

**REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

ISSN 2224-5227

Volume 3, Number 301 (2015), 179 – 185

Studying of the antiviral activity of some flavonoids and their derivatives

**P.Zh. Zhanymkhanova¹, N.N. Toygambekova¹, A.M. Esmaganbetova¹,
A.S. Turmagambetova², A.Sh. Turysbaeva¹, M.S. Alexyuk², A.S. Babenko²,
G. Baysarov¹, G.K. Mukusheva¹, A.P. Bogoyavlenskiy², V.E. Berezin²,
S.M. Adekenov¹**

JSC International Research and Production Holding «Phytochemistry», Karaganda, Kazakhstan ¹
Institute microbiology and virology, Almaty, Kazakhstan ²

Key words: antiviral properties, antioxidant, flavonoid, activity, hydroxyl.

Abstract. The comparative studying of antiviral properties of 4 flavonoids isolated from the *Centaurea pseudomaculosa* and *Populus balsamifera* modified for change of their antioxidant properties was carried out. It is established that for existence of antiviral activity huge value has not only existence or lack of the not replaced hydroxyl radicals, but also the existence of a double bond in a C ring of flavonoid. In this case interesting is the fact that in the presence of one hydroxyl the double bond enhances the antiviral properties, and if you have several hydroxyls weakens. Activity of studied samples increased in the series of: oxime pinostrobin, pinostobin, salveginin, tehtohrizin.

On the basis of the data obtained shows that the investigated samples is not pronounced virusingibiruûsimi properties in a range of doses. The activity has increased in a number of samples of ODS, RV, SP-1, PB-3. Substance RV-3 has been able to reduce the infectivity of the virus flu on lg 1.0, which is comparable to the antiviral activity of a number of commercial pharmaceuticals.

УДК 578.832

**Изучение противовирусной активности некоторых
флавоноидов и их производных**

**П.Ж. Жанымханова¹, Н.Н. Тойгамбекова¹, А.М. Есмаганбетова¹,
А.С. Турмагамбетова², А.Ш. Турсыбаева¹, М.С. Алексюк², А.С. Бабенко²,
Г. Байсаров¹, Г.К. Мукушева¹, А.П. Богоявленский², В.Э. Березин², С.М. Адекенов¹**

АО «МНПХ «Фитохимия», Караганда ¹
РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы ²

Ключевые слова: антивирусные свойства, антиоксидантные свойства, флавоноид, активность, гидроксил.

Аннотация. Проводилось сравнительное изучение антивирусных свойств 4 флавоноидов, выделенных из василька ложнопятнистого и тополя бальзамического, модифицированных для изменения их антиоксидантных свойств. Установлено, что для наличия противовирусной активности огромное значение имеет не только наличие или отсутствие гидроксильных незамещенных радикалов, но и наличие двойной связи в С кольце флавоноида. При этом интересным является тот факт, что при наличии одного гидроксила наличие двойной связи усиливает противовирусные свойства, а при наличии нескольких гидроксильных групп ослабляет. Активность изученных образцов возрастала в ряду: оксим пиностробина, пиностобин, сальвегинин, техтохризин.

Ведение

В последние десятилетия пристальное внимание исследователей привлекает поиск количественных соотношений структура-свойство химических соединений, позволяющих

предсказывать их разнообразные свойства. Наличие большого фактического материала подобных количественных соотношений структура-свойство с привлечением методов математической статистики и машинного обучения может послужить основой для построения моделей, позволяющих по описанию структур химических соединений предсказывать их свойства (физические, химические, биологическая активность). В связи с широким спектром биологической активности одной из популярных моделей изучения структура-активность являются продукты вторичного метаболизма растений – флавоноиды. Это растительные фенольные соединения, структурную основу которых составляют 2 бензильных кольца (А и В), соединенных друг с другом гетероциклическим пираном или пироном (кольцо С) [1-3]. Экспериментальные и клинические исследования выявили их антиоксидантные, цитопротекторные, гепатозащитные, антигипоксические и многие другие эффекты, позволяющие накапливать фактический материал для последующего анализа взаимоотношения биологической активности со структурой соединения.

В наших исследованиях проводилось сравнительное изучение антивирусных свойств 4 флавоноидов, выделенных из василька ложнопятнистого и тополя бальзамического или модифицированных для изменения их антиоксидантных свойств.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР пиностробина записаны на спектрометре Bruker DRX-500 (рабочая частота – 500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C , δ -шкала) с использованием стандартных программ фирмы Bruker для регистрации двумерных спектров. ИК-спектры - на спектрометре «Termo Nicolet Avatar-360» (США) в таблетках с калия бромидом, в области от 3800 до 600 см^{-1} . УФ-спектры снимали на приборе «Helios-в» (Великобритания), в области от 190 до 400 нм. Для определения молекулярной массы и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения FinniganDMS-8200 с ионизирующим напряжением 70 эВ (температура испарителя 220°C). Температуру плавления определяли на приборе для определения температуры плавления «Boetius» (Германия). Элементный анализ проведен на анализаторе Eurovector 3000. Аналитическую ВЭЖХ проводили на приборе Hewlett Packard Agilent 1100 Series в изокритическом режиме.

Выделение флавоноидов из *Populus balsamifera* L.

Измельченные воздушно-сухие почки тополя бальзамического экстрагировали на аппарате «Сосклет» 96%-ным этанолом трехкратной термической экстракции при температуре 60°C с последующим сгущением на роторном испарителе. Сгущенный этанольный экстракт нанесли на колонку с силикагелем марки КСК для грубого разделения [4]. Далее с помощью флеш-хроматографии выделили индивидуальные соединения: пиностобин (I) и тектохризин (II) (рисунок 1) [5].

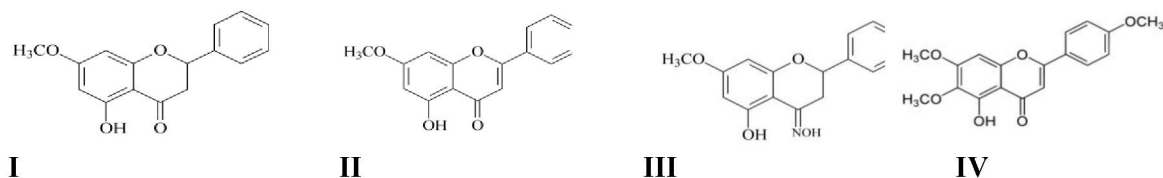


Рисунок 1 – Химические формулы изучаемых флавоноидных соединений: Пиностобин (I), Тектохризин (II), Оксим пиностробина III и Сальвегинин IV.

Пиностробин I: выход 2,8 %. т.пл. 96-99°C. R_f 0.72.

УФ-спектр ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 212 (4,31); 289 (4,29); 334 (3,53).

ИК-спектр, ν_{max} , см^{-1} , (КВг): 3059 (CH аром), 2971, 2916 (OCH_3), 1647 (C=O), 1579 (C=C), 1444, 1339 (CH_3), 1159 (C-O-C), 1092 (C-O-C), 1034 (аром), 887, 699, 612.

ЯМР ^1H -спектр (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 2.83 (1H, дд, J=4.0, 16.0, H-3a), 3.08 (1H, дд, J=12.0, 16.0, H-3b), 3.79 (3H, с., OMe), 5.41 (1H, дд, J=12.0, 3.0, H-2), 6.45 (1H, д., H-6), 6.63 (1H, д., H-8), 7.24 (1H, м., H-4'), 7.39 (2H, м., H-3', H-5'), 7.44 (2H, м., H-2', H-6'), 12.15 (1H, с, OH).

ЯМР ^{13}C -спектр (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 43.26 т., 55.56 кв., 79.10 д., 94.14 д., 95.02 д., 103.02 с., 126.01 д., 128.75 д., 138.25 с., 162.66 с, 164.02 с., 167.86 с.

Найдено, %: С 71.23; Н 5.34.

Вычислено, %: С 71.10; Н 5.22.

Тектохризин II: выход 0,09%. т.пл. 176-178°C. R_f 0.56.

УФ-спектр (C_2H_5OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 212 (4.65), 269 (4.55), 334 (4.08).

ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} , (KBr): 3091, 3070, 3013 (CH. аром), 2982, 2954 (OCH₃), 2843, 1631 (C=O), 1587 (C=C), 1494, 1435, 1371, 1245, 1159, 1078, 1039, 927, 866, 827, 769.

ЯМР ¹H-спектр (500 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.), J/Гц): 3.71 (3H, с., OCH₃), 6.54 (д., J = 2.0, H-6) 6.92 (с, H-3), 6.63 (д., J= 2.0, H-8), 7.43 (м., H-3', H-4', H-5'), 7.64 (м., H-2', H-6').

ЯМР ¹³C-спектр (Py-d₅, 50 МГц, δ (м.д.)): 162,94 (с., C-1); 79,00 (д., C-2), 42,61 (т, C-3); 161,00 (с., C-4); 167,89 (с., C-5); 93,64 (д., C-6); 196,14 (с., C-7); 94,57 (д., C-8); 138,92 (с., C-1'); 128,40 (д., C-2'); 128,45 (д., C-3'); 126,25 (д., C-4'); 128,45(д., C-5'); 128,40 (д., C-6'); 55,22 (к., OMe).

На основе флавоноида пиностробина синтезирован ряд производных, в том числе реакцией оксимирования при взаимодействии пиностробина с гидроксиламином солянокислым в этиловом спирте в присутствии гидрокарбоната натрия получен оксим пиностробина III - кристаллическое вещество белого цвета состава C₁₆H₁₅NO₄ с температурой плавления 182-184°C.

Оксим пиностробина - обладает гепатопротекторным, антиоксидантным, ангиопротекторным и иммуномодулирующими активностями [6-8], свидетельствующими о перспективности создания на его основе новых лекарственных средств.

Оксим пиностробина III: выход 72%. т.пл. 182-184°C (гексан).

УФ-спектр (C_2H_5OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 205 (14,37), 251 (13,61), 279 (4,13).

ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} , (KBr): 3436 (C=N-OH), 3007, 2983, 2916, 2848, 1646, 1616, 1577, 1442, 1351, 1338, 1295, 1226, 1191, 1153, 1093, 1029, 886, 704, 651, 640, 539, 464.

ЯМР ¹H-спектр (500 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.), J/Гц): 2.80 (1H, дд, J = 16.0, 11.0, H-3 б), 3.75 (3H, с., OMe), 3.55 (1H, дд, J=16.0, 3.0, H-3а), 5.18 (1H, дд., J=11.0, 3.0, H-2), 6.07 (2H, уш.с., H-6), 7.40 (3H, м., H-3', H-4', H-5'), 7.55 (2H, м., H-2', H-6').

ЯМР ¹³C-спектр (50 МГц, ацетон – d₆, δ , (м.д.)): 55.69 кв., 77.46 д., 94.76 д., 96.29 д., 127.16 д., 129.12 д., 129.39 д., 140.99 с., 154.48 с., 150.31 с., 160.69 с., 163.58 с.

Выделение флавоноида из *Centaurea pseudomaculosa* Dobroc.

Надземную часть василька ложнопятнистого исчерпывающе экстрагировали трижды хлороформом. Хлороформные экстракты обработали смесью этанол-вода в соотношении 2:1 при 70°C. Водно-спиртовые извлечения отогнали под вакуумом, а остаток хроматографировали на колонке с силикагелем марки КСК.

При элюировании колонки смесью бензол – этилацетат (20:1) выделили сальвегинин (IV) - кристаллическое вещество желтого цвета.

Сальвегинин IV: выход 0,06%. т. пл. 169-171°C (этиловый спирт).

УФ-спектр (C_2H_5OH), λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 330, 277, 215.

ИК-спектр, ν_{max} , cm^{-1} , (KBr): 3078, 3016, 2923, 2845, 1883, 1646, 1567, 1426, 1364,

Масс-спектр m/z (%): 328 [M]⁺ (100), 329 (20), 327 (19), 313 (80), 299 (17), 285 (15), 282 (14).

ЯМР ¹H-спектр (500.13 МГц, δ , м.д., J/Гц, CDCl₃): 3.87 (3H, с, 4'- OMe), 3.90 (3H, с., 6-Ome), 3.95 (6H, с., 5,7-Ome), 6.53 (1H, с, H-8), 6.58 (H, с., H-3), 7.00 (2H, д., J=9 Hz. H-3', H-5'), 7.82 (2H. д., J = 9 Hz, H-2', H-6'), 10.67 (1 H, с., 7-OH), 13.01 (1H, с., 5-OH).

Экспериментальная фармакологическая часть

Выбор флавоноидов обусловлен рядом причин, среди которых наличие или отсутствие двойной связи в кольце В, появление в структуре флавоноида гетероцикла с атомом азота и количество метильных групп.

Приготовление суспензий и растворов образцов осуществляли в растворе фосфатно-солевого буфера, рН 7,2.

Для размножения вирусов использовали 9-11 дневные куриные эмбрионы, полученные из птицефабрик АО «Аллель Агро» (Алматы, Казахстан).

Штаммы вируса гриппа птиц: *A/малая крачка/Южная Африка/1/61* (H5N3), *A/FPV/Rostock/34* (H7N1), *A/swine/Iowa/30* (H1N1) были получены из коллекции вирусов ГУ «Институт вирусологии им Д.И. Ивановского».

Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-36 часов при 37°C.

Вирусингибирующие свойства соединений изучали в экспериментах на куриных эмбрионах.

Определение противовирусных свойств выполняли методом «скрининг-тест», рассчитанным на подавление репродукции вируса в количестве 100 ЭИД₅₀ заданными дозами фенолов. Критерием противовирусного действия считали снижение инфекционного титра вируса при обработке противовирусным средством в сравнении с контролем [9-10].

Вирулицидную активность исследуемых веществ определяли путем обработки вирусосодержащего материала веществами в различных дозах при 37⁰С в течение 30 мин с последующим титрованием инфекционности обработанного материала. За реальное вирулицидное действие принимали разность между инфекционным титром вируса в пробе до и после экспозиции с исследуемым препаратом [11].

Инфекционный титр вирусов определяли путем десятикратных разведений в соответствии с методом Reed и Muench [11].

Для математической обработки результатов использовали стандартные методы нахождения средних значений и их средних ошибок [12].

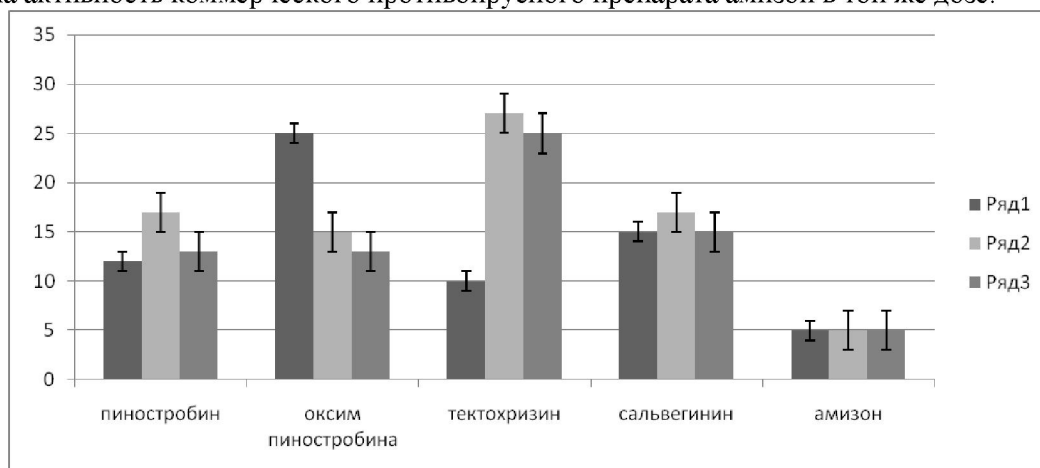
Оценка острой токсичности флавоноидов проводилась на различных моделях *in vitro* (макрофаги белых беспородных мышей, культура *E. coli*) и на модели 10-дневных куриных эмбрионов.

Интервал диапазона доз был обусловлен, в первую очередь, интервалом допустимых значений количества веществ используемых в дальнейших исследованиях для скрининга на противовирусную активность.

Анализ острой цитотоксичности препаратов “*in vitro*” проводился в интервале концентраций 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл). Цитотоксичность образцов определяли путем изучения действия различных доз соединений на жизнеспособность клеток, методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест). Установлено, что в тестируемом диапазоне доз у всех исследованных веществ не было достигнуто ЛД₅₀.

Анализ острой токсичности природных соединений на модели 10-дневных куриных эмбрионов проводили в интервале доз 0,003 – 0,4 мг/куриный эмбрион (0,06 - 8 мг/кг). Установлено, что в максимальной дозе 0,4 мг/куриный эмбрион токсичность (ЛД₅₀) не проявлялась, поэтому дальнейшее изучение наличия антивирусной активности проводили в дозах от 0,4 мг/куриный эмбрион и менее.

Сравнительный анализ вирусингибирующих свойств исследованных флавоноидов показал, что в исследуемом интервале доз образцы не проявляют выраженной противовирусной активности и способны подавлять репродукцию вирусов гриппа не более, чем на 27% при максимально использованной дозе 8 мг/кг (8 мкг/мл) (рисунок 2). Однако активность исследуемых веществ превышала активность коммерческого противовирусного препарата амизон в той же дозе.



Примечание - по оси ординат процент подавления репродукции 100 инфекционных доз вируса гриппа.
 Ряд 1 - А/Алматы/8/98 (H3N2)
 Ряд 2 - А/крачка/Южная Африка/1/61 (H5N3)
 Ряд 3 - А/swine/Iowa/30.

Рисунок 2 - Сравнительное изучение вирусингибирующей активности флавоноидов в дозе 8 мг/кг

Кроме того, сравнительный анализ структура-активность показал, что для наличия противовирусной активности огромное значение имеет не только наличие или отсутствие гидроксильных незамещенных радикалов, но и наличие двойной связи в С кольце флавоноида. При этом интересным является тот факт, что при наличии одного гидроксила наличие двойной связи усиливает противовирусные свойства, а при наличии нескольких гидроксильных групп ослабляет.

Изучение вирулицидной активности в дозе 8 мг/кг показало, что все исследованные образцы подавляли инфекционность вирусов гриппа от 0,4 до 1,0 lg (таблица 1).

Таблица 1 - Вирулицидная активность препаратов флавоноидного типа в дозе 8 мг/кг

Образцы	Снижение титра инфекционности вируса гриппа, lg		
	<i>H3N2</i>	<i>H5N3</i>	<i>H1N1</i>
Пиностробин (PB)	0,4±0,01	0,5±0,02	0,5±0,03
Оксим пиностробина (OPB)	0,75±0,0	0,5±0,0	0,5±0,02
Техтохризин (PB-3)	1±0,01	1±0,01	1,0±0,02
Сальвегинин (SP-1)	0,75±0,04	0,75±0,02	0,75±0,01

Заключение

На основе полученных данных показано, что исследованные образцы не обладали ярко выраженными вирусингибирующими свойствами в используемом диапазоне доз. При этом активность образцов возрастала в ряду OPB, PB, SP-1, PB-3. Вещество PB-3 оказалось способно снижать инфекционность вируса гриппа на 1,0 lg, что сопоставимо с антивирусной активностью ряда коммерческих лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] S. Kumar, AK. Pandey. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview // *ScientificWorldJournal*. 2013. P. 162-175
- [2] X. Chen, E. Mukwaya, M.S. Wong, Y. Zhang. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids // *Pharm Biol*. 2014. № 52(5). P. 655-660
- [3] M. Czaplńska, J. Czepas, K.Gwoździński. Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids // *Postepy Biochem*. 2012. № 58(3). P. 235-244
- [4] Е.Ф. Дудырина, В.В.Поляков, Е.А.Осип, Э.А. Кульмагамбетова. Разработка технологии получения экстракта из почек тополя бальзамического // В сб. «Фитохимия для развития отечественной фармацевтической промышленности»: Караганда, 2000. С. 219-220, РЖХим 00.24-190.519
- [5] В.А. Куркин, Г.Г. Запесочная, В.Б. Браславский. Флавоноиды почек *Populus balsamifera*. // *Химия природ. соед*. 1990. № 2. С. 272-273
- [6] Э.А. Кульмагамбетова. Флавоноиды *Artemisia*, *Populus*, *Salsola*, их химическая модификация и биологическая активность: Дис. канд. хим. наук: 02.00.10. Караганда, 2001. 157 с.
- [7] Э.К. Донбаева. Химическая модификация метоксилированных флавоноидов, их строение и биологическая активность: Дис.канд.хим. наук:02.00.10. Караганда, 2008.131 с.
- [8] С.С. Альжанов, Э.А. Кульмагамбетова, А.Т. Кульясов. Гепатопротекторная активность пиностробина и его оксимпроизводного // *Материалы шестого междунаро. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения»*. Санкт-Петербург, 2002. С. 351-352
- [9] J. Spalatin, R.P.Hanson, P.D.Beard. The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis*. 1970. № 14. P. 542-549
- [10] М.А. Шнейдер. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств. Минск: Наука, 1977. 150 с.
- [11] L.Reed, H. Muench. A simple method of estimating fifty percent endpoints // *Amer. J. Hyg*. 1938. №27. P. 493-497
- [12] В.Ю. Урбах. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. Москва, 1975. 295 с.

REFERENCES

- [1] S. Kumar, AK. Pandey. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorldJournal*, **2013**. P. 162-175
- [2] X.Chen, E. Mukwaya, MS. Wong, Y. Zhang. A systematic review on biological activities of prenylated flavonoids. *Pharm Biol*, **2014**. № 52(5), 655-660
- [3] M. Czaplńska, J. Czepas, K.Gwoździński, Structure, antioxidative and anticancer properties of flavonoids. *Postepy Biochem*, **2012**. № 58(3), 235-244

- [4] E.F. Dudyryna, V.V.Poljakov, E.A.Osip, Je.A. Kul'magambetova. V Development of technology for the extract from the buds of poplar. In Proc. "Phytochemistry for the development of the domestic pharmaceutical industry": Karaganda, **2000**, 219-220 (in Russ.).
- [5] V.A. Kurkin, G.G. Zapesochnaja, V.B. Braslavskij. Populus balsamifera flavonoids of kidney. Chemistry of natural comp. **1990**, №2, 272-273 (in Russ.).
- [6] Je.A. Kulmagambetova. Artemisia, Populus, Salsola flavonoids, their chemical modification and biological activity: *Dis. cand.chem.sc.* 02.00.10. Karaganda, **2001**, 157 (in Russ.).
- [7] Je.K. Donbaeva. Chemical modification of ethoxylated flavonoids, their structure and biological activity: *Dis. cand.chem.sc.* 02.00.10. Karaganda, **2008**, 131 (in Russ.).
- [8] S.S. Al'zhanov, Je.A. Kul'magambetova, A.T. Kulyjasov. *Hepatoprotective activity pinostrobin and its oxime derivative*. Proc. 6th Int. Symp. "Actual problems of the creating of new natural origin medicinal preparations". Saint Petersburg, **2002**, 351-352 (in Russ.).
- [9] J. Spalatin, R.P.Hanson, P.D.Beard, The haemagglutination-elution pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus. *Avian Dis.*, **1970**, 14, 542-549.
- [10] M.A. Shnejder Methodological issues of scientific development of antiviral agents: Minsk, *Nauka*, **1977**, 150 (in Russ.).
- [11] L. Reed, H. Muench, A simple method of estimating fifty percent endpoints. *Amer. J. Hyg.*, **1938**, 27, 493-497.
- [12] V.Ju. Urbah Statistical analysis in biological and medical research: Moscow, **1975**, 295 (in Russ.).

**Кейбір флаваноидтар және олардың туындьларының
вирустарға қарсы белсенділігін зерттеу**

П.Ж. Жанымханова¹, Н.Н. Тойғамбекова¹, А.М. Есмағанбетова¹, А.С. Тұрмағамбетова², А.Ш. Тұрысбаева¹, М.С. Алексюк², А.С. Бабенко², Г. Байсаров¹, Г.К. Мукушева¹, А.П. Богоявленский², В.Э. Березин², С.М. Адекенов¹

¹АО «МНПХ «Фитохимия», Қарағанды

²РМК «Микробиология және вирусология институты» ҚР БҒМ ҒК, Алматы

Кілт сөздер: вирусқа қарсы қасиеттер, антиоксиданттық қасиеттер, флаваноид, белсенділік, гидроксил.

Аннотация. Антиоксидантты қасиеттерін өзгерту үшін модификацияланған *Centaurea pseudomaculosa* және *Populus balsamifera*-дан бөлініп алынған 4 флаваноидтардың вирустарға қарсы қасиеттеріне салыстырмалы түрде зерттеу жүргізілді. Вирусқа қарсы белсенділігінің болуында ауыспаған гидроксильды радикалдарының болуы немесе болмауы ғана маңызды емес, сонымен қатар, флаваноидтардың сақинасындағы С екілік байланысының барлығы да үлкен мәнге ие. Бір гидроксил тобы және қос байланысының бар болуы вирусқа қарсы қасиеттерді күшейтеді, ал бірнеше гидроксил топтарының болуы ол көрсеткішті төмендетеніні қызықты дерек болып табылады. Зерттелінген үлгілердің белсенділігі төмендегі тізбектерде ұлғайған: оксим пиностробина, пиностобин, сальвегинин, тетрохизин.

Сведения об авторах

1. Жанымханова П.Ж., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
2. Тойғамбекова Н.Н., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
3. Есмағанбетова А.М., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
4. Тұрмағамбетова Айжан Сабиржановна, в.н.с. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
5. Тұрысбаева А.Ш., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
6. Алексюк Мадина Сапарбаевна, н.с. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
7. Бабенко Анжелика Сергеевна, лаборант лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
8. Байсаров Г.М., АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
9. Мукушева Г.К., к.х.н., доцент, АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4
10. Богоявленский Андрей Павлович, профессор, доктор биологических наук, зав. лаб. противовирусной защиты РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, anprav_63@mail.ru, тел.: 2918497, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
11. Березин Владимир Элеазарович, член-кор. Национальной Академии Наук РК, профессор, доктор биологических наук, руководитель отдела вирусологии РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, тел. – факс: 2913055, г. Алматы, ул. Богенбай батыра, 103.
12. Адекенов Сергазы Мынжасарович, академик Национальной Академии Наук РК, профессор, доктор химических наук, президент АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», arglabin@phyto.kz, тел/факс: +7 (7212) 433127, г. Караганда, ул. М. Газалиева, 4.

Поступила 15.01.2015 г.