. Montoya J., Varela-Ramirez A., Estrada A., Martinez L. E., Garza K., Aguilar R. J. A fluorescence-based rapid screening assay for cytotoxic compounds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 325(4): 1517–1523. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.196.
47. Полоник С. Г., Прокофьева Н. Г., Агафонова И. Г., Уварова Н. И. Противоопухолевая и иммуностимулирующая активность О- и S-ацетилгликозидов 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона). *Химико-фармацевтический журнал*. 2003; 37(8): 3–4.
48. Owumi S. E., Odunola O. A., Gbadegesin M. A., Nulah K. L. Protective effect of *Juglans nigra* on sodium arsenite-induced toxicity in rats. *Pharmacognosy Res.* 2013; 5(3): 183–188. DOI: 10.4103/0974-8490.112425.
49. Hurley D. J., Hurley K. A., Galland K. L., Baker B., Berghaus L. J., Moore J. N., Majerle R. S. Evaluation of the ability of aqueous black walnut extracts to induce the production of reactive oxygen species. *Am. J. Vet. Res.* 2011; 72(3): 308–317. DOI: 10.2460/ajvr.72.3.308.
50. Hurley D. J., Berghaus L. J., Hurley K. A., Moore J. N. Evaluation of the in vitro effects of aqueous black walnut extract on equine mononuclear cells. *Am. J. Vet. Res.* 2011; 72(3): 318–325. DOI: 10.2460/ajvr.72.3.318.
51. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений. Казань. 2001: 376.
52. Faleiros R. R., Nuovo G. J., Flechtner A. D., Belknap J. K. Presence of mononuclear cells in normal and affected laminae from the black walnut extract model of laminitis. *Equine Vet. J.* 2011; 43(1): 45–53. DOI: 10.1111/j.2042-3306.2010.00121.x.
53. Loftus J. P., Williams J. M., Belknap J. K., Black S. J. In vivo priming and ex vivo activation of equine neutrophils in black walnut extract-induced equine laminitis is not attenuated by systemic lidocaine administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010; 138(1-2): 60–69. DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.06.016.
54. Дайронас Ж. В., Зилфикаров И. Н., Верниковский В. В. Способ получения БАД из коры ореха Российской Федерация патент 2608026. 23.07.2015. Available at: <http://www.fips.ru>.

## REFERENCES

1. Michler C. H., Woeste K. E., Pijut P. M. Black Walnut. In: Kole C. (eds) *Forest Trees. Genome Mapping and Molecular Breeding in Plants*. 2007: 7. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34541-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34541-1_6).
2. Shekhirzova M. D., Tushkanova O. V. Biological features of the black walnut in the conditions of the Republic of Adygea. *News of universities. North Caucasus region. Natural Sciences – Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Yestestvennyye nauki*. 2004; 2: 80–84 (in Russ.).
3. The state register of medicines of the Russian Federation. Updated 2019 May 20; cited 2019 Jun 16. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russ.).
4. *Juglans nigra* L. – Black Walnut. Paleoethnobotany Laboratory Guide April 3, 2012.
5. Register of certificates of state registration (single form of the Customs Union, the Russian part). Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. The date of updating the database is 25.04.2019. Available at: <http://fp.crc.ru/evrazes/> (in Russ.).
6. Dayronas Z. V., Zilfikarov I. N., Korochinsky A. V. Innovative technologies in the production of black nut phytopreparations. *Drug development & registration*. 2014; 3: 60–64 (in Russ.).
7. Zhilina I. V. Method for producing black walnut tincture. Russian Federation patent 2383355. 2008, Dec. 22. Available at: <http://www.fips.ru>. (in Russ.).
8. Dayronas J. V. Comparative analysis of the essential oil of walnut leaves, gray walnut and black walnut. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2015; 7: 16–20 (in Russ.).
9. Zhang Y. Z., Du W. X., Fan Y., Yi J., Lyu S. C., Nadeau K. C., Thomas A. L., McHugh T. Purification and Characterization of a Black Walnut (*Juglans nigra*) Allergen, Jug n 4. *J. Agric. Food. Chem.* 2017; 65(2): 454–462. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04387.
10. Dayronas J. V. Experimental and theoretical study of medicinal plant materials containing naphthoquinones, and its standardization: thesis Dr. of pharmaceutical sciences. Moscow. 2017: 388 (in Russ.).
11. Dayronas J. V., Zilfikarov I. N. The study of phenolic compounds of the leaves of walnut and black walnut by high performance liquid chromatography. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry – Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2013; 3: 57–60 (in Russ.).
12. Bandyukova V. A. Some results of the study of the chemical composition of plants in the North Caucasus. Phenolic compounds and their biological functions. M. 1968: 95–100 (in Russ.).
13. Bandyukova V. A., Avanesov E. T. On the probability of finding some aglycones in higher plant families. *Plant resources*. 1975; 11 (3): 334–342 (in Russ.).

14. Shinkarenko A. L., Sokolov S. D., Dorodneva V. I. Chemical and pharmacological study of flavonoid complexes of walnut and black walnut leaves. *Questions of balneology, pharmacy, pharmacology*. Pyatigorsk. 1967: 365–366 (in Russ.).
15. Plant resources of Russia and neighboring states: part I – Families *Lycopodiaceae* – *Ephedraceae*. Part II – Additions to volumes 1–7. SPb.: *World and Family*-95. 1996: 571 (in Russ.).
16. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes XIV ed. M.: 2018. Available at: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russ.).
17. Lee J., Vázquez-Araújo L., Adhikari K., Warmund M., Elmore J. Volatile compounds in light, medium, and dark black walnut and their influence on the sensory aromatic profile. *J. Food. Sci.* 2011; 76(2): 199–204. DOI: 10.1111/j.1750-3841.2010.02014.x.
18. Amarowicz R., Dykes G. A., Pegg R. B. Antibacterial activity of tannin constituents from *Phaseolus vulgaris*, *Fagopyrum esculentum*, *Corylus avellana* and *Juglans nigra*. *Fitoterapia*. 2008; 79(3): 217–219. DOI: 10.1016/j.fitote.2007.11.019.
19. Bhargava U. C., Westfall B. A. Antitumor activity of *Juglans nigra* (black walnut) extractives. *J Pharm Sci.* 1968; 57(10): 1674–1677.
20. Wenzel J., Storer Samaniego C., Wang L., Burrows L., Tucker E., Dwarshuis N., Ammerman M., Zand A. Antioxidant potential of *Juglans nigra*, black walnut, husks extracted using supercritical carbon dioxide with an ethanol modifier. *Food Sci. Nutr.* 2016; 5(2): 223–232. DOI: 10.1002/fsn3.385.
21. Polonik S. G., Tolkach A. M., Stekhova S. I., Shentsova E. B., Uvarova N. I. Synthesis and study of the antifungal activity of acetylated hydroxy glycol glycosides. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 1992; 26(6): 31–32 (in Russ.).
22. Tushkanova O. V., Boyko I. E. Investigation of antibiotic activity of juglone isolated from the pericarp *Juglans nigra* L. *Development & registration of drugs*. 2017; 1(18): 126–129 (in Russ.).
23. Scherbanovsky L. R., Nilov G. I., Rabinovich Z. D., Gorina V. A. Vegetable naphthoquinones are inhibitors of yeast, lactic acid and acetic acid bacteria. *Plant resources*. 1972; 8(1): 112–115 (in Russ.).
24. Scherbanovsky L. R., Shubina L. S. Benzo, naphtho and anthraquinones of flowering plants as antimicrobial substances. *Plant resources – Rastitel'nyye resursy*. 1975; 11(3): 445–454 (in Russ.).
25. P. Abedi, M. Yaralizadeh, M. Fatahinia, F. Namjooyan, S. Nezamivand-Chegini, M. Yaralizadeh. Comparison of the Effects of *Juglans Nigra* Green Husk and Clotrimazole on *Candida Albicans* in Rats. *Jundishapur Journal of Microbiology In Press*: Published online. 2017; November 30: e58151. DOI: 10.5812/jjm.58151.
26. Yakubovskaya A. Ya., Pohilo N. D., Anufriev V. F., Anisimov M. M. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of naphthazarine compounds. *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2009; 43(7): 22–24 (in Russ.).
27. Duke J. A., Bogenschutz-Godwin M. J., duCellier J., Duke P.-A. K. Handbook of Medicinal Herbs. Boca Raton, London, New York, Washington, D.C.: CRC PRESS. 2002: 893.
28. Sasaki K., Abe H., Yoshizaki F. *In vitro* antifungal activity of naphthoquinone derivatives. *Biol. Pharm. Bull.* 2002; 25 (5): 669–670.
29. Min B. S., Nakamura N., Miyashiro H., Kim Y. H., Hattori M. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase and ribonuclease H activities by constituents of *Juglans mandshurica*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2000; 48(2): 194–200.
30. Strugstad M. P., Despotovski S. A summary of extraction, synthesis, properties, and potential uses of juglone: A literature review. *Journal of Ecosystems and Management*. 2012; 13(3): 1–16.
31. Vardhini S. R. Exploring the antiviral activity of juglone by computational method. *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2014; 34(6): 456–457. DOI: 10.3109/10799893.2014.917325.
32. Inbaraj J. J., Chignell C. F. Cytotoxic action of juglone and plumbagin: a mechanistic study using HaCaT keratinocytes. *Chem. Res. Toxicol.* 2004; 17(1): 55–62. DOI: 10.1021/tx034132s.
33. Polonik S. G., Prokofieva N. G., Agafonova I. G., Uvarova N. I. Antitumor and immunostimulating activity of O- and S-acetylglycosides of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *Chemical Pharmaceutical Journal – Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2003; 37(8): 3–4 (in Russ.).
34. Chae J. I., Cho J. H., Kim D. J., Lee K. A., Cho M. K., Nam H. S., Woo K. M., Lee S. H., Shim J. H. Phosphoinositol 3-kinase, a novel target molecule for the inhibitory effects of juglone on TPA-induced cell transformation. *Int J Mol Med*. 2012; 30(1): 8–14. DOI: 10.3892/ijmm.2012.969.
35. Fang F., Qin Y., Qi L., Fang Q., Zhao L., Chen S., Li Q., Zhang D., Wang L. Juglone exerts antitumor effect in ovarian cancer cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18(6): 544–548.
36. Pavan V., Ribaud G., Zorzan M., Redaelli M., Pezzani R., Mucignat-Caretta C., Zagotto G. Antiproliferative activity of Juglone derivatives on rat glioma. *Nat. Prod. Res.* 2017; 31(6): 632–638. DOI: 10.1080/14786419.2016.1214830.
37. Xu H., Yu X., Qu S., Sui D. Juglone, isolated from *Juglans mandshurica* Maxim, induces apoptosis via down-regulation of AR expression in human prostate cancer LNCaP cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013; 23(12): 3631–3634. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.04.007.
38. Zhang W., Liu A., Li Y., Zhao X., Lv S., Zhu W., Jin Y. Anticancer activity and mechanism of juglone on human cervical carcinoma HeLa cells. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90(11): 1553–1558. DOI: 10.1139/y2012-134.
39. Ho K. V., Lei Z., Sumner L. W., Coggeshall M. V., Hsieh H. Y., Stewart G. C., Lin C. H. Identifying antibacterial compounds in black walnuts (*Juglans nigra*) using a metabolomics approach. *Metabolites*. 2018; 8(4): E58. DOI: 10.3390/metabo8040058.
40. Oguwike F. N., Ebeye S., Offor C. C. Evaluation of Efficacy of Walnut (*Juglans Nigra*) On Blood Pressure, Haematological and Biochemical Profile of Hypertensive Subjects. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*. 2014; 13(10): 75–79.
41. Dudnikov M. E. Biotechnological research on waste-free use of black walnut pericarp (*Juglans nigra* L.): dissertation ... Candidate of Biological Sciences. Stavropol. 2006: 120 (in Russ.).
42. Dudnikov M. E., Andreeva I. N., Archinova T. Y. Development of a low-waste technological scheme for processing black walnut pericarp to obtain medicinal and cosmetic products. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Pyatigorsk: Pyatigorsk SFA. 2004; 59: 81–82 (in Russ.).
43. Dudnikov M. E., Andreeva I. N., Archinova T. Yu. Comparative studies of total herbal remedies derived from the pericarp of some varieties of nuts. *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Pyatigorsk: Pyatigorsk GFA. 2003; 58: 203–204 (in Russ.).
44. Zhou D. J., Mu D., Jiang M. D., Zheng S. M., Zhang Y., He S., Weng M., Zeng W. Z. Hepatoprotective effect of juglone on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis and its effect on hepatic antioxidant defence and the expression levels of  $\alpha$ SMA and collagen III. *Mol. Med. Rep.* 2015; 12 (3): 4095–4102. DOI: 10.3892/mmr.2015.3992.
45. Pozdnyakov D. I., Adzhiahmetova S. L., Chervonnaya N. M., Zolotykh D. S., Dajronas Z. V., Vernikovskiy V. V., Kharchenko I. I., Pozdnyakova A. E., Lyakhova N. S. Antioxidant activity of the extracts of plants of the flora of the North Caucasus. *Int. J. Adv. Res.* 2018; 6(12): 1034–1042. DOI: 10.21474/IJAR01/8232.
46. Montoya J., Varela-Ramirez A., Estrada A., Martinez L. E., Garza K., Aguilera R. J. A fluorescence-based rapid screening assay for cytotoxic compounds. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 325(4): 1517–1523. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.10.196.
47. Polonik S. G., Prokof'eva N. G., Agafonova I. G., Uvarova, N. I. Antitumor and immunostimulating activity of O- and S-acetylglycosides of 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *Chemical Pharmaceutical Journal*. 2003; 37(8): 3–4 (in Russ.).
48. Owumi S. E., Odunola O. A., Gbadegesin M. A., Nulah K. L. Protective effect of *Juglans nigra* on sodium arsenite-induced toxicity in rats. *Pharmacognosy Res.* 2013; 5(3): 183–188. DOI: 10.4103/0974-8490.112425.
49. Hurley D. J., Hurley K. A., Galland K. L., Baker B., Berghaus L. J., Moore J. N., Majerle R. S. Evaluation of the ability of aqueous black walnut extracts to induce the production of reactive oxygen species. *Am. J. Vet. Res.* 2011; 72(3): 308–317. DOI: 10.2460/ajvr.72.3.308.
50. Hurley D. J., Berghaus L. J., Hurley K. A., Moore J. N. Evaluation of the in vitro effects of aqueous black walnut extract on equine mononuclear cells. *Am. J. Vet. Res.* 2011; 72(3): 318–325. DOI: 10.2460/ajvr.72.3.318.
51. Plemenkov V. V. Introduction to the chemistry of natural compounds. Kazan. 2001: 376 (in Russ.).
52. Faleiros R. R., Nuovo G. J., Flechtner A. D., Belknap J. K. Presence of mononuclear cells in normal and affected laminae from the black walnut extract model of laminitis. *Equine Vet. J.* 2011; 43(1): 45–53. DOI: 10.1111/j.2042-3306.2010.00121.x.
53. Loftus J. P., Williams J. M., Belknap J. K., Black S. J. In vivo priming and ex vivo activation of equine neutrophils in black walnut extract-induced equine laminitis is not attenuated by systemic lidocaine administration. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010; 138(1-2): 60–69. DOI: 10.1016/j.vetimm.2010.06.016.
54. Daironas J. V., Zilfikarov I. N., Vernikovskiy V. V. Method for producing dietary supplement from bark of walnut. Russian Federation patent 2608026. 23.07.2015. Available at: <http://www.fips.ru>