

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ: БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

О.Н. Толкачев

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

В.Н. Толкачев

к.х.н., вед. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

О.П. Шейченко

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

Т.В. Фатеева

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

А.В. Семенов

к.м.н., Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева,
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва)
E-mail: asem43@yandex.ru

Е.А. Абизов

д.фарм.н., ст. науч. сотрудник, доцент,
Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (Москва)

Представлен обзор результатов биологических исследований индольных алкалоидов, их синтетических аналогов и производных, полученных и изученных в ФГБНУ ВИЛАР совместно с организациями смежного профиля. Проведен сравнительный анализ биологической активности индольных алкалоидов: катарантуса розового и их аналогов, барвинка малого, спорыньи, β -карболиновых оснований, их производных и полученных синтетически галоил-индолов, обладающих цитотоксической активностью, индольных аналогов цитохалазинов В и D. Выявлены активные соединения среди простых галлоил-индолов и показаны перспективы их использования.

Ключевые слова: индольные алкалоиды катарантуса розового, барвинка малого, спорыньи, лоха узколистного, галлоил-индолы, их производные и аналоги цитохалазинов В и D, β -карболиновые алкалоиды, биологическая активность.

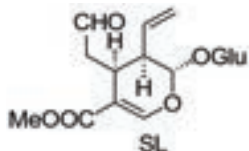
Для цитирования: Толкачев О.Н., Толкачев В.Н., Шейченко О.П., Фатеева Т.В., Семенов А.В., Абизов Е.А. Растительные препараты на основе индольных алкалоидов, их производных и аналогов: биологическая активность. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(9):3–14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-01>

Индольные алкалоиды – распространенный класс природных азотсодержащих метаболитов аминокислоты триптофана, весьма разнообразные по структуре, обладающие высокой биологической активностью, играющие важную роль в метаболизме живых систем.

Биогенетически родственные индольные алкалоиды содержатся в растениях родов *Catharanthus roseus*, *Vinca minor*, *Rauwolfia*, *Claviceps purpurea*, *Elaeagnus* L. семейств Аросупасеае, Clavicipitaceae, Elaeagnaceae, Clavicipitaceae и других видах. Они являются предметом систематических химико-технологических, аналитических и

медико-биологических исследований в ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР) совместно с организациями смежного профиля.

Предшественником мономерных терпеноидных индольных алкалоидов является С-9 или С-10 фрагмент, например, гликозид секологанин (SL). Найден также спонтанный путь (*in vitro*) образования С-9 или С-10 фрагментов и продуктов их превращения, позволивший предположить альтернативный формулацетатный путь биосинтеза некоторых терпеноидных индольных алкалоидов [1, 2]:



На основе индольных алкалоидов в ФГБНУ ВИЛАР создан ряд эффективных фитопрепаратов. Для выполнения исследований использованы образцы из коллекции ФГБНУ ВИЛАР (тема № 0576-2018-0006 «Научное формирование, сохранение и изучение биокolleкций генофонда различного направления с целью создания новых лекарственных средств»).

Дефицитные и малодоступные алкалоиды получали модификацией природных соединений, биотехнологическим путем или синтетически. Были исследованы сопутствующие процессы при получении или хранении индольных алкалоидов (изомеризация, аутоокисление, фотохимические реакции, гидролиз и др.). При интерпретации экспериментальных результатов использованы методы молекулярного моделирования с оценкой топологического родства структур фармакофоров.

Индольные алкалоиды получены в отделе фитохимии ФГБНУ ВИЛАР из растений флоры России [3] либо интродуцированных перспективных видов. Изучение антимикробной активности соединений и их производных проводили в отделе медицины под руководством проф. С.А. Вичкановой (в настоящее время зав. лабораторией Т.В. Фатеева), фармакологической активности – под руководством проф. С.Я. Соколова с сотр. Противоопухолевую активность полигидроксиарилзамещенных индолов изучали в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России» (д.б.н., проф. Герасимова Г.К. с сотр., проф. А.Б. Сыркин, к.м.н. Н.Я. Юрченко). Цитотоксические свойства исследовали в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (проф. Д.В. Стефани, документовед А.В. Семенов с сотр.). Изучение биологической активности β-карболиновых алкалоидов проводили в Научном центре экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (д.фарм.н., доц. Е.А. Абизовов с сотр.).

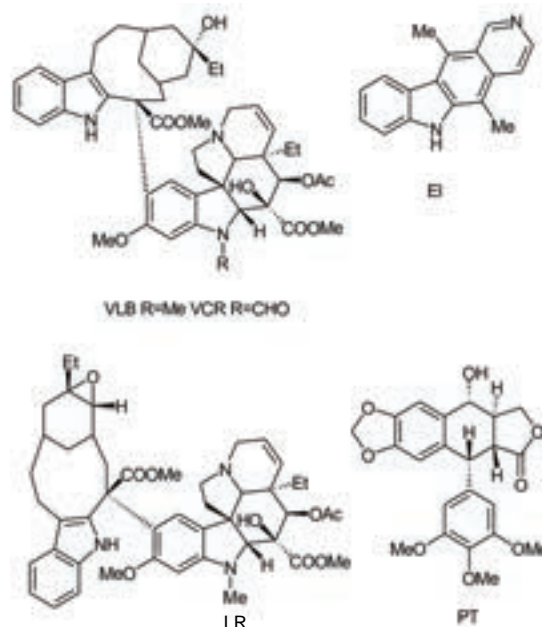
Среди природных соединений индола, изоиндола и карбазола, известны лекарственные препараты, обладающие цитотоксическим действием, например, винбластин сульфат (VLB), винкристин сульфат (VCR), эллиптицин (EL), камптотецин и некоторые другие. Лигнан подофиллотоксин

(PT) и его полусинтетические производные (этопозид) с антимиотическим действием содержат тригидрокси-фенильный заместитель, а активные гидролизуемые танины имеют тригидроксибензоильный (галлоильный) радикал. Однако в связи с высокой токсичностью большинства цитостатиков поиск новых менее токсичных противоопухолевых средств является актуальной проблемой в настоящее время.

Цель работы – обзор некоторых аспектов изучения индольных алкалоидов, их производных и синтетических аналогов для выявления взаимосвязи структуры – активности замещенных индолов; поиск перспективных биологически активных соединений.

АЛКАЛОИДЫ КАТАРАНТУСА РОЗОВОГО (*Catharanthus roseus* G. Don)

Катарантус розовый (*Catharanthus roseus* G. Don.) семейства кутровых Аросупасеае, культивируемый как однолетняя культура на территории Западной Грузии, Северного Кавказа, Армении, Средней Азии, Крыма, Украины [4–7], используется как источник для производства противоопухолевых препаратов на основе бисиндольных алкалоидов и их производных. Алкалоиды катарантуса розового являются предметом изучения в ФГБНУ ВИЛАР. Структурные формулы этих соединений:



В связи с многокомпонентностью состава растительного сырья предложена комплексная технология производства алкалоидов катарантуса розового с высокими выходами [8–12].

Винбластин (VLB). Винбластин сульфат $C_{46}H_{58}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ – сульфат бисиндольного алкалоида, получают из листьев растения с содержанием последнего в пределах 0,008–0,04% в зависимости от места их произрастания. Противоопухолевая активность образцов лекарственной формы – лиофилизированного порошка для инъекций (препарат «Розевин») изучена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России». Производство субстанции препарата на первоначальном этапе было осуществлено на ПЭЗ ВИЛАР, а лекарственной формы – АО «Sanitas» (г. Каунас) [7, 10]. Препарат используется при гранулематозе (раке лимфатической системы), гематосаркомах (опухолях костного мозга) и других онкологических заболеваниях. Изучены сольватные системы для разделения алкалоидов винбластиновой фракции, а также определены энергетические параметры целевого алкалоида в этих системах. Создана плантация на территории Грузии площадью 10–16 га, позволяющая получать сырье для промышленного производства в количестве 10–15 ц/га.

Лейрозин (LR). Содержание сопутствующего VLB бисиндольного алкалоида лейрозина в листьях составляет 0,01–0,08%. Исследованная в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России» лекарственная форма LR сульфата $C_{46}H_{56}N_4O_9 \cdot H_2SO_4$ – лиофилизированный порошок для инъекций (препарат «Амотин»), показала хорошие результаты при лечении опухолей мочевого пузыря [6]. Выявлено, что причина изменения LR сульфата в процессе хранения связана с таутомерными превращениями эпоксидного мостика в клевамидной части молекулы [13]. Предложена комплексная технология производства сульфатов VLB и LR в производственных условиях с высокими выходами соединений, а также разработан способ получения стабильной лекарственной формы LR сульфата [7].

Винкрестин (VCR). Ввиду низкого содержания винкрестина в растении для его рентабельного производства в мировой практике используют полусинтетический способ получения. В ФГБНУ ВИЛАР алкалоид VCR был выделен в минорных количествах из сырья Южного Узбекистана (Денау), а также осуществлен низкотемпературный способ окисления VLB в VCR и оформлены регламент на его производство и проект НД на субстанцию VCR сульфата [10–12]. Показано, что реакция может осуществляться при комнатной температуре при строго контролируемых условиях реакции. В

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России» подтверждена идентичность полученной субстанции со стандартным образцом препарата «Винкрестин сульфат» $C_{46}H_{56}N_4O_{10} \cdot H_2SO_4$ («Гедеон Рихтер», Венгрия) по физико-химическим характеристикам и спектральным данным, противолейкозной активности и острой токсичности, а также разработана его лекарственная форма.

Изучение отечественной и венгерской субстанций препарата VCR сульфата проводили в одинаковых условиях на мышах линии *C57BL6*, *BALB/c*, гибридах *BDF* и мышах линии *SHK*. Для этого были использованы штаммы перевиваемых опухолей: аденокарциномы молочной железы Са-755, карциносаркомы легкого Льюис LLC, аденокарциномы толстого кишечника АКАТОЛ, саркомы С-37 и С-180, лейкозов L-1210 и La. Полученные результаты в обоих случаях практически не отличались.

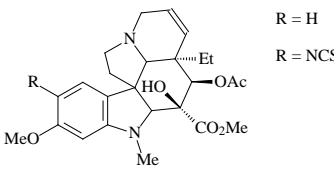
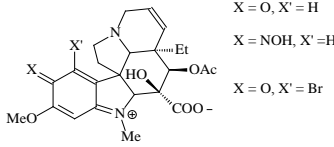
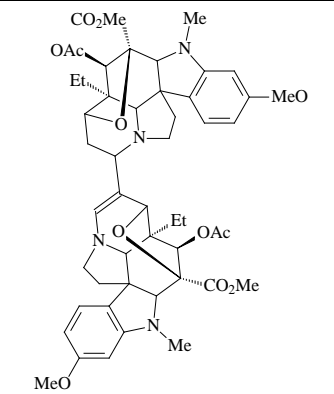
Виндолин и катарантин – мономерные метаболиты в биосинтезе димерных алкалоидов типа VLB, ангидро-VLB и LR, получены в процессе технологической переработки алкалоидов катарантуса розового.

Виндолин ($C_{25}H_{32}N_2O_6$) использовали как модель для химических трансформаций. Его окислительной димеризацией в нейтральных условиях осуществлен оригинальный биомиметический синтез «димера Розаза» (продукта ферментативного сочетания виндолина под действием *Streptomyces griseus*). Аналогичным образом синтезирован 15,15'-диброманалог соединения Розаза. Также получены новые мономерные оксо-производные виндолина (виндолин-хинон, бром-виндолин-хинон и другие продукты его окисления). Сочетанием двух молекул виндолина с помощью формальдегида получен 15,15'-дивиндолин-метан, идентичный по физико-химическим характеристикам, хроматографической подвижности и спектральным данным природному алкалоиду виндолицину.

В табл. 1 приведены данные противотуберкулезной активности виндолина (1) и его 15-тиоциано-производного (2) [14–21].

Хиноидные производные (3–5) обладают антимикробным действием на все штаммы изученных микроорганизмов, причем *n*-хинониммоний-бетаин виндолиновой кислоты (3) сильнее подавляет грамположительные бактерии и мицелиальные грибы. Он ингибирует *Staphylococcus aureus* 209-Р и *M. canis* в концентрациях 62,5 и 125 мкг/мл соответственно.

Таблица 1. Антимикробная активность производных виндолина (мкг/мл)

| № соединений | Структурная формула | Микроорганизмы | | | | | | |
|--------------|---|----------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|------------------|-----------------|--------------------|
| | | <i>Staph. aureus</i> 209-P | <i>E. coli</i> | <i>Prot. vulgaris</i> | <i>Ps. aeruginosa</i> | <i>Myc. tub.</i> | <i>M. canis</i> | <i>S. albicans</i> |
| 1 |  <p>R = H R = NCS</p> | 500 н/а | 500 н/а | 500 н/а | 500 н/а | 125 б/с | 1000 | 1000 н/а |
| 2 | | 500 н/а | 500 н/а | 500 н/а | 500 н/а | 250 б/с | 2000 | 1000 н/а |
| 3 |  <p>X = O, X' = H X = NOH, X' = H X = O, X' = Br</p> | 62,5 | 250 | 250 | 125 | 1000 | 125 | 1000 |
| 4 | | 62,5-125 | 250-500 | 250 | 250 | 62,2 б/с | 62,5 | 1000 |
| 5 | | 250 | 1000 н/а | 1000 н/а | 1000 н/а | 250 с/с | 1000 н/а | 1000 |
| 6 |  | 125 | 1000 н/а | 1000 н/а | 500 | 125 н/а | 1000 | 1000 н/а |

П р и м е ч а н и е : н/а – неактивно в данной концентрации, б/с – опыты проведены без добавления сыворотки; с/с – опыты ставились с добавлением сыворотки.

Бромпроизводное *n*-хинониммоний-бетаина виндолиновой кислоты (4) сильнее воздействует на мицелиальные грибы и на грамотрицательные бактерии (*Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*) и дрожжеподобные грибы (*Candida albicans* 1755).

Оксим хинониммоний-бетаина виндолиновой кислоты (5) слабее ингибирует грамположительные бактерии, но неактивен в отношении грамотрицательных бактерий и мицелиальных грибов.

Димерное производное виндолина структуры (6) ингибирует грамположительные бактерии, мицелиальные грибы и подавляет рост туберкулезной палочки *Mycobacterium tuberculosis* H-37 в концентрации 125 мкг/мл в присутствии сыворотки крупного рогатого скота.

Слабое вируснейтрализующее действие на вирус гриппа проявляют виндолин (1), *n*-хиноним-

моний-бетаин виндолиновой кислоты (3) и его 14-бром-производное (4). Однако цитостатической активности соединений (3) и (4) в отношении штамма лейкемии P-388, а также антигерпетической активности не отмечено.

Перивин. Индивидуальный алкалоид состава C₂₀H₂₂N₂O₃ получен из сильноосновной фракции алкалоидов катарантуса розового простым и оригинальным методом с высоким выходом продукта. В ФГБНУ ВИЛАР не была подтверждена его высокая противовирусная активность, заявленная в литературных источниках. Однако алкалоид является удобной моделью для проведения химических модификаций.

Из винбластиновой фракции алкалоидов были выделены также мономерный **виндолинин**, проявивший высокую противоопухолевую актив-

ность на экспериментальных опухолях и очищенная фракция димерных алкалоидов (K₇), эффективная на штаммах солидных опухолей.

Из корней катарантуса розового получен также С10-алкалоид аймалицин, обладающий антиаритмической активностью, и его дегидропроизводное, легко превращающийся в аймалицин при восстановлении.

Взаимосвязь структуры – биологической активности бимолекулярных индольных алкалоидов обсуждена в сообщениях [18–20].

БАРВИНОК МАЛЫЙ (*Vinca minor* L.)

Разработана технология производства **минорина** (винкамина) из барвинка малого (*Vinca minor* L.), произрастающего в районе Горячих ключей (Грузия). Данное сырье отличается высоким содержанием винкамина (более 1%), что значительно богаче сырья, заготовленного на Украине. Предложенная авторами технология отличается малым числом стадий, простой в выполнении, высоким выходом продукта и меньшими расходными коэффициентами сырья и материалов по сравнению с зарубежным способом. Препарат оказывает вазорегулирующий эффект на мозговое кровообращение.

ЭРГОАЛКАЛОИДЫ (*Claviceps purpurea* (Fries) Tulane) Clavicipitaceae

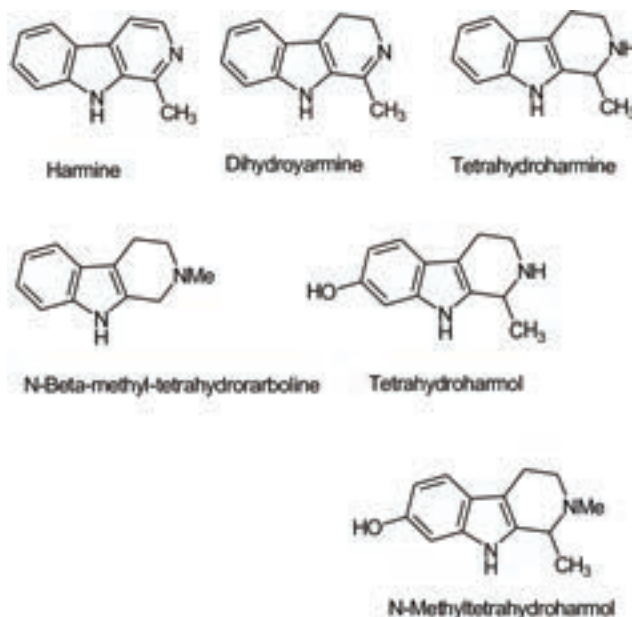
В ФГБНУ ВИЛАР из рожков спорыньи эргокриптинового штамма разработана технология получения полусинтетического препарата «Абергин®», представляющего собой смесь мезилатов изомерных 2-бром-*альфа*- и *бета*-эргокриптинов в соотношении 1:1 [7]. Препарат является стимулятором центральных и периферических дофаминовых рецепторов. В отличие от бромэргокриптина (препарат «Парлодел»), обладает более продолжительной пролактин-ингибирующей и нейротропной активностью. Отличается лучшей переносимостью по сравнению с бромкриптином [22–26].

В липидной фракции рожков спорыньи обнаружены эстолидные липиды, содержащие остатки рицинолевой кислоты, образующие трехмерные структуры дендроидного типа, и установлено их строение. Показано, что последние образуют капсулообразные супрамолекулярные ассоциаты с эргоалкалоидами, стабилизируя последние в рожках спорыньи [27, 28]. Предложены их молекулярные модели.

На основе эргоалкалоидов получены препараты эргометрина малеат и эрготамина тартрат обладающие *альфа*-адреноблокирующим действием, использующиеся при изготовлении комплексного препарата «Беллатаминал» (сумма алкалоидов красавки, эрготамина тартрат и фенобарбитал). Эрготамина малеат применяют при маточных кровотечениях [7]. Кроме того, разработан ряд других препаратов на основе эргоалкалоидов.

β-КАБОЛИНОВЫЕ АЛКАЛОИДЫ ЛОХА УЗКОЛИСТНОГО

Виды лохов интродуцированы на территории России как техническая и пищевая культура. Они богаты витаминами, углеводами, алкалоидами и другими биологически активными соединениями. Например, лох узколистный (*Elaeagnus angustifolia* L.) (Семейство Elaeagnaceae Juss.) содержит тетрациклические β-карболиновые алкалоиды (гарман, дигидрогарман, тетрагидрогарман, тетрагидрогармол, N-метил-тетрагидрогармол, N-метил-тетрагидро-β-карболин), которые предложены для использования в качестве антиоксидантов, противовоспалительных, психотропных, антимикробных и тонизирующих средств:



Результаты биологической активности компонентов разных видов лоха обобщены в монографии [29, 30] и работах О.Н Толкачева. и Е.А. Абизова (материалы XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2007 г.) [31], а также в сборнике научных трудов «Нетрадиционные

ресурсы, инновационные технологии и продукты» РАЕН, 2007, вып. 15 [32].

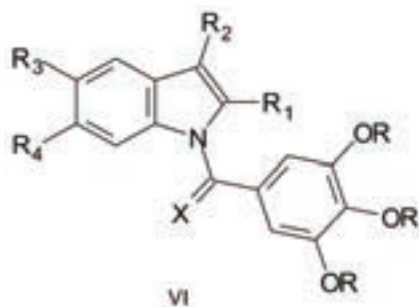
АЛКАЛОИДЫ РАУВОЛЬФИИ

Раувакан – суммарный препарат из корней раувольфии седоватой *Rauwolfia canescens* L. семейства Аросупасеае, содержащий алкалоиды аймалин и резерпин, обладающий гипотензивным и седативным действием [7].

С и N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЫ (галлоил-индолы)

Производные индола, обладающие цитотоксической активностью. На основании систематического изучения *бета*-замещенных индолов с тритильной, или диарил-пиридил-метильной группой показана зависимость цитотоксической активности соединений от молекулярной массы и положения атома азота в молекуле, причем наиболее активным являлся образец с *бета*-пиридилным фрагментом [33–35].

При поиске новых перспективных объектов использован принцип топологического моделирования природных цитостатиков. В первую очередь было обращено внимание на соединения с триметоксифенильным фрагментом [35–37], на основе которых были синтезированы новые производные индолов формулы (VI) и оценена их цитотоксическая активность:



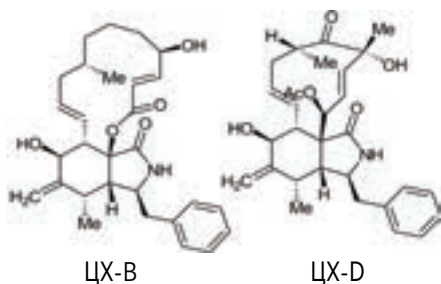
Соединения структуры VI, где X=O или H₂, R=CH₃ или COCH₃, R₁=H, CH₃, COOCH₃ или COOC₂H₅, R₂=H, COOH или COOC₂H₅, R₃ и R₄=H или OCH₃, получены из соответствующих индолов ацилированием 3,4,5-триметоксибензоилхлоридом или алкилированием 3,4,5-триметоксибензилхлоридом в условиях катализа межфазового переноса, а 2-карбоксихлоридом – щелочным гидролизом соответствующих сложных эфиров, которые выделяли обработкой Dowex (H⁺) с последующей хроматографией на силикагеле (бензол – ацетон, 5:1).

Цитотоксическую активность соединений оценивали в клеточной тест-системе линии клеток яичника человека CaOv [36] по влиянию различных концентраций (0,5·10⁻³, 1·10⁻⁴ и 1·10⁻³ моль) веществ на включение ³H-тимидина в ДНК клеток. Измерения радиоактивности проводили на сцинтилляционном счетчике «Интертекник» в жидкости ЖС-8. Данные в распадах за 1 мин пересчитывали в процентах от соответствующих контролей. Графически с учетом 95%-ного доверительного интервала определяли концентрацию веществ (в мкг/мл и в ммоль/мл), подавляющую на 50% включение ³H-тимидина в ДНК клеток (CE₅₀).

Данные антимикробной активности соединений приведены в табл. 1. Наиболее активными оказались индолы с C₅-OMe и C₂-COOR группами (менее 0,5 мкг/мл). Таким образом, был выявлен новый тип замещенных индолов, являющихся первыми соединениями со столь высокой активностью.

Производные индола, ингибирующие цитоскелетзависимые реакции клеток. Ингибирующее действие на цитоскелетзависимые функции клеток 1-(3,4,5-три-ацетоксибензоил)-2-метоксикарбонилиндола (A), 1-(3,4,5-триметоксибензоил)-2-карбоксихлорида (V), 1-(3,4,5-триметокси-бензоил)-2-этоксикарбонилиндола и 2-этоксикарбонил-5-метоксииндола (X) были сравнимы по эффекту ингибирования кеппинга Ig рецепторов В-лимфоцитов с цитохалазином ЦХ-В (макроциклическим алкалоидом грибов перигидроизоиндольного ряда, содержащий конденсированный 11-звенный макроцикл). Образцы A и X, изученные *in vivo* в контроле с ЦХ-В, задитеном (ЗДТ) и ДМСО, показали сравнимое с ЦХ-В ингибирующее действие на цитоскелетзависимые функции клеток (фагоцитоз нейтрофилов, хемотаксис лейкоцитов) в концентрациях 10⁻⁵–10⁻⁶ М, в отличие от ЗДТ и ДМСО не влияющих на цитоскелетзависимые процессы в указанных концентрациях [38–40].

Воздействие производных индола на течение и исход анафилактического шока у морских свинок. Синтетические производные индола, отличающиеся от ЦХ меньшей молекулярной массой и не содержащие макроциклического лактонного цикла, можно рассматривать как простые аналоги ЦХ. Их изучение на патогенез системной анафилаксии проводили на биологической модели анафилактического шока у сенсibilизированных лошадиной сывороткой морских свинок.



Воздействие соединения IV на выживаемость экспериментальных животных при моделировании системной анафилаксии повышало выживаемость во всех подгруппах VIII опытной группы (введение препарата за 10, 30, 60, 90 мин до инъекции лошадиной сыворотки). Максимальное повышение этого показателя отмечалось при введении образца за 30 мин до разрешения анафилактического шока, в то время как другие вещества проявляли эффект преимущественно через 60 мин после инъекирования, причем соединение IV обеспечивало 45,5%-ную выживаемость животных и статистически достоверно продлевало время жизни животных по сравнению с контролем.

Сравнительный анализ данных изучения производных индола IV и X на степень тяжести клинических проявлений системной анафилаксии показал их большую эффективность при меньшей токсичности по сравнению с ЦХ-D.

Воздействие некоторых производных индола на цитоскелетзависимые функции иммунокомпетентных клеток. Большое число аллергических заболеваний взрослых и детей во всем мире связано с загрязнением окружающей среды (отходами промышленных предприятий, химизацией сельского хозяйства и быта), интенсивным применением лекарственных средств (антибиотиков, вакцин и сывороток), повсеместным распространением искусственного вскармливания, использованием в пищевой промышленности консервантов и красителей.

Прогрессивное увеличение больных аллергическими заболеваниями, в том числе тяжелыми формами, требует поиска и разработки новых методов их лечения в стадии обострения.

В последние годы в экспериментах *in vitro* установлена важная роль индольных производных в регулировании физиологической активности элементов цитоскелета клетки: а) регуляции вязкости гиалоплазмы и механических свойств мембраны; б) поступлении сигнала в клетку через рецепторы (агрегирование, эндоцитоз); в) регуляции действия ионных каналов; г) участии элементов цитоскелета в выбросе секретируемых клеткой веществ из депо (экзоцитоз клеток), в частности, выброса из клеток и базофилов БАВ [34–41].

Таблица 2. Перечень галлоил-индолов и других его производных

| | Формула | №№ | R | R ₁ | R ₂ | X |
|---|---------|------|----|----------------|----------------|----------------|
| 1 | | I | Me | H | H | O |
| | | II | Ac | H | H | O |
| | | III | Me | COOMe | H | O |
| | | IV | Ac | COOMe COOH | H | O |
| | | V | Me | COOEt | H | O |
| | | VI | Me | H | OMe | O |
| | | VII | Me | COOEt | H | H ₂ |
| | | VIII | Me | H | OMe | H ₂ |
| 2 | | IX | | COOMe | H | -- |
| | | X | | COOEt | OMe | |
| 3 | | XI | - | - | - | - |
| 4 | | XII | - | - | - | - |

Впервые в ходе эксперимента *in vivo* (модель анафилактического шока у беспородных морских свинок) авторами был реально показан эффективный способ управления анафилактическими реакциями путем воздействия на цитоскелет ЦХ-В и ЦХ-Д, блокирующими работу актиновых филаментов.

В связи с малой доступностью ЦХ для применения в медицине был предпринят поиск агентов, сравнимых с ЦХ-В и Д с ингибирующим действием на цитоскелет-зависимые функции. Для выявления взаимосвязи структуры и активности соединений были изучены платифиллина гидротартрат и галлоил-замещенные индолы (I–XII) в сравнении с ЦХ (табл. 2).

Для оценки работы цитоскелета в работе были использованы четыре функциональных метода: 1) кэппинг поверхностных Ig рецепторов В-лимфоцитов; 2) фагоцитоз нейтрофилов; 3) хемотаксис лейкоцитов; 4) экзоцитоз биологически активных веществ (гистамина, серотонина) лейкоцитами периферической крови.

Изученные вещества значительно уменьшали число кэппирующих В-лимфоцитов, сравнимо с ЦХ-В, среди которых наиболее активные соединения (IV) и (X) обладали достоверным ингибирующим эффектом на ФИ (фагоцитарный индекс) и ФЧ (фагоцитарное число микробных частиц на один фагоцит) через 1,5 ч после введения. При этом количество образующихся «резистентных» клеток составляло: у ЦХ-В (31%), вещества IV (36%), а ингибирующий эффект образца X превышал 46%.

Динамика действия веществ на фагоцитарную активность нейтрофилов была различной. Соединение (X) и ЦХ-В достоверно ($p < 0,05$) ингибировали (более 24 ч) фагоцитарную активность нейтрофилов, тогда как образец (IV) через 24 ч после введения достоверно ингибировал только ФЧ. Однако не было обнаружено достоверного воздействия на ФИ.

Гидротартрат алкалоида платифиллина (XII), топологический аналог ЦХ-В, содержащий макроциклическое кольцо, без индольного фрагмента, не проявил статистически достоверного снижающего действия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено изучение биологически активных природных соединений индольных алкалоидов (цитостатиков катарантуса розового), синтетических галлоил-индолов – аналогов грибковых метаболитов

(цитохалазинов В и Д (ЦХ), воздействующих на цитоскелет клеток, влияющих на иммунитет организмов, а также алкалоидов спорыньи утеротонического действия с целью поиска биологически активных фармакофоров и разработки новых препаратов на основе данных корреляции структуры – биологической активности в ряду модельных производных индола. Полученные данные показали перспективность изучения биологически активных производных индола и разработки безопасных препаратов на их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко А.М., Толкачев О.Н., Преображенский Н.А. Синтез 1-метокси-3-карбэтоксиметил-2,4-дикарбэтокси-4-оксиметилгексен-1-она-5 // Журнал общей химии. 1962. Т. 32. № 5. С. 1418–1420.
2. Толкачев О.Н., Моисеенков А.М. Формилацетатный путь биосинтеза терпеноидных индольных алкалоидов // Материалы V Междунар. научно-производств. Конф. «Селекция, экология, технология возделывания и переработки нетрадиционных растений» (9–14 сентября 1996). Алушта, Симферополь: «Таврия». 1996. С. 257–258.
3. Толкачев О.Н., Шейченко О.П., Крепкова Л.В., Савина Т.А., Сокольская Т.А., Сидельников Н.И. Растительные препараты ВИЛАР на основе алкалоидов: химико-технологические исследования. Часть 1. Семейства Аросунасеae, Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 1. С. 3–18.
4. Мартынова Р.Г., Каверзнева М.М., Седакова Л.А., Толкачев О.Н. Розевин – новый лечебный препарат растительного происхождения // Экспресс-информация «Новые лекарственные препараты». 1985. № 2. С. 16–18.
5. Tolkachev O.N., Lobanova T.N., Lapa G.B., Sheichenko V.I., Syrkin A.B. A study of *Catharanthus roseus* alkaloids and their derivatives // 9th NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy (Amsterdam, Netherland, March 12–15 1996) / In: “Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships”. Downloaded fromannonc. Oxford Journals Org. at State Public Library for Science and Technology on 29.05.2010. [393]. P. 111.
6. Романенко Е.А., Седакова Л.А., Ханькова О.К., Толкачев О.Н., Киселев В.В. Экспериментальное изучение противоопухолевой активности алкалоида лейрозина, выделенного из катарантуса розового // Материалы II Всес. съезда фармацевтов. Рига. 17–20 сентября 1974. С. 26.
7. Быков В.А., Валь Е.В., Вечканова Л.Д., Колхир В.К., Лукашина Т.В., Либизов Н.И., Сокольская Т.А. (Ред.). Фито-препараты. ВИЛАР. М. 2009. 255 с.
8. Толкачев О.Н., Сыркин А.Б. Молекулярные основы противоопухолевой активности бифункциональных алкалоидов // Первый съезд онкологов стран СНГ. Часть 1. М. 3–6 декабря 1996. С. 60.
9. Shipulina L.D., Vichkanova S.A., Yamnikova E.V., Sheichenko O.P., Tolkachev O.N., Sasov S.A., Tolkachev V.N., Gerasimova G.K. Plant antiviral and antitumor agents study // 8th NCI-EORTC (Nat. Cancer Inst. – European Organization

- for Research and Treatment of Cancer) Symposium on New Drugs in Cancer Therapy (Amsterdam, Netherlands, March 15–18 1994) // *Annals of Oncology*. March 1994. V. 5. Suppl. 5. Ref. 114. P. 97.
10. Толкачев О.Н., Рабинович А.М. Результаты и перспективы поиска противоопухолевых растительных веществ в ФГБНУ ВИЛАР // *Материалы 2-й Междунар. науч.-практич. конф. «Сопроводительная фитотерапия в онкологии»*. М.: Институт фитотерапии РУДН. 2015. С. 141–144.
 11. Лана Г.Б. Исследование путей синтеза изохинолиновых алкалоидов и бисиндольных оснований катарантуса розового, обладающих цитотоксической активностью: Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. М. 1995. 21 с.
 12. Лана Г.Б., Лобанова Т.Н., Шейченко В.И., Толкачев О.Н. Исследования в области бисиндольных алкалоидов *Catharanthus roseus* L. // *Труды ВИЛАР. Сер. Химия, технология, медицина*. 2000. С. 10–12.
 13. Лобанова Т.Н., Толкачев О.Н., Лана Г.Б., Беккер А.Р., Толкачев В.Н. Изучение продуктов превращения лейрозина сульфата в процессе хранения // *Сб. науч. трудов «Химия, технология, медицина», материалы Междунар. конф., посвященной 75-летию ВИЛАР*. Т. XVII. М. 2006. С. 153–158.
 14. Залетова Н.И., Поршнев Ю.Н., Шавлинский А.Н., Скляр Ю.Е., Толкачев О.Н. Окислительная димеризация виндолина бихроматом натрия // *Тезисы докладов Всес. науч. конф. «Результаты и перспективы научных исследований в области создания лекарственных средств из растений»*. М.: ВИЛАР. 28–29 ноября 1985. С. 60–61.
 15. Zaletova N.I., Porshnev Yu.N., Shchavlinskij A.N., Sklyar Ju.E., Tolkachev O.N. Synthesis of the *Streptomyces griseus* Metabolite of Vindoline // *F.E.C.S. – Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products*. 16–21.09.1985. Sofia, Bulgaria // *Syntheses of Natural Products, Biotechnology*. 1987. V. 4. № 5. P. 391–393. CH: Weinheim, FRG. C.A. 110, 1546554. 1989.
 16. Залетова Н.И., Поршнев Ю.Н., Шавлинский А.Н., Скляр Ю.Е., Ключев Н.А., Толкачев О.Н. Структура окрашенных продуктов окисления виндолина // *Тезисы докладов I Всес. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола»* (Тбилиси, 14 – 18 апреля 1986). Тбилиси: Изд-во Тбилисского ун-та. 1986. С. 67.
 17. Залетова Н.И., Александров Г.Г., Ярцева И.В., Ключев Н.А., Толкачев О.Н. Структура продуктов окисления виндолина реактивом Саретта // *Химия природных соединений*. 1988. № 4. С. 551–556.
 18. Толкачев О.Н., Рабинович А.М., Толкачев В.Н. Растения в профилактике и лечении онкологических заболеваний // *Материалы VI Междунар. науч.-практич. конф. «Нетрадиционное растениеводство, экология и здоровье»*. 8–14 сент. 1997. Алупшта, Крым, Симферополь. 1997. С. 465–466.
 19. Zaletova N.I., Tolkachev O.N., Vichkanova S.A., Fateeva T.V., Shipulina L.D. Oxidative transformation of vindoline // *31st International Congress of Pure and Applied Chemistry*. July 13–18 1987. Sofia, Bulgaria. Abstracts. P. 6.225.
 20. Лобанова Т.Н., Лысенко А.Н., Толкачев О.Н. Изучение алкалоидного состава корней катарантуса розового // *Тезисы докладов Всес. науч.-технич. конф. «Состояние и перспективы создания новых готовых лекарственных средств и фитохимических препаратов»*. 3–5 октября 1990. Харьков. 1990. С. 19–20.
 21. Lysenko A.N., Tolkachev O.N. Dissociation extraction of *Catharanthus roseus* alkaloids in real systems // *International Organic Substances Solvent Extraction Conference, ISECOS'92*. Voronezh, Russia. Sept. 22–25 1992. Conference Papers. Voronezh. 1992. V. II. VIII-22. P. 160–161.
 22. Патент № 1801006 (РФ). Композиция производных эргокриптина с повышенной нейрогормональной активностью / С.Я.Соколов, Т.Е. Трумпе, П.П. Омельницкий, В.Г. Кучеряну, Г.Н. Крыжановский, В.П. Федотов, И.С. Комолов, В.В. Абрамова, О.Н.Толкачев, Т.Е. Монахова, Е.Л. Комарова, В.В. Ануфриева, С.С. Шаин, Ю.Б. Кузнецов, Колхир В.К., Зюзин В.А. 1994.
 23. Омельницкий П.П., Трумпе Т.Е., Колхир В.К., Соколов С.Я., Толкачев О.Н., Монахова Т.Е., Комарова Е.Л., Зюзин В.А., Кучеряну В.Г., Комолов И.С. Абергин – новое дофаминэргическое средство // II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». 10–15 апреля 1995. М.: РЦ «Фарммединфо». 1995. С. 242.
 24. Омельницкий П.П., Соколов С.Я., Трумпе Т.Е., Толкачев О.Н., Монахова Т.Е. Абергин – новое дофаминэргическое лекарственное средство на основе эргоалкалоидов // *Тезисы докладов Первого Росс. национ. конгресса «Человек и лекарство»*. 12–16 апреля 1992. М. С. 213.
 25. Савина Т.А., Барсегян А.Г., Бобылева Р.И., Шаин С.С. Краткая характеристика эргоалкалоидов и источники их получения (обзор) // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2012. № 1. С. 81–92.
 26. Shipulina L.D., Vichkanova S.A., Yamnikova E.V., Sheichenko O.P., Tolkachev O.N., Sasov S.A., Tolkachev V.N., Gerasimova G.K. Plant Antiviral and Antitumor Agents Study. 8th NCI-EORTC (Nat. Cancer Institute – European Organization for Research and Treatment of Cancer) // *Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*. Amsterdam, Netherlands. March 15–18 1994. Ref. 114, P. 97. Suppl. 5 to V. 5 of «*Annals of Oncology*». March 1994.
 27. Batrakov S.G., Tolkachev O.N. The structures of triacylglycerols from sclerotia of the ray ergot (*Claviceps purpurea* (Fries) Tul.) // *Chemistry and Physics of Lipids*, 1997. V. 86(1). P. 1–12.
 28. Tolkachev O.N., Batrakov S.G. On 3D structures of neutral ergot lipids: tris-ricinoleoyl- and hexa-ricinoleoyl glycerols and their supromolecular associates with alkaloids // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. № 4. С. 6–8.
 29. Абизов Е.А. Биологическое и химико-технологическое обоснование лекарственной ценности видов рода *Elaeagnus* L. (Лох), интродуцированных в России: Автореф. дисс. ... д. фарм. н. М. 2012. 48 с.
 30. Абизов Е.А., Бабаскин В.С., Толкачев О.Н. Виды рода лох (*Elaeagnus* L.), интродуцированные в России и их лекарственнопищевая ценность. Гл. 4. М.: ЛЕНАРД. 2014. 368 с.
 31. Тезисы докладов XIV Росс. Национ. конгресса «Человек и лекарство». 16–20 апреля 2007. М. 2007.
 32. Сб. науч. трудов «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». Вып. 15. М.: РАЕН. 2007.
 33. Tolkachev V.N., Skurydina D.F., Nikolaeva T.G., Sereda A.V., Sukhov I.E., Lapa G.B., Tolkachev O.N. Structure – An-

- titumor Activity Study of Polyoxygenated Indoles and Isoquinolines // XVI International Cancer Congress. Oct. 30 – Nov. 5 1994. New-Delhi, India. Abstracts. Book 1. PSB 11–15. P. 303.
34. Скурыдина Д.Ф., Зенкина Д.И., Толкачев В.Н., Николаева Т.Г., Толкачев О.Н. Получение и цитотоксическая активность изомерных 3-[(дифенил)-пиридил]метилиндолов, Сб. науч. трудов «Химия, технология, медицина» // Материалы Междунар. конф., посвященной 75-летию ВИЛАР. Т. XVII. М. 27–29 июня 2006. С. 127–130.
 35. Скурыдина Д.Ф., Толкачев В.Н., Зенкина Д.И., Николаева Т.Г., Толкачев О.Н. Синтез и цитотоксическая активность 3-триарилметилиндолов. III. 3-[Дифенил(пиридил)метил]-индолы // Химико-фармацевтический журнал. 2008. 42. № 8. С. 3–5.
 36. Семенов А.В. Элементы цитоскелета и патогенез аллергических реакций. 2. Цитоскелет и его участие в патогенезе аллергических реакций (Обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 2. С. 3–8.
 37. Якунина Н.Г., Толкачев В.Н., Николаева Т.Г., Ярцева И.В., Толкачев О.Н. Замещенные N-галлоил-индолы. I. Производные индола, обладающие цитотоксической активностью // Сб. науч. трудов «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». Вып. 17. М.: РАЕН. 2007. С. 22–26; 230 (abstr.).
 38. Стефани Д.В., Семенов А.В., Зазулин С.К., Зенкина Д.И., Якунина Н.Г., Толкачев В.Н., Толкачев О.Н. Замещенные N-галлоил-индолы. II. Производные индола, ингибирующие цитоскелет-зависимые реакции клеток // Сб. науч. трудов Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Вып. 17, М.: РАЕН, 2007. С. 27 – 31; 230 (abstr.).
 39. Семенов А.В., Толкачев В.Н., Зазулин С.К., Стефани Д.В., Зенкина Д.И., Толкачев О.Н. Замещенные N-галлоил-индолы. III. Воздействие производных индола на течение и исход анафилактического шока у морских свинок // Сб. науч. трудов «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». Вып. 17. М.: РАЕН. 2007. С. 32–38; 230–231 (abstr.).
 40. Семенов А.В., Толкачев В.Н., Зазулин С.К., Якунина Н.Г., Стефани Д.В., Зенкина Д.И., Толкачев О.Н. Замещенные N-галлоил-индолы. IV. Воздействие некоторых производных индола на цитоскелет-зависимые функции иммунокомпетентных клеток // Сб. науч. трудов «Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты». Вып. 17. М.: РАЕН. 2007. С. 38–50; 231 (abstr.).
 41. Semyonov A.V., Zazulin S.K., Stefani D.V. Suppression of anaphylactic shock in sensitized guinea pigs by cytochalasin D // Immunology Letters. 1995. V. 47. № 1–2. P. 59–62.

Поступила 7 мая 2018 г.

INDOLE ALKALOIDS AND THEIR ANALOGUES: BIOLOGICAL ACTIVITY STUDY

© Authors, 2018

O.N. Tolkachev

Dr.Sc. (Chem.), Professor, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E-mail: vilarnii@mail.ru

V.N. Tolkachev

Ph.D. (Chem.), Leading Research Scientist, N.N. Blokhin National Scientific Medical Oncological Center (Moscow)

O.P. Sheichenko

Ph.D. (Chem.), Head of Phytochemistry Department, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E-mail: vilarnii.sheichenko@mail.ru

T.V. Fateeva

Head of Microbiological Laboratory, All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (Moscow)

E-mail: fateeva2551@mail.ru

A.V. Semenov

Ph.D. (Med.), Moscow Scientific Institute of Pediatrics and Child's Surgery, Public Health Ministry (Moscow)

E.A. Abizov

Dr.Sc. (Pharm.), Associate Professor, Leading Research Scientist,

Research Center of Medical Application, Ministry of Public Health (Moscow)

Review on biological activity study of indole alkaloids possessed antitumor action studied in VILAR, FGBU «NMIC N.N. Blokhin oncology, Public Health Ministry, Russia, NII Pediatrics, Scientific Center. Expertise of Medicinal Use and the prospects of their use in medicine is discussed. Natural indole alkaloids were studied on antitumor activity. Derivatives of substituted indole-2-carboxylic acid: 1-(3,4,5-triacetoxybenzoyl)-2-methoxycarbonyl-indole (IIa), 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-indole-2-carboxylic acid (IIb), 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-2-ethoxycarbonyl-indole (IIc), 2-ethoxycarbonyl-5-methoxy-indole (IId) were synthesized. Their inhibitory action on cytoskeleton dependent cell functions is studied. There were found that inhibitory action on capping of indole derivatives were comparative with that of the most active compounds IIa, IIb and IId. *In vivo* study of the compounds Ia and IId were shown to be equal in activity with cytochalasin B at the concentrations 10^{-5} - 10^{-6} , while Zaditen and DMSO were not active at these concentrations.

Simple synthetic indole analogues of cytochalasins without macrocyclic lactone fragment were produced. The compounds were studied on suppression of systemic anaphylactic reaction in sensitized with horse serum, on guinea pigs. The compounds 5 and 19 were

shown *in vivo* to increase surviving in all subgroups of experimental animals (45.5%). The compound 5 possessed the minimal toxic index among indole derivatives tested.

Key words: *indole alkaloids of Catharanthus roseus, of Vinca minor, of Claviceps purpurea, of Elaeagnus angustifolia, β -carboline alkaloids, galloyl-indoles, their derivatives, analogues of cytochalazines B and D, biological activity.*

For citation: Tolkachev O.N., Tolkachev V.N., Sheichenko O.P., Fateeva T.V., Semenov A.V., Abizov E.A. Indole alkaloids and their analogues: biological activity study. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(9):3–14. <https://doi.org/10.29296/25877313-2018-09-01>

REFERENCES

- Moiseenko A.M., Tolkachev O.N., Preobrazhenskij N.A. Sintez 1-metoksi-3-karbetoksimetil-2,4-dikarbetoksi-4-oksimetilgelsen-1-ona-5 // Zhurnal obshchej himii. 1962. T. 32. № 5. S. 1418–1420.
- Tolkachev O.N., Moiseenkov A.M. Formilacetatny put' biosinteza terpenoidnyh indol'nyh alkaloidov // Materialy V Mezhdunar. nauchno-proizvodstv. konf. «Selekcija, ekologiya, tekhnologiya vozdel'nyaniya i pererabotki netradicionnyh rastenij» (9–14 sentyabrya 1996). Alushta, Simferopol': «Tavriya». 1996. S. 257–258.
- Tolkachev O.N., Shejchenko O.P., Krepkova L.V., Savina T.A., Sokol'skaya T.A., Sidel'nikov N.I. Rastitel'nye preparaty VILAR na osnove alkaloidov: himiko-tekhnologicheskie issledovaniya. Chast 1. Semejstv Apocynaceae, Papaveraceae, Menispermaceae, Berberidaceae: // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmaceuticheskoy himii. 2014. № 1. S. 3–18.
- Martynova R.G., Kaverzneva M.M., Sedakova L.A., Tolkachev O.N. Rozevin – novyj lechebnyj preparat rastitel'nogo proiskhozhdeniya // Ekspres-informaciya «Novye lekarstvennye preparaty». 1985. № 2. S. 16–18 (registracionnyj nomer – 81/610/2 i 81/610/5).
- Tolkachev O.N., Lobanova T.N., Lapa G.B., Sheichenko V.I., Syrkin A.B. A study of *Catharanthus roseus* alkaloids and their derivatives // 9th NCI-EORT Symposium on New Drugs in Cancer Therapy (Amsterdam, Netherland, March 12–15 1996) // In: "Drug design, synthesis, acquisition and structure activity relationships". Downloaded from anonnc. Oxford Journals Org. at State Public Library for Science and Technology on 29.05.2010. [393]. P. 111.
- Romanenko E.A., Sedakova L.A., Hanykova O.K., Tolkachev O.N., Kiselev V.V. Eksperimental'noe izuchenie protivopuholevoj aktivnosti alkaloida lejrozina, vydelenogo iz katarantusa rozovogo // Materialy II Vsesoyuznogo s'ezda Farmaceutov. Riga. 17–20 sentyabrya 1974. S. 26.
- Bykov V.A., Val' E.V., Vechkanova L.D., Kolhir V.K., Lukashina T.V., Libizov N.I., Sokol'skaya T.A. (Red.). Fitopreparaty. VILAR M.: 2009. 255 s.
- Tolkachev O.N., Syrkin A.B. Molekulyarnye osnovy protivopuholevoj aktivnosti bifunkcional'nyh alkaloidov // Pervyj s'ezd onkologov stran SNG. Chast' 1. M. 3–6 dekabrya 1996. S. 60.
- Shipulina L.D., Vichkanova S.A., Yamnikova E.V., Sheichenko O.P., Tolkachev O.N., Sasov S.A., Tolkachev V.N., Gerasimova G.K. Plant antiviral and anti-tumor agents study // 8th NCI-EORTC (Nat. Cancer Inst. – European Organization for Research and Treatment of Cancer) Symposium on New Drugs in Cancer Therapy (Amsterdam, Netherlands, March 15–18 1994) // Annals of Oncology. March 1994. V. 5. Suppl. 5. Ref. 114. P. 97.
- Tolkachev O.N., Rabinovich A.M. Rezul'taty i perspektivy poiska protivopuholevyh rastitel'nyh veshchestv v FGBNU VILAR // Materialy 2-oj Mezhdunar. nauch.-praktich. konf. «Soprovoditel'naya fitoterapiya v onkologii». M.: Institut fitoterapii RUDN. 2015. S. 141–144.
- Lapa G.B. Issledovanie putej sinteza izoholinol'nyh alkaloidov i bisindol'nyh osnovanij katarantusa rozovogo, obladayushchih citotoksicheskoy aktivnost'yu: Avtoref. diss. ... kand. him. nauk. M. 1995. 21 s.
- Lapa G.B., Lobanova T.N., Shejchenko V.I., Tolkachev O.N. Issledovaniya v oblasti bisindol'nyh alkaloidov *Catharanthus roseus* L. // Trudy VILAR. Ser. Himiya, tekhnologiya, medicina. 2000. S. 10–12.
- Lobanova T.N., Tolkachev O.N., Lapa G.B., Bekker A.R., Tolkachev V.N. Izuchenie produktov prevrashcheniya lejrozina sul'fata v processe hraneniya // Sb. nauch. trudov «Himiya, tekhnologiya, medicina», materialy Mezhdunar. konf., posvyashchennoj 75-letiyu VILAR. T. XVII. M. 2006. S. 153–158.
- Zaletova N.I., Porshnev Yu.N., Shchavlinskij A.N., Sklyar Yu.E., Tolkachev O.N. Okislitel'naya dimerizaciya vindolina bihromatom natriya // Tezisy dokladov Vses. nauch. konf. «Rezul'taty i perspektivy nauchnyh issledovanij v oblasti sozdaniya lekarstvennyh sredstv iz rastenij». M.: VILAR. 28–29 noyabrya 1985. S. 60–61.
- Zaletova N.I., Porshnev Yu.N., Shchavlinskij A.N., Sklyar Ju.E., Tolkachev O.N. Synthesis of the *Streptomyces griseus* Metabolite of Vindoline // F.E.C.S. – Third International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. 16–21.09.1985. Sofia, Bulgaria // Syntheses of Natural Products, Biotechnology. 1987. V. 4. № 5. P. 391–393. CH: Weinheim, FRG. C.A. 110, 1546554 (1989).
- Zaletova N.I., Porshnev Yu.N., Shchavlinskij A.N., Sklyar Yu.E., Klyuev N.A., Tolkachev O.N. Struktura okrashennyh produktov okisleniya vindolina // Tezisy dokladov I Vses. konf. «Himiya, biohimiya i farmakologiya proizvodnyh indola» (Tbilisi, 14–18 aprelya 1986). Tbilisi: Izd-vo Tbilisskogo un-ta. 1986. S. 67.
- Zaletova N.I., Aleksandrov G.G., Yarceva I.V., Klyuev N.A., Tolkachev O.N. Struktura produktov okisleniya vindolina reaktivom Saretta // Himiya prirodnyh soedinenij. 1988. № 4. S. 551–556.
- Tolkachev O.N., Rabinovich A.M., Tolkachev V.N. Rasteniya v profilaktike i lechenii onkologicheskikh zabolevanij // Materialy VI Mezhdunar. nauch.-praktich. konf. «Netradicionnoe rastenievodstvo, ekologiya i zdorov'e». 8–14 sent. 1997. Alushta, Krym, Simferopol'. 1997. S. 465–466.
- Zaletova N.I., Tolkachev O.N., Vichkanova S.A., Fateeva T.V., Shipulina L.D. Oxidative transformation of vindoline // 31st International Congress of Pure and Applied Chemistry. July 13–18 1987. Sofia, Bulgaria. Abstracts. P. 6.225.
- Lobanova T.N., Lysenko A.N., Tolkachev O.N. Izuchenie alkaloidnogo sostava kornej katarantusa rozovogo // Tezisy dokladov Vses. nauch.-tekhnich. konf. «Sostoyanie i perspektivy sozdaniya novyh gotovyh lekarstvennyh sredstv i fitohimicheskikh preparatov». 3–5 oktyabrya 1990. Har'kov. 1990. S. 19–20.
- Lysenko A.N., Tolkachev O.N. Dissociation extraction of *Catharanthus roseus* alkaloids in real systems // International Organic Substances Solvent Extraction Conference, ISECOS'92. Voronezh, Russia. Sept. 22–25 1992. Conference Papers. Voronezh. 1992. V. II. VIII-22. P. 160–161.
- Patent № 1801006 (RF). Kompoziciya proizvodnyh ergokriptina s povyshennoj nejrogormonal'noj aktivnost'yu / S.Ya. Sokolov, T.E. Trumpe, P.P. Omel'nickij, V.G. Kucheryanu, G.N. Kryzhanovskij, V.P. Fedotov, I.S. Komolov, V.V. Abramova, O.N. Tolkachev, T.E. Monahova, E.L. Komarova, V.V. Anufrieva, S.S. Shain, Yu.B. Kuznecov, V.K. Kolhir, V.A. Zyuzin. 1994.
- Omel'nickij P.P., Trumpe T.E., Kolhir V.K., Sokolov S.Ya., Tolkachev O.N., Monahova T.E., Komarova E.L., Zyuzin V.A., Kucheryanu V.G., Komolov I.S. Abergin – novoe dofaminergicheskoe sredstvo // II Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». 10–15 aprelya 1995. M.: RC «Farmmedinfo». 1995. S. 242.
- Omel'nickij P.P., Sokolov S.Ya., Trumpe T.E., Tolkachev O.N., Monahova T.E. Abergin – novoe dofaminergicheskoe lekarstvennoe sredstvo na osnove ergoalkaloidov // Tezisy dokladov Pervogo Ross. nacion. kongressa «Chelovek i lekarstvo». 12–16 aprelya 1992. M. S. 213.

25. Savina T.A., Barsegyan A.G., Bobyleva R.I., Shain S.S. Kratkaya karakteristika ergoalkaloidov i istochniki ih polucheniya (obzor) // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2012. № 1. S. 81–92.
26. Shipulina L.D., Vichkanova S.A., Yamnikova E.V., Sheichenko O.P., Tolkachev O.N., Sasov S.A., Tolkachev V.N., Gerasimova G.K. Plant Antiviral and Antitumor Agents Study. 8th NCI-EORTC (Nat. Cancer Institute – European Organization for Research and Treatment of Cancer) // Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. Amsterdam, Netherlands. March 15–18 1994. Ref. 114, P. 97. Suppl. 5 to V. 5 of «Annals of Oncology». March 1994.
27. Batrakov S.G., Tolkachev O.N. The structures of triacylglycerols from sclerotia of the ray ergot (*Claviceps purpurea* (Fries) Tul.) // Chemistry and Physics of Lipids, 1997. V. 86(1). P. 1–12.
28. Tolkachev O.N., Batrakov S.G. On 3D structures of neutral ergot lipids: tris-ricinoleoyl- and hexa-ricinoleoyl glycerols and their supramolecular associates with alkaloids // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. 2016. № 4. C. 6–8.
29. Abizov E.A. Biologicheskoe i himiko-tehnologicheskoe obosnovanie lekarstvennoj cennosti vidov roda *Elaeagnus* L. (*Loh*), introducirovannyh v Rossii: Avtoref. diss. ... d. f. n. M. 2012. 48 s.
30. Abizov E.A., Babaskin V.S., Tolkachev O.N. Vidy roda *loh* (*Elaeagnus* L.), introducirovannye v Rossii i ih lekarstvennospishchevaya cennost'. Gl. 4. M.: LENARD. 2014. 368 s.
31. Tezisy dokladov XIV Ross. Nacion. kongressa «Chelovek i lekarstvo». 16–20 aprelya 2007. M. 2007.
32. Sb. nauch. trudov «Netradicionnye prirodnye resursy, innovacionnye tekhnologii i produkty». Vyp. 15. M.: RAEN. 2007.
33. Tolkachev V.N., Skurydina D.F., Nikolaeva T.G., Sereda A.V., Sukhov I.E., Lapa G.B., Tolkachev O.N. Structure – Antitumor Activity Study of Polyoxygenated Indoles and Isoquinolines // XVI International Cancer Congress. Oct. 30 – Nov. 5 1994. New – Delhi, India. Abstracts. Book – 1. PSB 11–15. P. 303
34. Skurydina D.F., Zenkina D.I., Tolkachev V.N., Nikolaeva T.G., Tolkachev O.N. Poluchenie i citotoksicheskaya aktivnost' izomernyh 3-[(difenil)piridil]metilindolov, Sb. nauch. trudov «Himiya, tekhnologiya, medicina» // Materialy Mezhdunar. konf., posvyashchenoj 75-letiyu VILAR. T. XVII. M. 27–29 iyunya 2006. S. 127–130.
35. Skurydina D.F., Tolkachev V.N., Zenkina D.I., Nikolaeva T.G., Tolkachev O.N. Sintez i citotoksicheskaya aktivnost' 3-triarilmetilindolov. III. 3-[(difenil)piridil]me-til-indoly // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2008. 42. № 8. S. 3–5.
36. Semenov A.V. Elementy citoskeleta i patogenez allergicheskikh reakcij. 2. Citoskelet i ego uchastie v patogeneze allergicheskikh reakcij (Obzor literatury) // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2003. № 2. S. 3–8.
37. Yakunina N.G., Tolkachev V.N., Nikolaeva T.G., Yarceva I.V., Tolkachev O.N. Zameshchennye N-galloil-indoly. I. Proizvodnye indola, obladayushchie citotoksicheskoy aktivnost'yu // Sb. nauch. trudov «Netradicionnye prirodnye resursy, innovacionnye tekhnologii i produkty». Vyp. 17. M.: RAEN. 2007. S. 22–26; 230 (abstr.).
38. Stefani D.V., Semenov A.V., Zazulin S.K., Zenkina D.I., Yakunina N.G., Tolkachev V.N., Tolkachev O.N. Zameshchennye N-galloil-indoly. II. Proizvodnye indola, ingibiruyushchie citoskelet-zavisimye reakcii kletok // Sb. nauch. trudov Netradicionnye prirodnye resursy, innovacionnye tekhnologii i produkty. Vyp. 17, M.: RAEN, 2007. S. 27 – 31; 230 (abstr.).
39. Semenov A.V., Tolkachev V.N., Zazulin S.K., Stefani D.V., Zenkina D.I., Tolkachev O.N. Zameshchennye N-galloil-indoly. III. Vozdeystvie proizvodnyh indola na techenie i iskhod anafilakticheskogo shoka u morskih svinok // Sb. nauch. trudov «Netradicionnye prirodnye resursy, innovacionnye tekhnologii i produkty». Vyp. 17. M.: RAEN. 2007. S. 32–38; 230–231 (abstr.).
40. Semenov A.V., Tolkachev V.N., Zazulin S.K., Yakunina N.G., Stefani D.V., Zenkina D.I., Tolkachev O.N. Zameshchennye N-galloil-indoly. IV. Vozdeystvie nekotoryh proizvodnyh indola na citoskelet-zavisimye funkcii immunokompetentnyh kletok // Sb. nauch. trudov «Netradicionnye prirodnye resursy, innovacionnye tekhnologii i produkty». Vyp. 17. M.: RAEN. 2007. S. 38–50; 231 (abstr.).
41. Semyonov A.V., Zazulin S.K., Stefani D.V. Suppression of anaphylactic shock in sensitized guinea pigs by cytochalasin D // Immunology Letters. 1995. V. 47. № 1–2. P. 59–62.



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

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

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

Fax: 8(495)712-09-18

e-mail: vilarnii.ru

www.vilarnii.ru