

УДК 577.1; 547.91

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРПЕНОИДОВ (ИЗОПРЕНОИДОВ)

© В.В. Племенков*, О.А. Тевс

Балтийский федеральный университет им. И. Канта, ул. А. Невского, 14,
Калининград, 236040 (Россия), e-mail: plem-kant@yandex.ru

Обзор посвящен рассмотрению медико-биологических свойств терпеноидов. Прослеживается зависимость структура – активность среди природных соединений данного класса. В статье приведены общие характеристики терпеноидов различной структуры, их нахождение в природе и использование в современной фармакологии. Рассматриваются способы взаимодействия лекарственных субстанций с клеткой. Указаны продуктивные подходы к синтезу биологически активных препаратов на основе терпеноидов, а также перспективы их использования.

Ключевые слова: терпены, терпеноиды, типы биологического действия, гемитерпены, монотерпены, сесквитерпены, дитерпены, сестертерпены, тритерпены, тетратерпеноиды, терпеноиды сопряженного биосинтеза (меротерпеноиды), линкер, взаимодействие лекарственная субстанция – клетка.

Терпены и терпеноиды в царстве природных соединений имеют наибольшее количество представителей и наибольшее структурное разнообразие [1]. С этим связаны: очень широкий спектр их медико-биологического действия, возможность проведения анализа структура – активность и соответственно предсказательная способность их полезных свойств [2].

В первую очередь следует связать тип биологической активности терпеноидов с их структурной классификацией, от гемитерпенов до политерпенов, которая может быть представлена в общем виде следующей простой формулой, где n – количество изопентановых (изопренильных) фрагментов, x – характер скелетных и функциональных модификаций (рис. 1).

Типы биологического действия можно разделить на нативные и приобретенные. Нативные свойства, в свою очередь, подразделяем на экологические (свойства первого уровня обеспечивают жизнедеятельность организма, гормоны; свойства второго уровня выполняют функции химической коммуникации, феромоны) [3, 4] и бенефисные (свойства используемые человеком для собственных нужд – парфюмы, растворители, лекарственные субстанции широкого спектра действия и др.) [5]. Приобретенные свойства связаны с целевой химической модификацией терпенов и терпеноидов путем введения дополнительных фармакофорных функций в структуру природного соединения (рис. 2) [1]. Гемитерпены, представленные в природе весьма небольшим количеством соединений, характерны для насекомых (в виде окисгенированных производных (феромоны) [6]) и некоторых млекопитающих (сульфидные производные, выполняющие роль сигнальных веществ) (рис. 3). В растениях часто встречаются кислоты изопентеновой структуры (ангеликовая, тиглиновая, изовалериановая), связанные сложноэфирной связью с представителями разных классов природных соединений: флаваноиды, углеводы, алкалоиды, сесквитерпены и др. (рис. 4).

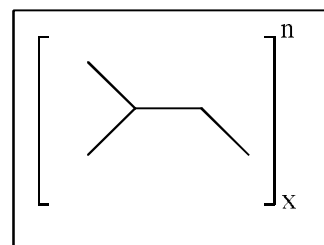


Рис. 1. Химическая классификация терпеноидов по изопреновому правилу Ружички

Племенков Виталий Владимирович – профессор кафедры химии химико-биологического института, доктор химических наук, профессор, e-mail: plem-kant@yandex.ru
Тевс Ольга Артуровна – аспирант, e-mail: eklair@yandex.ru

* Автор, с которым следует вести переписку

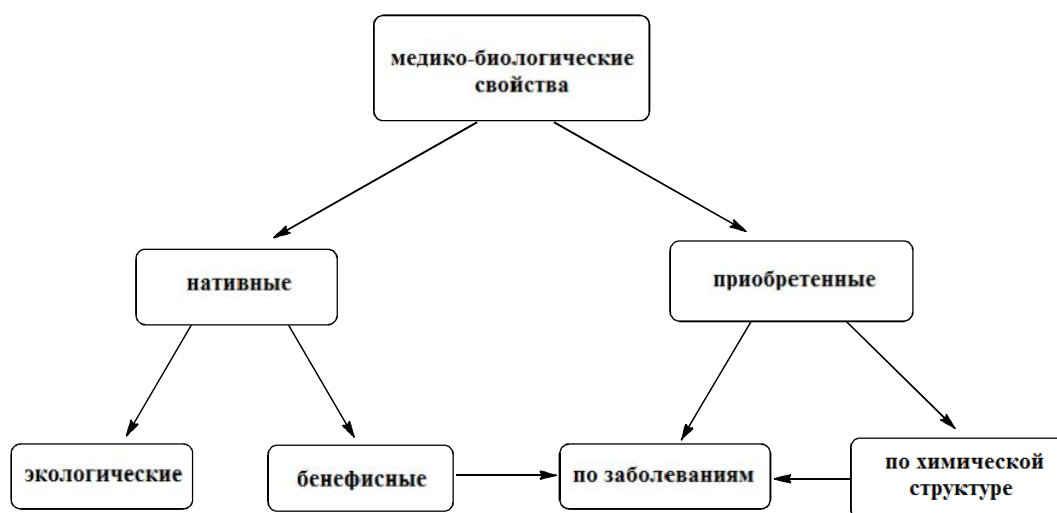


Рис. 2. Классификация терпеноидов по медико-биологическим свойствам

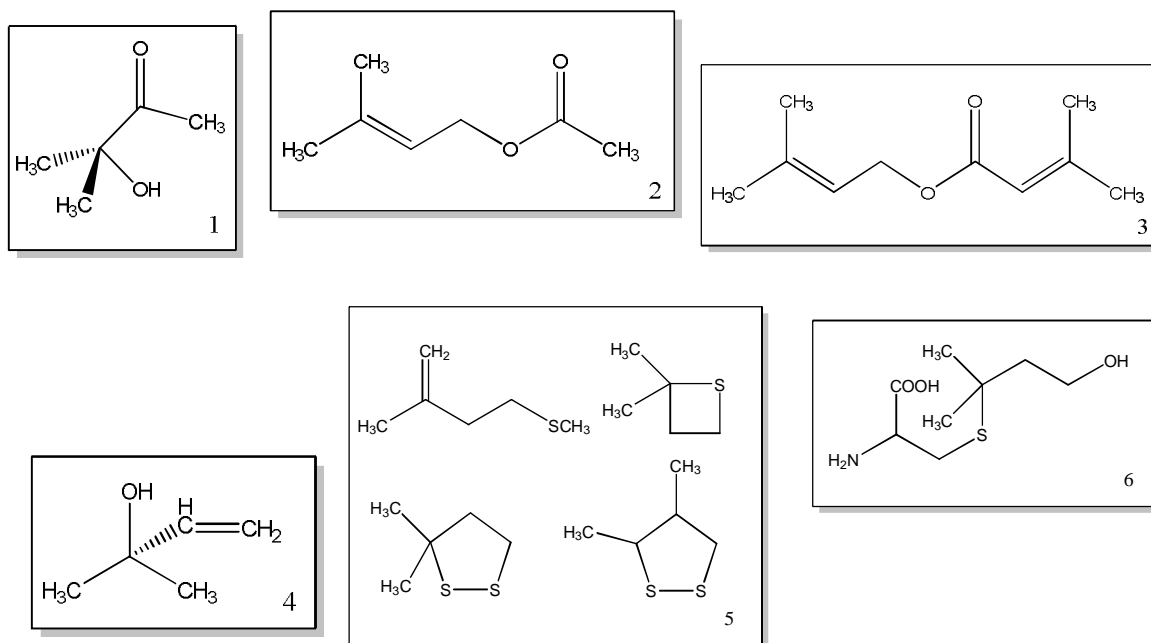


Рис. 3. Некоторые гемитерпены животных, выполняющие экологические функции:

1 – летучий компонент *Ambrosia* жуков, инициирует экстремально высокий отклик в электроантеограммах короедов *Trypodendron lineatom*. Найден также в челюстных glandах *Rhyssa persuasoria*; 2 – самый мощный феромон тревоги медоносной пчелы; 3 – входит в состав яда европейского шмеля; 4 – агрегационный феромон жука-короеда и феромон тревоги шершня, летучий компонент из игл *Pinus ponderosa*; 5 – запаховые маркеры многих млекопитающих; 6 – феромон, найденный в моче некоторых представителей семейства кошачьих (*Felidae*)

Монотерпены обладают сигнальными функциями, но уже преимущественно в царстве растений (гераниол и изомеры ему соединения из эфирных масел большинства сложноцветных [7]) (рис. 5) [8, 9]. В то же время среди них найдены вещества с бенефисной активностью: противоопухолевые галоны (полигалогенированные 2,6-диметилгексаны из морских организмов), парфюмерные композиции представлены монотерпенами 4,4,6-триметилциклогексанового ряда (эфирные масла мяты, эвкалипта и тимьяна) (рис. 6) [10–14].

Сесквитерпены представляют собой самую обширную группу среди всех терпенов как по количеству соединений, обнаруженных в природе, так и по множеству структурных вариантов и разнообразию типов углеродного скелета, что обеспечивает им широкий спектр медико-биологических свойств [15, 16]. Здесь присутствуют растительные гормоны [17], фитотоксины, феромоны, фитоалексины, репелленты

(рис. 7). Бенефисные свойства сесквитерпенов представлены также достаточно ярко и обеспечиваются присутствием эпоксидной, лактонной и подобных электрофильных функциональных групп [18]. Особый интерес в последнее время представляют их пероксидные производные – найденная высокая противомаларийная активность артемизинина стимулировала исследования по поиску и синтезу веществ со сходной структурой (рис. 8) [19].

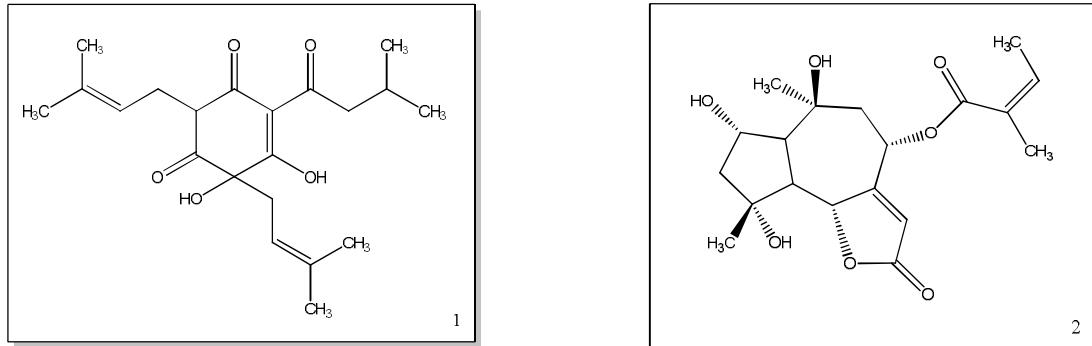


Рис. 4. Представители гемитерпенов двойной этимологии: 1 – хумулен (Humulone), главный компонент хмеля, в большей степени ответственный за горький вкус пива; 2 – ангеликотригидроксигваянолид, из *Achillea asiatica*, *A. collina*, *A. ceretanica*, *A. roseoalba*, *A. asplenifolia*

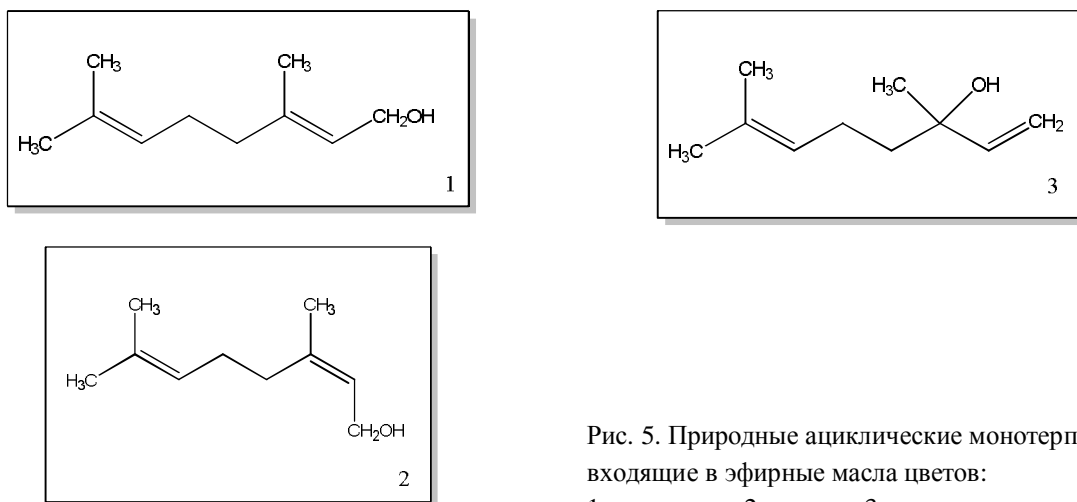


Рис. 5. Природные ациклические монотерпены, входящие в эфирные масла цветов: 1 – гераниол; 2 – нерол; 3 – линалоол

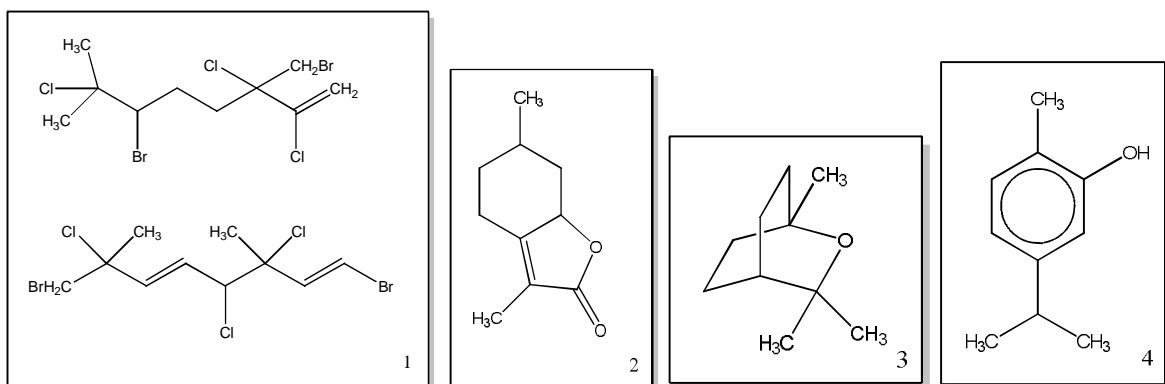


Рис. 6. Природные функциональные производные монотерпенов: 1 – галомоны, выделены из пищеварительных желез морского зайца *Aplysia californica*; 2 – менталактон, производное ментана, выделенное из мяты перечной (*Mentha piperita*); 3 – 1,8-цинеол, производное ментана, выделенное из масла эвкалипта (*Oleum Eucalypti*); 4 – карвакрол, производное ментана, выделенное из масла душицы (*Origanum vulgare*) и видов тимьяна (*Thymus*)

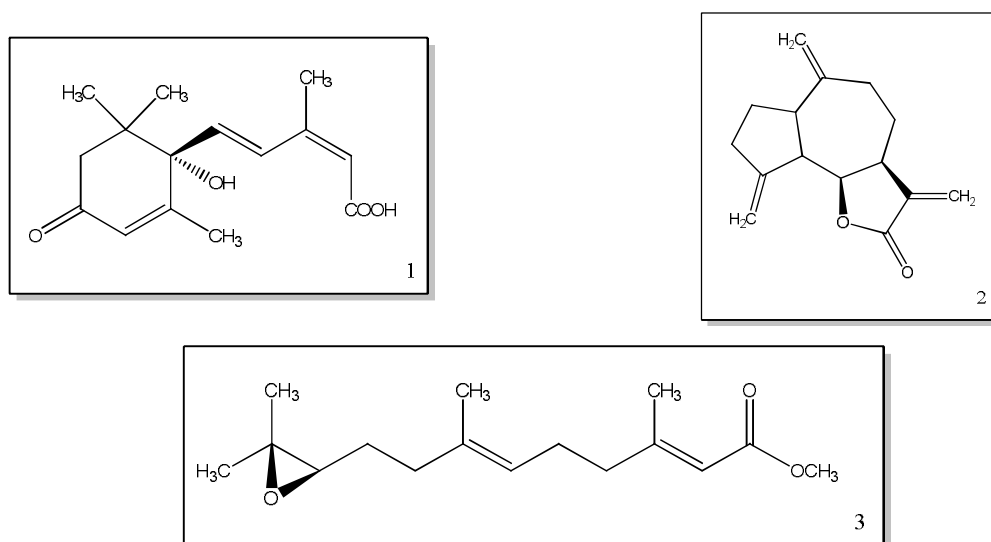


Рис. 7. Представители сесквитерпенов: 1 – абсцизовая кислота; 2 – дегидрозалузанин; 3 – ювенильный гормон JH-III

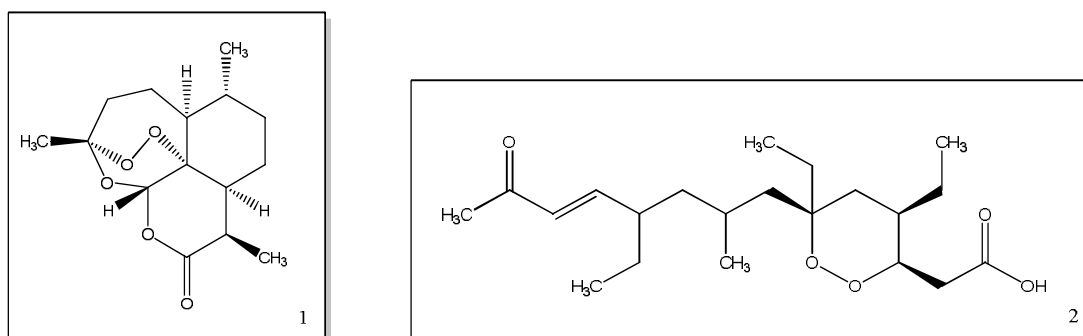


Рис. 8. Перекисные производные сесквитерпенов. 1 – артемизинин; 2 – 11,12-дидегидро-13-оксоплакортид

Дитерпены представлены в значительно меньшей степени в растительном мире [20], чем сесквитерпены, но все же это не экзотические соединения: как компоненты смол хвойных растений (смоляные кислоты абietenового ряда [21]) они присутствуют повсеместно и в значительных количествах. Ассортимент этого класса терпеноидов значительно расширился в последнее время благодаря интенсификации исследований химического состава морских организмов и микроорганизмов. Экологические свойства первого уровня представлены гиббереллинами – тетрациклическими дитерпенами нормального состава (C_{20}) и нортерпенами состава C_{19} , выполняющими функции фитогормонов. Продуцируются они большинством высших растений, многими грибами, бактериями и водорослями, к настоящему времени в природных источниках найдено и идентифицировано более 100 представителей этой группы биологически активных веществ. Везде они находятся в очень малых концентрациях (0,01–1,4 мг/кг) сырой массы, наибольшие концентрации характерны для грибов *G. fujikuroi*, из культуры которых и выделяют в промышленных масштабах важнейший представитель семейства – гибберелловую кислоту (GA_3) (рис. 9) [22]. Бенефисные свойства в ряду дитерпенов отличаются большим разнообразием и значительностью – среди них найдены вещества с цитотоксической активностью, туморпромотирующие, противовирусные, стимуляторы роста нервных тканей, антималярийные. Интересна и перспективна группа трициклических дитерпенов, недавно найденная в губках *Svenzea flava*, проявившая высокую ингибирующую активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (рис. 10) [23].

Большим достижением и удачей химии природных соединений – имеется в виду взаимодействие исследователей и природы – можно, без сомнения, считать открытие и внедрение в клиническую практику эффективного противоопухолевого препарата таксола, отличающегося низкой токсичностью и высокой селективностью (эффективен при лечении рака яичников, молочной железы и легких). Эти его свойства поспособствовали продуктивным исследованиям по фармакологической активности его функциональных групп (рис. 11) и поиску новых представителей таксановых дитерпеноидов в природных источниках и синтезу химически модифицированных его производных (рис. 12) [24].

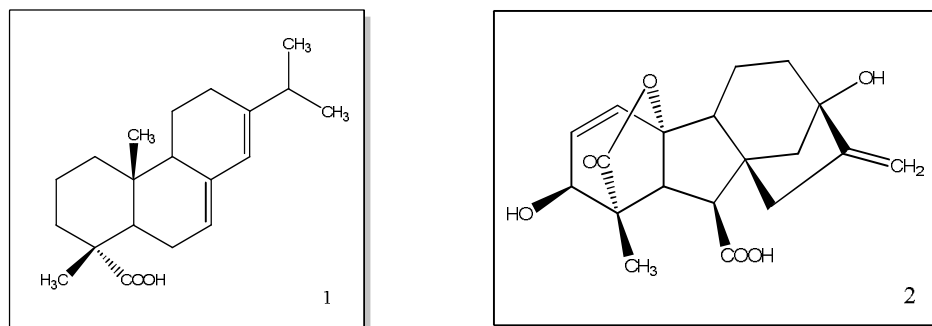


Рис. 9. Представители дитерпенов: 1 – абиетиновая кислота, широко распространена в живицах хвойных; 2 – гибберелловая кислота (GA_3)

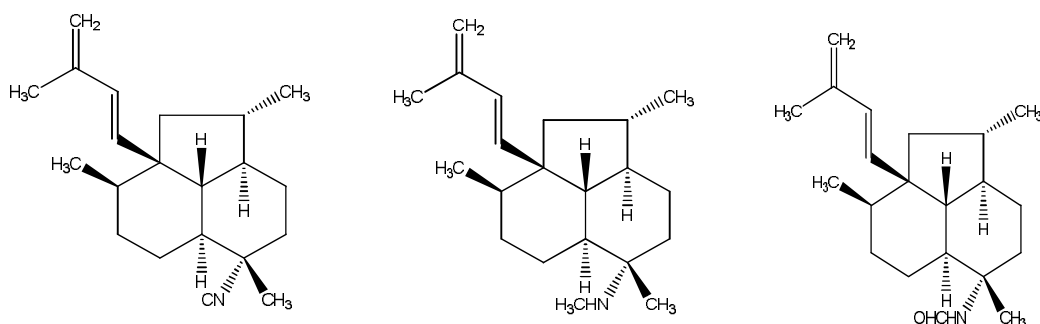


Рис. 10. Трициклические дитерпены с антитуберкулезной активностью из карибских губок *Svezzea flava*

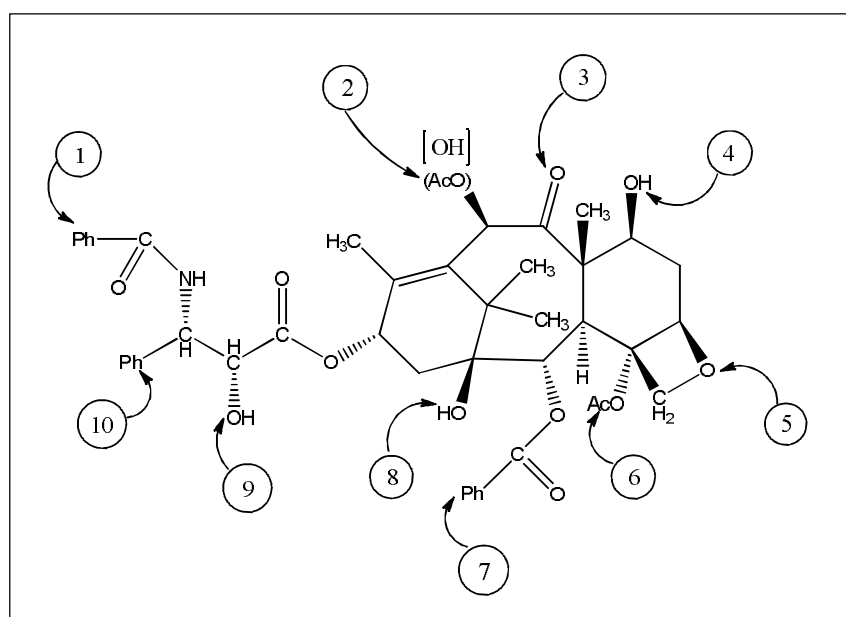


Рис. 11. Таксол: 1 – N-ацильная группа обязательна, некоторые ацильные аналоги повысили активность; 2 – группа может быть удалена без существенной потери активности; 3 – восстановление повышает активность; 4 – группа может быть этерифицирована, эимеризирована или удалена без значительной потери активности, некоторые производные повышают активность; 5 – оксетановое или циклопропановое кольцо обязательно, замещение кислорода на серу понижает активность; 6 – удаление Ac-группы слегка понижает активность, замещение на другие группы может повысить активность; 7 – ацилокси-группа обязательна, некоторые алкенил- и арилзамещенные группы повышают активность; 8 – гидроксигруппа полезна, но не обязательна; 9 – свободная гидроксигруппа или гидролизуемый эфир обязательны; 10 – группа может быть замещена на алкенильную или фенилзамещенную, некоторые группы повышают активность

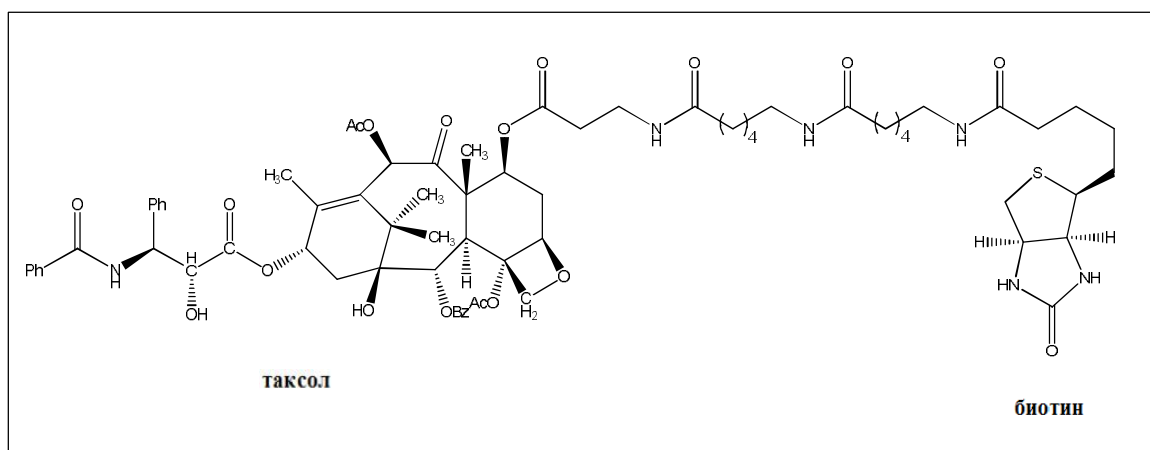
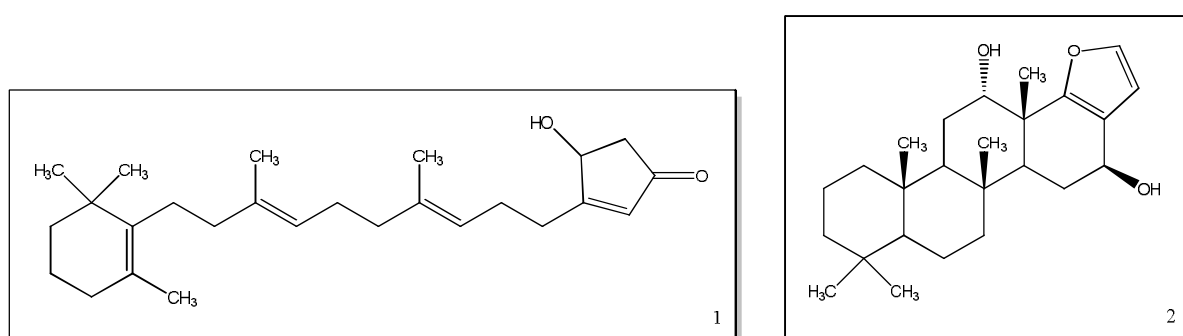


Рис. 12. Производное таксола и биотина

Сестертерпены, пока еще молодой развивающийся класс изопреноидов, представлены небольшим количеством соединений, которые *a priori* можно считать потенциальными биологически активными субстанциями с бенефисными свойствами. Наибольшее количество соединений этого класса найдено в морских организмах, среди которых можно выделить люффариеллоид (из губки *Hyrtios erecta*) – мощное противовоспалительное средство и *o*-дезацетилфуроскаларол (из губки *Hyrtios spp.*) активизирует фактор роста нервных клеток, может обеспечить подход к лечению болезни Альцгеймера (рис.13) [1, 25].

Тритерпены широко распространены в растительном мире [26–28], среди животных и в морских организмах. Наиболее важное влияние они оказывают на организм-хозяин, т.е. проявляют экологические свойства первого уровня (фитогормоны, гормоны насекомых, стероиды позвоночных, включая человека, витамины), описание которых представлены в виде обзоров [29–36]. Вещества с активностью второго уровня представлены в основном сапонинами и тритерпеновыми гликозидами, проявляющими фитотоксичные, антифедантные и другие свойства химической коммуникации [37, 38]. В классе тритерпеноидов установлены многочисленные случаи проявления разнородной лекарственной активности – кардиотонический эффект, противовирусная активность, антиаллергические свойства (рис. 14) [39, 40].

Тетратерпеноиды – достаточно однообразная группа изопреноидов, представлена в основном каротиноидами, для которых характерно наличие мощной сопряженной π-системы, обеспечивающей им антиоксидантную и антимуtagenную активность, осуществляемую на уровне клеточных мембран за счет их высокой степени липофильности. Обладая разнообразной окраской, они обеспечивают определенные коммуникационные свойства растительным и животным организмам, их продуцирующим, и эстетический комфорт человеку. Следует отметить значительность каротиноидов, в частности β-каротина в качестве провитамина А, который образуется в результате реакции окисления полиеновой цепочки (рис.15) [41–45].

Рис. 13. Представители сестертерпенов: 1 – люффариеллоид; 2 – *o*-дезацетилфуроскаларол

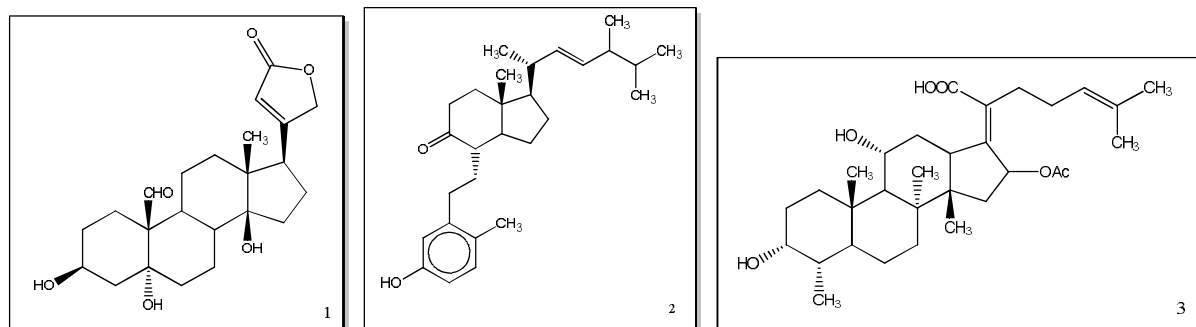


Рис. 14. Представители тритерпенов: 1 – строфантин, выделен из *Strophanthus sp.* Аросуанасеае, яд для стрел у народов тропической Африки, обладает кардиотонической активностью; 2 – каликоферол Е, выделен из горгониевых кораллов *Calicogorgia sp.* и *Muricella sp.*, проявляет мощную противовирусную активность против *Herpes simplex* вирусов I-II и *polio* вируса; 3 – фузидовая кислота, антибиотик из *Fusidium coccinium*, применяется при глазных и кожных инфекциях

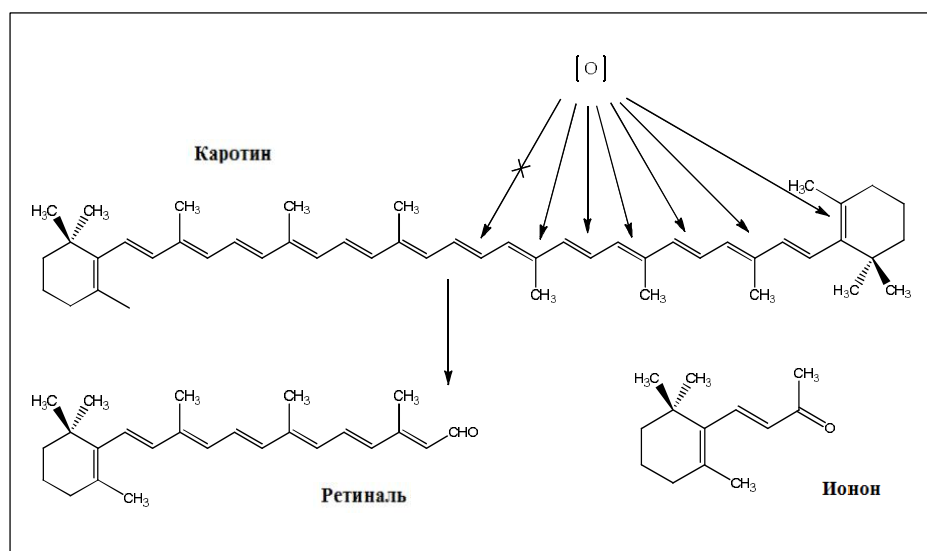


Рис. 15. Окисление каротина до ретиналя

Особую группу изопреноидов составляют вещества сопряженного биосинтеза (меротерпеноиды), представленные в основном гибридами терпеноидов с другими природными соединениями (феноло-флавоноиды, алкалоиды, липиды, гликозиды, пептиды). Сочетание в одной молекуле двух различных структурных фрагментов часто придает таким соединениям неожиданную и высокую медико-биологическую активность, в основном бенефисного типа [46]. Представителями изопренилфенолов являются каннабиноиды [47], токоферолы [48–51]; изопренилхиноны представлены витамином К, убихиноном и пластохиноном [52–54]. Некоторые изопренилфенолокислоты обнаружили противовирусную и антибактериальную активность; флороглюцинолы, представители этой группы меротерпеноидов, перспективны для лечения патологий ЦНС. Интересные функции выполняют гопаиноиды в жизнедеятельности микроорганизмов и образовании нефтей [1].

Продуктивный подход к созданию эффективных препаратов различного медико-биологического действия с заданными свойствами основан на химической модификации природных соединений [55–57]. Структурное и функциональное разнообразие терпеноидов обеспечивает широкий спектр соединений с потенциальной медико-биологической активностью и, как правило, хороший выход целевых продуктов [58, 59]. Дитерпены, тритерпены и тетратерпены обладают ярко выраженными липофильными свойствами, функционализация которых может проводиться реакциями, обеспечивающими введение в молекулу новых фармакофорных фрагментов [60]. Таким способом мы можем формировать молекулы, объединяя в одном

структурном фрагменте два типа функциональных групп (гибридные структуры), или объединяя их в одну молекулу непосредственным связыванием (сопряженные системы), или связывая два фармакофорных фрагмента инертной химической цепочкой – линкером (связанные структуры) [61]. Перспективно также объединение в одной молекуле фармакофорной функции, как правило, гидрофильной, с липофильной углеводородной цепочкой, имеющей сродство к клеточной мембране. Все это может быть представлено общей схемой, изображенной на рисунке 16.

На основе этого подхода усилена противоопухолевая активность таксола [62, 63] присоединением к нему липидной цепочки; из эстрогенов введением в их молекулы дополнительных функциональных групп получена серия препаратов, используемых при лечении рака молочной железы и других опухолей родственной этимологии.

Найденные в природе функциональные производные иногда служат стимулирующими моделями для синтетических поисков новых биологически активных производных [64–66] – среди природных терпеноидов была обнаружена интересная активность перекисных соединений (артемизинин), изонитрильных [23] (аксизонитрил) и изотиоцианатных (аксизоцианат) производных, что привело к синтезу ряда эффективных препаратов на их основе. Так, например, две лекарственные субстанции одного фармакологического действия (антималарийного), объединенные линкером в одну структуру, которая проявляет соответствующий эффект, значительно больший, чем исходные индивидуальные вещества вместе взятые (рис. 17) [67].

Современный протокол синтеза новых эффективных веществ с селективными медико-биологическими свойствами связан с взаимоотношением структуры действующего вещества со структурой клеточных мембран [68–70]. Взаимодействие лекарственной субстанции возможно со всеми структурными элементами клеточных органелл – с двойным липидным слоем мембран, с рецепторными белками и каналобразующими белками, с олигосахаридными фрагментами клеточной стенки и др. [71–74]. Особый интерес представляет собой роль каналов и пор клеточных мембран, осуществляющих транспорт ионов, биохимических метаболитов и веществ экзогенного происхождения [75]. К последним и относятся лекарственные препараты различной природы [76].

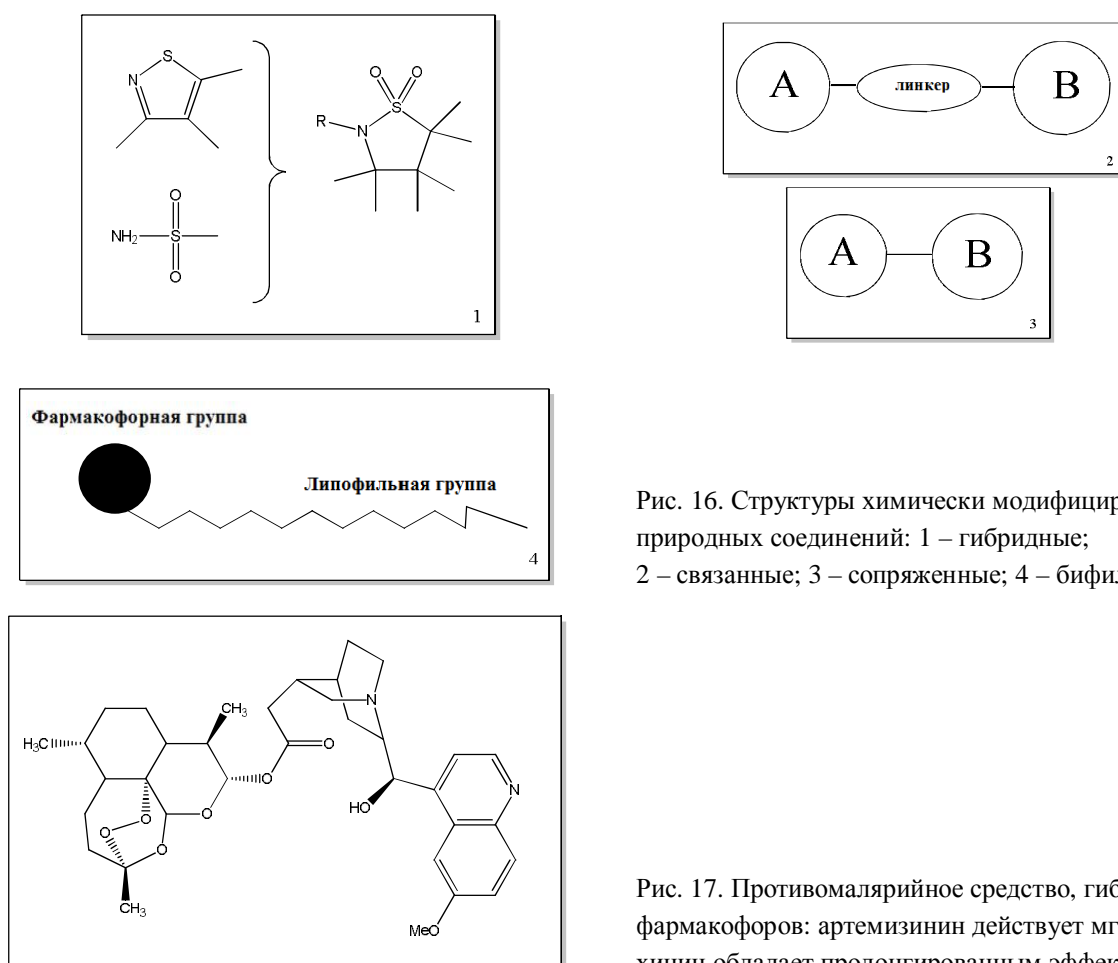


Рис. 16. Структуры химически модифицированных природных соединений: 1 – гибридные; 2 – связанные; 3 – сопряженные; 4 – бифильные

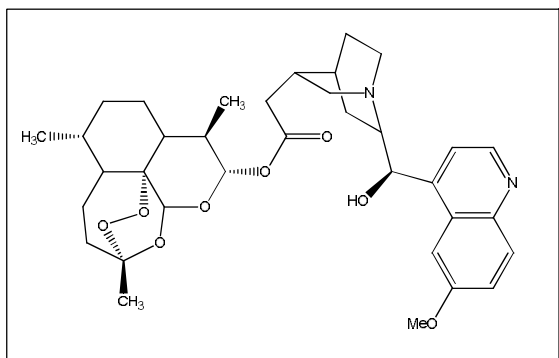


Рис. 17. Противомаларийное средство, гибрид двух фармакофоров: артемизинин действует мгновенно, хинин обладает пролонгированным эффектом

На современном этапе применение физических методов исследования структуры веществ (рентгено-структурный анализ, электронная микроскопия высокого разрешения, спектроскопия ЯМР и ЭПР, электрофизиологические измерения, математическое моделирование и др.) позволило достаточно детально установить строение некоторых типов мембранных каналов (рис. 18) [77].

Взаимодействие лекарственной субстанции (реагента) с мембранными каналами (субстратом) может протекать по двум механизмам – либо реагент выполняет функцию «пробки» канала, нарушая нормальное функционирование клетки, либо проникает внутрь клетки с последующим действием на ее органеллы. Вполне очевидно, что эффективность этих взаимодействий определяется размерами, симметрией и внутренней футеровкой канала и соответствием этим параметрам структурных элементов реагента и характером взаимодействия между ними (рис. 19) [77–79].

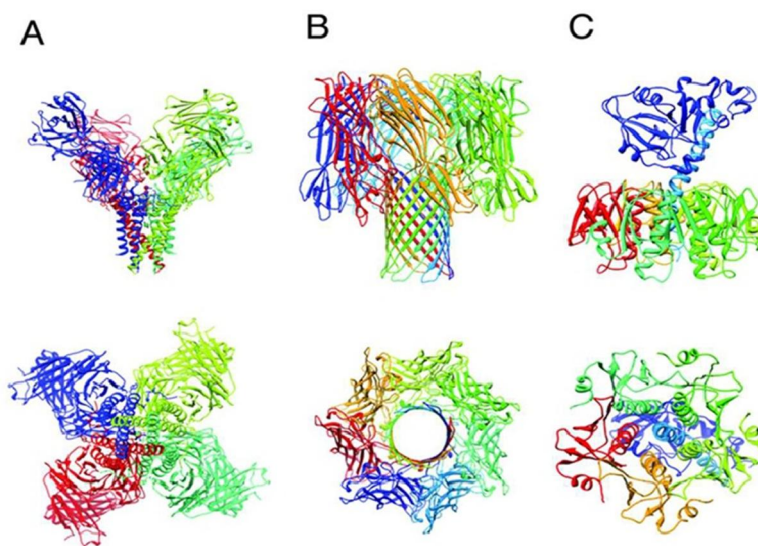


Рис. 18. Типичные структуры каналов мембран для транспорта заряженных и полярных молекул: А – α -спираль; В – бочкообразная структура (β -barrels); С – комбинация структур А и В

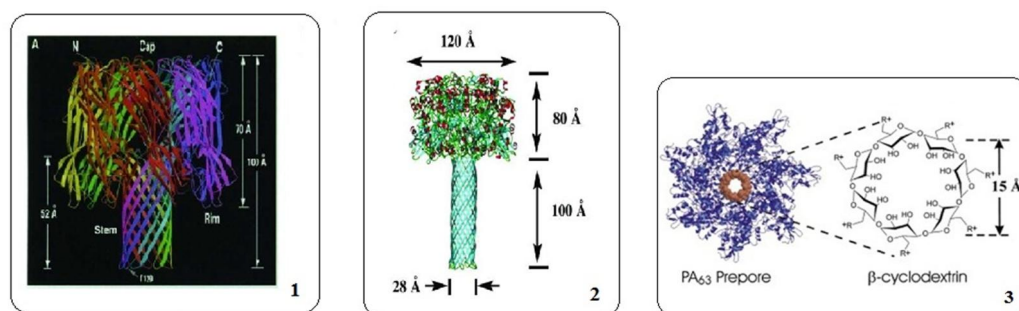


Рис. 19. Пример воздействия лекарственной субстанции на канал: 1 – структура порообразующего токсина α HL; 2 – модель семичастного грибовидного канала PA₆₃, основанная на структуре токсина α HL; 3 – блокировка семичастного канала PA₆₃ молекулой циклодекстрина аналогичной симметрии

Исходя из всего вышесказанного, можно предположить, что перспективность фармацевтики и фармакологии должна базироваться на создании моделей взаимодействия «лекарственная субстанция – мембранный канал» и в частности модели взаимодействия «лекарственная субстанция – фермент» (с коферментом и апоферментом) [33]. Это может быть достигнуто экспериментальными исследованиями комплексов лекарственной субстанции с ферментом и теоретическими (квантово-химическими) расчетами таких реакций. В связи с этим роль терпенов может быть сведена к следующим подходам синтеза субстанций с медико-биологическими свойствами: они могут выполнять функцию «якоря» в липидном слое, транспортера через каналы с липидной футеровкой или прекурсорами синтеза и биосинтеза новых фармакофоров, порой весьма неожиданной структуры. Следует учесть в этих случаях высокую липофильность изопреноидов, подобную липидной; так, ациклические изопреноиды с количеством пренильных фрагментов более трех могут успешно конкурировать с фрагментами классического липидного слоя, что открывает возможность действия таких соединений в качестве фармакологической «обманки».

Список литературы

1. Племенков В.В. Химия изопреноидов, Барнаул; Казань; Калининград, 2007. 322 с.
2. Пак Р.Н., Тусупбекова М.М., Батралиева А.К., Жаугашева С.К., Снопкова В.А., Рахимов К.Д., Адекенов С.М. Ранозаживляющие и антимикробные фракции сосновой живицы // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. №6. С. 40–41.
3. Гольдин Е.Б., Гольдина В.Г. Эколого-биологическое значение терпенов и их практическое использование: методологические аспекты // Экосистемы, их оптимизация и охрана. 2011. Вып. 4. С. 104–111.
4. Левинсон Г. Терпеноидные феромоны и гормоны: их эволюция и биосинтез // Успехи химии. 1974. Вып. 1. С. 181–195.
5. Влад П.Ф. Химия душистых веществ на основе лабдановых дитерпеноидов // Успехи химии. 1982. № 7. С. 1129–1156.
6. Лебедева К.В., Миняйло В.А., Пятнова Ю.Б. Феромоны насекомых. М., 1984. 247 с.
7. Александров А.Н., Улесов А.В., Ткаченко В.И., Москвитин А.В., Скоромная С.Ф., Загинайлов В.Г. Сравнительное изучение химического состава сверхкритических CO₂-экстрактов конкreta розы и розового масла (абсолют) // Химия растительного сырья. 2008. №2. С. 103–108.
8. Миревич В.М., Коненкина Т.А., Федосеев Г.М., Головных Н.Н. Исследование качественного состава эфирного масла душицы обыкновенной, произрастающей в Восточной Сибири // Химия растительного сырья. 2008. №2. С. 61–64.
9. Чекушкина Н.В., Невзорова Т.В., Ефремов А.А. Фракционный состав эфирного масла сосны обыкновенной // Химия растительного сырья. 2008. №2. С. 87–90.
10. Калинин Г.И., Тихонов В.Н., Таран Д.Д. Химический состав и фармакологические свойства эфирного масла *Thymus serpyllum* Lsl, выращиваемого в Центральном Сибирском ботаническом саду СО РАН // Растительные ресурсы. 1994. Т. 30. №3. С. 56–62.
11. Маляр Т.А., Стапаненко Л.В., Ефремов А.А. Химический состав эфирных масел некоторых видов тимьяна // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы III Всероссийской конференции. Барнаул, 2007. С. 116–118.
12. Оленников Д.Н., Дударева Л.В. Химический состав и антирадикальная активность эфирного масла российских образцов *Mentha piperita* L // Химия растительного сырья. 2011. №4. С. 109–114.
13. Ханина М.А., Серых Е.А., Покровский Л.М., Ткачев А.В. Результаты химического исследования *Artemisia gmelinii* Web. et Stechm. флоры Сибири // Химия растительного сырья. 2000. № 3. С. 77–84.
14. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Выдрин В.А., Толстиков Г.А. Монотерпеновые кетоны в синтезе оптически активных феромонов насекомых // Химия растительного сырья. 2011. №2. С. 5–26.
15. Исаева Е.В., Ложкина Г.А., Рязанова Т.В., Вялков А.И., Домрачев Д.В., Ткачев А.В. Хромато-масс-спектрометрическое исследование летучих компонентов вегетативной части тополя бальзамического // Химия растительного сырья. 2008. №1. С. 63–66.
16. Ведерников Д.Н., Рошин В.И. Экстрактивные вещества почек березы повислой *Betula Pendula* Roth. (*Betulaceae*). 3. Состав тритерпеновых кислот, флаваноидов, спиртов и эфиров // Химия растительного сырья. 2010. №4. С. 67–75.
17. Назруллаев С.С., Хушбакова З.А., Сыров В.Н., Ахмедходжаева Х.С., Саидходжаев А.И. Эстрогенная активность терпеноидов растений рода *Ferula* // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Кислород- и серусодержащие гетероциклы». М., 2003. С. 351–357.
18. Великородов А.В., Морозова Л.В., Щепетова Е.В. Изучение химического состава эфирного масла некоторых дикорастущих видов рода *Artemisia* флоры астраханской области // Естественные науки. 2010. Т. 33. №4. С. 160–168.
19. Feng Y., Davis R.A., Sykes M., Camp D., Quinn R.J.. Antitrypanosomal cyclic polyketides peroxides from the Australian marine sponge *Plakortis* sp. // Journal of natural products. 2010. Vol. 73. N. 4. Pp. 716–719.
20. Morrone D., Hilwig M.L., Mead M.E., Lowery L., D. Fulton D.B., Peters R.J. Evident and latent plasticity across the rice diterpene synthase family with potential implications for the evolution of diterpenoid metabolism in the cereals // Biochemistry Journal. 2011. Vol. 435. Pp. 589–595.
21. Тарабанько В.Е., Ульянова О.А., Калачева Г.С. Исследование динамики содержания терпеновых соединений в компостах на основе сосновой коры и их ростостимулирующей активности // Химия растительного сырья. 2010. №1. С. 121–126.
22. Григорьева Н.Я., Кучеров В.Ф., Ложникова В.И., Чайлахян М.Х. Эндогенные гиббереллины и фотопериодическая реакция различных видов табака // Журнал общей биологии. 1971. Т. 32. С. 3–12.; Lis L.G., M.A. Smart, Luchniak A., Gupta Jr. M.L., Gurvich V.J.. Synthesis and biological evaluation of a biotinylated paclitaxel with an extra-long chain spacer arm // ACS Medicinal chemistry letters. 2012. Vol. 3. N. 9. Pp. 745–748.
23. Aviles E., Rodriguez A.D., Vicente J. Two rare-class diterpenes with antitubercular activity from the Caribbean sponge *Svenzea flava*. Application of vibrational circular dichroism spectroscopy for determining absolute configuration // The journal of organic chemistry. 2013. Vol. 78. Pp. 11294–11301.
24. Кукина Т.П., Баяндина И.И., Покровский Л.М. Неполярные компоненты экстрактов зверобоя продырявленного // Химия растительного сырья. 2007. №3. С. 39–45.
25. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. Казань, 2001. 376 с.

26. Аммосов А.С., Литвиненко В.И. Тритерпеноиды растений родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey // Химико-фармацевтический журнал. 2003. Т. 37. №2. С. 31–42.
27. Ралдугин В.А. Тритерпеноиды пихты и высокоэффективный регулятор роста растений на их основе // Российский химический журнал (Журнал Российского химического общества им. Д.И. Менделеева). 2004. Т. XLVIII. №3. С. 84–88.
28. Акулина И.В., Никитина Л.Е., Гараев Р.С., Артемова Н.П., Сергеев А.В., Дорофеева Л.Ю. О некоторых параметрах хронической токсичности 2-(1'-гидрокси-4'-изопропенил-1'-метилциклогексил-2'-тио)-метилэтаноата // Фундаментальные исследования. 2011. №10. С. 251–256.
29. Ржезников В.М., Голубовская Л.Е., Кеда Б.И., Сушинина Л.П., Титова Т.А., Толкачев В.Н., Смирнова З.С. Противоопухолевые стероиды. Синтез и биологическая активность производных 11 β -гидроксистероидов-1,3,5(10)-триенов с бис-(2-хлорэтил)аминосодержащим заместителем в положении 11 // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. №11. С. 11–15.
30. Ахрем А.А., Титов Ю.А. Стероиды и микроорганизмы. М., 1970. 528 с.
31. Еляков Г.Б., Стоник В.А. Стероиды морских организмов. М., 1988. 208 с.
32. Ахрем А.А., Куликова Н.Е., Левина И.С., Титов Ю.А. Трансформированные стероиды. Синтез неациклических аналогов прогестерона с добавочным кольцом в положении 16, 17 // Известия АН СССР. Серия Химия. 1972. №6. С. 1358–1362.
33. Голубев А.Г. Катехоламины, стероиды и старение в нервной и эндокринной системах // Успехи современной биологии. 1989. №6. С. 64–75.
34. Стоник В.А. Морские стероиды // Успехи химии. 2001. Т. 70. №8. С. 763–808.
35. Сергеев Л.В., Сейфулла Р.Д., Майский А.И. Стероиды и биологические мембраны // Биологические мембраны. М., 1973. С. 94–116.
36. Кандюк Р.П. Стерины моллюсков и их функциональная роль // Гидробиологический журнал. 2006. Т. 42. №1. С. 62–74.
37. Белова Н.В., Юнатов Г.А. Тритерпены видов рододендрона // Совещание по вопросам изучения и освоения растительных ресурсов СССР. Новосибирск, 1968. С. 98.
38. Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М., Коноплева Г.Е., Парфентьева Е.П., Скульте И.В. Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1993. Т. 56. №4. С. 53–55.
39. Абышев А.З., Гадзиковский С.В., Нгуен Ван Хай, Солодская Э.А. Синтез и биологическая активность комбинированных кумаринов и тритерпеноидов // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Пермской государственной фармацевтической академии (7–9 декабря 2011 г.). Пермь, 2011. С. 25–28.
40. Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Калачева Г.С., Зайбель И.А., Ханчич О.А. Изучение состава этанольного экстракта бересты и его токсико-фармакологических свойств // Химия растительного сырья. 2010. №1. С. 137–141.
41. Стржалка К., Костецка-Гугала А., Латовски Д. Каротиноиды растений и стрессовое воздействие окружающей среды: роль модуляции физических свойств мембран каротиноидами // Физиология растений. 2003. Т. 50. №2. С. 188–193.
42. Карнаухов В.Н., Миловидова Н.Ю., Каргополова И.Н. Каротиноиды и устойчивость морских моллюсков к загрязнению среды // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 1977. Т. 13. №2. С. 134–138.
43. Пиневиц В.В., Васильева В.Е. Каротиноиды синезеленых водорослей // Вестник Ленинградского университета. Серия Биология. 1972. Т. 4. С. 105–122.
44. Карнаухов В.Н. Каротиноиды в окислительном метаболизме животных клеток // Тезисы II Всесоюзного биохимического съезда. Т. 8. С. 30–31.
45. Сиренко Л.А., Паршикова Т.В. Каротиноиды гидробионтов // Экология моря. 2005. Вып. 67. С. 63–67.
46. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Сорокина И.В., Чернов С.В., Харитонов Ю.В. Биологически активные высшие фуранотерпеноиды и их производные // Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений, «Кислород- и серусодержащие гетероциклы». М., 2003. С. 104–119.
47. Андранати С.А., Карасева Т.Л., Годлевский Л.С., Битенский В.С. Каннабиноиды. Фармакологические свойства и перспективы их применения в медицине // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. 2012. Т. 21. №1. С. 25–35.
48. Надиров Н.К. Токоферолы и биологически активные вещества. М., 1981. 64 с.
49. Надиров Н.К. Токоферолы и их использование в медицине и сельском хозяйстве. М., 1991. 334 с.
50. Никитюк В.Г., Привалова Э.Г. Токоферолы – важнейшие природные антиоксиданты. Изучение фракционного состава токоферолов препарата «Липохромин» // Провизор. 1999. №13. С. 36–38.
51. Храпова Н.Г. Токоферолы – регуляторы интенсивности перекисного окисления липидов биомембран // Медицина и охрана здоровья. Медтехника и аптека: материалы международного симпозиума. Тюмень, 1997. С. 16–19.
52. Самохвалов Г.И., Обольникова Е.А. Убихиноны (кофермент Q) // Успехи химии. 1967. Т. 36. №6. С. 1012–1041.
53. Коломийцева И. К. и др. Терапевтическое действие растительных масел и убихинона-9 при лучевом поражении // Радиобиология. 1985. Т. 25. №1. С. 53–58.

54. Луцишина Е.Г., Гроздинский Д.М. Нативные пластахиноны в фотосинтетическом фосфолировании изолированных хлоропластов // Пути повышения интенсивности и продуктивности фотосинтеза: сборник. Киев, 1967. С. 151.
55. Туманова Е.А., Патов С.А., Пунегов В.В., Кучин А.В., Фролова Л.Л., Кодесс М.И. Гликозирование монотерпеноидов, входящих в состав эфирных масел растений, методом Кеннигса-Кнорра // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2002. №7. С.89–90.
56. Почкутов И.С., Климанская Т.В., Рязанова Т.В., Тихомирова Г.В., Соболева С.В., Радбиль А.Б. Получение вторичных продуктов на основе терпеноидов живицы *Pinus Silvestries* L // Химия растительного сырья. 2002. №2. С. 151–152.
57. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Харисов Р.Я., Толстикова Г.А. Монотерпеноиды в синтезе оптически активных феромонов насекомых // Успехи химии. 1997. Т. 66. №12. С. 1095–1124.
58. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрин В.А., Толстикова Г.А. Енолизация (-)-ментона в направленном синтезе природных низкомолекулярных биорегуляторов // Химия растительного сырья. 2008. №1. С. 5–28.
59. Чукчиева И.Ю., Федорова И.В., Кучин А.В. Селективное алкилирование фенолов терпеноидами как перспективный путь синтеза новых практически важных соединений // Известия Коми НЦ УрО РАН. 2010. №2. С.18–24.
60. Corson T.W., Aberle N., Crews C.M. Design and applications of bifunctional small molecules: why two heads are better than one // ACS chemical biology. 2008. Vol. 3. N.11. Pp. 677–692.
61. Штильман М.И., Коршак Ю.В., Восканян П.С., Tzatzarakis E., Григорюк И.А., Ормоцадзе Н.Ш., Tsatsakis A.M., Allan G.G. Фитоактивные полимеры // Обзорный журнал по химии. 2011. Т. 1. №3. С. 284–296.
62. Переводчикова Н.И. Таксол в клинической практике / под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2001. С. 239.
63. Максимов С.Я. Химиотерапия второй линии рака яичников. Возможности препарата таксол // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48. №1. С. 99–101.
64. Нуриева Е.В., Зефирова О.Н., Нуриев В.Н., Зык Н.В., Вайс Д.Г., Кузнецов С.А., Зефирова Н.С. Синтез веществ с потенциальной противоопухолевой активностью. V*. Эфиры (2R, 3S)-N-бензоилфенилизосерина с замещенными бицикло[3.3.1]нонанами // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2009. Т. 50. №4. С. 273–277.
65. Политова Н.К., Ковлер Л.А., Володин В.В., Лукша В.Г., Пшунетлева Е.А. Химическая модификация 20-гидроксиэкдизона и исследование мембранотропных свойств его производных // Химия растительного сырья. 2001. Т. 2. С. 69–81.
66. Абдурашуева А.Р. Синтез, свойства и модификация синтетических и природных органических соединений. Ташкент, 1988. 107 с.
67. Robertson J.W.F., Kasianovicz J.J., Banerjee S. Analytical approaches for transporters, channels and porins // Chemical reviews. 2012. Vol. 112. Pp. 6227–6249.
68. Конев С.В., Слабожанина Е.И., Черницкий Е.А. Кооперативные структурные перестройки эритроцитарных мембран при их взаимодействии с гормонами // Доклады Академии наук СССР. 1973. Т. 208. №1–6. С. 239.
69. Саатов Т.С. Роль липидных компонентов биологических мембран в рецепции гормонов и функционирование аденилатциклазной системы // Украинский биохимический журнал. 1981. Т. 53. №2. С. 44.
70. Антонов В.Ф. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран // Соросовский образовательный журнал. 1998. Т. 10. С. 10–17.
71. Остроумова О.Д., Батутина А.М., Зыкова А.А. Лекарственное взаимодействие: существуют ли «идеальные» лекарственные препараты для использования в условиях полипрагмазии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 21. №11. С. 3–6.
72. Исаева Г.А. Взаимодействие местноанестезирующих и антиаритмических препаратов с потенциалзависимой мембраной. Воронеж, 2001. С. 57–59.
73. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. №6. С. 25–30.
74. Холодов Д.Б., Николаевский В.А., Резван С.Г. Изучение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов, модифицированных кеторолака трометаминном // Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация. 2009. №1. С. 129–135.
75. Вислобов А.И., Копылов А.Г., Бовтюшко В.Г. Кальциевые каналы клеточных мембран // Успехи физиологических наук. 1995. Т. 26. №1. С. 93–110.
76. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Фармакологические препараты нового поколения на основе гликопротеинов клеточного микроокружения // Российский химический журнал. 1998. Т. 17. №3. С. 85–90.
77. Лузина О.А., Поляков Н.Э., Салахутдинов Н.Ф., Корчагина Д.В., Бархаш В.А. Изучение комплексов включения некоторых терпеноидов с β -циклодекстрином методом ЯМР // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. 2002. №7. С. 39–44.
78. Nesterovich E.M., Bezrukov S.M. Obstructing toxin pathways by target pore blockage // Chemical reviews. 2012. Vol. 112. Pp. 6388–6430.
79. Лопина О.Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 12. №2. С. 38–44.

Plemenkov V.V.* , Tevs O.A. MEDICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES AND PROSPECTS TERPENOIDS (ISOPRENOIDS)

Baltic Federal University of Immanuel Kant, st. Alexander Nevsky, 14, Kaliningrad, 236040 (Russia)
e-mail: plem-kant@yandex.ru

This review is focused on the problem of medicobiological properties of terpenoids. The dependence "structure-activity" of this class of natural compounds is traced. The article presents the general characteristics of different structures of terpenoids, their presence in nature and use in present pharmacology. The methods of interaction of drug substances to the cell are discussed. The productive approaches to the synthesis of biologically active agents on the basis of terpenoids and prospects for their use are shown.

Keywords: terpenes, terpenoids, hemiterpenes, monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, sesterterpeny, triterpenes, tetra-terpenoidy, terpenoids conjugate biosynthesis (meroterpenoidy), linker, interaction drug substance – cell.

References

1. Plemenkov V.V. *Himija izoprenoidov*. [Chemistry isoprenoid]. Barnaul, 2007, 322 p. (in Russ.).
2. Pak R.N., Tusupbekova M.M., Batralieva A.K., Zhaugasheva S.K., Snopkova V.A., Rahimov K.D., Adekenov S.M. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2003, vol. 37, no. 6, pp. 40–41. (in Russ.).
3. Gol'din E.B., Gol'dina V.G. *Jekosistemy, ih optimizacija i ohrana*, 2011, no. 4, pp. 104–111. (in Russ.).
4. Levinson G. *Uspеhi himii*, 1974, no. 1, pp. 181–195. (in Russ.).
5. Vlad P.F. *Uspеhi himii*, 1982, no. 7, pp. 1129–1156. (in Russ.).
6. Lebedeva K.V., Minjajlo V.A., Pjatonova Ju.B. *Feromony nasekomyh*. [Insect pheromones]. Moscow, 1984, 247 p. (in Russ.).
7. Aleksandrov A.N., Ulesov A.V., Tkachenko V.I., Moskvitin A.V., Skoromnaja S.F., Zaginajlov V.G. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2008, no. 2, pp. 103–108. (in Russ.).
8. Mirovich V.M., Konenkina T.A., Fedoseev G.M., Golovnyh N.N. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2008, no. 2, pp. 61–64. (in Russ.).
9. Chekushkina N.V., Nevzorova T.V., Efremov A.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2008, no. 2, pp. 87–90. (in Russ.).
10. Kalinkina G.I., Tihonov V.N., Taran D.D. *Rastitel'nye resursy*, 1994, vol. 30, no. 3, pp. 56–62. (in Russ.).
11. Maljar T.A., Stapanenko L.V., Efremov A.A. *Novye dostizhenija v himii i himicheskoj tehnologii rastitel'nogo syr'ja: materialy III Vserossijskoj konferencii*. [New advances in chemistry and chemical engineering plant raw materials: materials III All-Russian Conference]. Barnaul, 2007, pp. 116–118. (in Russ.).
12. Olennikov D.N., Dudareva L.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2011, no. 4, pp. 109–114. (in Russ.).
13. Hanina M.A., Seryh E.A., Pokrovskij L.M., Tkachev A.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2000, no. 3, pp. 77–84. (in Russ.).
14. Ishmuratov G.Ju., Jakovleva M.P., Valeeva Je.F., Vydrina V.A., Tolstikov G.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2011, no. 2, pp. 5–26. (in Russ.).
15. Isaeva E.V., Lozhkina G.A., Rjanzanova T.V., Vjalkov A.I., Domrachev D.V., Tkachev A.V. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2008, no. 1, pp. 63–66. (in Russ.).
16. Vedernikov D.N., Roshhin V.I. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2010, no. 4, pp. 67–75. (in Russ.).
17. Nazrullaev S.S., Hushbaktova Z.A., Syrov V.N., Ahmedhodzhaeva H.S., Saidhodzhaev A.I. *Himija i biologicheskaja aktivnost' sinteticheskikh i prirodnyh soedinenij, "Kislorod- i serusoderzhashhie geterocikly"*. [Chemistry and biological activity of synthetic and natural compounds, "Oxygen- and sulfur-containing heterocycles"]. Moscow, 2003, pp. 351–357. (in Russ.).
18. Velikorodov A.V., Morozova L.V., Shhepetova E.V. *Estestvennye nauki*, 2010, vol. 33, no. 4, pp. 160–168. (in Russ.).
19. Feng Y., Davis R.A., Sykes M., Camp D., Quinn R.J. *Journal of natural products*, 2010, vol. 73, no. 4, pp. 716–719.
20. Morrone D., Hilwig M.L., Mead M.E., Lowery L., D. Fulton D.B., Peters R.J. *Biochemisrty Journal*, 2011, vol. 435, pp. 589–595.
21. Taraban'ko V.E., Ul'janova O.A., Kalacheva G.S. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2010, no. 1, pp. 121–126. (in Russ.).
22. Grigor'eva N.Ja., Kucherov V.F., Lozhnikova V.I., Chajlahjan M.X. *Zhurnal obshhej biologii*, 1971, vol. 32, pp. 3–12. (in Russ.); Lis L.G., M.A. Smart, Luchniak A., Gupta Jr. M.L., Gurvich V.J. *ACS Medicinal chemistry letters*, 2012, vol. 3, no. 9, pp. 745–748.
23. Aviles E., Rodriguez A.D., Vicente J. *The journal of organic chemistry*, 2013, vol. 78, pp. 11294–11301.
24. Kukina T.P., Bajandina I.I., Pokrovskij L.M. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2007, no. 3, pp. 39–45. (in Russ.).
25. Plemenkov V.V. *Vvedenie v himiju prirodnyh soedinenij*. [Introduction to the chemistry of natural compounds]. Kazan', 2001, 376 p. (in Russ.).
26. Ammosov A.S., Litvinenko V.I. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2003, vol. 37, no. 2, pp. 31–42. (in Russ.).
27. Raldugin V.A. *Rossijskij himicheskij zhurnal*, 2004, vol. XLVIII, no. 3, pp. 84–88. (in Russ.).
28. Akulina I.V., Nikitina L.E., Garaev R.S., Artemova N.P., Sergeev A.V., Dorofeeva L.Ju. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2011, no. 10, pp. 251–256. (in Russ.).
29. Rzheznikov V.M., Golubovskaja L.E., Keda B.I., Sushinina L.P., Titova T.A., Tolkachev V.N., Smirnova Z.S. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*, 2009, vol. 43, no. 11, pp. 11–15. (in Russ.).
30. Ahrem A.A., Titov Ju.A. *Steroidy i mikroorganizmy*. [Steroids and microorganisms]. Moscow, 1970, 528 p. (in Russ.).
31. Eljakov G.B., Stonik V.A. *Steroidy morskikh organizmov*. [Steroids marine organisms]. Moscow, 1988, 208 p. (in Russ.).

* Corresponding author.

32. Ahrem A.A., Kulikova N.E., Levina, I.S., Titov, Ju.A. *Izvestija AN SSSR. Serija Himija*, 1972, no. 6, pp. 1358–1362. (in Russ.).
33. Golubev A.G. *Uspehi sovremennoj biologii*, 1989, no. 6, pp. 64–75. (in Russ.).
34. Stonik V.A. *Uspehi himii*, 2001, vol. 70, no. 8, pp. 763–808. (in Russ.).
35. Sergeev L.V., Sejfulla R.D., Majsij A.I. *Biologicheskie membrany*, 1973, pp. 94–116. (in Russ.).
36. Kandjuk R.P. *Gidrobiologicheskij zhurnal*, 2006, vol. 42, no. 1, pp. 62–74. (in Russ.).
37. Belova N.V., Junatova G.A. *Soveshhanie po voprosam izuchenija i osvoenija rastitel'nyh resursov SSSR*. [Meeting on the study and development of plant resources of the USSR]. Novosibirsk, 1968, p. 98. (in Russ.).
38. Vasilenko Ju.K., Semenchenko V.F., Frolova L.M., Konopleva G.E., Parfent'eva E.P., Skul'te I.V. *Jekspieriment'naja i klinicheskaja farmakologija*, 1993, vol. 56, no. 4, pp. 53–55. (in Russ.).
39. Abyshev A.Z., Gadzikovskij S.V., Nguen Van Haj, Solodskaja Je.A. *Aktual'nye problemy nauki farmacevticheskij i medicinskih vu-zov: ot razrabotki do kommercializacii. Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhduнародnym uchastiem, posvjashhennoj 75-letiju Permskoj gosudarstvennoj farmacevticheskoi akademii*. [Actual problems of science pharmaceutical and medical schools: from development to commercialization. Proceedings of the conference with international participation, dedicated to the 75th anniversary of the Perm State Pharmaceutical Academy]. Perm', 2011, pp. 25–28. (in Russ.).
40. Kuznecova S.A., Skvorcova G.P., Kalacheva G.S., Zajbel' I.A., Hanchich O.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2010, no. 1, pp. 137–141. (in Russ.).
41. Strzhalka K., Kostecka-Gugala A., Latovski D. *Fiziologija rastenij*, 2003, vol. 50, no. 2, pp. 188–193. (in Russ.).
42. Karnauhov V.N., Milovidova N.Ju., Kargopolova I.N. *Zhurnal jevoljucionnoj biohimii i fiziologii*, 1977, vol. 13, no. 2, pp. 134–138. (in Russ.).
43. Pinevich V.V., Vasil'eva V.E. *Vestnik Leningradskogo universiteta. Serija Biologija*, 1972, vol. 4, pp. 105–122. (in Russ.).
44. Karnauhov V.N. Tezisy I.I. *Vsesojuznogo bio-himicheskogo s'ezda*. [Abstracts II All-Union Biochemical Congress]. vol. 8, pp. 30–31. (in Russ.).
45. Sirenko L.A., Parshikova T.V. *Jekologija morja*, 2005, no. 67, pp. 63–67. (in Russ.).
46. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Shul'c Je.Je., Sorokina I.V., Chernov S.V., Haritonov Ju.V. *Himija i biologicheskaja aktivnost' sinteticheskij i prirodnyh soedinenij, "Kislorod- i serusoderzhashhie geterocikly"*. [Chemistry and biological activity of synthetic and natural compounds, "Oxygen- and sulfur-containing heterocycles"]. Moscow, 2003, pp. 104–119. (in Russ.).
47. Andronati S.A., Karaseva T.L., Godlevskij L.S., Bitenskij V.S. *Visnik psichiatrii ta psihofarmakoterapii*, 2012, vol. 21, no. 1, pp. 25–35. (in Russ.).
48. Nadirov N.K. *Tokoferoly i biologicheski aktivnye veshhestva*. [Tocopherols and biologically active substances]. Moscow, 1981, 64 p. (in Russ.).
49. Nadirov N.K. *Tokoferoly i ih ispol'zovanie v medicine i sel'skom hozjajstve*. [Tocopherols and their use in medicine and agriculture]. Moscow, 1991, 334 p. (in Russ.).
50. Nikitjuk V.G., Privalova Je.G. *Provizor*, 1999, no. 13, pp. 36–38. (in Russ.).
51. Hrapova N.G. *Medicina i ohrana zdorov'ja. Medtehnika i apteka: Materialy mezhduнародnogo simpoziuma*. [Medicine and health. Medical equipment and pharmacy: Proceedings of the International Symposium]. Tjumen', 1997, pp. 16–19. (in Russ.).
52. Samohvalov G.I., Obol'nikova E.A. *Uspehi himii*, 1967, vol. 36, no. 6, pp. 1012–1041. (in Russ.).
53. Kolomijceva I. K. et al. *Radiobiologija*, 1985, vol. 25, no. 1, pp. 53–58. (in Russ.).
54. Lucishina E.G., Grozdinskij D.M. *Puti povyshenija intensivnosti i produktivnosti fotosinteza: sbornik*. [Ways to increase the intensity and productivity of photosynthesis: the collection]. Kiev, 1967, p. 151. (in Russ.).
55. Tumanova E.A., Patov S.A., Punegov V.V., Kuchin A.V., Frolova L.L., Kodess M.I. *Himija i komp'juternoe modelirovanie. Butlerovskie soobshhenija*, 2002, no. 7, pp. 89–90. (in Russ.).
56. Pohekutov I.S., Klimanskaja T.V., Rjazanova T.V., Tihomirova G.V., Soboleva S.V., Radbil' A.B. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2002, no. 2, pp. 151–152. (in Russ.).
57. Ishmuratov G.Ju., Jakovleva M.P., Harisov R.Ja., Tolstikov G.A. *Uspehi himii*, 1997, vol. 66, no. 12, pp. 1095–1124. (in Russ.).
58. Ishmuratov G.Ju., Jakovleva M.P., Vydrina V.A., Tolstikov G.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2008, no. 1, pp. 5–28. (in Russ.).
59. Chukchieva I.Ju., Fedorova I.V., Kuchin A.V. *Izvestija Komi NC UrO RAN*, 2010, no. 2, pp. 18–24. (in Russ.).
60. Corson T.W., Aberle N., Crews C.M. *ACS chemical biology*, 2008, vol. 3, no. 11, pp. 677–692.
61. Shtil'man M.I., Korshak Ju.V., Voskanjan P.S., Tzatzarakis E., Grigorjuk I.A., Ormocadze N.Sh., Tsatsakis A.M., Allan G.G. *Obzornyj zhurnal po himii*, 2011, vol. 1, no. 3, pp. 284–296. (in Russ.).
62. Perevodchikova N.I. *Taksol v klinicheskoi praktike*. [Taxol in clinical practice]. Moscow, 2001, p. 239. (in Russ.).
63. Maksimov S.Ja. *Voprosy onkologii*, 2002, vol. 48, no. 1, pp. 99–101. (in Russ.).
64. Nurieva E.V., Zefirova O.N., Nuriev V.N., Zyk N.V., Vajs D.G., Kuznecov S.A., Zefirov N.S. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Serija 2. Himija*, 2009, vol. 50, no. 4, pp. 273–277. (in Russ.).
65. Politova N.K., Kovler L.A., Volodin V.V., Luksha V.G., Pshunetleva E.A. *Himija rastitel'nogo syr'ja*, 2001, vol. 2, pp. 69–81. (in Russ.).

66. Abdurasuleva A.R. *Sintez, svojstva i modifikacija sinteticheskikh i prirodnyh organicheskikh soedinenij*. [Synthesis, properties, and modification of synthetic and natural organic compounds], Tashkent, 1988, 107 p. (in Russ.).
67. Robertson J.W.F., Kasianovicz J.J., Banerjee S. *Chemical reviews*, 2012, vol. 112, pp. 6227–6249.
68. Konev S.V., Slabozhanina E.I., Chernickij E.A. *Doklady Akademii nauk SSSR*, 1973, vol. 208, no. 1-6, pp. 239. (in Russ.).
69. Saatov T.S. *Ukrainskij biohimicheskij zhurnal*, 1981, vol. 53, no. 2, pp. 44. (in Russ.).
70. Antonov V.F. *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*, 1998, vol. 10, pp. 10–17. (in Russ.).
71. Ostroumova O.D., Batutina A.M., Zykova A.A. *Russkij medicinskij zhurnal*, 2003, vol. 21, no. 11, pp. 3–6. (in Russ.).
72. Isaeva G.A. *Vzaimodejstvie mestnoanestezirujushchih i antiaritmicheskikh preparatov s potencialzavisimoj membranoj*. [The interaction of local anesthetic and antiarrhythmic drugs with voltage-gated membrane]. Voronezh, 2001, pp. 57–59. (in Russ.).
73. Simon V.A. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2002, no. 6, pp. 25–30. (in Russ.).
74. Holodov D.B., Nikolaevskij V.A., Rezvan S.G. *Vestnik VGU. Himija. Biologija. Farmacija*, 2009, no. 1, pp. 129–135. (in Russ.).
75. Vislobokov A.I., Kopylov A.G., Bovtjushko V.G. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 1995, vol. 26, no. 1, pp. 93–110. (in Russ.).
76. Jamskov I.A., Jamskova V.P. *Rossijskij himicheskij zhurnal*, 1998, vol. 17, no. 3, pp. 85–90. (in Russ.).
77. Luzina O.A., Poljakov N.Je., Salahutdinov N.F., Korchagina D.V., Barhash V.A. *Himija i komp'juternoe modelirovanie. Butlerovskie soobshhenija*, 2002, no. 7, pp. 39–44. (in Russ.).
78. Nesterovich E.M., Bezrukov S.M. *Chemical reviews*, 2012, vol. 112, pp. 6388–6430.
79. Lopina O.D. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2002, vol. 12, no. 2, pp. 38–44. (in Russ.).

Received December 20, 2013

