

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ФГБНУ ВИЛАР НА ОСНОВЕ АЛКАЛОИДОВ: БИСБЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНЫ – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ (ОБЗОР)

О.Н. Толкачев

д.х.н., профессор, гл. науч. сотрудник, отдел фитохимии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: vilarnii@mail.ru

С.А. Вичканова (1924–2017)

д.б.н.

О.П. Шейченко

к.х.н., зав. отделом фитохимии,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: vilarnii.sheichenko@mail.ru

Т.В. Фатеева

вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией микробиологических исследований,
Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (Москва)
E-mail: fateeva2151@mail.ru

Представлен обзор основных результатов экспериментальных исследований в ряду природных бисбензилизохинолиновых алкалоидов флоры России, их производных и синтетических рацематов, дифенилэфирных фрагментов. Изучены взаимосвязи структуры-активности соединений. Рассмотрены перспективы использования приведенных результатов в медицине.

Ключевые слова: бисбензилизохинолиновые алкалоиды, производные и фрагменты, биологические исследования.

Для цитирования: Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Шейченко О.П., Фатеева Т.В. Растительные препараты ФГБНУ ВИЛАР на основе алкалоидов: бисбензилизохинолины – биологическая активность (обзор). Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(11):3–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-11-01>

Бисбензилизохинолиновые алкалоиды (ББИА) встречаются в растениях 10 семейств. Так, семейство Menispermaceae включает 72 рода и примерно 400 видов растений, предпочтительно в тропической и субтропической зонах, представляющих 23 структурные типа [1–4].

Большинство алкалоидов этого типа оптически активны, причем их энантиомеры при C-1 и C-1' имеют различные 3D модели. На основании хемотаксономического анализа растений, содержащих ББИА, была показана их структурная и стереохимическая приуроченность к определенным таксонам. Таким образом найдены определенные хиральные алкалоидные маркеры среди растений семейств Menispermaceae, Magnoliaceae, Berberidaceae, Ranunculaceae, Lauraceae, Annonaceae, Nymphaeaceae, Monimiaceae, Rhamnaceae.

Бисбензилизохинолиновые алкалоиды представляют значительный интерес для применения в медицине в качестве средств различного назначения. Описаны антимикробные, противоопухоле-

вые свойства этих соединений. Цефантин, например, используется в качестве противотуберкулезного препарата, а монотетрациклическое производное хондодендрин (тубокурарин-хлорид) – как миорелаксант в хирургии [5–13].

Установление корреляционной взаимосвязи структуры-активности является одним из этапов при конструировании новых лекарственных препаратов. На основании экспериментальных данных и теоретических предпосылок сделан вывод, что для трансформации природных алкалоидов наиболее перспективно применение «биогенных фрагментов», характерных для природных соединений.

В обзоре представлены биологические и биогенетические аспекты алкалоидов растений семейства Menispermaceae (даурицина, тетрандрин, циклеанин), а также полученных O-деметилованием природного циклеанина (норциклеанин, изохондодендрин и изобебиридин).

Рацемические алкалоиды – хондодендрин, тетрандрин, изотетрандрин, стебисимин, обабе-

рин, О-метилдаурицин, лиензинин, и их аналоги получены полным синтезом, а функциональные производные алкалоидов – химической трансформацией. Природные оксиакантин и бербамин выделены из отходов от производства берберина бисульфата.

Цитируемые в работе соединения изучены в центре медицины ФГБНУ ВИЛАР на антимикробную и противовирусную активность под руководством проф. С.А. Вичкановой, их цитотоксичность определена в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в отделе экспериментальной химиотерапии (д.б.н. З.П. Софьина с сотр.), а неспецифическая резистентность к инфекции алкалоидов – в ФГБНУ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (д.м.н. М.А. Туманян с сотр.).

Противовоспалительная активность гидрохлоридов (ГХ) тетрандрина, циклеанина и даурицина, а также гипотензивные свойства бербамина, оксиакаетина и их производных были изучены В.В. Бережинской, С.С. Никитиной, Е.А. Трутневой с сотр. в ФГБНУ ВИЛАР [14–16].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ББИА

Противоопухолевый препарат тетрандрин, полученный из корней *Stephania tetrandra* S. Moore, обладает широким спектром активности. Его стандарт для анализа лекарств включен в Европейскую фармакопею. Базируясь на результатах изучения в опытах *in vivo* цитотоксичности энан-

тиомерных тетрандринов и его рацемата S.M. Kurchan предположил, что их действие обусловлено образованием биологически активных метаболитов (1,2,1',2'-тетрадегидропроизводных) [17–18].

Однако ввиду стереоспецифичности биохимических процессов следует ожидать разной скорости дегидрирования энантиомеров и выходов дегидропроизводных. Механизм дегидрирования связан с участием электронной пары атомов азота, блокирование которой N-метилированием может их инактивировать, а N-окисление в предполагаемые полупродукты дегидрирования – их активировать. С целью выявления корреляционных закономерностей была изучена цитотоксичность алкалоидов этого ряда и их функциональных производных.

На примере моноэфирных ББИА показано, что О-метилирование фенольных гидроксидов магнолина и магноламина практически не сказывается на спектре и степени активности (табл. 1, 2). Однако ГХ магнолина (R,S-I) и ГХ (S,S)-магноламина (III) с иным положением диарилэфирной связи бензилоксинолиновых фрагментов отличаются по спектру активности, а камфорсульфонат О-метилдаурицина (V) и ГХ (R,S)-три-О-метилмагнолина (II) различаются по спектру и степени цитотоксичности. Соединения ГХ III и ГХ О-метил-III (IV) слабо воздействуют на аденокарциному толстого кишечника (АКАТОЛ), а ГХ I и II подавляют рост карциномы молочной железы Ca-755, АКАТОЛ и плоскоклеточного рака преджелудка (ПРЖ) (56%).

Таблица 1. Цитотоксичность гидрохлоридов ББИА и их О-метил-производных (%)

Соединение	Доза, мг/кг	Ca-755	LLC	РШМ-5	АКАТОЛ	ПРЖ
Магнолина ГХ (I)	40	40	25	–	–	–
	50	–	–	24	42	35
О-Метил-I ГХ (II)	40	40	Гибель	–	–	–
	50	–	–	51	21	56
Магноламина ГХ (III)	40	0	–	0	–	0
	50	–	Гибель	–	35	–
О-Метил-III ГХ (IV)	40	0	–	–	–	–
	50	–	–	–	31	–
О-Метилдаурицина камфорсульфонат (V)	40	0	–	0	–	–
	50	–	45	–	18	23

Таблица 2. Цитотоксичность йодметилатов и N-оксидов ББИА в сравнении с гидрохлоридом тетрандрина (%)

Соединение	Доза, мг	Ca-755	LLC	РШМ-5	С-180	Уокер	С-37
Магнолина ЙМ (VI)	2	–	–	–	55, 26, 0	0	–
	4	61, 74, 72	0	0	–	61, 37	0
	5	–	–	61, 71, 53	–	–	–
Магноламина ЙМ (VII)	2	–	–	–	–	0	–
	4	–	51, 64, 22	0	0	0	77, 88, 0
	5	60, 36, 0		23, 52, 43	–	–	–
N-Окси магнолина GX (VIII)	10	–	0	–	0	–	–
	50	–	61, 67, 58	0	0	–	–
	100	–	–	–	–	–	–
	150	0	–	–	–	–	–
N-Окси магноламина GX (IX)	10	–	0	–	70, 55, 50	–	–
	50	92, 68, 51	0	–	–	–	–
	100	–	0	–	77, 62, 48	–	–
	150	–	0	0	–	–	–
Тетрандрина GX (X)	10	–	53, 54	–	–	–	–
	50	72, 71, 0	–	0	0	–	–

N-Окисление или йодметилирование I и III воздействует на спектр и на степень их противоопухолевой активности. Например, GX N-окиси I (VIII) ингибирует рак легкого LLC в дозе 50 мг/кг, GX N-окиси III (IX) подавляет рост карциномы Ca-755 и саркомы C-180, ЙМ I (VI) ингибирует аденокарциному Ca-755, оказывает временный эффект на карциносаркому Уокер (W 256) и саркому C-180 в дозе 5 мг/кг. Йодметилат ЙМ IX (VII) подавляет рост карциномы легкого Льюис LLC, оказывает временный эффект на саркому C-37 в дозе 4 мг/кг, карциному Ca-755 и рак шейки матки РШМ-5 в дозе 5 мг/кг, макроциклический GX тетрандрина (X) воздействует на Ca-755 в дозе 50 мг/кг (табл. 2), а GX R,R-циклеанина (XI) с centrosymmetric структурой ингибирует лишь опухоль РШМ-5. Таким образом, из полученных данных следует, что цитотоксичность ББИА имеет иную природу [19–25].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ББИА

Противотуберкулезная активность ББИА. Высокой туберкулостатической активностью обладают S,S-тетрандрин (X) и S,R-цефарантин (XXI), являющийся 6,7-метилендиокси-аналогом S,R-оксиакантина (XV), в связи с чем были также

изучены другие доступные ББИА из отечественных видов растений семейств Paravogaceae, Berberidaceae и др. Большинство из них проявили активность в интервале 7,8–62,5 мкг/мл, уменьшающуюся в присутствии белковой нагрузки, в отличие от R,S-бербамина (XIII), S,S-репандина (XVIII) и S,S-O-метил-(XVIII), не снижающих при этом активности. Близкая к соединению X активность (7,8 мкг/мл) отмечена у S,R-обаберин (О-метилоксиакантин) (XIV) (табл. 3) [26].

Было показано, что активность ББИА связана с пространственной структурой их молекул. В 3D структуре наиболее активного S,S-(X) плоскости ароматических колец находятся практически под прямым углом, а менее активное соединение XIII имеет уплощенную форму молекулы (рис. 1). Их активность, по-видимому, связана с блокированием двухцентровых рецепторов микобактерий, с которыми они комплементарны, в отличие от неактивного R,R-циклеанина (XI) с centrosymmetric структурой.

Ряд O-метил-ББИА активнее гидроксипроизводных. Однако высокую активность *in vitro* в отношении *Mycobacterium smegmatis* проявили фенольный алкалоид R,S-обамегин (XIIIa) (из *Thalictrum rugosum*), относящийся к группе тет-

рандрина, а также S,S-талидазин (XXA R = Me). Монометилловый эфир обамегина R,S-гальругозин (XIIIВ) мало активен [26–28]. Молекулярные 3D

модели соединений I, III, X и XXI построены по программам MM2 и Molecular Dynamics (Chem. Offic. 2004) (рис. 1 и 2).

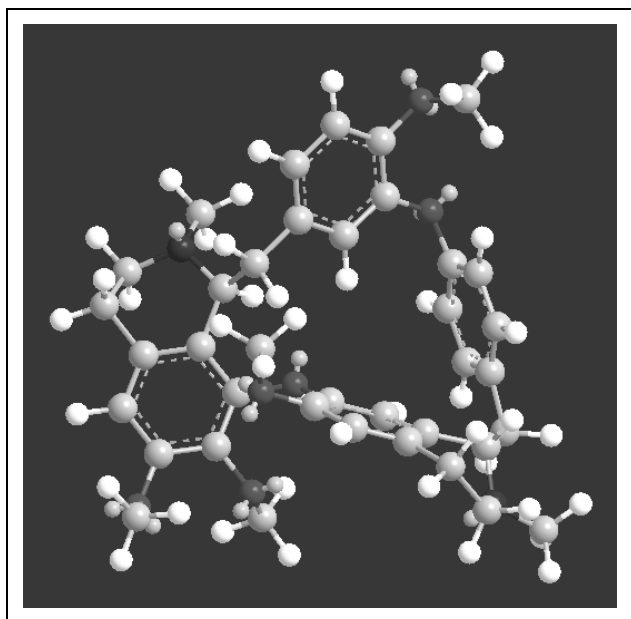


Рис. 1. Компьютерная 3D структура тетрандрина (X)

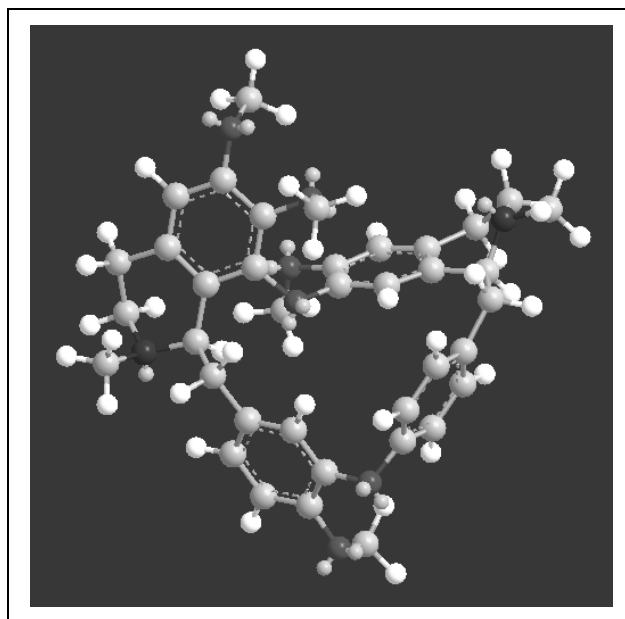
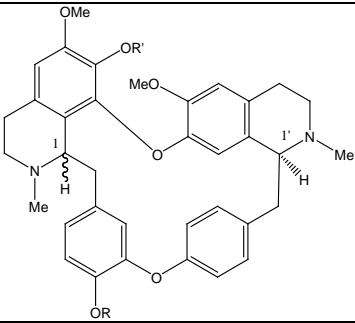
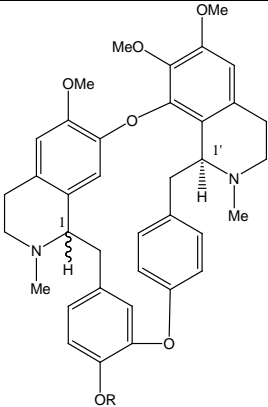
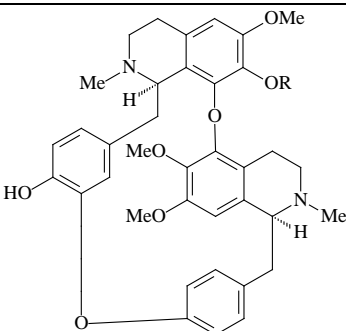
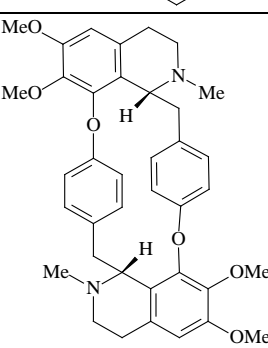


Рис. 2. Компьютерная 3D модель бербамина (XIII)

Таблица 3. Туберкулостатическая активность ББИА (мкг/мл)

Алкалоид	Формула	Конфигурация C1 C1'	Активность	
			б/с	с/с
1	2	3	4	5
Даурицин R = Me, R' = H (XVIII)		R R	31,2	125
O-Метилдаурицин R = R' = Me (XIX)		R R	31,2	125
Магнолин R = R' = H (I)		R S	62,5	62,5
O-Метилмагнолин R = R' = Me (II)		R S	31,2	125
Магноламин R = H (III)		S S	62,5	125
O-Метилмагноламин R = Me (IV)		S S	н/а	н/а

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5
Тетрандрин R = R' = Me (X)		S S	7,8	31,2
Изотетрандрин R = R' = Me (XII)		R S	62,5	125
Бербамин R = H, R' = Me (XIII)		R S	250	250
Обамегин R = R' = H (XIIIА)		R S		
Тальругозин R = H, R' = Me (XIIIВ)		R S	слаб.	
Обаберин (О-метилокси-акантин) R = Me (XIV)		R S	7,8	62,5
Оксиакантин R = H (XV)		R S	125	250
О-Метилрепандин R = Me (XVI)		S S	62,5	62,5
Репандин R = H (XVII)		S S	125	125
Тальфетидин R = H (XX)			S S	62,5
Талидазин R = Me (XXА)	S S		актив.	
Циклеанин (XI)		R R	н/а	н/а

П р и м е ч а н и е : б/с – без сыворотки; с/с – с сывороткой; н/а – неактивен.

Изучена также ингибирующая активность соединения X на грамположительные микроорганизмы, кислотоупорные бактерии, патогенные грибы и некоторые другие микроорганизмы.

Недавно Z. Ye и K.V. Dyke подтвердили, что антималярийная активность зависит от геометрии молекул ББИА и конформации их центров асимметрии, причем среди наиболее активных соеди-

нений были отмечены тетрандрин, изотетрандрин и бербамин в отношении к хлорохин-устойчивым штаммам микроорганизмов [29, 30].

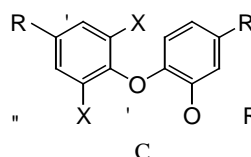
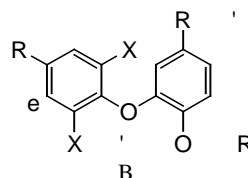
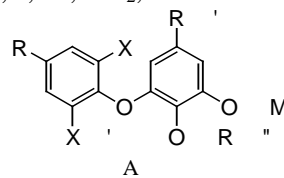
АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ФРАГМЕНТОВ ББИА

Противотуберкулезная активность диарилловых эфиров. Присущая ББИА диарилэфирная связь характерна также для природных димерных флавоноидов, фенольных компонентов древесины кедра (либоцедрол), гормона щитовидной железы тироксина, гидролизуемых таннинов, антибиотиков грибов и лишайников, фенольных веществ водорослей и др. Простейшие диарилловые эфиры обладают туберкулостатической активностью, некоторые из которых проявили антиамебную активность *in vitro* [31, 34].

С целью выявления возможного фармакофора было проведено сравнительное изучение активности модельных диарилловых эфиров – полупродуктов в синтезе ББИА.

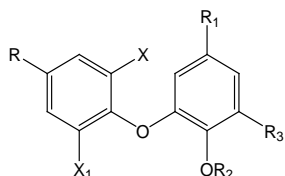
Туберкулостатический эффект проявили многие азотсодержащие диарилловые эфиры. Всего было изучено 52 соединения общей формулы (А – С), где R = CH₂COOMe, CH₂COOH, COOMe, CH=CHCOOH, CHO, CH(OAc)₂, CH=CHNO₂, CH=ДНФГ, CH₂CSN(CH₂CH)₂O, H, OMe; R₁ = CHO, CH(OAc)₂, CH=CHCOOH, CHBr-CHBrNO₂,

CH=CHNO₂, Me, COOMe, CH=NNHCONH₂, CH₂CSN(CH₂CH)₂O, CH=ДНФГ, H, CH₂COOMe; R₂ = H, Ac, Me, Tos; R₃ = OMe, H; X and X₁ = H, NO₂, J, Cl, NH₂, NHAc:



Среди них только два соединения были активны в пределах концентраций 7,8–15,6 мкг/мл, 25 соединений слабо подавляли рост туберкулезных микобактерий в концентрации 250–1000 мкг/мл, а 14 веществ проявляли активность в пределах концентраций 31,2–125 мкг/мл. При этом не было отмечено четкой взаимосвязи активности со структурой. Наиболее активные производные представлены в табл. 4.

Таблица 4. Туберкулостатическая активность диарилловых эфиров в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H-37 Rv (1)



№ соединения	R	R ¹	R ²	R ³	X	X ¹	Активность мкг/мл	
							б/с	с/с
10	CH ₂ CO ₂ Me	CHBrCHBrNO ₂	H	OMe	J	J	31,2–62,5	31,2–62,5
11	CH ₂ CO ₂ Me	CH=CHNO ₂	H	OMe	NO ₂	NO ₂	15,6–62,5	15,6–62,5
18	CO ₂ Me	CHO	H	OMe	H	H	31,2–125	250–500
25	CH=CHCO ₂ H	CH=CHCO ₂ H	H	OMe	NO ₂	NO ₂	7,8	500
34	CH(OAc) ₂	CO ₂ Me	Me	OMe	NO ₂	H	31,2	31,2
47	H	H	H	H	NO ₂	H	31,2–62,5	31,2–62,5
48	H	H	Ac	H	NO ₂	H	15,6–62,5	15,6–62,5
49	CH=CHNO ₂	CH=CHNO ₂	H	H	H	H	31,2	31,2
50	CH ₂ CSMorph	CH ₂ CSMorph	Me	H	H	H	7,8–15,6	7,8–15,6

Таблица 5. Антимикробная активность ω -нитростиролов (мкг/мл)

№ соединения	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Microsporumca nis</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
I	62,5	125	15,6	н/а 500	62,5	0,98	7,8	3,9	3,9
II	62,5	125	15,6	500	500	15,6	7,8	3,9	1,98
III	250	н/а 125	н/а 500	н/а 500	62,5	125	250	31,2	7,8
IV	7,8/31,2*	н/а 500	500	н/а 500	125	н/а 1000	1000	31,2	31,2
V	15,6/15,6*	н/а 500	н/а 500	н/а 500	500	1,9-3,9	7,8	15,6	15,6
VI	н/а 500	н/а 500	н/а 500	н/а 500	250	125	н/а 1000	31,2	31,2
VII	62,5	н/а 500	500	500	125	7,8	15,6	62,5	15,6
VIII	–	–	–	–	–	н/а 1000	н/а 1000	62,5	31,2
IX	н/а 125	н/а 125	н/а 125	н/а 125	–	н/а 500	н/а 1000	31,2	31,2
X	7,8 /31,2*	15,6/15,6*	3,9	7,8	–	0,98	31,2	31,2	7,8
XI	62,5	н/а 31,2	н/а 62,5	н/а 31,2	–	к/а 500	н/а 500	31,2	–
XII	–	–	–	–	–	н/а 250	н/а 250	–	–
XIII	500	н/а 250	500	н/а 250	–	1000	н/а 1000	250	62,5
	Грам+	Грамотрицательные			Грам+	Мицел. грибы	Дрож. грибы	Простейшие	

П р и м е ч а н и е : * – антимикробное действие соединения в присутствии сывороточной нагрузки; н/а – неактивен в указанной концентрации.

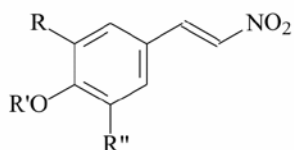
Карбоксиметил-производные и фенольные соединения, как правило, обладали более слабой туберкулостатической активностью (штамм H-37 Rv) по сравнению с O-метил-производными в присутствии сыворотки крови вследствие взаимодействия с белками крови.

Компьютерное моделирование активных диарилловых эфиров с нитровинильной и тиацетилморфолидной группами показало, что в них расстояние между атомами азота соответствует такому для X, причем соединение 50 (табл. 4) не уступает по противотуберкулезной активности последнему.

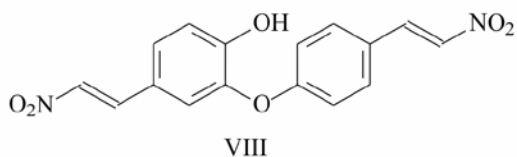
Антимикробная активность замещенных ω -нитростиролов. Мономерные ω -нитростиролы, азотсодержащие фрагменты изохинолиновых ядер ББИА, представляют самостоятельный интерес в

качестве антимикробных, противогрибковых и цитотоксических маркеров. Нитровинильная группа в их молекулах обуславливает электрофильность и антимикробные свойства, связанные с природой и положением заместителей в ароматическом кольце.

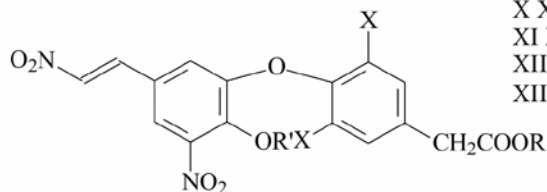
Диарилловые эфиры I, II, IV, VIII–IX, X, XI–XIII подавляли рост мицелиальных и дрожжеподобных грибов (табл. 5). Галоген-производные IV–V и X подавляли рост золотистого стафилококка, а соединение V – также и патогенных грибов. Максимальную ингибирующую активность в отношении всех изученных микроорганизмов проявили образцы под номерами I–II и X, а соединения IV–V ингибировали рост только золотистого стафилококка (грам+), причем практически все соединения подавляли рост простейших микроорганизмов. Формулы соединений:



- I R=R''=H, R'=Me VI R'=PhCH₂, R''=Br, R=OMe
 II R'=R''=H, R=H VII Hydrate V
 III R'=Ac, R=OMe, R''=H
 IV R'=H, R''=Br, R=OMe
 V R'=Me, R''=Br, R=OMe



VIII



- IX X=Cl, R=R'=H
 X X=J, R=Me, R'=Ac, Dibromide
 XI X=J, R=R'=H
 XII X=NO₂, R=Me, R=H
 XIII X=NO₂, R=R'=H

Таблица 6. Фунгистатическая активность ω-нитростиролов (мкг/мл)

№ соединения	<i>Candida stellatoidea</i>	<i>Geotrichum</i>	<i>Cryptococcus lbidus</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Mono-sporium</i>	<i>Hor-modendrum</i>	<i>Cephalo-sporium</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>Penicillium arduum</i>	<i>Actinomyces albus</i>
I	31,2	15,6	15,6	31,2	15,6	15,6	15,6	15,6	7,8	15,6
II	31,2	62,5	15,6	125	31,2	62,5	62,5	62,5	31,2	15,6
IV	1000	1000	н/а	н/а	1000	н/а	н/а	н/а	1000	250
V	62,5	62,5	125	250	62,5	125	125	125	125	125
VII	125	500	125	н/а	250	250	250	250	250	125
Дрожжеподобные грибы		Базидиомицеты (дрожжеподобные грибы)		Паразитические грибы		Мицелиальные грибы			(Грам+) лучистые грибы	

Примечание: н/а – неактивен при 1000 мкг/мл.

Фунгистатическая активность соединений I-II в отношении дрожжеподобных грибов, базидиомицетов, мицелиальных грибов, в том числе вызывающих глубокие микозы, отражена в табл. 6.

Протистостатическая активность диарилловых эфиров. Биологический скрининг диарилэфирных фрагментов ББИА показал, что азотсодержащие эфиры *in vitro* обладают протистостатической активностью, зависящей от окисленности атомов азота и наличия кислородсодержащих заместителей в положениях 2, 4 и 5 (табл. 7).

Большинство из 40 изученных диарилловых эфиров обладали умеренной антипротозойной активностью в отношении *Entamoeba histolytica* и *Trichomonas vaginalis* в пределах концентраций 31,2–125 мкг/мл, 7 из которых были активны при концентрации 7,8–31,2 мкг/мл.

Отмечена селективность действия диарилловых эфиров на паразитарные простейшие (*T. vaginalis*, *E. histolytica*). Большинство изученных веществ ингибировали вагинальную трихомонаду сильнее, чем дизентерийную амёбу. Например, со

единения 2 и 3 подавляли в 4 раза сильнее рост трихомонад, чем дизентерийной амебы. Приблизительно одинаковую активность в отношении обоих штаммов проявили соединения под номерами 3–4, 8–11 (табл. 7).

Наличие активных группировок не является единственным условием проявления антипротозойных свойств замещенных диарилловых эфиров. Из молекулярных моделей следует, что два объемных заместителя в положениях 2 и 6 стабилизируют взаимно перпендикулярную конформацию ароматических колец, тогда как в случае одного *орто*-заместителя к диарилэфирной связи угол между плоскостями колец не равен прямому. Таким образом, заместители, непосредственно не участвующие в механизме подавления роста простейших, обуславливают конформацию молекул и комплементарность к рецепторам в микробной клетке.

При рассмотрении молекулярных моделей активных производных видны элементы сходства между ними. В их молекулах имеются нитрогруппы в ароматических ядрах на расстоянии друг от друга: для нитростирола в 4,9–5,1 Å, а для нитро-содержащих диарилловых эфиров в 5,0–5,5 Å.

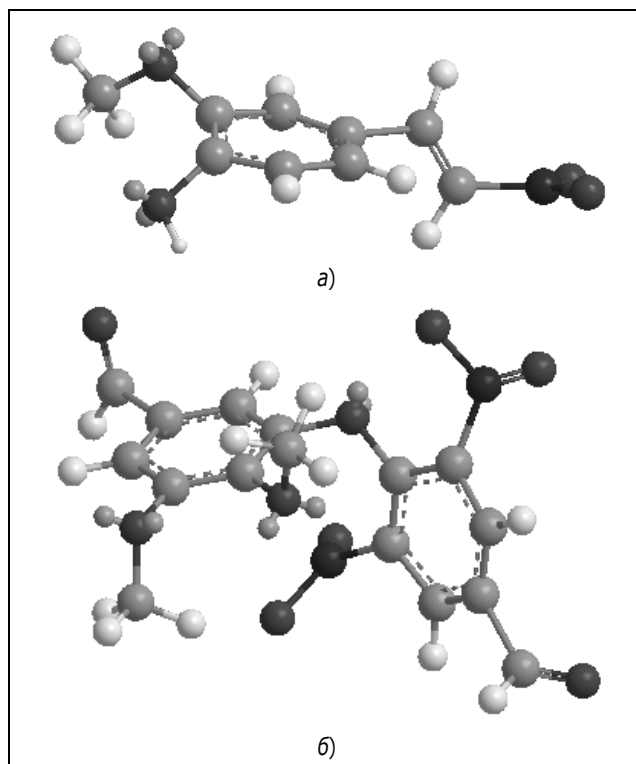
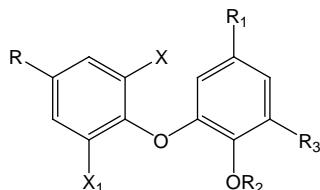


Рис. 3. Молекулярные модели 3-метокси-*o*-нитростирола (а) и 2-гидрокси-3-метокси-5,4'-диформил-2',6'-динитродифенилового эфира (б)

Таблица 7. Антипротозойная активность азотсодержащих диарилловых эфиров



№ п/п	R	R ¹	R ²	R ³	X	X ¹	Активность, мкг/мл	
							<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>
1	CH ₂ CO ₂ Me	CHBrCHBrNO ₂	H	OMe	J	J	31,2	7,8
2	CH ₂ CO ₂ H	CH=CHNO ₂	H	OMe	J	J	31,2	–
3	CH ₂ CO ₂ H	CH=CHNO ₂	H	OMe	Cl	Cl	62,5	31,2
4	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂ CH ₂ NH ₂ •HCl	H	OMe	Cl	Cl	62,5	31,2
5	CO ₂ Me	CHO	Ac	OMe	H	H	7,8–15,6	125
6	CHO	CHO	H	OMe	NO ₂	OMe	31,2	15,6
7	CH=CHNO ₂	CH=CHNO ₂	H	H	H	H	62,5	31,2
8	H	H	H	H	NO ₂	H	31,2–62,5	31,2–62,5
9	H	H	Ac	H	NO ₂	H	15,6–62,5	15,6–62,5
10	CH=CHNO ₂	CH=CHNO ₂	H	H	H	H	31,2	31,2
11	CH ₂ CSMorph	CH ₂ CSMorph	Me	H	H	H	7,8–15,6	7,8–15,6

Сравнительные данные неспецифической резистентности некоторых изохинолиновых алкалоидов к инфекции. Сравнительный структурный анализ различных изохинолиновых алкалоидов на способность повышать неспецифический иммунитет показал, что они слабо повышают резистентность к инфекции (в 1,5–2,0 раза) и в некоторой степени стимулируют эндогенное колониобразование. Наибольшим иммуностимулирующим действием обладали мономерные алкалоиды (фрагменты ББИА): апорфины (изоболдин, таликмидин, глауцин), протоберберины (гиндарин) и протопин, повышающие неспецифическую резистентность к инфекции в 4–5 раз. Среди изученных алкалоидов глауцин, используемый в медицине в качестве противокашлевого средства, был предложен как средство для лечения инфекционных заболеваний [35].

ВЫВОДЫ

1. Приведены результаты основных экспериментальных химиотерапевтических и медико-биологических исследований в ряду природных бисбензилизохинолиновых алкалоидов флоры России, их производных и синтетических рацематов, дифенилэфирных фрагментов ББИА, полученных в процессе синтеза рацемических алкалоидов. Обсуждены перспективы их использования в медицине.
2. Изучены структурные и стереохимические взаимосвязи в соединениях с целью выявления активных фармакофоров и механизма их действия. Показана зависимость биологической активности от 3D структуры алкалоидов, от замещения при атомах азота и кислорода, а также внутримолекулярных взаимодействий между заместителями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юнусов М.С. Биологическая активность алкалоидов // В кн.: Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений «Азотистые гетероциклы и алкалоиды» / Под ред. В.Г. Карцевева и Г.А. Толстикова. Т. 1. М. 2001. П.2. С. 203–210.
2. Kartsev V.G., Zhitar B.N., Denisenko O.N., Юнусов М.С. Alkaloids of the isoquinoline series, In: Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Natural isoquinolines: chemistry and biological activity. Ed. by Kartsev V.G. 2011, Moscow. P. 11–385.
3. Schiff P.L. Bisbenzylisoquinoline alkaloids // J. Nat. Prod. 1991. V. 54(3). P. 645–749.
4. Aniszewski T. Alkaloids – Secrets of Life // Alkaloid Chemistry, Biological, Significance, Applications and Ecological Role, Amsterdam, Boston, London, New York etc. Elsevier, 2007. P. 334.
5. Толкачев О.Н., Накова Е.П., Евстигнеева Р.П. Бисбензилизохинолиновые алкалоиды // Химия природных соединений. 1977. № 4. С. 451–484.
6. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крпкова Л.В., Савина Т.А., Сокольская Т.А., Сидельников Н.И. Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов. Часть 1. Семейства Аросунасеае, Раpаverасеае, Berberidасеае: химико-технологические исследования. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 1. С. 3–18.
7. Толкачев О.Н., Сидельников Н.И., Семкина О.А., Шейченко О.П., Крпкова Л.В., Савина Т.А. Проблемы и перспективы создания лекарственных препаратов ВИЛАР на основе алкалоидов // Фармацевтический бюллетень. Научно-практический журнал (Республика Казахстан). 2014. № 3–4. С. 6–52.
8. Gulcin I., Elias R., Gepdiremen A., Topalm F. Antioxidant activity of Bisbenzyl isoquinoline alkaloids from *Stephania rotunda*: Cepharanthine and Phangchinoline // J. Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 2010. 25(1): 44–53.
9. Rogosnitzki M., Danks R. Therapeutic potential of the Bis-coclaurine alkaloid cepharanthine, for a range of clinical conditions // Pharmacol. Rep. 2011, V. 63(2), P. 337–347.
10. Uthaisar K., Seibwai W., Srikoon P., Sawanyawisuth K., Okada S., Wongham S. Cepharanthine Suppresses Metastatic Potential of Human Holangiocarcinoma Cell Lines // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012, 13 Suppl. 149–154.
11. Tolkahev O.N. Synthetic Investigations of Curare Alkaloids // J. Sci. & Industr. Res. 1967. V. 26. № 5. P. 203–212.
12. Вичканова С.А., Макарова Л.В., Соловьева Л.Ф. Химиотерапевтические свойства алкалоида тетрандрин при экспериментальном туберкулезе // Фармакология и токсикология. 1973. Т. 36. № 1. С. 74–76.
13. Толкачев О.Н., Яхонтова Л.Д., Романенко Е.А., Фирсова Г.А., Мазаева В.Г., Седакова Л.А. Результаты предварительного изучения противоопухолевой активности моноэфирных бисбензилизохинолиновых алкалоидов ряда магнолина-магноламина // В сб. «Химиотерапия опухолей в СССР». М.: ОНЦ АМН СССР. 1977. Вып. 23–24. С. 117–121.
14. Бережнинская В.В., Никитина С.С., Трутнева Е.А. Противовоспалительные свойства алкалоидов тетрандрин, циклеанина и даурицина // Лекарственные растения. Фармакология и химиотерапия. Труды ВИЛАР. М.: Колос. 1971. Т. 14. С. 43–58.
15. Бережнинская В.В., Никитина С.С. О противовоспалительном эффекте тетрандрин, и некоторых сторонах его механизме действия // Фармакология и токсикология. 1965. № 1. С. 77–81.
16. Никитина С.С., Трутнева Е.А. К фармакологии алкалоида циклеанина // Фармакология и токсикология. 1967. Т. 30. № 3. С. 332–334.
17. Kupchan S.M., Liepa A.J., Baxter R.L., Hintz H.P.J. New alkaloids and related artifacts from *Cyclea peltata* // J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 10. P. 1846–1852. (
18. Kupchan S.M., Altland H.W. Tumor inhibitors. 89. Structural requirements for tumor-inhibitory activity among bisbenzylisoquinoline alkaloids and related compounds // J. Medic. Chem. 1973. V. 16. № 8. P. 913–917.

19. *Tolkachev O.N., Yakhontova L.D., Romanenko E.A., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Sof'ina Z.P.* The structure–antitumor activity of some bisbenzylisoquinoline alkaloids [Report, In: Consultation on Potentials for Use of Plants Indicated by Traditional Medicine in Cancer Therapy. WHO. Geneva. 13–17 November 1978. WP 7 (7 P.).
20. *Толкачев О.Н., Яхонтова Л.Д., Романенко Е.А., Фирсова Г.А., Мазаева В.Г., Седякова Л.А., Софьина З.П.* Противоопухолевая активность некоторых бифункциональных алкалоидов и их производных // Тезисы докладов Всесоюз. науч. конф. «Синтез и изучение новых отечественных противолейкозных препаратов». Вильнюс. 1979. С. 81.
21. *Tolkachev O.N., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Romanenko E.A.* Structure–Activity relationship study of the bisbenzylisoquinoline alkaloids // 9th NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, Netherland. March 12–15 1996 // In: «Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships». Downloaded from anonc. Oxford Journals Org. at State Public Library for Science and Technology on May 29. 2010. P. 108.
22. *Дуплицева А.П., Синилова Н.Г., Толкачев О.Н., Яхонтова Л.Д.* Изучение влияния некоторых алкалоидов на неспецифическую резистентность к инфекции // Сб. науч. трудов «Химия, технология, медицина». Материалы Междунар. конф., посвящ. 75-летию ВИЛАР. М. 27–29 июня 2006. Т. XVII. С. 106–109.
23. *Barot V.M.R., Chang-Jung-Iieh, Farnsworth N.R., Forbes A., Guerra F., Han-Jui, Marini-Bettolo G.B., Natori S., Olweny C.L.M., Tella A., Tolkachev O.N.* (Rep.), The structure–antitumor activity of some bisbenzylisoquinoline alkaloids // In: «Consultations on Potentials for Use of Plants Indicated by Traditional Medicine in Cancer Therapy». World Health Organization. Can/TRM/79.1, Geneva. 13–17 November 1978. P. 8 (20).
24. *Толкачев О.Н.* Исследования в области 1-бензилизохинолиновых, бисбензилизохинолиновых и родственных алкалоидов: Автореф. дисс. ... докт. хим. наук. М.: МИТХТ. 1982. 369 с. Автореферат диссертации, докт. хим. наук, Москва, МИТХТ. 1982. 50 с.
25. *Толкачев О.Н., Сыркин А.Б.* Молекулярные основы противоопухолевой активности бифункциональных алкалоидов // Первый съезд онкологов стран СНГ. 3–6 декабря 1996. М. Часть 1. С. 60.
26. *Толкачев О.Н., Вичканова С.А., Макарова Л.В., Найдович Л.П.* Зависимость туберкулостатической активности бисбензилизохинолиновых алкалоидов от их структуры // Фармация. 1978. Т. 27. № 2. С. 23–26.
27. *Mitscher L.A., Wu W.-N., Doskotch R.W., Janes J., Beal J.L.* Antibiotics from higher plants. *Thalictrum rugosum* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971. № 11. P. 589–590.
28. *Mitscher L.A., Wu W.-N., Doskotch R.W., Janes J., Beal J.L.* Antimicrobial agents from higher plants. II. Alkaloids from *Thalictrum rugosum* // Lloidia. 1972. V. 35. № 2. P. 167–176.
29. *Zuguang Ye, Knox Van Dyke,* Antimalarial activity of various bisbenzylisoquinoline and aporphine-benzylisoquinoline alkaloids and their structure-activity relationships against chloroquine-sensitive and resistant *Plasmodium falciparum* Malaria *in vitro* // Malaria Control & Elimination. 2015. V. 5. № 1. P. 1–7.
30. *Ye Z. & Dyke K.V.* Antimalarial activity of various bisbenzylisoquinoline and aporphine alkaloids and their structure-activity relationships against chloroquine sensitive and resistant plasmodium falciparum malaria *in vitro* // Malaria Contr. Elimination. 2015. V. 4. P. 137–147.
31. *Толкачев О.Н.* Природные диариловые эфиры // Химия природных соединений. 1981. № 3. С. 263–283.
32. *Вичканова С.А., Толкачев О.Н., Аджина В.В., Изосимова С.В., Горюнова Л.В., Шипулина Л.Д.* Взаимосвязь между структурой и антимикробной активностью замещенных ω-нитростиролов // Фармакология и токсикология. 1975. Т. 38. № 1. С. 71–77.
33. *Рубинчик М.А., Толкачев О.Н.* Изучение антипротозойной активности соединений ряда дифениловых эфиров и некоторых нитростиролов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1976. Т. 45. № 5. С. 531–536.
34. *Вичканова С.А., Толкачев О.Н., Макарова Л.В., Цизин Ю.С.* Структура и противотуберкулезная активность некоторых дифениловых эфиров // Фармакология и токсикология. 1974. Т. 37, № 6. С. 711–715.
35. *Туманян М.А., Дуплицева А.П., Синилова Н.Г., Кириллчева Г.Б., Соловьева М.С., Толкачев О.Н.* Иммуностимулирующее средство (глауцина гидрохлорид) // Патент № 2032403 (РФ), 10.04.1995 по заявке № 4669907/14, приор. 30.03.1989. Бюл. № 10.

Поступила после доработки 21 сентября 2018 г.

ALKALOID CONTAINING PHYTO DRUGS OF VILAR: BISBENZYLISOQUINOLINES – BIOLOGICAL ACTIVITY (REVIEW)

© Authors, 2018

O.N. Tolkachev

Dr.Sc. (Chem.), Professor, Department of Phytochemistry,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: vilarnii@mail.ru

S.A. Vichkanova (1924–2017)

Dr.Sc. (Biol.)

O.P. Sheichenko

Ph.D. (Chem.), Head of Department of Phytochemistry,
All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)
E-mail: vilarnii.sheichenko@mail.ru

T.V. Fateeva

Head of Microbiol Department, All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E-mail: fateeva2151@mail.ru

Brief overview on the basic experimental chemotherapeutic and biological studies in Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants on natural and synthetic bisbenzylisoquinoline alkaloids (BBIA) of Russian flora, of their derivatives and intermediates, synthetic diphenyl-ether containing analogues of natural BBIA are presented in order to find out biologically active pharmacophore. Prospects of their use in medicine are also discussed.

There was studied structural and stereochemical interrelation between BBIA relationships of biological activity with 3D structure of alkaloids, N- and O-substitution in aromatic nucleus and intramolecular connection between groups are shown.

Key words: *bisbenzylisoquinoline alkaloids, derivatives and structural fragments, biological studies.*

For citation: Tolkachev O.N., Vichkanova S.A., Sheichenko O.P., Fateeva T.V. Alkaloid containing phyto drugs of VILAR: bisbenzylisoquinolines – biological activity (review). Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(11):3–15. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-11-01>

REFERENCES

1. Yunusov M.S. Biologicheskaya aktivnost' alkaloidov // V kn.: Himiya i biologicheskaya aktivnost' sinteticheskikh i prirodnykh soedinenij «Azotistye getericikly i alkaloidy» / Pod red. V.G. Karceveva i G.A. Tolstikova. T. 1. M. 2001. P. 203–210.
2. Kartsev V.G., Zhitar B.N., Denisenko O.N., Yunusov M.C. Alkaloids of the isoquinoline series, In: Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Natural isoquinolines: chemistry and biological activity. Ed. by Kartsev V.G. 2011, Moscow. P. 11–385.
3. Schiff P.L. Bisbenzylisoquinoline alkaloids // J. Nat. Prod. 1991. V. 54(3). P. 645–749.
4. Aniszewski T. Alkaloids – Secrets of Life // Alkaloid Chemistry, Biological, Significance, Applications and Ecological Role, Amsterdam, Boston, London, New York etc. Elsevier, 2007. P. 334.
5. Tolkachev O.N., Nakova E.P., Evstigneeva R.P. Bisbenzylzoholinolinye alkaloidy // Himiya prirodnykh soedinenij. 1977. № 4. S. 451–484.
6. Tolkachev O.N., Sheichenko O.P., Krepkova L.V., Savina T.A., Sokol'skaja T.A., Sidel'nikov N.I. Rastitel'nye preparaty VILAR na osnove alkaloidov. Chast' 1. Semejstva Apocynaceae, Papaveraceae, Berberidaceae: himiko-tehnologicheskie issledovaniya. // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2014. № 1. S. 3–18.
7. Tolkachev O.N., Sidel'nikov N.I., Semkina O.A., Sheichenko O.P., Krepkova L.V., Savina T.A. Problemy i perspektivy sozdaniya lekarstvennykh preparatov VILAR na osnove alkaloidov // Farmaceuticheskij bjulleten'. Nauchno-prakticheskij zhurnal (Respublika Kazahstan). 2014. № 3–4. S. 6–52.
8. Vichkanova S.A., Solov'eva L.F. Perspektivy poiskov novykh protivotuberkuleznykh preparatov rastitel'nogo proiskhozhdeniya // V kn.: Farmakologiya i himiya. Materialy XI Vsesoyuz. Farmakologich. konf., posvyashch. 100-letiyu so dnya rozhdeniya akad. N.P. Kravkova. M. 1965. S. 64–65.
9. Vichkanova S.A., Rubinchik M.A., Fedorchenko T.S. Antimikrobnye preparaty rastitel'nogo proiskhozhdeniya // V sb.: Fitoncidy v narodnom hozyajstve. Kiev: Naukova dumka. 1964. S. 228–231.
10. Tolkachev O.N., YAhontova L.D., Romanenko E.A., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A. Rezul'taty predvaritel'nogo izucheniya protivopuholevoj aktivnosti monoehfirnykh bisbenzylzoholinolinykh alkaloidov ryada magnolina-magnolamina // V sb. «Himioterapiya opuholej v SSSR». M.: ONC AMN SSSR. 1977. Vyp. 23–24. S. 117–121.
11. Tolkachev O.N., Yakhontova L.D., Romanenko E.A., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Sof'ina Z.P. The structure–antitumor activity of some bisbenzylisoquinoline alkaloids [Report, In: Consultation on Potentials for Use of Plants Indicated by Traditional Medicine in Cancer Therapy. WHO. Geneva. 13–17 November 1978. WP 7 (7 P.).
12. Tolkachev O.N., YAhontova L.D., Romanenko E.A., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Sof'ina Z.P. Protivopuholevaya aktivnost' nekotorykh bifunkcional'nykh alkaloidov i ih proizvodnykh // Tezisy dokladov Vsesoyuz. nauch. konf. «Sintez i izuchenie novykh otechestvennykh protivolejkoznykh preparatov». Vil'nyus. 1979. S. 81.
13. Tolkachev O.N., Firsova G.A., Mazaeva V.G., Sedakova L.A., Romanenko E.A. Structure–Activity relationship study of the bisbenzylisoquinoline alkaloids // 9th NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, Netherland. March 12–15 1996 // In: «Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships». Downloaded from annonc.oxfordjournals.org at State Public Library for Science and Technology on May 29. 2010. P. 108.
14. Duplishcheva A.P., Sinilova N.G., Tolkachev O.N., YAhontova L.D. Izuchenie vliyaniya nekotorykh alkaloidov na nespecificheskuyu rezistentnost' k infekcii // Sb. nauch. trudov «Himiya, tekhnologiya, medicina». Materialy Mezhdunar. konf., posvyashch. 75-letiyu VILAR. M. 27–29 iyunya 2006. T. XVII. S. 106–109.
15. Berezinskaya V.V., Nikitina S.S., Trutneva E.A. Protivovospalitel'nye svoystva alkaloidov tetrandrina, cikleanina i dauricina // Lekarstvennye rasteniya. Farmakologiya i himioterapiya. Trudy VILAR. M.: Kolos. 1971. T. 14. S. 43–58.
16. Berezinskaya V.V., Nikitina S.S. O protivovospalitel'nom ehffekte tetrandrina, i nekotorykh storonah ego mekhanizme dejstviya // Farmakologiya i toksikologiya. 1965. № 1. S. 77–81.
17. Nikitina S.S., Trutneva E.A. K farmakologii alkaloida cikleanina // Farmakologiya i toksikologiya. 1967. T. 30. № 3. S. 332–334.
18. Najdovich L.P., Trutneva E.A., Tolkachev O.N., Vasil'eva V.D. Himicheskij sostav otechestvennykh vidov semejstv Berberidaceae. Vzaimosvyaz' himicheskoy struktury i farmakologicheskoy aktivnosti // Farmaciya. 1976. № 4. S. 33–37.
19. Kupchan S. Recent advances in the chemistry of tumor inhibitors of plant origin // Izvest. Otd. him. Nauki B'lg. Akad. Nauk, Sofiya. 1972. T. 5. № 2. S. 325–339. International Symposium on Natural Products. «Phytochemistry of the Balkan Flora». Varna, Bulgaria. Plenary Lecture. October 14–18 1971.
20. Kupchan S.M., Liepa A.J., Baxter R.L., Hintz H.P.J. New alkaloids and related artifacts from *Cyclea peltata* // J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 10. P. 1846–1852.
21. Kupchan S.M., Altland H.W. Tumor inhibitors. 89. Structural requirements for tumor-inhibitory activity among bisbenzylisoquinoline alkaloids and related compounds // J. Medic. Chem. 1973. V. 16. № 8. P. 913–917.
22. Barot V.M.R., Chang-Jung-Iieh, Farnsworth N.R., Forbes A., Guerra F., Han-Jui, Marini-Bettolo G.B., Natori S., Olweny C.L.M., Tella A., Tolkachev O.N. (Rep.), The structure–antitumor activity of some bisbenzylisoquinoline alkaloids // In: «Consultations on Potentials for Use of Plants Indicated by Traditional Medicine in Cancer Therapy». World Health Organization. Can/TRM/79.1, Geneva. 13–17 November 1978. P. 8 (20).

23. Tolkachev O.N. Issledovaniya v oblasti 1-benzilzohinolinovyh, bisbenzilzohinolinovyh i rodstvennyh alkaloidov: Avtoref. diss. ... dokt. him. nauk. M.: MITHT. 1982. 369 s. Avtoreferat dissertacii, dokt. him. nauk, Moskva, MITHT, 1982. 50 s.
24. Tolkachev O.N., Syrkin A.B. Molekulyarnye osnovy protivopuholevoj aktivnosti bifunkcional'nyh alkaloidov // Pervyj s'ezd onkologov stran SNG. 3–6 dekabrya 1996. M. CHast' 1. S. 60.
25. Tolkachev O.N., Vichkanova S.A., Makarova L.V., Najdovich L.P. Zavisimost' tuberkulostaticheskoj aktivnosti bisbenzilzohinolinovyh alkaloidov ot ih struktury // Farmaciya. 1978. T. 27. № 2. S. 23–26.
26. Mitscher L.A., Wu W.-n., Dосkotch R.W., Janes J., Beal J.L. Antibiotics from higher plants. *Thalictrum rugosum* // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1971. № 11. P. 589–590.
27. Mitscher L.A., Wu W.-n., Dосkotch R.W., Janes J., Beal J.L. Antimicrobial agents from higher plants. II. Alkaloids from *Thalictrum rugosum* // Lloidia. 1972, V. 35. № 2. P. 167–176.
28. Zuguang Ye, Knox Van Dyke, Antimalarial Activity of Various Bisbenzylisoquinoline and Aporphine-Benzylisoquinoline Alkaloids and their Structure-Activity Relationships against Chloroquine-Sensitive and Resistant Plasmodium falciparum Malaria in vitro // Malaria Control & Elimination. 2015. V. 5. № 1. P. 1–7.
29. Ye Z. & Dyke K.V. Antimalarial activity of various bisbenzylisoquinoline and aporphine alkaloids and their structure-activity relationships against chloroquine sensitive and resistant plasmodium falciparum malaria in vitro // Malaria Contr. Elimination. 2015. V. 4. P. 137–147.
30. Tolkachev O.N. Prirodnye diarilovye ehfiry // Himiya prirodnyh soedinenij. 1981. № 3. S. 263–283.
31. Vichkanova S.A., Tolkachev O.N., Adgina V.V., Izosimova S.V., Goryunova L.V., SHipulina L.D. Vzaimosvyaz' mezhdu strukturami i antimikrobnaj aktivnost'yu zameshchennyh ω -nitrostirolov // Farmakologiya i toksikologiya. 1975. T. 38. № 1. S. 71–77.
32. Rubinchik M.A., Tolkachev O.N. Izuchenie antiprotoznoj aktivnosti soedinenij ryada difenilovyh ehfirov i nekotoryh nitrostirolov // Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 1976. T. 45. № 5. S. 531–536.
33. Vichkanova S.A., Tolkachev O.N., Makarova L.V., Cizin YU.S. Struktura i protivotuberkuleznaya aktivnost' nekotoryh difenilovyh ehfirov // Farmakologiya i toksikologiya. 1974. T. 37, № 6. S. 711–715.
34. Tumanyan M.A., Duplishcheva A.P., Sinilova N.G., Kirillicheva G.B., Solov'eva M.S., Tolkachev O.N. Immunostimuliruyushchee sredstvo (glauцина gidrohlorid) // Patent № 2032403 (RF), 10.04.1995 po zayavke № 4669907/14, prior. 30.03.1989. Byul. № 10.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
**«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»**

приглашает к сотрудничеству
фармпроизводителей и сельхозпредприятия
для совместного продвижения наших научных разработок.
Мы предлагаем лекарственные фитопрепараты к производству
и агротехнологии лекарственных и ароматических культур
для выращивания в различных регионах России

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru