

Академик НАН РК АДЕКЕНОВ С.М.

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Анализ современного состояния и тенденций развития мировой и отечественной науки

Исследования в области современной биоорганической химии в мире посвящены изучению строения биополимеров и низкомолекулярных метаболитов с корреляцией их физико-химических свойств и биологической активности. Достижения в сфере пептидов и белков (ферментов) в настоящее время существенно продвинулись за счет мощного арсенала физико-химических методов исследований [1-3] и только для низкомолекулярных биорегуляторов позиции биоорганической химии прочны и действенны.

Одним из приоритетных направлений развития биоорганической науки является всестороннее и целенаправленное изучение растений - источников биологически активных веществ.

Ведущими научными школами зарубежных стран (США, Япония, Франция, Германия, Италия, Китай, Россия и др.) и отечественными научными организациями получены значимые результаты в области исследования растительных терпеноидов, стероидов, полифенольных веществ, алкалоидов, что послужило основой для создания новых препаратов для лечения рака, заболеваний сердца, печени, а также эффективных средств против малярии, грибковых, вирусных и других заболеваний.

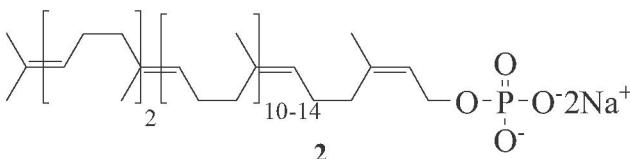
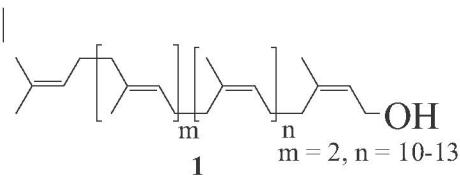
В последние годы (2005-2008 гг.) исследования в области химии природных соединений осуществляются в республике и за рубежом по следующим основным направлениям.

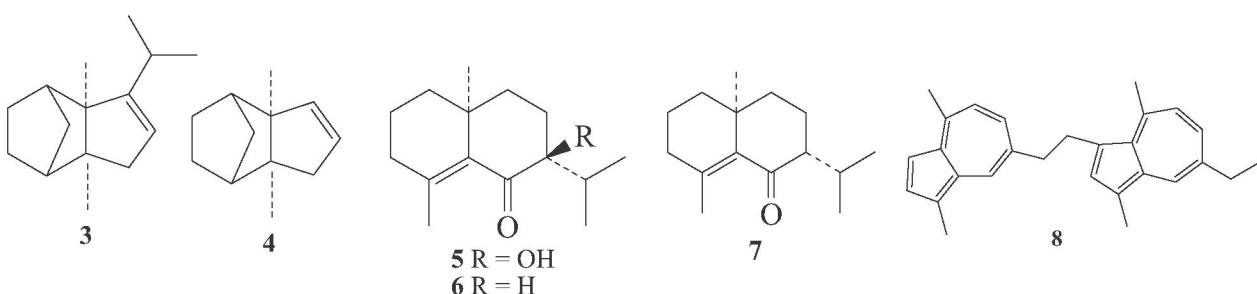
Пренолы - ациклические изопреноидные спирты, построенные из пятиуглеродных (C5) изопреновых звеньев, соединенных между собой по принципу "голова к хвосту" и содержащие гид-

роксигруппу, как правило, в α -изопреновом звене. Важная роль полипренолов в жизнедеятельности любых клеточных систем стимулирует исследования механизмов, происходящих при этом биохимических процессов. В этой связи несомненный интерес представляет разработка в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН под руководством профессора В.В. Веселовского методов получения неизвестных ранее модифицированных полипренолов. При этом решена важная в химии ациклических терпенов методологическая проблема направленной хемодифференциации кратных связей олигоизопреноидов [4-5].

На основе продуктов, получаемых при фосфорилировании высокочищенных полипренолов 1 - α -ненасыщенных изопреноидных спиртов хвои сосны, пихты или ели учеными ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, ГУ НИИ полимиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН и ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН разработан противовирусный препарат 2 широкого спектра действия. В настоящее время препарат под коммерческим названием "Фоспренил"® разрешен для использования в качестве противовирусного средства при профилактике и лечении чумы плотоядных, гепатитов и энтеритов у собак, а также ринотрахеита, вирусного перитонита у кошек [6-9].

В области химииmono- и сесквитерпеноидов уделяется значительное внимание исследованию состава эфирных масел и свойств их компонентов, (G. Ozek, Demirci, Baser (Турция) [10-11], H. Akhlaghi, F. Eghtesadi (Иран) [12-13], Ai-Nong Yu, Bo Liang [14-15], А.В. Ткачев (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН [16]. Вышеназванные работы проводятся с использованием современных экспресс-методов анализа. Методология и результаты данных работ соответствуют лучшим

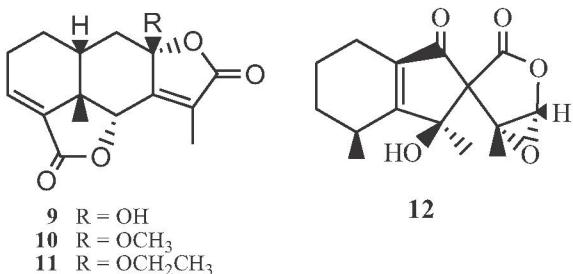




мировым аналогам в области химии терпеноидов [17-19].

В настоящее время в базах данных по масс-спектрам насчитывается более 5000 компонентов эфирных масел с ежегодным пополнением новых выделенных веществ. Например, из корней эфирного масла *Artemisia vulgaris* L. выделены новые сесквитерпены 3,4 [20], из эфирного масла *Plagiochila bifaria* (Sw.) Lindenb - сесквитерпены эвдесманового типа 5-7 [21], из эфирного масла *Ajania fruticulosa* (Ledeb.) Poljak. - новый димер бис-хамазуленила 8 [22].

С целью получения новых производных с практическими полезными свойствами особенно интенсивно изучаются синтетические трансформации, направленные на модификацию нативных моно- и сесквитерпеноидов. В частности, на это ориентирована модификация таких монотерпеноидов, как камфора, ментол, лимонен, карвон, гераниол, карвон и другие, входящие в состав эфирных масел, добываемых в весьма значительных объемах [23-26]. Кроме того, производные моно- и сесквитерпеноидов эфирных масел находят широкое применение в синтетической органической химии в качестве исходных или для получения важных оптически активных природных продуктов, лигандов для катализаторов асимметрических реакций. Результатом обширных исследований стало введение в практику асимметрического синтеза производных -пинена, *L*-ментола, *L*- и *D*-камфоры и других монотерпеноидов [27-37].

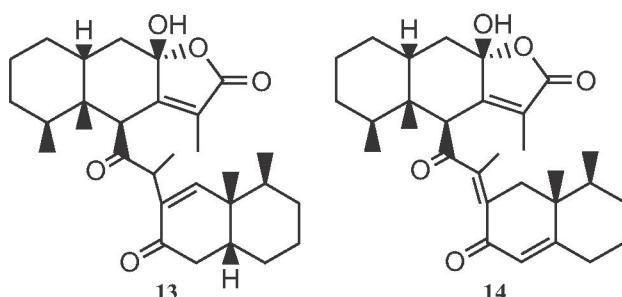


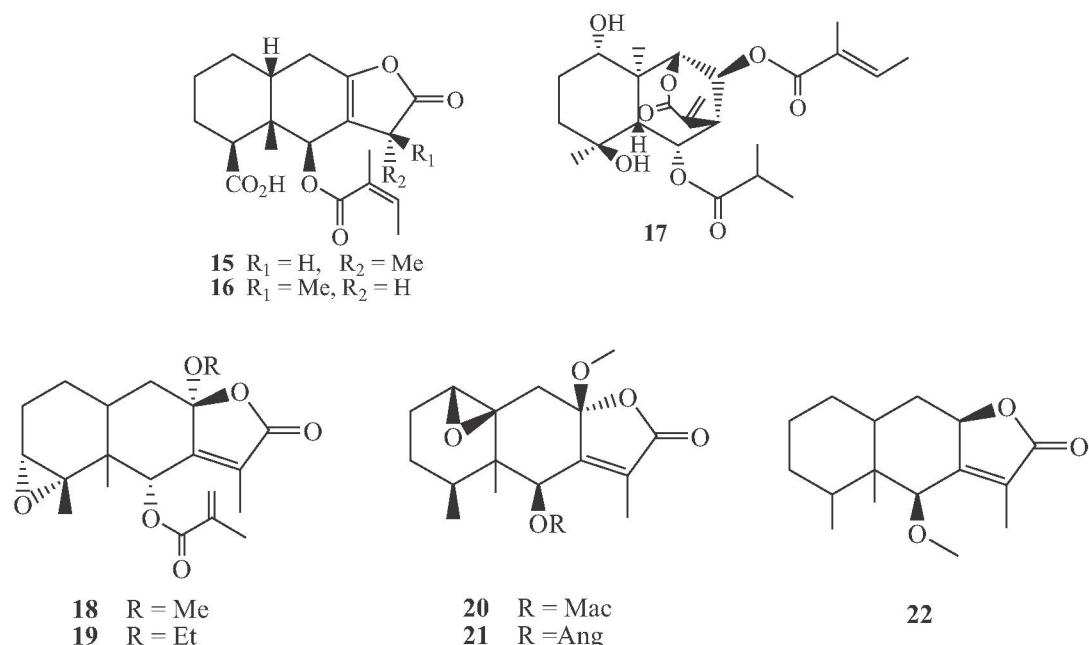
В результате биологического скрининга эфирных масел в научных центрах Австралии, Турции, Ирана, Болгарии выявлены их противопаразитарные, противораковые, противоязвенные свойства [38-49].

Сесквитерпеновые лактоны являются весьма перспективными объектами в плане поиска новых противораковых, антибиотических, антифидантных и других средств. Количество научных центров по изучению сесквитерпеновых лактонов растений, выделению, исследованию их строения, химических и биологических свойств соединений данного ряда по всему миру с каждым годом увеличивается.

Последние мировые достижения в химии сесквитерпеновых лактонов за счет совершенствования существующих методов выделения, подбора условий разделения, выбора экстрагента привели к новым соединениям необычного строения их молекулы и с широким диапазоном фармакологической активности. Так, например, растения рода *Ligularia* характеризуются присутствием в своем составе сесквитерпеновых лактонов эремофиланового типа. Из корней *Ligularia lapathifolia* (Franchet.) Handel Mazzetti выделены эремофилановые 8,12; 6,15-диолиды 9-11. Соединение 10 показывает умеренную цитотоксическую активность против клеток гепатомы HEP-G2 (IC50 12.66 μM) [50].

Из *Ligularia virgaurea* spp. *oligocephala* выделен сесквитерпеноиды необычного строения лигулолиды A 12 [52]. Новые асимметричные





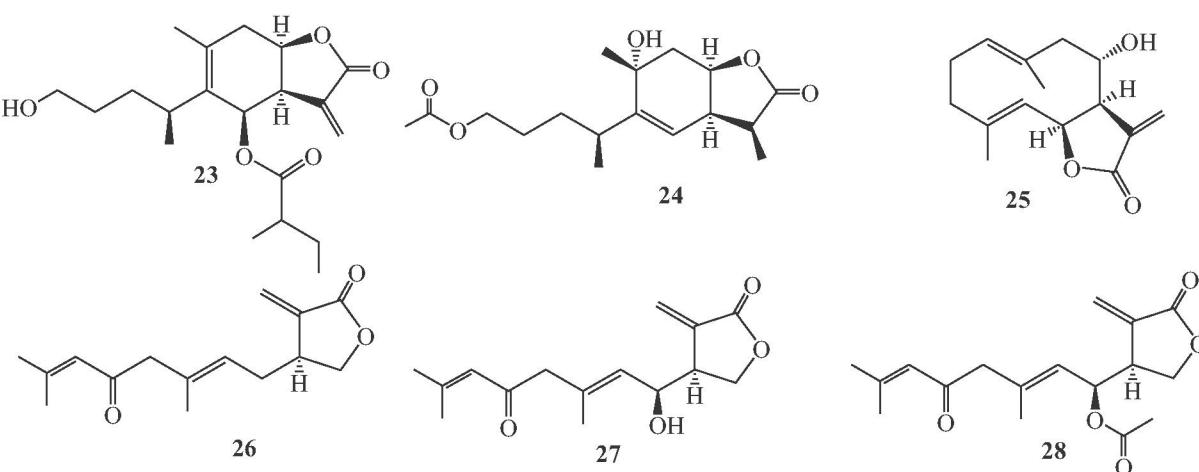
эремофилановые сесквитерпеновые димеры виргауролы А **13** и В **14** выделены из корней *Ligularia virgaurea* spp. *oligocephala*. Соединение **13** показывает цитотоксичную активность в отношении человеческих клеток лейкемии HL-60, гепатомы SMMC-7721 и затылочной карциномы HeLa [52].

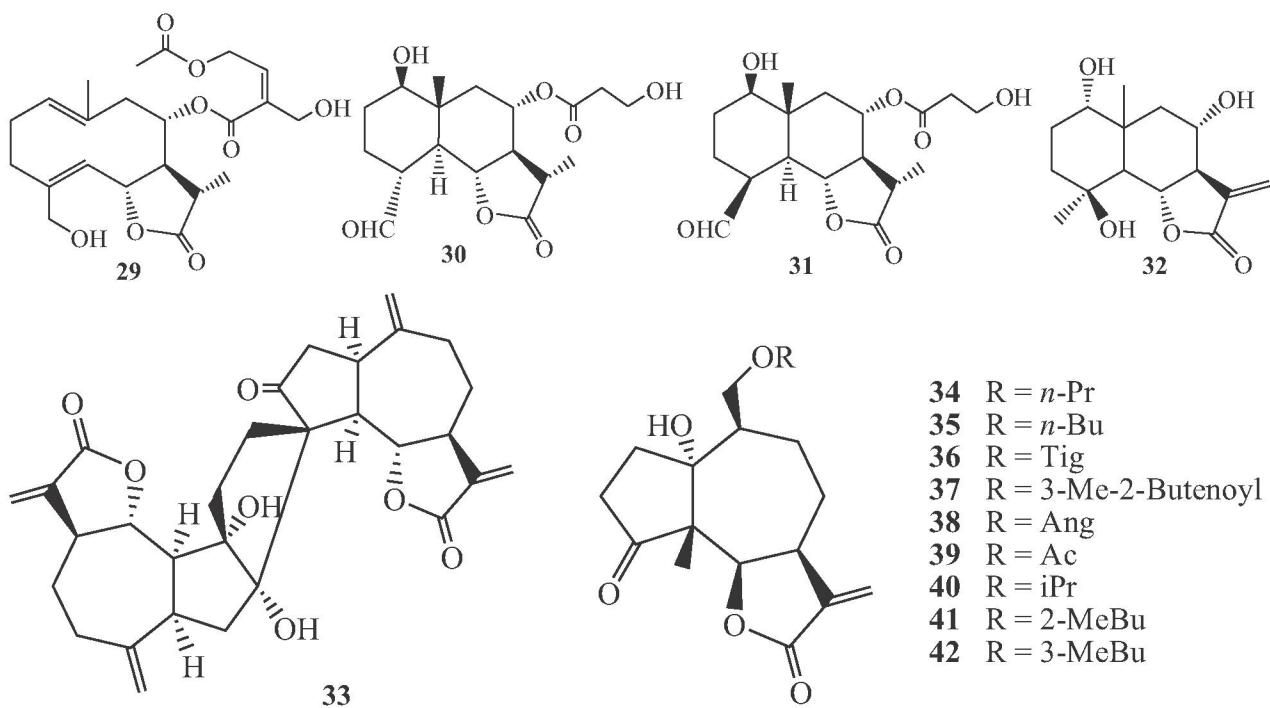
Новые эремофарфугины D **15** и E **16**, представляющие собой 11 β H-и 11 α H-6 β -ангелоилокси-15-карбоксиэремофилен-7-ен-12,8-олиды, выделены из корней *Ligularia vellerea* (Franch.) Hand. [53]. Выделен новый 9,12-эвдесманолид уведролид А **17**, содержащий в листьях *Wedelia trilobata* проявляет высокую противомалярийную активность [54].

Новые эремофилановые сесквитерпены **18**–**22**, выделенные из корней *Ligularia virgaurea* L.,

обладают цитотоксической активностью *in vitro* в отношении SMMC-7721, HL-60 и L-02- клеток [55].

Новые 1,10-секо-эвдесманолиды 6 β -O-(2-метилбутирил)-британнилактон **23**, необританнилактон А **24** и гермакранолид необританнилактон В **25** выделены из цветков *Inula britannica* L. var. *chinensis*. Соединение **25** показало сильную цитотоксическую и апоптотическую активность по отношению опухолевых клеток человека COLO 205, HT 29, HL-60 и AGS [56]. Линейные сесквитерпеновые лактоны антекотулид **26**, гидроксиантекотулид **27** и ацетоксиантекотулид **28** из *Anthemis auriculata* Boiss. показывают сильную антибактериальную активность по отношению *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus* [57].





Из надземной части *Eupatorium lindleyanum* DC выделены три новых сесквитерпенов гермакранового типа евапалинолиды С-Е вместе с 3 известными гермакранолидами эвапалинолиды А, В и 3 β -ацетокси-8 β -(4'-гидрокситиглоилокси)-14-гидроксикостунолид. Все выделенные соединения демонстрируют потенциальную цитотоксичность по отношению к линии опухолевых клеток A-549, BGC-823, SMMC-7721 и HL-60 [58].

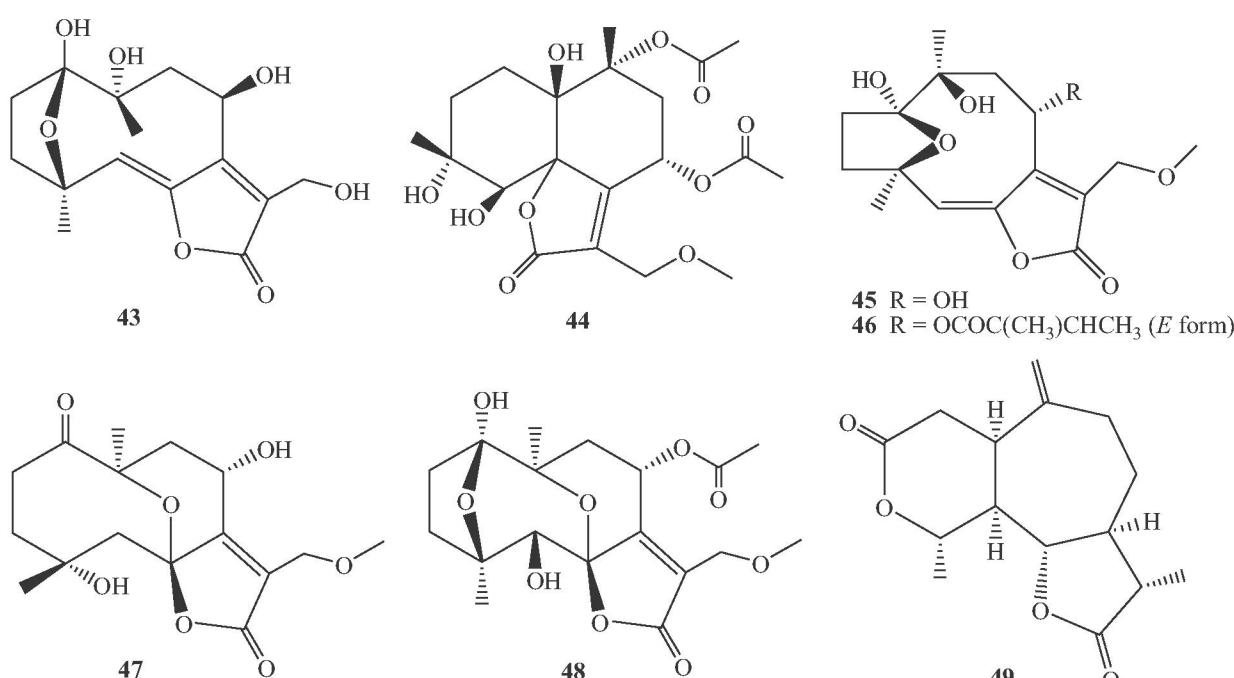
Высокую антимикробную и противогрибковую активность *in vitro* проявляют новые выделенные сесквитерпеновые лактоны из *Centaurea pullata* L. гермакранолид 8 α -O-(4-ацетокси-5-гидроксиангелоил)-11 β ,13-дигидрокницин 29 и два эвдесманолида 8 α -O-(4-гидрокси-2-метиленбутаноилокси)-11 β ,13-дигидросончукарполид 30 и 8 α -O-(4-гидрокси-2-метиленбутаноилокси)-11 β ,13-дигидро-4-эпи-сончукарполид 31. [59]. Меланолепин В 32, выделенный из надземной части *Anthemis melanolepis* Boiss, имеет редкий цис-конденсированный эвдесмановый скелет [60].

Новый димерный сесквитерпеновый лактон аинслиадимер А 33, представляющий собой систему, состоящую из двух мономерных гвайанолидных единиц, выделен из *Ainsliaea macrocephala* DC. Аинслиадимер А 33 проявляет выраженную ингибиторную активность против выработки оксида азота в RAW264.7, стимулирующую LPS [61].

Новые гиспитолиды А-Е 34-38 и известные сесквитерпеновые лактоны 39-42, представляющие собой C14-окисленные 1 α -гидрокси-11(13)-псевдогвайен-6 β ,12-олиды с потенциальной антивирусной активностью в отношении вируса гепатита С, выделены из листьев *Parthenium hispithum* методом полупрепартивной ВЭЖХ. Соединения 35-37 обладают антивирусной *in vitro* активностью со значительным 90% ингибированием при концентрации 2 μ M, соединения гиспитолиды А 34 и Е 38 показывают 50 % ингибирование вируса гепатита С при той же концентрации [62].

Из *Pseudoelephantopus spicatus* Juss. выделены семь новых сесквитерпеновых лактона: три сесквитерпена гермакранового типа с C-1/C-4 - гемикетальной группировкой спикатолиды С 43 [63], D 45 и E 46 [64], кадинанолид спикатокадинанолид А 53 [44], гермакранолиды с C-6/C-10 - кетальной группировкой спикатолид F 47 и с C-1/C-4 - гемикетальной и C-6/C-10 - кетальной группировкой спикатолид G 48 и сесквитерпен с двумя лактонными кольцами спикатолид H 49. Лактоны 45, 46 и 48 показывают цитотоксическое действие в отношении линии опухолевых клеток гепатоклеточной карциномы Hep3B и карциномы груди MCF-7 человека [66].

Цинаропикрин, агуерин В, цебеллин F, 8 α -гидрокси-11 α ,13-дигидрозалузанин С, дезацилцина-



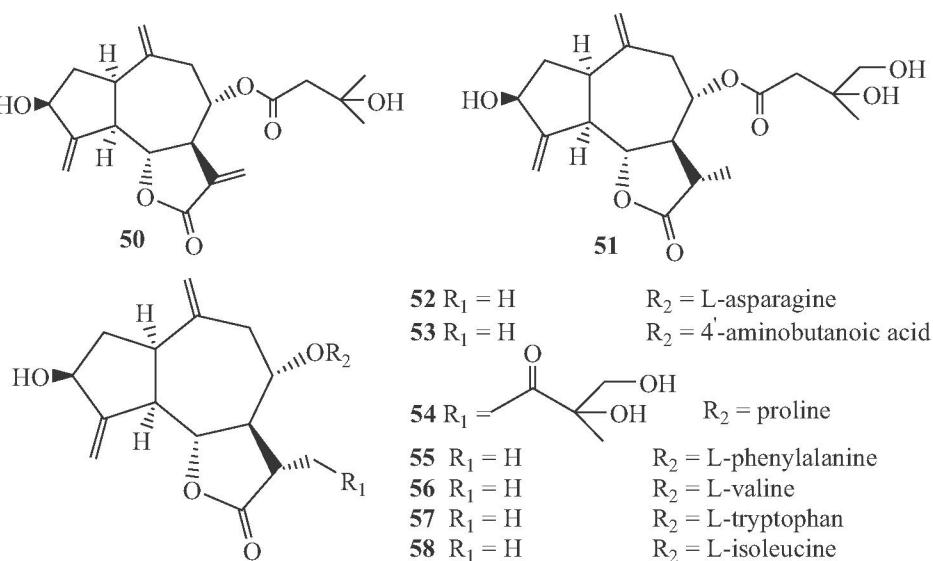
ропикрин, 3 β -гидрокси-8 α -эпоксиметилакрилоилькиси-гвай-4(15),10(14),11(13)-триен-6,12-олид и кандаванолид выделены хроматографическим разделением метанольного экстракта надземной части *Saussurea calcicola* Nakai. Цинаропикрин, агуерин В показали значительную цитотоксичность в отношении пяти культивированных человеческих линий опухолевых клеток [67].

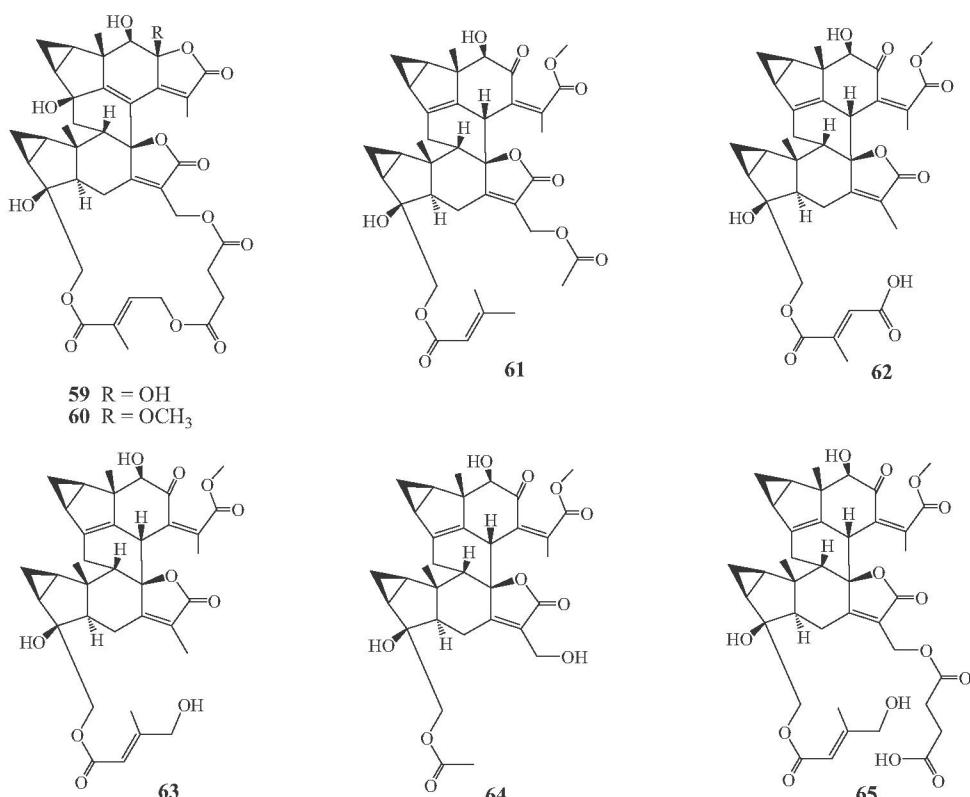
Корейским ученым Yang M.C. удалось выделить из метанольного экстракта надземной части *Saussurea pulchella* Fisch. новые гвайанолиды 8α -O-(3'-гидрокси-3'-метилбутирил)дезацилцинаропикрин **50**, 8α -O-(2', 3'-дигидроксизобутирил)-11 β ,13-дигидродезацилцинаропикрин **51**

и пульхелламины A, B, C, D, E, F и G 52–58, представляющие собой аддукты сесквитерпеновых лактонов и незаменимых для человека аминокислот [68].

Сесквитерпеновые лактоны, имеющие в своей основе линденановый трициклический скелет (линейную 3-5-6-кольцевую систему), выделены из растений рода *Chloranthus*, произрастающие в южных частях Китая, Японии и Юго-Восточной Азии.

Исследование листьев *Chloranthus tianmushanensis* L. привело к выделению двух новых сесквитерпеновых димеров с редким 18-членным трисложноэфирным кольцом тианмуши-





нол **59** и 8-O-метилтианмушинол **60** [69], а из корней *Chloranthus fortunei* Knowlet. выделены новые линденановые сесквитерпеновые димеры шизукаолы K-O **61–65** [70].

Три новых димерных сесквитерпеноидов хлорамултилиды B–D **66–68** и десять известных сесквитерпеноида были выделены из *Chloranthus spicatus* (Thunb.) Makino Соединение **66** проявляет умеренную противогрибковую активность *in vitro* [71].

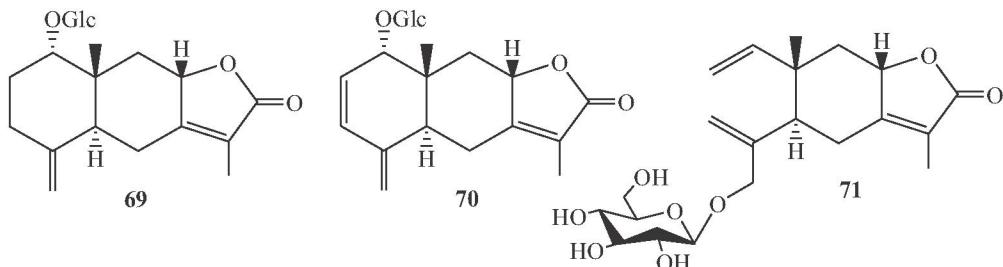
Шесть новых сесквитерпеновых гликозида: саркаглабозиды A–E и 8-O-β-D-глюкопиранозид хлоранталактона E **69–74** с эвдесманолидным, элеманолидным, линденановым и гермакранолидным сесквитерпеновыми агликонами вместе с известным соединением хлоранозидом A **75** (выделены из *Sarcandra glabra* syn. *Chloranthus glaber* (Thunb.) Makino. В структуре **72** и **74** присутствует D-апиозидный остаток. Соединения **69–77** пока-

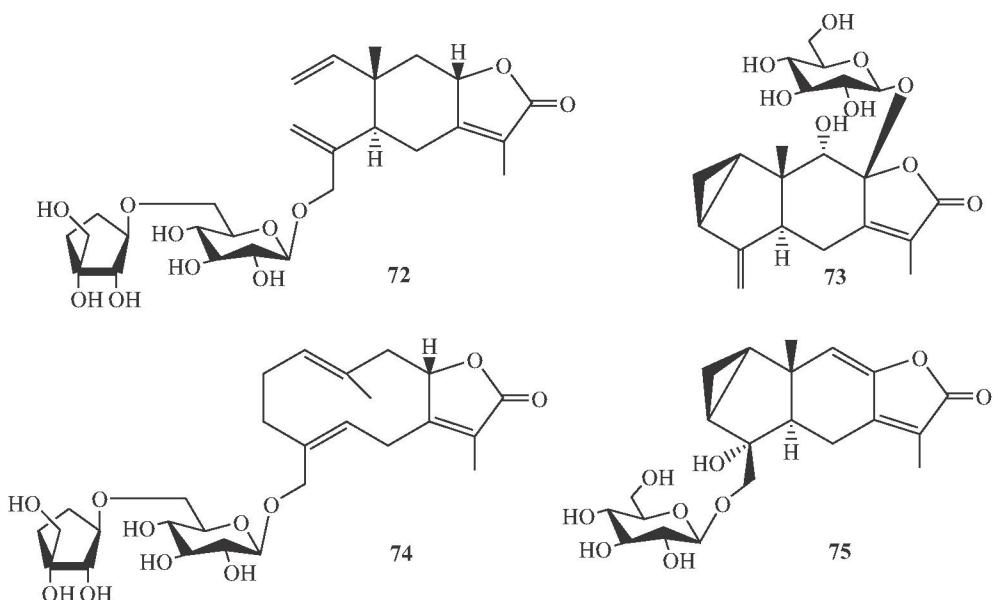
зывают гепатопротективную активность в эпитеальных стеблевидных клетках печени крысы WB-F344. По гепатопротективной активности соединения **69, 70, 71** и **75** превосходят препарат сравнения - бициклогидрофталевый кислота [72].

Новые гермакранолиды **76–79**, выделенные из метанольного экстракта семян *Carpesium triste* Maxim, проявляют значительную цитотоксичность *in vitro* в отношении культуренных клеток HL-60 [73].

Шесть новых сесквитерпеновых лактона **80–85** выделены из полярной фракции *Helianthus annuus* cv. SH-222. Геливиполид F **81**, имеющий карбонильные группы при C-3, C-12 и в сложноэфирном остатке, сопряженные с двойными связями, обладает высокой токсичностью [74].

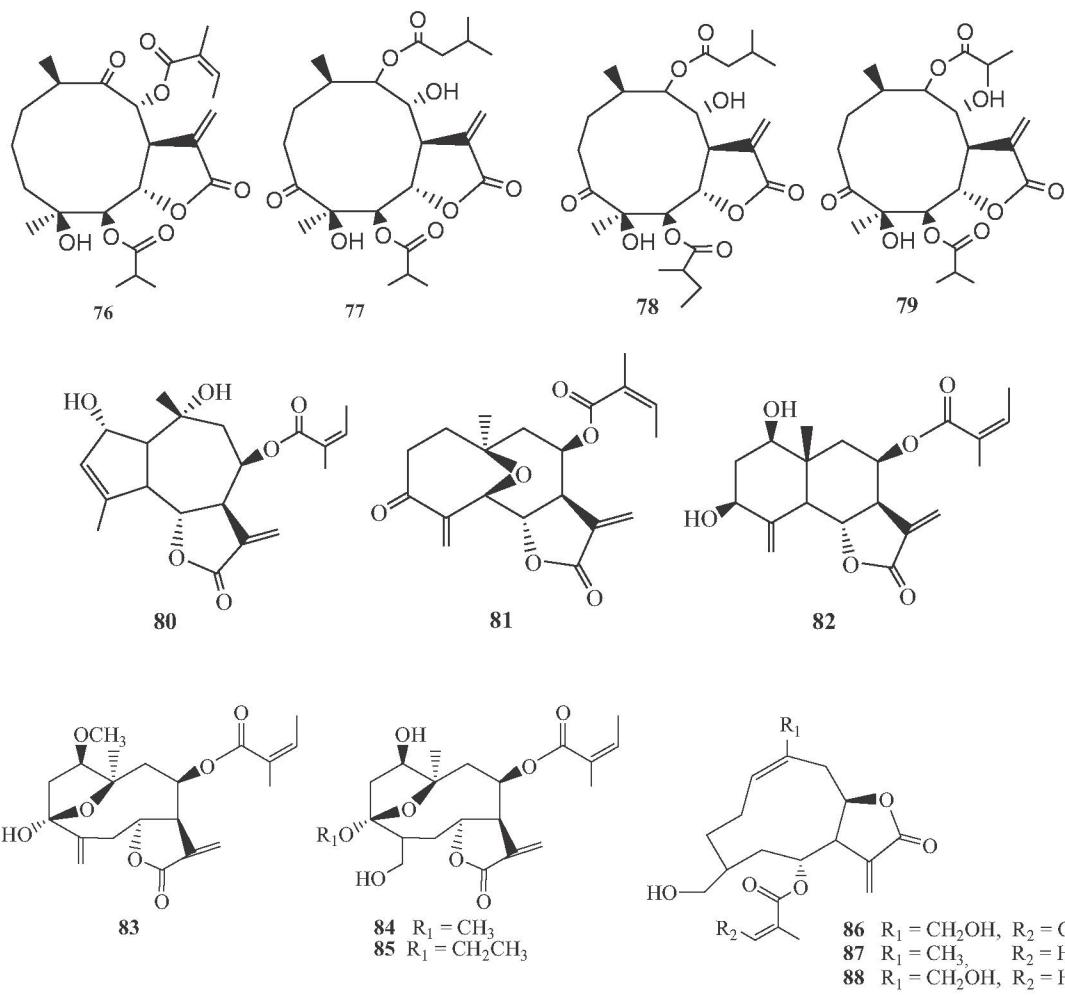
Фитохимическое исследование растения *Wollastonia biflora* (L.) DC привело к выделению и идентификации трех новых сесквитерпе-

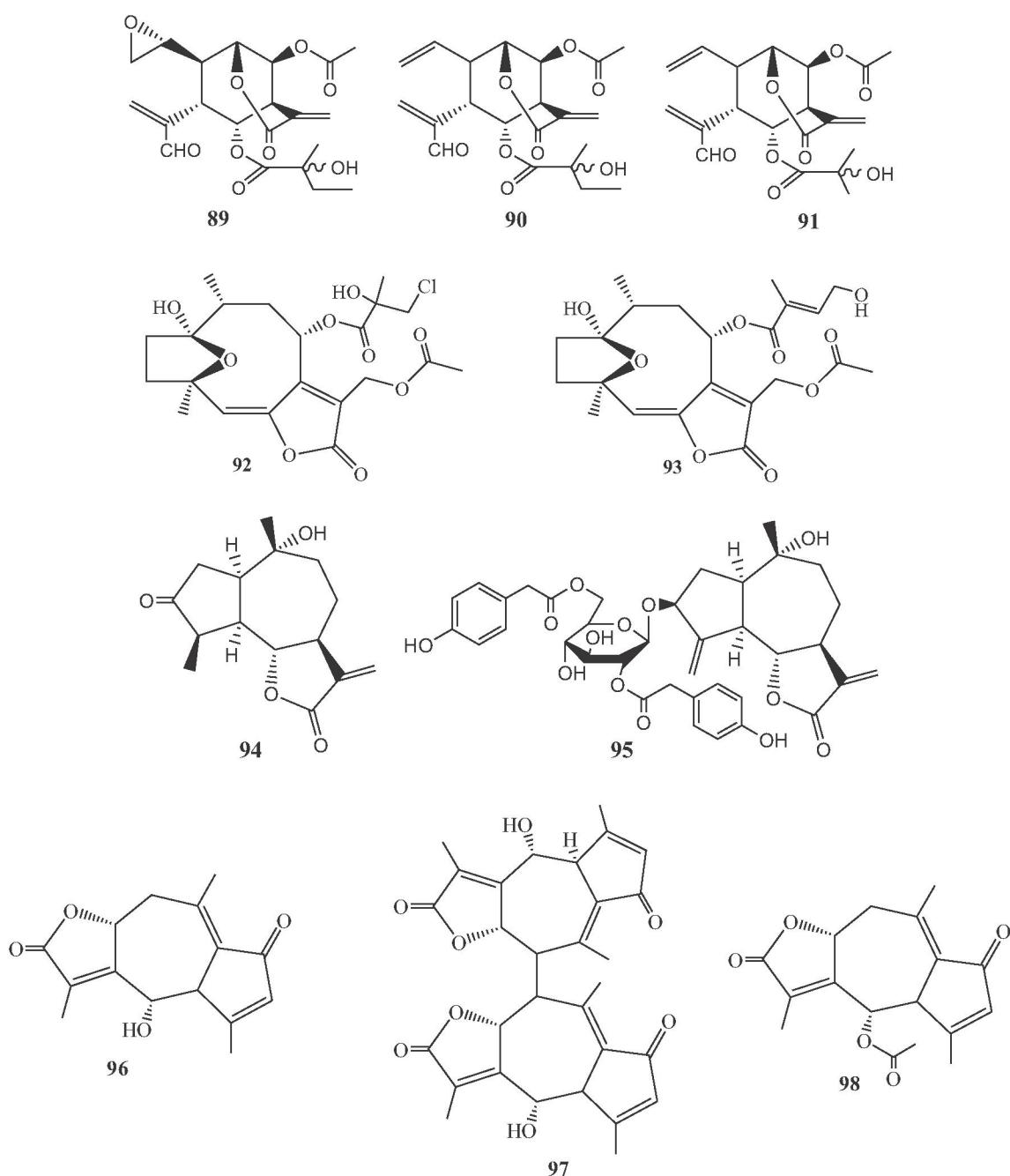




нов гермакранового типа 86-88. Соединения 86-88 показывают значительную цитотоксическую активность *in vitro* против клеток гепатоклеточной карциномы BEL-7402 [75].

Новые сесквитерпеновые лактоны δ -элема-нолидного типа зинаграндинолиды А-С 89-91 выделены из гексанового экстракта надземной части *Zinnia grandiflora* Nutt. Все выделенные





соединения обладают сильной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток NCI-H460, MCF-7, SF-268 [76].

Новые сесквитерпеновые лактоны вернолиды С 92 и D 93 выделены из дихлорметановой фракции водного экстракта *Vernonia cinerea* Less. *in vitro* антиплазмодиальная оценка показала, что соединение 93 активно в отношении *Plasmodium falciparum* L. [77].

Новые гвайанолиды, названные чиненсолиды D 94 и E 95, выделены из *Ixeris chinensis* Nakai. Чиненсолид Е 95 показывает значительную рост-

ингибирующую активность в отношении опухолевых клеток легкого VA-13 ($IC_{50} = 0.72 \mu\text{M}$) [78].

Новые гвайанолиды нубенолид 96-98 выделены из этилацетатно-растворимой части метанольного экстракта пакистанского растения *Salvia nubicola* L. (Lamiaceae) [79].

Среди зарубежных работ по лактонам необходимо отметить работы В. М. Fraga [80] из Института природных продуктов и агробиологии (Испания). В странах Азии также отмечается значительный интерес к исследованию сесквитерпеновых лактонов [50-56, 58, 62, 64, 66-79].

Например, исследователем из Кореи рассмотрены пути синтеза сесквитерпеновых лактонов гвайанового ряда, обладающих высокой фармакологической активностью [81].

Дитерпеноиды являются также весьма привлекательными объектами в плане их практического использования в медицине: среди них обнаружены вещества, проявляющие противораковые свойства. В последние годы осуществлены исследования по синтезу серии биологически активных дримановых соединений из доступных лабдановых дитерпеноидов. Детально изучены продукты окисления доступных лабданоидов, среди которых найдены 14,15-бис-норлабдановые, дримановые, нордримановые производные [82-84].

В НИОХе (г. Новосибирск, Россия) группой ученых во главе с академиком РАН Г.А. Толстиковым выдвинуты новые представления о реакциях диенового и ретродиенового синтеза на основе дитерпеноидов левопимаровой и ламбертиановой кислот [85].

Тriterпеноиды растений - источники ряда противовоспалительных, противовирусных, адаптогенных средств. Многие полилигические терпеноиды растительного происхождения проявляют биологическую активность, в т.ч. лупановый тритерпеноид - бетулин - основной компонент экстрактивных веществ коры видов *Betula*. Препарат на основе бетулиновой кислоты включен в перечень Программы RAID Национального института рака США [86].

На основе метилового эфира бетулиновой кислоты и аллобетулина синтезированы соответствующие α -гидрооксимы, фрагментацией которых по Бекману лупановые и олеановые производные. Разработаны методы функционализации производных бетулина, протекающие без изменения терпеноидного остова. Осуществлен синтез ацилатов бетулина, аллобетулина, найдены условия для селективной этерификации первичной гидроксильной группы бетулина. Исходя из хлорангидрида бетулиновой кислоты, синтезированы новые амиды, конъюгаты с аминокислотами, уреиды, карбаматы, гидразиды и N-бензальгидразиды [87-92].

Показано, что производные бетулиновой кислоты, содержащие фрагменты ω -аминокислот, являются активными индукторами апоптоза в лейкозных клетках и клетках гепатокарциномы

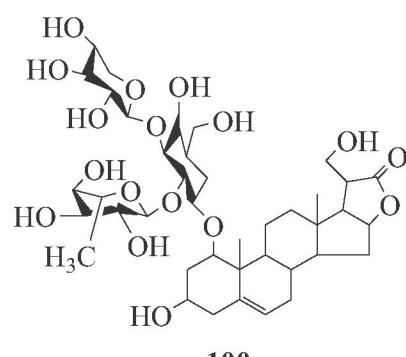
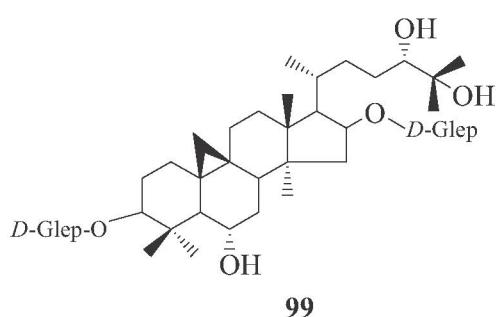
in vitro, кроме того амиды, содержащие фрагмент β -аланина, проявляют антиоксидантную активность и обладают способностью снижать органотоксическое действие противоопухолевых препаратов.

На основе бетулина и глицерретовой кислоты синтезировано и охарактеризовано более 200 новых производных тритерпеноидов, среди которых выявлены вещества с высокой фармакологической активностью (противогриппозной, гепатопротекторной, иммуномодулирующей и т.д.). Впервые обнаружены противовирусные свойства тритерпеновых соединений в отношении вируса гриппа А и энтеровируса ЕCHO6, найдены новые соединения с более высокой противовирусной активностью в отношении вируса герпеса, а также получены новые оригинальные ингибиторы репродукции вируса иммунодефицита человека [93-98].

Особый интерес представляет выделение обширной группы иммуномодуляторов стероидной структуры растительного происхождения, обладающих избирательной иммунодепрессивной или иммуностимулирующей активностью.

Diman et al. [99] опубликованы данные скрининговых исследований на наличие эндостероидов: исследовано 2421 растение, принадлежащих к 175 семействам, 2045 видов оказались эндостероидсодержащими растениями. Необходимо отметить, что в последнее время исследователи проводят синтезы молекул ранее выделенных из растительных источников природных фитоэндостероидов, в частности, в 2007 году французские и таиландские ученые опубликовали стереоселективный синтез интегристерона А, выделенного в 1977 году из среднеазиатского растения *Rhaponticum integrifolium* [100].

Значительный интерес представляют новые выделенные стероиды 99-100, имеющиеся в своем составе гликозидные остатки [101-102]. А.Г. Шаввой и другими [103] синтезированы 6-окса-D-гомо-8 α -аналогов стероидных эстрогенов, приводящие к полной потере утеротропной и гипертриглицеридемической активностей. Такие соединения могут оказаться перспективными для создания на их основе ингибиторов метаболизма стероидных гормонов, а также "транспортных средств" в органы-мишени эстрогенов для других соединений. Также показано, что α -аналоги стероидных эстрогенов с атомом фтора в полу-



жении 2 обладают пониженной утеротропной активностью, но сохраняют остеопротекторную и гипохолестеринемическую активность [104].

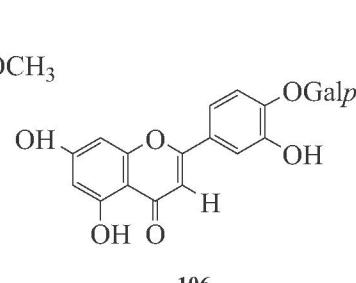
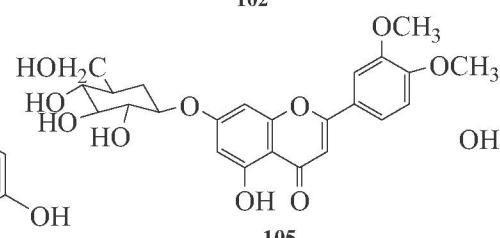
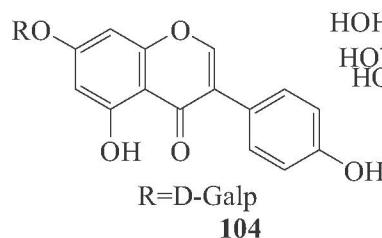
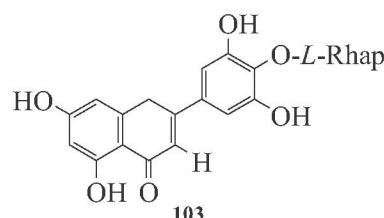
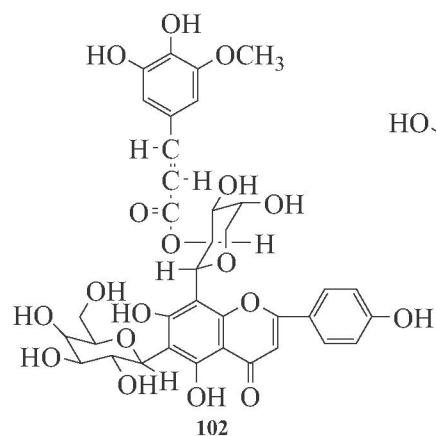
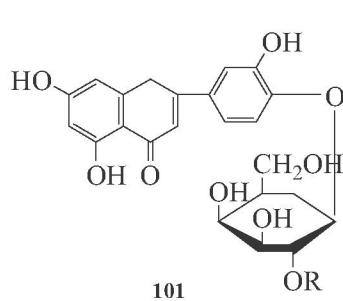
Брацисностероиды - новая группа фитогормонов, которые широко распространены в растениях и играют важную роль в процессах роста и развития. В работах А.В Хрипач и др. [105] разработаны химические аспекты и биоаналитические параметры иммуноферментной системы для количественного определения фитогормонов 24-эпикастастерона и 24-эпибрасинолида.

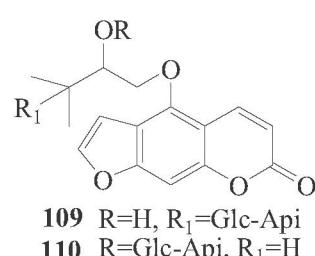
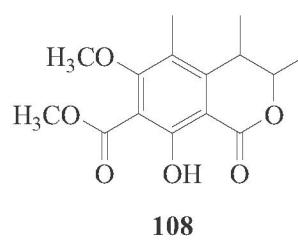
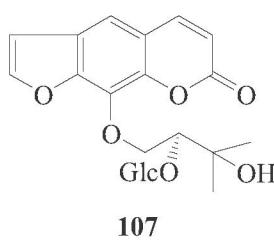
Флавоноиды относятся к числу чрезвычайно широко распространенных растительных метаболитов. В бывшем СССР и позднее в странах СНГ исследования, касающиеся химии, биосинтеза и фармакологии флавоноидов, были представлены в ряде научных школ, среди которых особое место занимают школы А.Л. Курсанова,

М.Н. Запрометова, Т.К. Чумбалова, Э.П. Кемертелидзе и др [106]. Рядом научных школ в настоящее время осуществляется поиск растений - источников флавоноидов и химическая модификация промышленнодоступных флавоноидов (М.П. Юлдашев - Институт растительных веществ, Ташкент, АН РУз, Xu Feng - Nanjing Agriciltural University, China, H. Nazemiyeh - Research Center of Pharmaceutical Nanotechnology, Iran H. Howell - Department of Chemistry, South Africa).

В настоящее время, используя подбор оптимального экстрагента, режимов экстракции (без температуры и с нагреванием) получены новые флавоноиды с гликозидными остатками 101-106 [107-113].

Выделенные новые кумарины 107-109 обладают выраженной биологической активностью [114-116], например, новый выделенный изокума-





рин 108 обладает цитотоксичностью против Нер-2 и НерG2-клетки.

Получен ряд новых производных кумаринов (ацилирование по Фриделю-Крафтсу [117]. Известно, что введение природного алкалоидного фрагмента в органические молекулы приводит к появлению в синтезированных соединениях новых фармакологических свойств. Проведен синтез N-ацетильных производных цитизина, модифицированных остатками [118]. Ацилированием цитизина 3-кумаринускими кислотами получены его новые модифицированные производные [119].

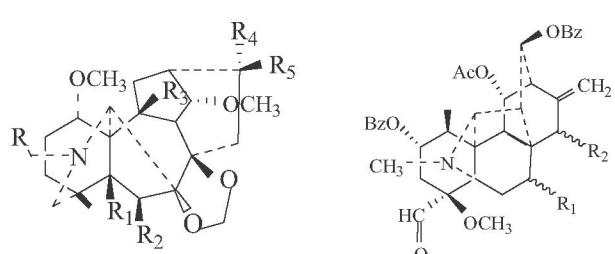
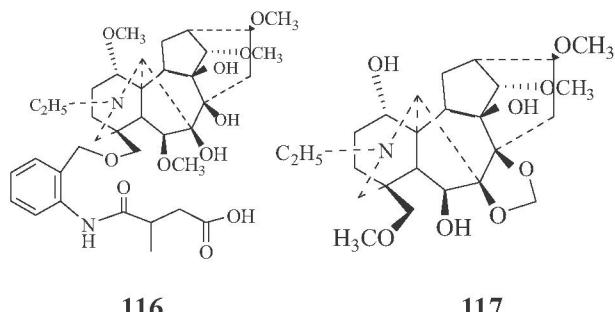
Химия алкалоидов переживает период бурного развития. Этим обусловлено многообразие растительных оснований, их заметное влияние на развитие органической химии и уникальное место в практической и научной медицине. Среди природных соединений дитерпеновые, хиназолиновые, хиназолоновые и пирролидиновые алкалоиды представляют собой довольно обширную группу азотистых гетероциклов. Источником их получения служат растения родов *Aconitum*, *Delphinium*, *Garrya*, *Spiriae*, *Inulae*, *Peganum*, *Capparis* и некоторых других, произрастающих на всех континентах.

С целью изыскания новых биологически активных соединений, испанскими и малайзийскими учеными активно ведутся исследования по изу-

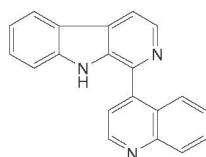
чению алкалоидоносного состава живоцветей, произрастающих на их территории. Из *Delphinium* получены новые C19 - и C20-дитерпеновые алкалоиды: нордгаденин А 111 и нордгаденин В 112 исследование биологической активности которых, ведется в направлении их миорелаксантных свойств [120]. Из *Delphinium trifoliolatum*, используемой в китайской народной медицине в качестве средства от ревматизма и невралгии, китайские исследователи выделили новые трифолиазины 113-115 [121].

Из *Delphinium shawurense* выделен новый C19-дитерпеноидный алкалоид шавурензин 116. Присутствие двух атомов азота в молекуле спектральные данные позволяют отнести к C19-дитерпеноидным алкалоидам со сложноэфирной группой при C-18 [122].

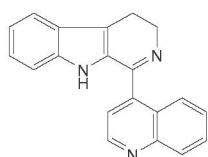
Из надземной части растения *Delphinium uralense* N. выделен новый нордитерпеновый алкалоид урафин 117, для которого на основании данных спектров ЯМР 1Н и 13С, ИК-масс-спектров предложено строение 1α,6β-дигидрокси-7,8-метилендиокси-14α,16β,18β-триметокси-N-этилаконитана [123].



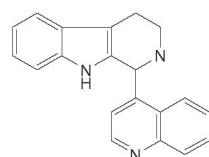
Из надземной части растения *Nitraria komarovii* выделены три новых алкалоида - нитрапридин 118, дигидронитрапридин 119 и тетрагидронитрапридин 120 [124]. Из *Lysimachia patungensis* выделен новый алкалоид пиридинового ряда идентифицированный как (17R,E)-2-гидрокси-4,6-диметокси-17-ацетокси-циклогептадека-1,3-дисен[1,2-*b*]пиридин - патунгензин 121



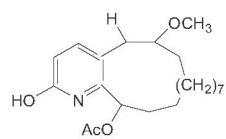
118



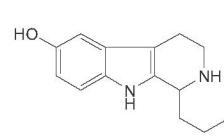
119



120



121



122

[125]. Из надземной части *Nitraria schoberi* выделен новый алкалоид шоберицин 122 [126].

На основании спектральных данных идентифицированы новые алкалоиды 123 и 124 из *Aconitum habaense* и *Myrtus communis* соответственно[127-128].

Химия природных соединений, в том числе и алкалоида папаверина, является одним из интенсивно развивающихся направлений органической химии. На основе папаверина разработаны препаративные методы синтеза пирролов, индоллов, имидазо[2,1-*a*]изохинолинов, индолизинов, и бромидов пиразино[2,1-*a*]изохинолиния. Впервые обнаружено образование имидазо[2,1-*a*]изохинолинов в реакциях α -аминопапаверина с ацилирующими агентами. Показана необычная легкость образования имидазо[2,1-*a*]изохинолинов. На примере 6'-нитропапаверина обнаружено определяющее влияние нитрогруппы на процесс кватернизации изохинолинов под действием фенацилбромидов [129-131].

Ключевым С.Г. исследованы биологические свойства секуринина и его аналогов. Он является стереоспецифическим конкурентным антагонистом ГАМК_A-рецептора с достоверной ЦНС-активностью на животных. Кроме этого, это соединение проявляет нейропротекторные свойства, потенцирует обучение и память. Продукты аминирования также проявляли ЦНС-активность, но отличающуюся от исходного алкалоида [132].

Исследованы токсичность и местноанестезирующая активность 74 дитерпеновых алкалоидов, различающихся природой и местом распо-

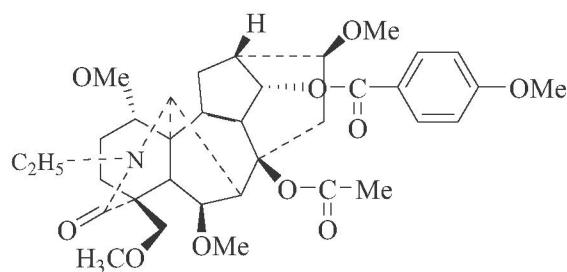
ложения функциональных групп. Скрининг обнаружил 26 соединения, обладающих выраженной активностью при поверхностной анестезии роговицы кроликов, из них 15 соединений по активности и продолжительности действия превосходили кокаин, однако по скорости наступления анестезии они уступали, исключение составили алкалоиды 1-0-бензоилнаппелин и таджаконин, которые по данному показателю приближались к кокаину и превосходили последний по активности и продолжительной анестезии [133].

В области химии алкалоидов проводится поиск перспективных источников алкалоидов в растениях (труды Института органической химии Уфимского НЦ РАН, Института химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Tropical Medicine Institute, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine и Key Laboratory of Natural Resources and Pharmaceutical Chemistry Yuunan University, China, E.J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, Pakistan и т.д.).

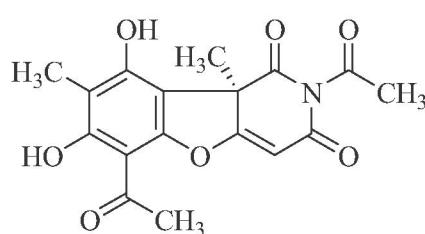
Итоги исследований казахстанских научных школ во многом соответствуют мировым тенденциям развития химии и фармакологии растительных веществ, отмечаемым в последние годы.

Анализ достижений и тенденций развития ведущих научных школ Казахстана и развитых стран мира

Одним из сравнительно перспективных направлений отечественной био-органической химии является исследование эфиромасличных



123



124

растений. Результаты многоаспектного исследования эфиромасличных растений флоры Казахстана свидетельствуют об их перспективности в качестве источников новых биологически активных соединений, в особенности терпеноидного класса [134-136]. Производство эфирных масел достигло больших масштабов в Крыму, Молдове, Азербайджане, в России [137-139]. Организация масштабного промышленного производства эфирных масел, кроме того, должна дать мощный стимул для проведения работ по исследованию их компонентов в плане использования полученных соединений в синтетической органической химии для поиска и создания новых лекарственных препаратов.

Одним из перспективных, промышленно доступных групп природных соединений являются сесквитерпеновые лактоны. В НПЦ "Фитохимия" значимым итогом исследования в области поиска перспективных противоопухолевых соединений среди сесквитерпеновых лактонов и их модифицированных производных является создание оригинального противоопухолевого препарата "Арглабин" на основе синтетического производного одноименного природного лактона [140-141]. Новой разработкой лекарственных форм фито-препаратов на основе наночастиц и нанокапсул является включение арглабина и его водорастворимой формы вnanoструктурированные объекты.

Среди других разработок новых уникальных лекарственных препаратов на основе сесквитерпеновых лактонов можно отметить противопараситарное средство "Саусалин", антиатеросклеротический препарат "Атеролид" [142-143]. Исследования по аналогичным направлениям химии природных соединений проводятся в различных научных центрах ближнего и дальнего зарубежья (Институт химии растительных веществ ИХРВ АН РУз, Узбекистан; Новосибирский институт органической химии - НИОХ СО РАН, Россия, Институт физиологически активных веществ РАН (п. Черноголовка, Московск. обл.)), ряде научных центров США (Университет Миссисипи), Турции (Университет Анадолу), Пакистана (Исследовательский институт им. Хусейна Ибрагима Джамала Университета Карачи), Индии, Китая.

В настоящее время на базе НПЦ "Фитохимия" введены в эксплуатацию две очереди Карагандинского фармацевтического комплекса по

производству противоопухолевого препарата "Арглабин" и других казахстанских фитопрепаратов. Внедрена в производство технология экстракции растительного сырья сжиженным диоксидом углерода. В цехе проводится очистка индивидуальных соединений с использованием метода ускоренного центрифугирования и высокоэффективной препаративной хроматографии. Установки центрифугирования и препаративной хроматографии фирмы "Alpha Crom OHG" (Германия) позволяют обеспечить эффективность технологического процесса, сэкономить расход растворителей в 10 раз в сравнении с классической хроматографией и получить продукт с чистотой 99% на стадии очистки и разделения.

Другим потенциальным источником биологически активных соединений с противоопухолевой, антиоксидантной, гепатопротекторной, антивирусной, желчегонной, радиопротекторной, рострегулирующей, фунгицидной активностью считаются флавоноиды растительного происхождения. По результатам проведенных работ созданы лекарственные препараты "Рамон" (средство для лечения заболеваний кожи на основе антрахинонов щавеля), "Алхидин" (противовоспалительное средство для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта на основе конденсированных полифенолов верблюжьей колючки), "Лимонидин" (противовоспалительное, ранозаживающее средство на основе кермека Гмелина), "Салсоколлин" (препарат на основе флавоноидов солянки холмовой, включенный в качестве высокоэффективного гепатопротектора в список основных жизненно важных лекарственных средств МЗ РК), "Тополин" (средство против пародонтоза на основе флавоноидов почек тополя), "Витин" из грудницы мохнатой (антианемический препарат) [144-148].

В центре исследовано 46 видов растений Центрального Казахстана - потенциальных источников эндистероидов [149]. В Центре проводятся активные в области поиска растений - источников эндистероидов. Перспективными разработками НПЦ "Фитохимия" являются анаболическое средство из этанольного экстракта из левзеи серпуховидной, адаптогенный препарат на основе изобутанольного экстракта серпухи венценосной *Serratula coronata* L.

С целью поиска эффективных средств, обладающих противовоспалительной активностью при некоронарогенных поражениях миокарда,

впервые исследована 18-дегидроглицирретовая кислота (препарат "Глидеринин") как противовоспалительное средство при инфекционном миокардите, что подтверждают проведенные эксперименты.

На кафедре фармацевтической и токсикологической химии ЮКГМА совместно с Институтом химических наук им. А.Б. Бектурова разработан комбинированный лекарственный препарат на основе сочетания глидеринина, ацетилсалациловой кислоты и аскорбиновой кислоты, обладающий противовоспалительным, противоревматическим и антиагрегационным действием.

На основе биосластилина - суммарного препарата солодкового корня с содержанием основного действующего начала глициризиновой кислоты около 80% и кислоты аскорбиновой разработан новый комбинированный лекарственный препарат в виде таблеток "Биаскин".

Разработан способ синтеза нового модифицированного производного 18-дегидроглицирретовой кислоты с изониазидом, обладающего пролонгированным противотуберкулезным действием.

Растения Казахстана и Средней Азии являются перспективными источниками алкалоидов широкого спектра фармакологического действия, среди них обнаружены соединения, обладающие анальгетической, антиаритмической, антибактериальной, спазмолитической, антидепрессантной и другими видами активности. В области химии алкалоидов проводится поиск перспективных источников дiterпеновых и бензофенантридиновых алкалоидов в растениях, синтетические превращения дiterпеновых, хиназолиновых и изохинолиновых алкалоидов [150-156].

Исследования по аналогичным направлениям химии алкалоидов проводятся в различных научных центрах (ТОО "Институт органического синтеза и углехимии, г. Караганда, Республика Казахстан; ИХН им. А.Б. Бектурова, Алматы, Республика Казахстан; Институт химии растительных веществ ИХРВ АН РУз, Узбекистан; Новосибирский институт органической химии - НИОХ СО РАН, Россия, Институт физиологически активных веществ РАН (п. Черноголовка, Московской обл.) [157-161].

Под руководством академика К.Д. Пралиева осуществляются исследования в области синтеза, стереохимии и конформационного анализа моно- и бициклических насыщенных азотистых гетероциклов - аналогов природных алкалоидов,

обладающих фармакологической активностью, в том числе поиск новых обезболивающих средств.

Под руководством профессора К.Б. Ержанова проводятся исследования в области получения синтетических аналогов растительных БАВ пиперидинового, тетрагидропиранового, тиопиранового, пиррольного, хинолинового рядов с помощью химической и микробиологической трансформации.

Ряд исследований в области эфедриновых, цитизиновых и других алкалоидов проведены в Институте органического синтеза и углехимии под руководством академиков НАН РК З.М. Мулдахметова, М.Ж. Журинова и А.М. Газалиева, профессора С.Д. Фазылова и других ученых.

В АО "НПЦ "Фитохимия" в результате химического изучения состава надземной и подземной частей аконита горного, аконита джунгарского, аконита белоустого, живокости высокой, живокости илийской, гармалы обыкновенной и каперса колючего нами выделены и установлены строения алкалоидов: зонгорина, лаппаконитина, зонгорамина, элатина, делькорина, N - ацетилделектина, эльделина, пеганина, гармина, вазицинона и стахидрина. Впервые на основе выделенных алкалоидов синтезировано 42 новых производных, строение которых доказано с применением современных спектральных методов (элементный анализ, масс- и хромато-масс-спектрометрия, ВЭЖХ, ИК-, ЯМР 1Н-, ЯМР 13С - спектрометрия).

На основе липофильных экстрактов растений ПК "Кызыл-май" разработаны и выпускаются в промышленных объемах: 10 новых оригинальных суппозиториев, 5 новых растительных сиропов, 2 новых олеогеля, получены 12 углекислотных экстрактов из 12 видов местных растений для разработки новых лекарственных средств.

Выводы и рекомендации для ученых Казахстана

В последние годы рядом научных школ ближнего и дальнего зарубежья, в том числе, и казахстанскими, осуществляются успешные исследования в области химии природных соединений в плане поиска и создания на их основе практически ценных препаратов, прежде всего для медицины.

При анализе состояния химии низкомолекулярных метаболитов за всю историю их разви-

тия можно сделать вывод, что они весьма обширны и разнообразны. В первую очередь, усилия исследователей направлены на выделение новых соединений (терпеноидов, полифенолов, алкалоидов, эндистероидов и других классов веществ) из растений и изучение их биологической активности, проведение химических модификации молекул с выходом в итоге на практически ценные вещества и решение фундаментальной задачи "структура - активность".

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, следует отметить следующее:

- низкомолекулярные метаболиты растений являются перспективным источником для разработки и внедрения в медицину новых оригинальных высокоэффективных фитопрепаратов, обладающих широким спектром действия;

- перспективным направлением является химическая модификация молекул низкомолекулярных метаболитов растений, являющихся возобновляемым материалом для получения новых производных, позволяющая решать две задачи одновременно. Во-первых, получать производные с более высокой биологической активностью или улучшенными физико-химическими свойствами. Во-вторых, эти исследования помогают понять механизм действия того или иного лекарственного препарата в рамках взаимосвязи "структура-активность";

- практически важным считается получение водорастворимых производных биологически активных природных соединений;

- применение достижений нанотехнологии для направленного транспорта молекулы лекарственного вещества в организме и, таким образом, снижения токсичности действующего компонента;

- основу технологии выделения низкомолекулярных метаболитов растений составляет экстракция сырья различными органическими растворителями с последующей хроматографической очисткой. Поэтому разработка эффективных и экологически безопасных способов выделения низкомолекулярных метаболитов растений из растительного сырья, в соответствии с требованиями GMP - по международным правилам производства лекарственных препаратов, является актуальной задачей;

- низкомолекулярные метаболиты растений потенциально можно использовать в качестве

хемотаксономических маркеров, например, сесквитерпеновые лактоны для решения сложных и запутанных проблем систематики и филогении таксонов семейства Asteraceae.

Научно-производственный центр "Фитохимия" обладает полным технологическим циклом от выращивания лекарственного сырья, включая его переработку, получение субстанции до выпуска готовых лекарственных форм, и имеет в своей структуре 14 специализированных подразделений химического, биологического и фармакологического профиля. На базе Центра функционирует уникальный Банк биологически активных соединений для учета, регистрации и хранения биологически активных веществ, полученных в Республике Казахстан.

Согласно постановления Правительства РК №1296 от 28 декабря 2006 г., здесь создан и функционирует pilotный республиканский фармацевтический кластер, объединяющий 30 предприятий, участвующих в формировании добавленной стоимости выпускаемой Карагандинским фармацевтическим комплексом оригинальной фармацевтической продукции.

Указом Президента РК Н. А. Назарбаева № 541 от 03.12.2007 г. научная работа "Развитие в Казахстане исследований по химии природных сескви-терпеновых лактонов, поиску и созданию на их основе новых лекарственных веществ, организация промышленного производства оригинальных отечественных фитопрепаратов", представленная Научно-производственным центром "Фитохимия", удостоена Государственной РК в области науки и техники 2007 года.

Поскольку в настоящее время в АО "НПЦ "Фитохимия" на основе сесквитерпеновых лактонов разработан ряд оригинальных фитопрепаратов, то использование современных технологий выделения и очистки в их производстве позволяет значительно повысить производительность, снизить себестоимость, открывает выход на мировой рынок и повышает экспортный потенциал страны.

В перспективе необходимо обратить внимание, прежде всего, на те классы биологически активных соединений, по которым в Республике до сих пор не проводились систематических исследований. К ним относятся, в частности, кумарины, полиациленины, полисахариды, полипренолы. В Республике по таким классам раститель-

ных веществ как полифенолы, алкалоиды, экдистероиды, тритерпеноиды, за последние годы из природных источников не выделено и не описано ни одно новое соединение.

Выделение низкомолекулярных метаболитов растений в настоящее время невозможно проводить на мировом уровне, не располагая препараторными ВЭЖХ-хроматографами, ЯМР-спектрометрами с высоким разрешением, масс-спектрометрами, рентгеновскими дифрактометрами. Подобные приборы в республике пока малодоступны, что значительно сдерживает работы в области химии растительных веществ, органической химии, биохимии и биотехнологии.

В области синтеза новых биологически активных производных на основе природных соединений за рубежом активно развиваются направления асимметрического и кислотно-катализируемого синтеза, получения наночастиц с внедрением биологически активных веществ, а также методы микробной трансформации низкомолекулярных метаболитов, широко используемые в технологии производства стероидных гормонов.

В плане финансирования прикладных и инновационных научных исследований следует обратить внимание на направления, по которым в республике имеются достаточные наработки для реализации быстро окупаемых инновационных проектов. При этом необходимо, в первую очередь, подготовить и реализовать проекты по организации производства оригинальных отечественных лекарственных препаратов на эндемичном сырье.

Использованные источники:

1. Ницантьев Н.Э. Химия и биохимия углеводов // Журнал биоорганической химии. - 2007. - Т.33, № 1. - С.5-7
2. Шкраб М.А., Мишин А.С., Чудаков Д.М., Лабас Ю.А., Лукьянов К.А. Хромобелки семейства зеленого флуоресцентного белка: свойства и применение // Журнал биоорганической химии. - 2008. - Т.34, № 5. - С.581-590.
3. Сунгуров Ю.В., Еремеев Н.Л., Лебедев А.Т., Малошицкая О.А., Руденская Г.Н., Семенова С.А. Масс-спектрометрический подход к первичному скринингу коллагенолитических ферментов // Журнал биоорганической химии. - 2008. - Т.34, № 3. - С.392-398.
4. Веселовский В.В. Модифицированные полипренолы - перспективы практического использования // В сб. "Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины. - Караганда, 2008. - С.14-15.
5. Наровлянский А.Н., Васильев А.Н., Савойская С.Л., Иванова А.М., Измельцева А.В., Данилов Л.Л., Веселовский В.В., Ожерелков С.В., Зубашев И.К., Пронин А.В., Санин А.В., Ершов Ф.И. Система изопреноидов: роль в противовирусном иммунитете // Ведомости НЦ ЭСМП. - 2007. - № 3. - С. 66-77.
6. Деева А.В., Белоусова Р.Ф., Веселовский В.В. Патент РФ № 2297776, 2007.
7. Годунов Р.С., Ожерелков С.В., Кожевникова Т.Н., Пронин А.В., А.В.Санин, Наровлянский А.Н. Иммуномодулирующее действие морапренилфосфатов в отношении ИЛ-10 и ИЛ-12 в норме и при экспериментальном клещевом энцефалите у мышей // С сб. "Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. Санкт-Петербург, 2006.- С.77.
8. Кожевникова Т.Н., Ворович М.Ф., Козлов В.Г., Ожерелков С.В., Наровлянский А.Н., Пронин А.В., Санин А.В. Использование фоспренила в качестве адьюванта для вакцин и стимулятора продукции специфических антител при изготовлении гипериммунных сывороток // Российский Ветеринарный журнал. - 2006.-№2.- С 8-12.
9. Кожевникова Т.Н., Санин А.В., Меримская О.С., Санина В.Ю., Ожерелков С.В., Куприянов В.В. Роль фактора, ингибирующего миграцию макрофагов при экспериментальном клещевом энцефалите // Материалы 9 съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. М., 2007. С.182-183.
10. Ozek G., Ozek T., Baser K.H.C., Hamzaoglu E., Duran A. Состав эфирных масел *Salvia anatolica*, нового эндемичного вида из Турции // Химия природ.соедин. - 2007. - № 6. - С. 552-555.
11. Сулайменов Е.М., Ozek G., Demirci F., Ozek T., Baser K.H.C., Адекенов С.М. //Химия природ.соедин. - 2008. - № 2. - С. 207-209.
12. Akhlaghi H. The essential oils from flower, stem and leaves of *Ferulago Angulata* from Iran. // Химия природ.соедин. - 2008. - № 3. - С. 315-316.
13. Eghtesadi F., Mehrdad M., Somboli A. Essential oil composition of *Rhabdosciadium aucheri* from Iran // Химия природ.соедин. - 2006. - № 4. - С. 393.
14. Ai-Nong Yu, Xing-Ping Wang, Xiao-Hong Yang. Chemical composition on the essential oils of flowers of *Rosa bahksiae* from China. // Химия природ.соедин. - 2007. - № 6. - С. 505-606.
15. Liang Bo, Bao-Lin Li, Fu-Jun Ma, Zhan-Jun Yang, L-Fang Dou. Essential oil composition on *Libanotis buchtormensis* from Taibai mountain in China // Химия природ.соедин. - 2007. - № 6. - С. 607-608.
16. Ткачев А.В. Исследование летучих веществ растений. - Новосибирск. Офсет, 2008. - 969 с.
17. Adams R. P. Identification of essential oil components by Gas chromatography/mass spectrometry // 4 th Edition.- Carol Stream, Illinois USA, 2007. - 804 pp.
18. Breitmaier Eb. Terpenes. Flavors, Fragrances, Pharmacology, Pheromones. WILEY-VCH Verlag GmbH&Co, KGaA, Weinheim, 2006. - 214 pp.
19. Племенков В.В. Химия изопреноидов. Барнаул: Издательство Алтайского университета, 2007. - 322 с.
20. Blagojevic P., Radulovic N., Palic R., Stojanovic G. // J. Agric. Food Chem. - 2006, 45. - P.4780-4782.
20. Hackl T., Konig W.A., Muhle H. // Phytochemistry. - 2006, 67 - P. 778-779.
21. Тихонова Е.В., Атажанова Г. А., Райдугин В. А., Багрянская И. Ю., Гатилов Ю. В., Шакиров М.М., Адекен-

- нов С.М. 2,12'-бис-хамазуленил из эфирного масла Ajania fruticulosa (Ledeb.) Poljak // Химия природ. соедин. - 2006. - Т.42, № 3. - С. 246-247.
22. Сиразиева Е.В., Старцева В.А., Никитина Л.Е., Сафонов А.В., Артемова Н.П., Федюнина И.В. Карвон в реакциях нуклеофильного тиилирования // Химия природ. соедин. - 2007. - № 1. - С. 44-46.
23. Макаев Ф., Влад Л., Гудима Л. Селективный синтез карвона и криптомерлона из α -пинена. // Химия природ. соедин. - 2006. - № 3. - С. 248-250.
24. Калечиц Г.В., Козлов Н.Г. Синтез и пестицидная активность аминоэфиров на основе (+)- α -пинена// Химия природ. соедин. - 2008. - № 4. - С. 359-362.
25. Чукичева И.Ю., Федорова И.В., Королева А.А., Кучин А.В. Взаимодействие ментола с фенолом под действием алкосидов апоминия // Химия природ. соедин. - 2008. - № 4. - С. 363-366.
26. Волчо К.П., Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г., Толстиков Г.А. Препартивная химия терпеноидов. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2005. - 265 с.
27. Буравлев Е.В., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Синтез изборнилфенолов, содержащих гетероциклические и бензильные фрагменты // Химия природ. соедин. - 2008. - № 4. - С. 367-368.
28. Гринько М., Кульчицкий В., Унгур, Н., Влад П.Ф. Суперкислотная циклизация некоторых алифатических сесквитерпеновых производных в ионных жидкостях // Химия природн. соедин.-2006.- №4. С.354-356.
29. Grinco M., Kulcitski V., Ungur N., Jankowski W., Chojnacki T., Vlad P.F. Superacid-catalyzed cyclization of methyl (6Z)-geranyl farnesoates // Helv. Chim. Acta, 2007. - V. 90, №.6.- P.1223-1229.
30. Гринько М., Кульчицкий В., Унгур Н., Барба А., Деляну К., Влад П.Ф. Синтез (2E,6E,10E,14E)-16-тидрокси-геранилпераниола и некоторых его производных из гераниола // Химия природ. соедин.- 2007. - №3. - С. 231-234.
31. Кульчицкий В., Гринько М., Барба А., Унгур Н., Влад П.Ф. Суперкислотная циклизация тетрагидропиранильного эфира (2E,6E,10E,14E)-8-фенилсульфонилтерапилфарнезола. // Химия природн. соедин.- 2007. №3. - С. 224-228.
32. Salomatina O.V., Yarovaya O.I., Korchagina D.V., Polovinka M.P., Barkhash V.A. Solid acid-catalysed isomerisation of R-(+)-limonene diepoxide // Mendeleev Commun. - 2005. - P. 59-61.
33. Саломатина О.В., Яровая О.И., Бархаш В.А Раскрытие эпоксидного цикла при внутримолекулярном участии кислородсодержащей нуклеофильной группы // ЖОрХ -2005. - Т.41. - № 2 - С. 167-197.
34. Саломатина О.В., Яровая О.И., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Половинка М.П., Бархаш В.А. Превращения дизепоксида изокариофиллена в условиях гомогенного и гетерогенного кислотного катализа // ЖОрХ - 2005. - Т.41. - № 9. - С. 1307-1312.
35. Саломатина О.В., Яровая О.И., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Половинка М.П., Бархаш В.А. Превращения дизепоксида изокариофиллена в условиях гомогенного и гетерогенного кислотного катализа // ЖОрХ - 2006. - Т.42. - № 9. - С. 1333-1340.
36. Хоменко Т.М., Саломатина О.В., Курбакова С.Ю., Ильина И. В., Волчо К.П., Комарова Н.И., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков А.Г. Новые хиральные лиганда на основе миртенала и карифиллена для металло-комплексного асимметрического окисления сульфидов // ЖОрХ - 2006. - Т.42. - № 11. - С. 1666-1673.
37. Simionatto E, Porto E. Essential oil from Zanthoxylum Hyemale. - Planta Med.- 2005, 71. - P 759-763.
38. Soares C., Damiani C., Moreira C., Stefanon I. Eucalyptol, an essential oil, reduces contractile activity in rat cardiac muscle // Braz. j med. Biol. Res. - 2005, V 38, № 3. - P. 453-461.
39. Arabi B., Saeid M. Sefidkon F. Chemical composition and insecticidal activity of essential oil from Perovskia abrotanoides (Lamiaceae) against sitophilus oryzae (Coleoptera: curculionidae) and Tribolium Castaneum (coleoptera: tenebrionidae)// International journal of tropical insect science. - 2008. Vol. 28, P.144-150.
40. Bittnera M., Casanueva M., Arbert C., Aguilera M., Hernandez V., Becerra M. Effects of essential oils from five plant species against the granary weevils Sitophilus Zeamais and acanthoscelides obtectus (coleoptera)// J. chil. chem. - 2008. - № 1. - P. 1455-1459.
41. Lusby Pe, Coombes A., Wilkinson Jm. A comparison of wound healing following treatment with lavandula x allardii honey or essential oil // Phytother Res. - 2006. - Vol. 20(9). - P. 755-757.
42. Moon T., Cavanagh H., Wilkinson J.M.: Antifungal activity of Australian grown lavenders // Journal of Essential Oil Research. -2007, 19. - P.171-175.
43. Verdian M. Essential oils Composition and Biological Activity of Ziziphora clinopodioides Lam. //American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture. - 2008. Vol 2 (1). - P. 69-71.
44. Moon T., Wilkinson JM., Cavanagh HM: Investigation of the activity of lavender essential oil against Giardia duodenalis, Trichomonas vaginalis and Hexamita inflata// Parasitology Research.- 2006. - Vol. 99. - P.722-728.
45. Moon T, Wilkinson JM, Cavanagh HM: Antibacterial activity of essential oils, hydrosols and plant extracts from Australian grown Lavandula spp. International. // Journal of Aromatherapy. - 2006. Vol.16. - P. 9-14.
46. Verdian M. Effect of the Essential oil Composition and Biological Activity of Ziziphora clinopodioides Lam on the Against Anopheles Stephensii and Culex pipiens from Iran // Saudi Journal of Biological Sciences. -2008, Vol 15(1). -P. 185-188.
47. Hawary E., Gatal A.E., Yousif M.F., Kirolos F.N. GC-MS and Bioactivity of the Essential Oil of Senecio rowleyanus Jacobs// Pharmacognosy Magazine -2008. Vol 4 (16). -P. 273-277.
48. Wilkinson J.M., Cavanagh H. Antibacterial activity of essential oils from Australian native plants// Phytotherapy Research. - 2005. - V.19. - P. 643-646.
49. Fei D.-Q., Li S.-G., Liu C.-M., Wu G., Gao K. Eremophilane-Type Sesquiterpene Derivatives from the Roots of Ligularia lapathifolia // J. Nat. Prod., 2007. 70. №2. P.241-245.
50. Wu Q.X., Shi Y.P., Yang L. Sesquiterpenes with various carbon skeletons from Ligularia virgaurea spp. oligocephala// Pharmazie.- 2006. №3.- P.241-243.
51. Zhang Z.X., Wang C.-M., Fei D.-Q., Jia Z.L. Two novel asymmetric eremophilane dimers from the roots of Ligularia virgaurea // Chem. Lett. - 2008.- V.37. №3. - P.346-347
52. Tori M., Nakamizo H., Mihara K., Sato M., Okamoto Y., Nakashima K., Tanaka M., Saito Y., Sono M., Gong X., Shen Y., Hakai R., Kuroda C. Chemical and genetic diversity of Ligularia

- vellerea in Yunnan, China // *Phytochemistry*. - 2008. - Vol. 69. - P.1158-1165.
53. That Q.T., Jossang J., Jossang A., Kim P.P.N., Jaureguiberry G. Wedelolides A and B: novel sesquiterpene delta-lactones, (9R)-eudesman-9,12-olides, from *Wedelia trilobata* // *J. Org.Chem.* - 2007. - № 19 - P.7102-7105.
54. Zhang Z.X., Lin C.J., Li P.L., Jia Z.L. New weakly cytotoxic eremophilane sesquiterpenes from the roots of *Ligularia virgaurea*. *Planta Med.* - 2007. - Vol. 73. №6. - P.585-590.
55. Bai, N. Sesquiterpene lactones from *Inula britannica* and their cytotoxic and apoptotic effects on human cancer cell lines // *J. Nat. Prod.* - 2006. - V.69. №4. - P.531-535.]
56. Theodori, R. Linear Sesquiterpene Lactones from *Anthemis auriculata* and Their Antibacterial Activity // *J. Nat. Prod.* - 2006. - V.69. №4. - P.662-664..
57. Yang, N.-Y. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Eupatorium lindleyanum* // *J. Asian Nat. Prod. Res.* - 2007. - V.9. №4. - P.339-345.
58. Djeddi, S. Minor Sesquiterpene Lactones from *Centaurea pullata* and Their Antimicrobial Activity // *J. Nat. Prod.* - 2007. - V.70. №11. - P.1796-1799.
59. Saroglou V., Karioti A., Heilmann J., Kyriakakis Z., Skaltsa H., Saroglou V.V. Sesquiterpene Lactones from *Anthemis melanolepis* // *Helv.Chim.Acta.* - 2007. - V.90. №1. - P.171-175.
60. Wu Z.-J., Ainsliadimer A. New Sesquiterpene Lactone Dimer with an Unusual Carbon Skeleton from *Ainsliaea macrocephala* // *Org. Lett.* - 2008. - V.10. №12. - P. 2397-2400.
61. Hu J.-F., Patel R., Li B., Garo E., Hough G.W., Goering M.G., Yoo H.-D., O'Neil-Johnson M., Eldridge G.R. Anti-HCV Bioactivity of Pseudoguaianolides from *Parthenium hispithum* // *J. Nat. Prod.* - 2007- Vol.70. №4. - P.604-607.
62. Issa H.H. New sesquiterpene lactones from the aerial parts of *Pseudoelephantopus spicatus* // *Chem. Pharm. Bull.* - 2006. - V.54. №11. - P.1599-1601.
63. Yang Y.-L. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Pseudoelephantopus spicatus* // *J. Nat. Prod.* - 2007. - V.70. №11. - P.1761-1765.
64. Issa H.H. New sesquiterpene lactones from the aerial parts of *Pseudoelephantopus spicatus*. // *Chem. Pharm. Bull.* - 2006. - V.54. №11. - P.1599-1601.
65. Yang Y.-L. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Pseudoelephantopus spicatus* // *J. Nat. Prod.* - 2007. - V.70. №11. - P.1761-1765.
66. Choi S.Z. Cytotoxic sesquiterpene lactones from *Saussurea calcicola* // *Arch. Pharm. Res.* - 2005. - V.28. №10. - P.1142-1146.
67. Yang M.C. Guaiane Sesquiterpene Lactones and Amino Acid-Sesquiterpene Lactone Conjugates from the Aerial Parts of *Saussurea pulchella* // *J. Nat. Prod.* - 2008. - V.71. №4. - P. 678-683.
68. Wu B. Complex Sesquiterpenoids with Tyrosinase Inhibitory Activity from the Leaves of *Chloranthus tianmushanensis* // *J. Nat. Prod.* - 2008. V.71. №5. - P. 877-880.
69. Wang X.-C. Lindenane Sesquiterpene Dimers from *Chloranthus fortunei* // *J. Nat. Prod.* - 2008. - V.71, №4. - P. 674-677.
70. Xu Y.-J. Mono- and Di-sesquiterpenoids from *Chloranthus spicatus* // *J. Nat. Prod.* - 2007. - V.70, №12. - P.1987-1990..
71. Li Yuan, Zhang Dong-Ming, Li Jian-Bei, Yu Shi-Shan, Li Yan, Luo Yong-Ming. Hepatoprotective Sesquiterpene Glycosides from *Sarcandra glabra* // *J. Nat. Prod.* - 2006. - V. 69, №4. - P.616-620.
72. Gao X., Lin C.J., Jia Z.J. Cytotoxic germacranolides and acyclic diterpenoides from the seeds of *Carpesium triste* // *J. Nat. Prod.* - 2007. - Vol.70. №5. P.830-834.
73. Macias F.A., Fernandez A., Varela R.M., Molinillo J.M.G., Torres A., Alves P.L.C.A. Sesquiterpene lactones as allelochemicals // *Nat. Prod.* - 2006. - V. 69. №4. P.795-800.
74. Chen W., Tang W., Zhang R., Lou L., Zhao W. Cytotoxic Germacrane-Type Sesquiterpenes, Pimarane-Type Diterpenes, and a Naphthalene Derivative from *Wollastonia biflora* // *J. Nat. Prod.* - 2007. - V. 70. №4. - P.567-570.
75. Bashyal B.P., McLaughlin S.P., Gunatilaka A.A.L. Zinagrandinolides A-C, cytotoxic delta-elemanolide-type sesquiterpene lactones from *Zinnia grandiflora* // *J. Nat. Prod.* - 2006. - V. 69. №12. - P.1820-1822.
76. Chea A., Hout S., Long C., Marcourt L., Faure R., Azas N., Elias R. Antimalarial activity of sesquiterpene lactones from *Vernonia cinerea* // *Chem. Pharm. Bull.* - 2006. - V. 54. №10.- P.1437-1439.
77. Zhang S., Zhao M., Bai L., Hasegawa T., Wang J., Wang L., Xue H., Deng Q., Xing F., Bai Y., Sakai J., Bai J., Koyanagi R., Tsukumo Y., Kataoka T., Nagai K., Hirose K., Ando M. Bioactive Guaianolides from *Siyekucui* (*Ixeris chinensis*) // *J. Nat. Prod.* - 2006.- V. 69. №10. - P.1425-1428.
78. Ali M.S., Ahmed W., Armstrong A.F., Ibrahim S.A., Ahmed S., Parvez M. Guaianolides from *Salvia nubicola* (Lamiaceae) // *Chem. Pharm. Bull.* - 2006. -V. 54. №9. - P.1235-1238.
79. Fraga M. Natural sesquiterpenoids. // *Nat. Prod. Rep.* - 2007. - V. 24. - P. 1350-1381.
80. Won Boo Jeong. Asymmetric methodologies for the construction of 5,7,5- and 6.6.6-tricyclic sesquiterpene lactones towards the synthesis of Argabin. Dissertation. Regensburg 2006. - 217 p.
81. Kulcitki V.; Grinco M.; Vlad P.F.; Ungur N. Electrophilic cyclization of diterpenoids // *Chem. J. Mold.*, 2006. - V.1. - P.26-42.
82. Кучкова К. И., Арыку А.Н., Барба А.Н., Влад Ф. Исследование реакции элиминирования С-8-функциональных групп 11-моноацетата и диацетата дриман-8-, 11-диола. // Химия природ. соедин. - 2007. - № 4. - С.340-343.
83. Галин Ф.З., Флехтер О.Б., Третьякова Е.В. Синтез и превращение диеновых аддуктов смоляных кислот //Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. - 2005. - Т.5, № 2. - С. 1-21.
84. Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов и алкалоидов как научная основа разработки лекарственных препаратов // В сб. "Современные проблемы органической химии". - Новосибирск. - 2007. - С.10.
85. Krasutsky P.A.// *Natur Prod. Rep.* - 2006. V. 6. P. 919-922.
86. Бореко Е. И., Павлович Н. И., Савинова О. В., Флехтер О. Б., Низматуллина Л. Р., Балтина Л. А., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Новые лупановые тритерпеноиды, ингибирующие размножение вирусов гриппа и герпеса. //Решение о выдаче патента Республики Беларусь 2002 0531 от 01.06.2005.
87. Третьякова Е. В., Флехтер О. Б., Галин Ф. З., Шульц Э. Э., Толстиков Г. А. Синтез производных 5-гидрокси-1,3-бензоксатиол-2-она и 2-амино-1,3-бензотиазол-6-ола

на основе хризенхинонкарбоновой кислоты // ЖОрХ. - 2005. - Т. 41. - № 6. - С. 849-852.

88. Флехтер О. Б., Медведева Н. И., Третьякова Е. В., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Синтез метиловых эфиров 2-дезокси- α -гликозидов бетулиновой кислоты и 28-оксо-аллобетулина // Химия природ. соедин. - 2006. - 42(6). - С. 575-578.

89. Толмачева А., Назаров А.В., Майорова О.А., Гринько В.В. Синтез лупановых и 19 α ,28-эпокси-18-олеанановых 2,3-секо-производных // Химия природ. соедин. - 2008. - № 5. - С. 491-494.

90. Антимонова А.Н., Узенкова Н.В., Петренко Н.И., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез амидов бетулиновой кислоты // Химия природ. соедин. 2008- № 3. - С. 259-264.

91. Медведева Н. И., Флехтер О. Б., Gzella A., Zaprutko L. Строение минорного продукта озонолиза 19?,28-эпокси-Анео-18?-олеан-3(5)-ена // Химия природ. соедин. - 2006. - 42(5). - С. 499-500.

92. Толстиков Г. А., Флехтер О. Б., Шульц Э. Э., Балтина Л. А., Толстиков А. Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. - 2005. - № 1. - С. 1-30.

93. Флехтер О. Б., Медведева Н. И., Каракурина Л. Т., Балтина Л. А., Галин Ф. З., Зарудий Ф. С., Толстиков Г. А. Синтез и фармакологическая активность эфиров бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина // Хим.-фарм. журнал. - 2005. - Т. 39. - № 8. - С. 9-12.

94. Соколянская М. П., Медведева Н. И., Флехтер О. Б., Беньковская Г. В., Николенко А. Г., Галин Ф. З. Антифидантная активность аллобетулина и его производных в отношении личинок колорадского жука (*Leptinotarsa decemlineata*) // Агрохимия. - 2005. - № 12. - С. 48-50.

95. Флехтер О. Б., Гиниятуллина Г. В., Галин Ф. З., Басченко Н. Ж., Макара Н. С., Зарудий Ф. С., Бореко Е. И., Савинова О. В., Павлович Н. И., Старикова З. А., Толстиков Г. А. Синтез и фармакологическая активность производных 20-кето-29-нордупана // Химия природ. соедин. - 2005. - № 6. - С. 582-584.

96. Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстиков Г. А., Толстиков А. Г., Флехтер О. Б. Терпеноиды ряда лупана - биологическая активность и фармакологические перспективы. I. Нативные производные лупана // Биоорган. химия. - 2006. - Т. 32. - № 1. - С. 42-55.

97. Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстиков Г. А., Толстиков А. Г., Флехтер О. Б. Терпеноиды ряда лупана - биологическая активность и фармакологические перспективы. II. Полусинтетические производные лупана // Биоорган. химия. - 2006. - Т. 32. - № 3. - С. 291-307.

98. Diman L., Lagont R. Compilation of the literature for the screening of vascular plant, algae, fungi and non-arthropod invertebrates for the presence of ecdysteroids. France. - Paris. - 2005.

99. Kittrup S., Boon-ek Yingyongnaraogkul, Lafont R., Girault I-P. Suksamram A // Tetrahedron. - 2007. V.63- P.1093-1099

100. Наубеев Т.Х, Утенязов К.К. Строение циклохиновицинонозида С из растения *Astragalus chivensis* // Химия природ. соедин. - 2007. - № 5. - С. 460-462.

101. Гвазава Л.Н., Кикладзе В.С. Строение стероидного сапонина из *Digitalis ciliata* // Химия природ. соедин. - 2007. - № 2. - С. 135-137.

102. Шавва А.Г., Морозкина С.Н., Ищенко И.В., Елисеев И.И., Селиванов С.И., Абусалимов Ш.Н., Селиванов С.С., Каменева И.Ю., Ещенко Н.Д. Синтез и биологические свойства 6-окса-D-гомо-8?-аналогов стероидных эстрогенов // Биоорган. химия. - 2007. - Т. 33. №3. - С. 310-314.

103. Белов В.Н., Дудкин В.Ю., Урусова Е.А., Старова Г.Л., Селиванов С.И., Николаев С.В., Ещенко Н.Д., Морозкина С.Н., Шавва А.Г. Синтез, структура ии биологические свойства некоторых 8?-аналогов стероидных эстрогенов, содержащих фтор в положении 2 // Биоорган. химия. - 2007. - Т. 33, №3. - С. 315-323.

104. Хрипач В.А., Свиридов О.В., Прядко А.Г., Литвинская Р.П., Драч С.В., Матвеенцев В.Д., Новик Т.В., Михайлопулос К.И., Жабинский В.Н., Завадская М.И., Аверькова М.А., Драченко О.А., Чашнина Н.М. Иммуноферментный анализ (24R)-брассиностероидов // Биоорган. химия. - 2007. - Т. 33. №3. - С. 371-378.

105. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Н.А. Природные флавоноиды. Новосибирск. "Тео". -232 с.

106. Юлдашев М.П., Муминова Б.А., Древин А.А., Ботиров Э.Х. Флавоноиды надземной части *Vicia subvillosa* // Химия природ. соедин. -2007.- №1. С.30-31.

107. Xu Feng, Dong Jiang, Yu Shan, Tingbo Dai, Yunfa Dong, Weixing Cao. New flavonoid-C-glycosides from *Triticum aestivum* // Химия природ. соедин. - 2008. - № 2. - С.135-137.

108. Nazemiyeh F., Delazar M., Ay M., Topcu G., Kolak U., Nahar L., Auzi A.A., Sarker S.D. Tricetin 4'-O- -L-rhamnopyranoside: a new flavonoid from the aerial parts of *Erica arborea*// Химия природ. соедин. - 2008.- № 2.- С. 138-139.

109. Дренин А.А., Ботиров Э.Х., Петрулак Е.В. Новый моногалактозид генистеина из надземной части *Trifolium pratense*// Химия природ. соедин., 2008.- № 2.- С.- 141-143.

110. Howell H., Malan E., Brand D.J., Kamara B.I., Bezuidenhoudt B.C., Marais C., Steenkamp J.A. Two new promelacacidin dimers, including a novel flavanone-flavanol dimer characterized by a unique C(3)-C(4)linkage, from the heartwood of *Acacia nigrescens* // Химия природ. соедин. - 2007. - № 5. - С. 437-441.

111. El-Desoky S.K., Usama W. Hawas, M. Sharaf A new flavone glucoside from *Stachys aegyptiaca* // Химия природ. соедин. - 2007. - № 5. - С. 444-445.

112. Краснов Е.А., Ралдугин В.А., Шилова И.В., Авдеева Е.Ю. Фенольные соединения *Filipendula ulmaria*. // Химия природ соедин.- 2006. - № 2. - Р. 122-124.

113. Xingzeng Zhao, Xu Feng, Xiaodong Jia, Ming Wang, Yu Shan, Yunfa Dong New coumarin glicoside from *Andelica danurica* // Химия природ. соедин.- 2007. - № 4. - С. 330-331.

114. Zhongjing Huang, Changlun Shao, Yiguang Chen, Zhigang She, Yongcheng Lin, Shining Zhou. A new isocoumarin from mangrove endophytic Fungus (NoDZ17) on the South sea coast College of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-Sen, China // Химия природ. соедин.- 2007. - № 6. - С. 543-545.

115. Ганбаатар Ж., Гантуумур Б., Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Исследование растительных кумаринов // Химия природ. соедин.- 2008. - № 3. - С. 468-470.

116. Москвина В.С., Гаражд Я.Л., Гаражд М.М., Хилья В.П. Модифицированные кумарины. Синтез неофлаванов, производимых *Marila Pluricostata*, и их производных // Химия природ. соедин.- 2006. - № 2. - С. 107-109.

117. Дубовик И.П., Гаразд М.М., Виноградова В.И., Хиля В.П. Модифицированные кумарины. Синтез N-кумаринилоксиацильных производных цитизина // Химия природ. соедин.- 2006. - № 2. - С. 110-113.
118. Нагорична И.В., Огородничук А.С., Гаразд М.М., Виноградова В.И., Хиля В.П. Модифицированные кумарины. N-апильные производные цитизина, содержащие кумариновый фрагмент // Химия природ. соедин.- 2007. - № 1. - С. 10-13.
119. Shaheen F., Zeeshan M., Ahmad M., Anjum Sh. Norditerpenoid alkaloids from *Delphinium norgadenii* // J. Natur. Prod.- 2006. - V. 69, № 3. - P. 823 - 825.
120. Zhou Xian-Li, Chen Dong-Lin, Chen Qiao-Hong, Wang Feng-Peng. C20 - diterpenoid alkaloids from *Delphinium trifoliolatum* // J. Natur. Prod. - 2005. - V.68, № 3 - P. 1076.
121. Gu D.Y., Aisa H.A., Усманова С.К. Шавурензин - новый C19-дитерпеноидный алкалоид из *Delphinium shawrense* // Химия природ. соедин. 2007, № 3, С.248-250.
122. Габбасов Т.М., Цырлина Е.М., Спирюхин Л.В., Федоров Н.И., Юнусов М.С. Урафин - новый нордитерпеноидный алкалоид из надземной части растения *Delphinium uralense* // Химия природ. соедин. -2007, № 3. - С. 248-250.
123. Туляганов Т.С. Алкалоиды *Nitraria komarovii*. Строение нитрагидрина, дигидронитрагидрина и тетрагидронитрагидрина // Химия природ. соедин. -2006. - № 4.- С.370-372.
124. Xin-an Huang, Cheng-yong Ha, Ren-zhou Yang, Hong-yu-Jiang, Yihg-jie Hu, Yu-Hu Zhang. A new alkaloid from *Lysimachia patungensis* // Химия природ. соедин. -2007. № 2.- С.141-142.
125. Туляганов Т.С. Алкалоиды растений рода *Nitraria* // Химия природ. соедин. -2006, № 2.- С.164-166.
126. Shu Yang, Xiao-dong Yang, Jing-feng Zhao, Yang Jin, Hong-bin Zhang, Liang Li. A new C19-diterpenoid alkaloid, habaenine C, from *Aconitum habaense* // Химия природ. соедин. -2008, № 3.- С.265-266.
127. Ahmad M., Shaheen F., Таиходжаев Б., Тургунов К., М.Н. Султанходжаев М.Н., Choudhary M. Iqbal, Atta-ur-Rahman. Химический состав *Myrtus communis* // Химия природ. соедин. -2006, № 3.- С.277-279.
128. Криворотов Д.В., Воробьев М.В., Полукеев В.А., Глибин Е.Н. Синтез пиуролоизохинолинов на основе папаверина // ЖоРХ. - 2006. - Т. 42, № 4. - С. 594-596.
129. Криворотов Д.В., Воробьев М.В., Полукеев В.А., Глибин Е.Н., Петров Г.Л. Новый способ синтеза бромида 3-(4-хлорфенил)-1-(3,4-диметокифенил)-9,10-диметоксиpirазино[2,1-а]изохинолиния // ЖоРХ. - 2006. - Т. 42. № 5. - С. 793-794.
130. Криворотов Д.В., Воробьев М.В., Полукеев В.А., Глибин Е.Н., Диценко А.В. Необычная реакционная способность α -аминопапаверина // ЖоРХ. - 2006. - Т. 42. № 6. - С. 959-960.
131. Клочков С.Г., Афанасьева С.В., Григорьев В.В. Синтез и биологическая активность продуктов аминирования алкалоида секуринина //Химия природ. соедин. -2008. № 2.- С.156-160.
132. Джакангиров Ф.Н., Касымова К.Р., Султанходжаев М.Н., Салимов Б.Т., Усманова С.К., Шакиров Р.Ш. Токсичность и местноанестезирующая активность дитерпеноидных алкалоидов //Химия природ. соедин. -2007. № 5.- С.477-484
133. Атажанова Г.А. Терпеноиды эфирных масел растений. Распространение, химическая модификация и биологическая активность. Москва: ICSPF, 2008.288с.
134. Турко Я.А., Коробко Н.В., Шокун В.В., Сметанкина О.Н., Балтаев У.А. Хромато-масс-спектрометическое исследование терпеноидного состава *Stevia rebaudiana bertoni* // В сб. "Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины. - Караганда. - 2008. - С. 140-141.
135. Турко Я.А., Коробко Н.В., Шокун В.В., Черняк Е.Н., Вялков А.И., Сметанкина О.Н., Керимжанова Б. Ф., Балтаев У.А. Хромато-масс-спектрометическое исследование. 1. Эфирное масло *Stevia rebaudiana bertoni*. // Химия природ. соедин. - 2007. - № 6. - Р. 617-619.
136. Никитина А.С., Попова О.И., Ушакова Л.С., Чумакова В.В., Иванова Л.И. Изучение эфирного масла змееголовника молдавского, культивируемого в условиях Ставропольского края. // Химико-фармацевтический журнал. - 2008. - Т.42. № 4. - С.35-39.
137. Агларова А.М., Зилфикаров И.Н., Северцева О.В. Биологическая характеристика и полезные свойства полыни эстрагон - *Artemisia dracunculus* L. // Химико-фармацевтический журнал. - 2008. - Т.42. № 2. - С.31-39.
138. Ходаков Г.В., Комиков И.В. Компонентный состав эфирного масла *Artemisia taurica* // Химия природ. соедин. - 2008. - № 2. - Р. 205-206.
139. Adekenov S.M. Nitrogen-containing derivatives of natural sesquiterpene lactones// In book: Nitrogen-containing heterocycles, Moscow, ICSPF, 2006. V.1.P.167-175.
140. Адекенов С.М. Оригинальный препарат Арглабин. Перспективы фармакологических исследований и применение в клинике // Российский биотерапевтический журнал. 2006. №1. С.39-42.
141. Арыстан Л.И., Абшиева А.Т., Жанбасинова Н.М., Адекенов С.М. Изучение безопасности и переносимости гиполипидемического препарата "Атеролид" // В сб. "Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины. - Караганда. - 2008. - С. 297-299.
142. Драб А.И., Гребенева О.В., Адекенов С.М. Фармакологические свойства препарата "Саусалин" // В сб. «Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины». - Караганда. - 2008. - С. 308-310.
143. Литвиненко Ю.А., Музычкина Р.А. Новый антиоксидантный фитопрепарат из корней *Rumex Thrysiflorus* // Химия природ. соедин.- 2008,№ 2. С-189.
144. Рахматиева С.Б., Шайдаров М.З., Махамбетов Д.Д. Фитопрепарат "Суттиген" - новый гепатопротектор // В сб. "Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений". - Алматы, 2007. - С.95-96.
145. Тулеевна А.У., Пучкина Л.Н., Жусупова Г.Е., Пальгова Л.К., Абилов Ж.А. Клинические испытания капсул "Лимонидин" // В сб. "Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений". - Алматы, 2007. - С.158-159.
146. Жусупова Г.Е., Абилов Ж.А. Растения рода *Limonium Mill* - источник высокоеффективных препаратов. // В сб. "Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений". - Алматы, 2007. - С.159-160.

147. Павелковская Г.П., Токешова Л.Е. Новые лекарственные формы на основе субстанции "Тополин" // В сб. "Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений". - Алматы, 2007. - С.162-164.
148. Тарлыков П.В., Бердин А.Г., Кусаинова Д.Д., Хабаров И.А., Тулеев Б.И., и др. Растения Казахстана - перспективные источники новых адаптогенных препаратов // Материалы X Междунар. съезда "Фитофарм 2006", С-Пб, 27-30 июня 2006 г. СПб: НИИХ СПбГУ, 2006, С.321.
150. Положительное решение на выдачу предпатента РК от 21.05.06. по заявке № 17262/02 "2,4 - Динитрофенилгидразон вазицинона, обладающий антибактериальной активностью" / Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Ахметова С.Б., Аксартов Р.М., Адекенов С.М.
151. Положительное решение на заявку от 08.11.05. № 2005 / 1251.01 "Пеганин, обладающий антибактериальной активностью" /Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Кайрапатова К.К., Казанцев А.В., Ахметова С.Б., Аксартов Р.М., Адекенов С.М.
152. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Адекенов С.М. Компонентный состав Peganum harmala L. // Химия природных соедин. - 2006. -, № 2. - С. 186-187.
153. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. Галогенирование стахидрина // Азотсодержащие гетероциклы / Под ред. Карцева В.Г. /, М: МБФНП, 2006. - Т.2, С. 194.
154. Бурдельная Е.В., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. О синтезе 8,9-О,О-лапшаконитилфосфорной кислоты // В сб.: "Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения". Томск, 2006. - С. 337 - 338.
155. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. О синтезе и некоторых превращениях 4 - хлорстахидрина // В сб.: "Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения". Томск, 2006. - С. 338 - 339.
156. Агедилова М.Т., Турмухамбетов А.Ж., Казанцев А.В., Адекенов С.М. О взаимодействии вазицинона с этиленгликolem // В сб.: "Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения". Томск, 2006. С.23-24.
157. Айнабаев А.А., Кулаков И.В., Нуркенов О.А., Газалиев А.М. Синтез тиомочевинных производных алкалоидов цитизина, L-эфедрина и D-псевдоэфедрина // В сб. "Современные проблемы органической химии", - Новосибирск. 2007. - С. 129.
158. Пратиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксибаева Ж.М., Берганаева Г.Е., Абдильданова А.А., Тогызыбаева Н.А. Молекулярный дизайн бициклических пиперидинов. // В сб. "Современные проблемы органической химии". - Новосибирск. 2007. - С. 33.
159. Романов В.Е., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Химические трансформации дитерпеновых алкалоидов. Нитрование лапшаконитина. // В сб. "Современные проблемы органической химии". - Новосибирск, 2008. - С. 154.
160. Шульц Э.Э., Осадчий С.А., Бауман В.Т., Толстиков Г.А. Новые методы модификации дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов с помощью реакции кросс-сочетания// В сб. "Современные проблемы органической химии". - Новосибирск, 2008. - С. 156.
161. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Полухина Е.В., Шакиров М.М., Василевский С.Ф., Степанов А.А., Толстиков Г.А. Синтез алкинилпроизводных алкалоидов // В сб. "Современные проблемы органической химии". - Новосибирск, 2008. - С. 151.