УДК 615.322:582.998.1.794.1(048.8)

ПРИРОДНЫЕ ПОЛИАЦЕТИЛЕНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Д.А. Коновалов

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Природными полиацетиленами (полиинами) называют соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В 24 семействах высших растений идентифицированы около 2000 различных полиацетиленов и биогенетически связанных веществ. Однако большинство этих соединений обнаружены в семи семействах цветковых растений: *Apiaceae (Umbelliferae), Araliaceae, Asteraceae (Compositae), Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae и Santalaceae*. Полиацетилены являются относительно нестабильными, химически и биологически активными соединениями и кроме растений присутствуют в грибах, микроорганизмах, морских беспозвоночных и других организмах. Ацетилены формируют отчетливую специализированную группу химически активных природных соединений, которые биосинтезируются в растениях из ненасыщенных жирных кислот. Кроме широко распространенных алифатических полиацетиленов, в видах растений обнаружены также тиофены, дитиациклогексадиены (тиарубрины), тиоэфиры, сульфоксиды, сульфоны, алкамиды, хлорогидрины, лактоны, спироацеталь енольные эфиры, фураны, пираны, тетрагидропираны, изокумарины, ароматические ацетилены. Полиацетилены локализуются в различных органах растений, встречаясь как в индивидуальном виде, так и в соединении с углеводами, терпеновыми, фенольными и другими соединениями. Многие полиацетилены обнаружены в составе эфирных масел растений и это подтверждает их ярко выраженные экологические функции. С биологической точки зрения эти соединения чаще всего синтезируются растениями как токсичные или горькие антифиданты, аллелопатические соединения, фитоалексины или в широком смысле антибиотические компоненты. Полиины являются сильными фотосенсибилизаторами, проявляют противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, противовирусную, нейрозащитную и нейротоксическую активности. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определенной аллергенностью некоторых из этих веществ. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют интерес для современной фармации и медицины.

Ключевые слова: полиацетилены, полиины, биологическая активность, *Asteraceae, Apiaceae.*

NATURAL POLYACETYLENE COMPOUNDS

D.A. Konovalov

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-a branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk

E-mail: konovalov_da@pochta.ru

Polyacetylenes (polyynes) are compounds which contain two or more triple bonds in its structure. About 2 000 different polyacetylenes and biogenetically related substances were identified in 24 families of higher plants. However, most of these compounds were found in

seven families of flowering plants: *Apiaceae (Umbelliferae), Araliaceae, Asteraceae (Compositae), Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae and Santalaceae*. Polyacetylenes are relatively unstable, chemically and biologically active compounds, and present in fungi, micro-organisms, marine invertebrates and other organisms except for plants. Acetylenes form distinct specialized group of chemically active natural compounds, which are biosynthesized in plants of unsaturated fatty acids. In addition to widespread aliphatic polyacetylenes thiophenes dithiacyclohexadienes (thiarubrines), thioethers, sulphoxides, sulphones, alkamides, chlorohydrins, lactones, spiroacetal enol ethers, furans, pyrans, tetrahydropyrans, isocoumarins, aromatic acetylenes were also found in plant species. Polyacetylenes are localized in different plant organs, and can be found both individually and as a compound with carbohydrates, terpene, phenolic and other compounds. Many polyacetylenes are found in the composition of the essential oils of plants and it confirms their strongly marked ecological functions. From biological point of view these compounds are often synthesized by plants as toxic or bitter antifeedants, allelopathic compounds, phytoalexins or broadly antibiotic components. Polyynes are strong photosensitizers. They exhibit anti-inflammatory, anti-coagulant, anti-bacterial, anti-tuberculosis, anti-fungal, anti-viral, neuroprotective and neurotoxic activity. Immunostimulatory influence associated with certain allergenicity of some of these substances was established. Therefore, without a doubt polyacetylenes are of interest for the modern pharmacy and medicine.

Keywords: polyacetylenes, polyynes, biological activity, *Asteraceae, Apiaceae*.

Природными полиацетиленами (полиинами) называют соединения, содержащие в своей структуре две или более тройные связи. В широком смысле полиацетилены – соединения, содержащие хотя бы одну тройную связь, и биогенетически происходящие из полиацетиленовых предшественников [20, 24].

Полиацетилены являются относительно нестабильными, химически и биологически активными соединениями, которые обнаружены в растениях, грибах, микроорганизмах и морских беспозвоночных [18].

Спектр биологической активности некоторых полиацетиленов, выделенных из высших растений, сейчас достаточно хорошо исследован. Они, как показывают данные различных авторов, являются сильными фотосенсибилизаторами, проявляют противовоспалительную, антикоагулянтную, антибактериальную, противотуберкулезную, противогрибковую, противовирусную, нейрозащитную и нейротоксическую активности. Установлено и иммуностимулирующее влияние, связанное с определенной аллергенностью некоторых из этих веществ. Поэтому без сомнения полиацетилены представляют интерес для фармации и медицины [18, 24].

Распространение полиацетиленов в растительном мире

Ацетилены формируют отчетливую специализированную группу химически активных природных соединений, которые обнаружены сейчас в 24 семействах высших растений. Первые научные данные по полиацетиленам были получены Ф.В.Землером, который в 1889 году выделил ненасыщенное вещество из вида рода Колючник. Систематическое исследование этой группы природных соединений началось в 30-40-е годы XX века и связано с именами отечественных и зарубежных исследователей, таких как В.В. Вильямс, В.П. Гольмов, Н.М. Афанасьев, Н.А. Серенсен. Наиболее значимых достижений в этой области во второй половине XX века добилась исследовательская группа под руководством Ф. Больмана. Она провела не только широкие скрининговые исследования на присутствие полиацетиленов в растениях; были описаны свойства, методы выделения и идентификации, предложены критерии классификации и возможные пути биосинтеза этого класса природных соединений [8].

Полиацетиленовые соединения регулярно встречаются только в семи семействах цветковых растений: *Apiaceae (Umbelliferae), Araliaceae, Asteraceae (Compositae), Campanulaceae, Olacaceae, Pittosporaceae и Santalaceae*. Сегодня около 2000 различных полиацетиленов и биогенетически связанных веществ выделены из высших растений. Большинство полиацетиленов было обнаружено в представителях семейства *Asteraceae*. Кроме широко распространенных алифатических полиацетиленов, в видах данного семейства обнаружены также тиофены, дитиациклогексадиены (тиарубрины), тиоэфиры, сульфоксиды, сульфоны, алкамиды, хлорогидрины, лактоны, спироацеталь енольные эфиры, фураны, пираны, тетрагидропираны, изокумарины, ароматические ацетилены [16, 17].

Биосинтез полиацетиленов в растениях.

Большое структурное разнообразие, наблюдаемое среди полиацетиленов, обусловлено различными путями их биосинтеза. В настоящее время уже не вызывает сомнения факт, что полиины, как правило, сопутствуют эфирным и жирным маслам в местах их локализации.

Сравнение структур полиацетиленов и ненасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая, линолевая, крепениновая и дегидрокрепениновая (см. рис. 1 и 2) дает возможность предположить, что большинство полиацетиленов биосинтезируется на их основе [35]. Существуют также примеры некоторых полиацетиленов, являющихся производными каротиноидов и других терпеноидов. Биохимические эксперименты с введением ^{14}C- и ^{3}H-меченных предшественников подтвердили эти предположения.

Новые доказательства того, что C_{18}-кислоты являются предшественниками в биосинтезе большинства ацетиленов, были недавно получены благодаря идентификации фермента (жирнокислотной ацетиленазы), который обуславливает формирование тройной связи и встречается в видах растений, производящих ацетилены.

Первый шаг в биосинтезе полиацетиленов – дегидрирование олеиновой кислоты до линолевой и далее до крепениновой кислоты. Дегидрирование крепениновой кислоты приводит к ди- и трииновым C_{18}-кислотам (рис. 1, например, соединение I). При последующем α- и β-окислении и других окислительных реакциях деградации из них образуются предшественники полиацетиленов с различной длиной цепи, на основе которых биосинтезируется большое разнообразие соединений этого класса (рис. 1 и 2).

Классификация полиацетиленовых соединений

Классификация этой группы БАС основана как на длине углеродного скелета, так и на наличии определенных функциональных групп в их структуре.

Чаще всего природные полиины разделяют на 4 основные группы:

1) ациклические ацетиленовые соединения $C_{18} – C_{14}$;
2) ациклические ацетиленовые соединения $C_{13} – C_{8}$;
3) соединения алленовой структуры;
4) ароматические и гетероциклические ацетиленовые соединения.

Внутри каждой из этих групп некоторые авторы выделяют отдельные подгруппы в зависимости от длины углеродного скелета или других признаков [7].

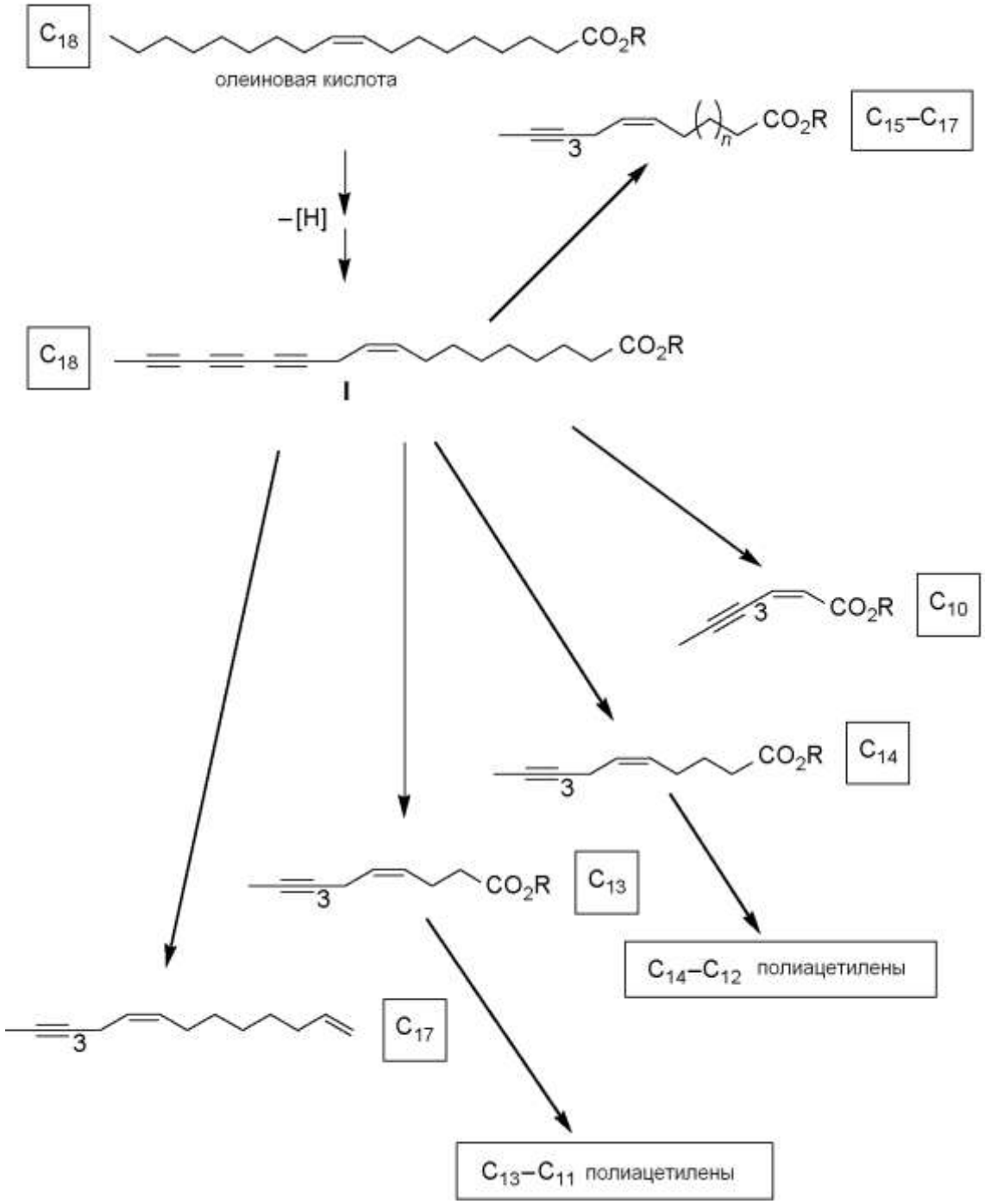


Рисунок 1 – Общий биосинтетический маршрут образования различных групп полиацетиленов из олеиновой кислоты

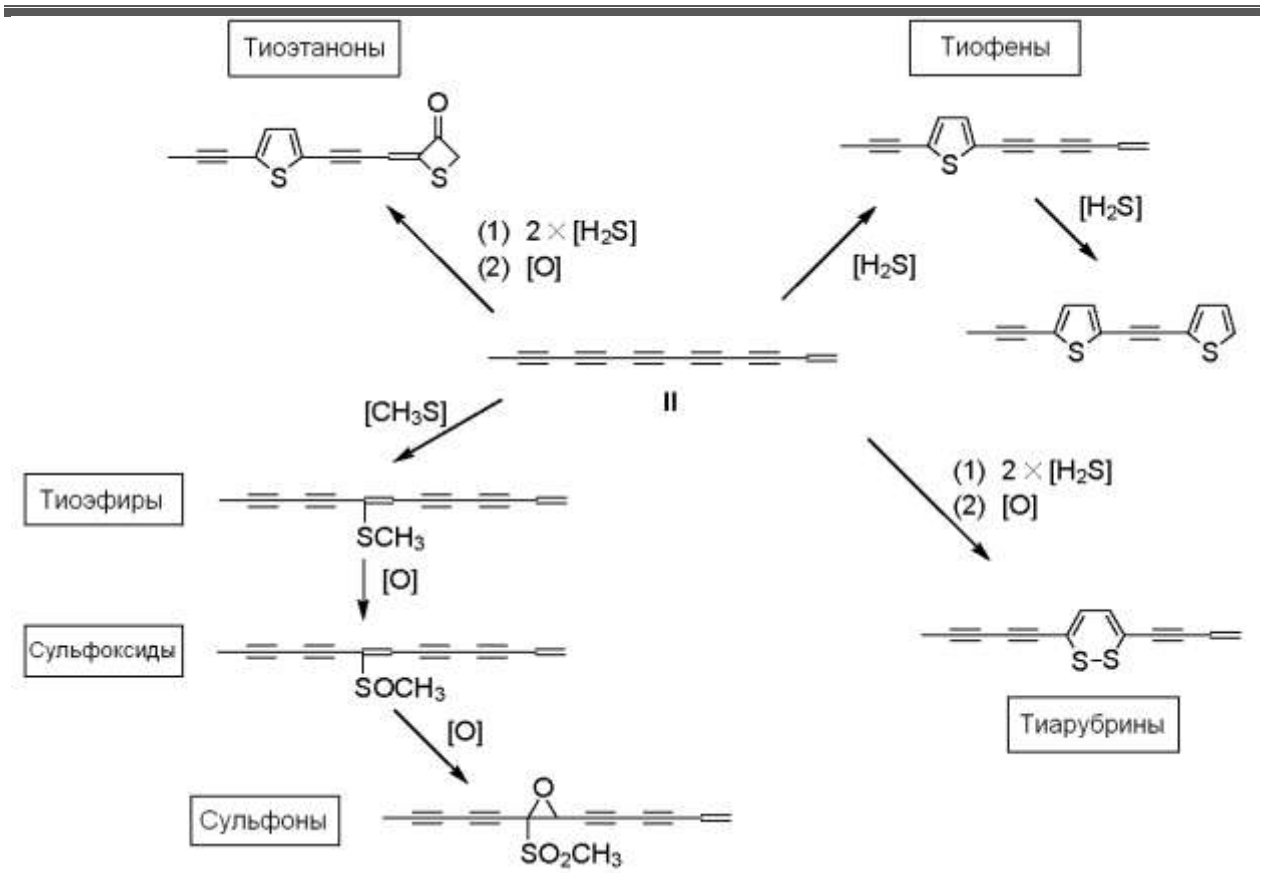
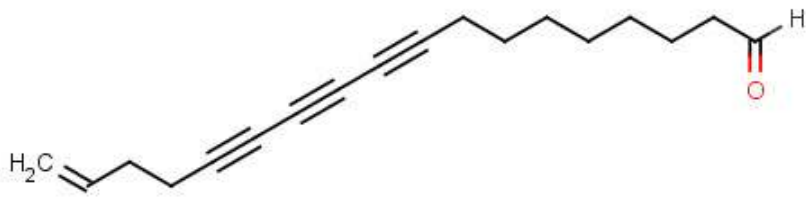


Рисунок 2 – Вероятная схема биосинтеза различных типов полиацетиленовых серосодержащих веществ из тридека-3,5,7,9,11-пентаин-1-ена (II)

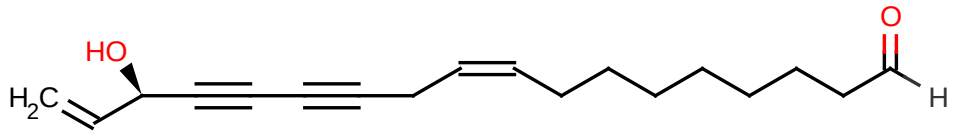
C_{18}-полиацетилены

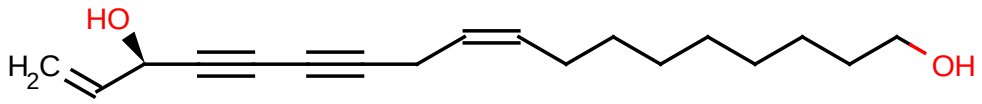
Ацетиленовые соединения с 18 углеродными атомами представлены в основном ацетиленовыми карбоновыми кислотами. C_{18}-полиацетиленовые жирные кислоты (присутствующие в составе некоторых триглицеридов или встречающиеся в свободном виде) характеризуют полиацетиленовую химию растений сем. *Loranthaceae, Olacaceae, Opiliaceae и Santalaceae*. C_{18}-полиацетиленовые жирные кислоты, такие как орофеиновая (oropheic) кислота, были выделены и из видов сем. *Annonaceae*.

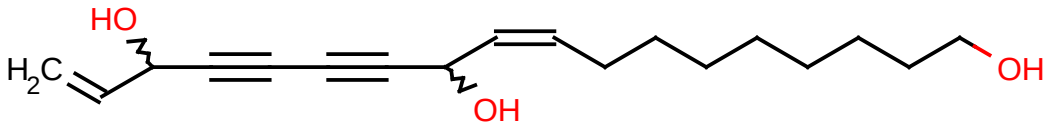


орофеиновая кислота

C_{18}-полиацетилены широко распространены в родах *Dendropanax, Didymopanax, Cussonia и Fatsia* сем. *Araliaceae*.



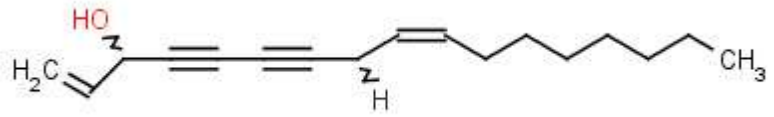
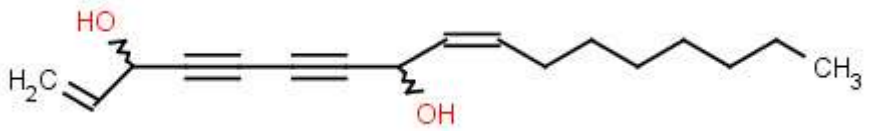
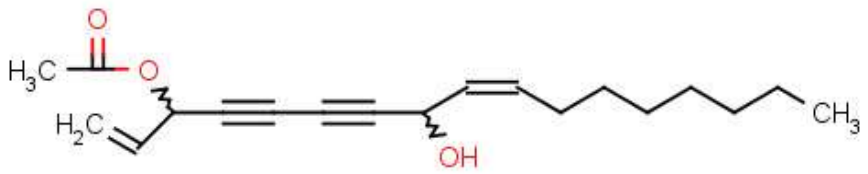
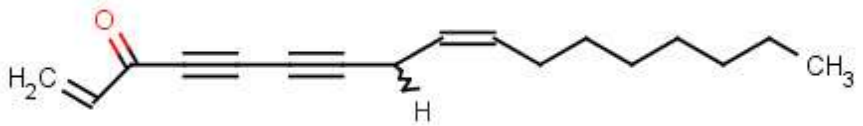
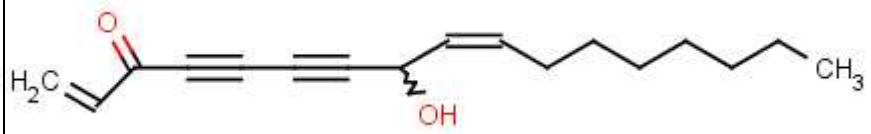




<u>C_{17}-полиацетилены</u>

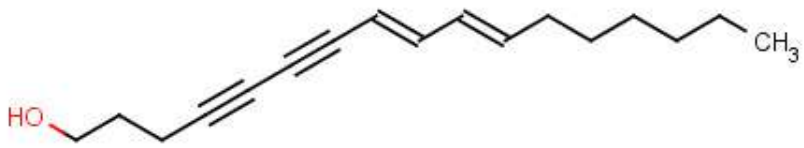
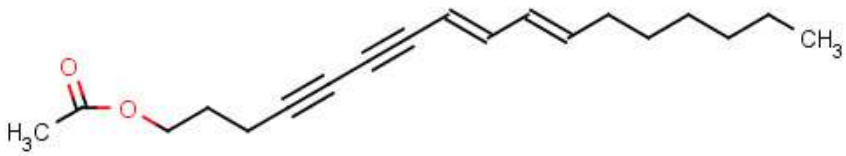
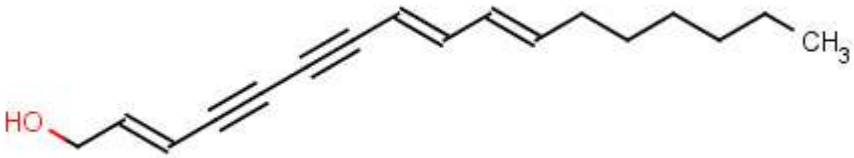
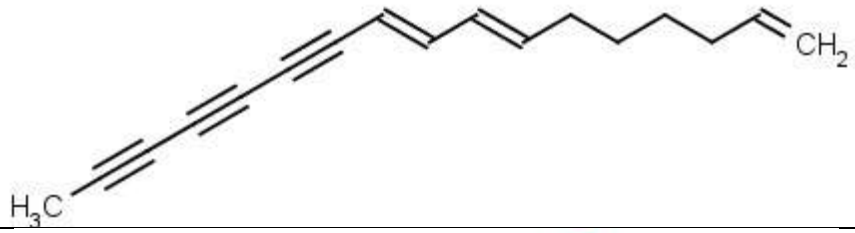
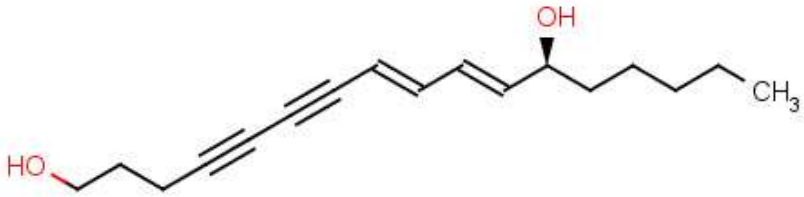
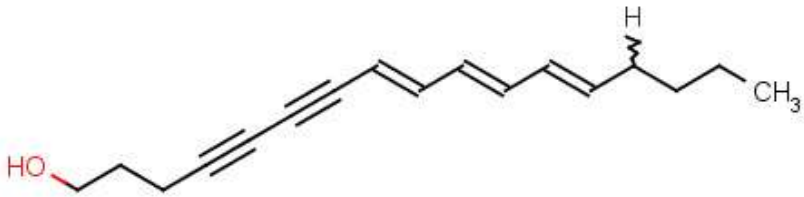
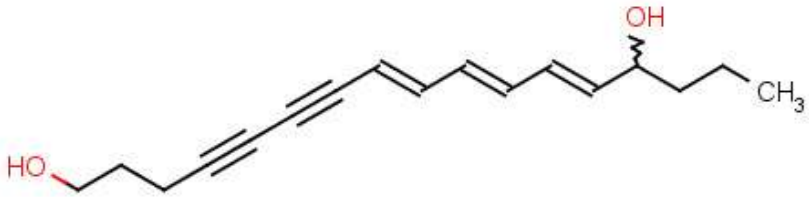
Это наиболее распространенная подгруппа алифатических полиацетиленов в высших растениях. Самыми обычными ацетиленами, изолированными из растений сем. *Apiaceae* являются алифатические ацетилены типа фалькаринола (см. табл. 1). В таких растениях, как морковь *(Daucus carota)*, тмин (*Carum carvi*), сельдерей (*Apium graveolens*), укроп (*Feoniculum vulgare*), пастернак (*Pastinaca sativa*) и петрушка *(Petroselinum crispum)* соединения типа фалькаринола обнаружены в частях, традиционно используемых в пищу.

Таблица 1 – C_{17}-ацетилены, выделенные из растений

Тривиальное название соединения	Структура
Фалькаринол (панаксинол)	
Фалькариндиол	
Фалькариндиол 3-ацетат	
Фалькаринон	
Фалькаринолон	

Этот тип также часто встречается в представителях родов *Azorella, Cicuta, Heracleum, Oenanthe и Opopanax* сем. *Araliaceae* (см. табл. 2).

Таблица 2 – C_{17}-ацетилены, выделенные из растений сем. *Araliaceae*

Тривиальное название соединения	Структура
2,3-Дегидроэнантетол	
2,3-Дегидроэнантетол ацетат	
Энантетол	
Центаур X_3	
Вирол А	
Цикутол	
Цикутоксин (цикутотоксин)	

C_{16}-полиацетилены

Особенностью подгруппы природных полииновых соединений с 16 углеродными атомами является их высокая ненасыщенность (от 4 до 6 непредельных связей) и содержание на конце углеродной цепи кислородсодержащей группы (спиртовой, сложноэфирной, альдегидной).

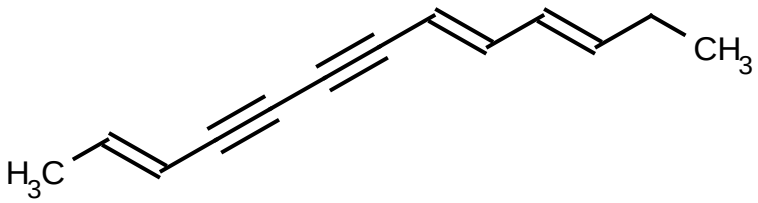
Алифатические C_{16}-соединения обнаруживаются главным образом в трибах *Cardueae (Cynareae), Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*.

C_{15} – C_{13}-полиацетилены

Ацетиленовые соединения подгруппы C_{15} и C_{14} не отличаются существенно по своему строению от описанных выше полиинов и имеют те же структурные фрагменты.
Алифатические C_{15}-соединения обнаруживаются главным образом в трибах *Cardueae (Cynareae), Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*.

Другой наиболее представительной является подгруппа с числом углеродных атомов 13. Синтезируются эти соединения в основном высшими растениями и отличаются, как правило, степенью ненасыщенности. Большинство из них имеет неразветвленный скелет. Среди природных ациклических полииновых метаболитов этого ряда обнаружены моно-, ди-, три-, тетра- и пентаацетиленовые соединения с различными комбинациями двойных связей.

Алифатические C_{13}- и C_{15}-полиацетилены встречаются также в видах в сем. *Apiaceae*.



этузин

C_{12} – C_{10}-полиацетилены

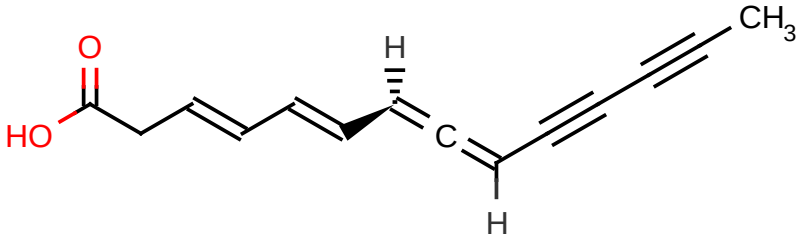
В отличие от предыдущей подгруппы полиацетиленовые соединения с 12 и 11 углеродными атомами представлены очень небольшим количеством и содержатся в основном в низших растениях. К таким соединениям относятся дегидроматрикариа эфир и другие. Хотя название вещества свидетельствует о том, что впервые идентифицировано оно было в видах ромашки. C_{10}-полиины встречаются как в высших растениях, так и в грибах. Большинство из них – карбоновые кислоты и их производные, имеющие различную степень непредельности. Алифатические C_{10}-полиацетилены, такие как цис- и транс-изомеры дегидроматрикариа эфира и биогенетически связанные вещества обнаружены главным образом в трибах *Anthemideae, Astereae* и *Lactuceae* (сем. *Asteraceae*).

C_9 – C_8-полиацетилены

Весьма небольшая по объему подгруппа природных полиинов. Характерно, что выделены они главным образом из грибов.

Алленовые соединения

Группа природных соединений алленовой структуры соответственно включает подгруппы аллендиацетилена и других полинепредельных алленов. Соединения первой подгруппы достаточно широко представлены в растительном мире, но продуцируются главным образом различными грибами и обладают широким спектром антимикробного и фунгицидного действия. Первым представителем этих веществ был микомицин, выделенный в 1947 г. Е.А.Джонсом и К.Л.Бордоном.

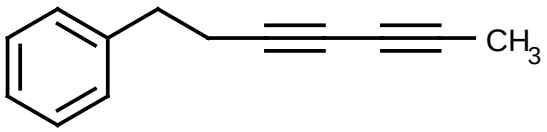


микомицин

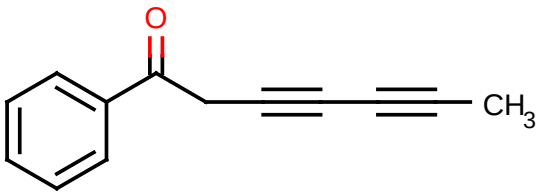
Ароматические и гетероциклические соединения

Заметное место среди природных полиинов занимает группа ароматических и гетероциклических ацетиленовых соединений. В.Ф.Кучеров с соавторами разделили ее на следующие подгруппы: ароматические; гетероциклические с О-гетероатомом; гетероциклические с S-гетероатомом; гетероциклические с N-гетероатомом.

В общем случае структура представителей первой подгруппы сочетает ароматическое кольцо и углеродную цепь с сопряженными тройными связями:



капиллен

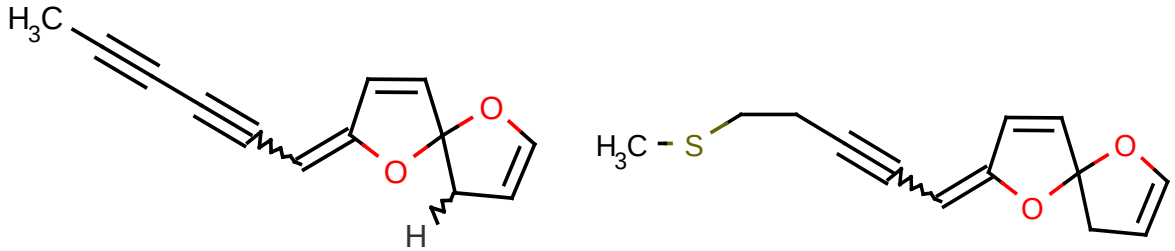


капиллин

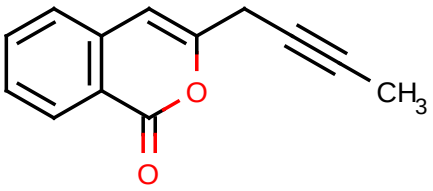
Важная роль этих веществ состоит в том, что они являются связующим звеном между алифатическими полиацетиленами и более сложными в химическом и биосинтетическом смысле гетероциклическими соединениями [3].

Спироацеталь енольные эфиры

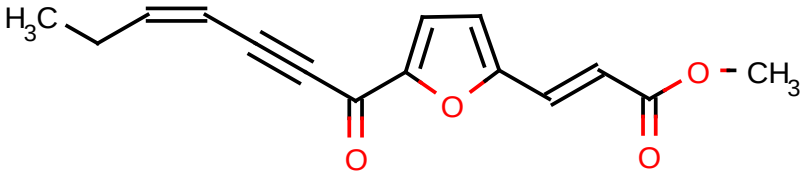
Спироацеталь енольные эфиры характерны для трибы *Anthemideae* сем. *Asteraceae*. Они выделены из известных, в том числе и своими лекарственными свойствами растений – *Chrysanthemum coronarium* и *Matricaria chamomilla*.



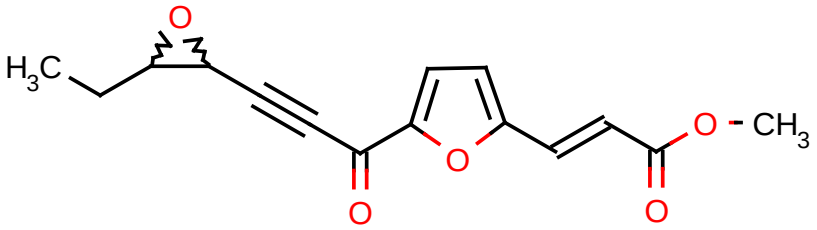
Artemisia dracunculus (полынь эстрагон) характеризуется присутствием ароматических (капиллен, капиллин) и изокумариновых ацетиленов, накапливающихся в наибольшем количестве в подземной части. Из надземной части этой полыни, используемой в качестве приправы и лекарственного сырья, был выделен вместе с несколькими алифатическими, ароматическими соединениями и изокумариновый ацетилен:



Особый тип фураноацетиленов (например, виерон и его эпоксид) был выделен из листьев и съедобных частей конских бобов (*Vicia faba*) и чечевицы (*Lens culinaris*), зараженных грибами (*Botrytis cinerea* и *B. fabae*). Эти фураноацетилены рассматривают как фитоалексины (вещества, продуцируемые растениями при повреждении).



виерон

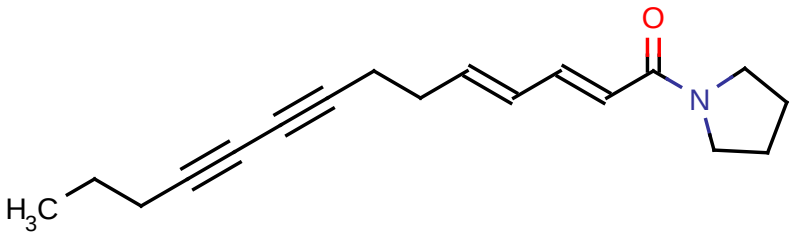


виерон эпоксид

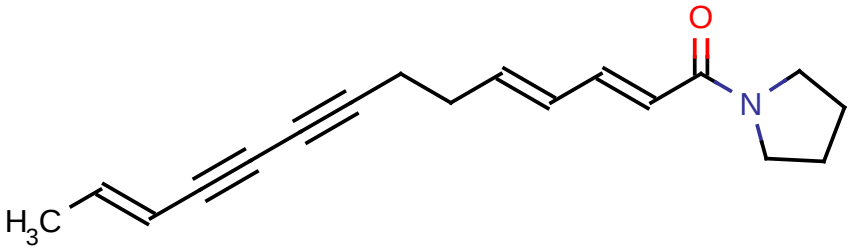
<u>Азотсодержащие полиацетилены</u>

Полиацетиленовые алкамиды обнаружены только в сем. *Asteraceae*, в наибольшем количестве в трибах *Anthemideae* и *Heliantheae*. В трибе *Anthemideae* накопление олефиновых, так же как и ацетиленовых алкамидов с тремя тройными связями, является типичной эволюционной тенденцией.

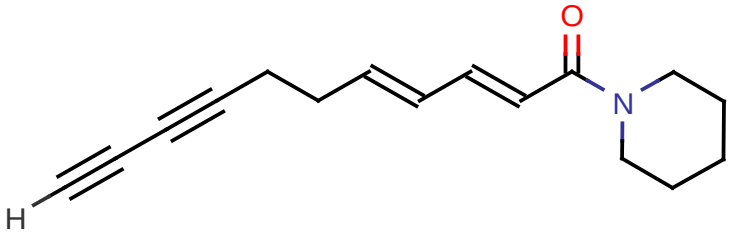
Распределение циклических амидов главным образом ограничено трибой *Anthemideae*. Большинство из них представляет собой пирролидиды (вещества 1 и 2) и пиперидиды (вещества 3 и 4), тогда как полиацетиленовые пиперидеиды (5) редки.



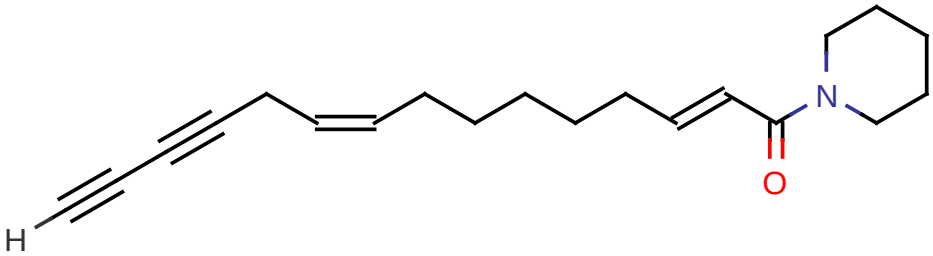
1



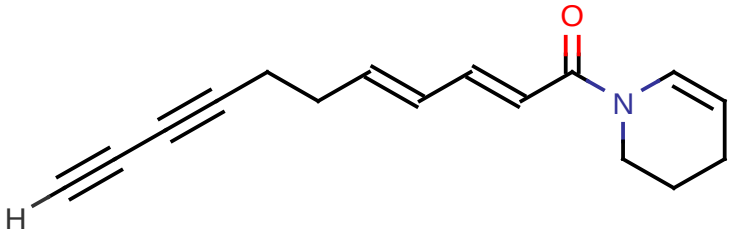
2



3

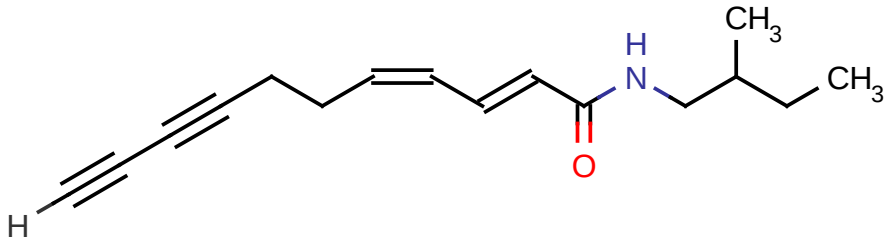


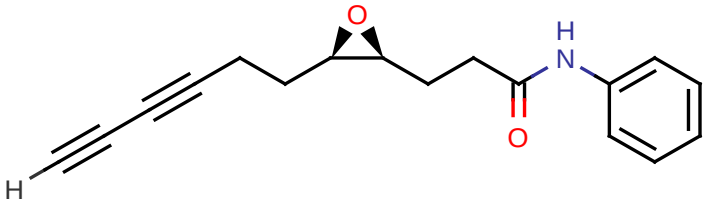
4



5

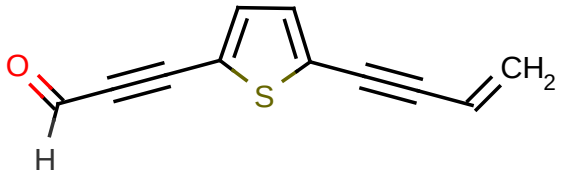
В трибе *Anthemideae* широко распространены полиацетиленовые изобутил- и фенетиламиды. Полиацетиленовые алкамиды также присутствуют в трибе *Heliantheae*. Первоначально они были обнаружены в родах *Spilanthes* и *Echinacea*, в которых изобутил- и фенетиламиды встречаются регулярно.



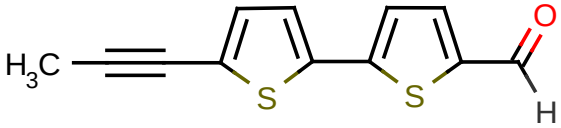


<u>Серосодержащие полиацетилены</u>

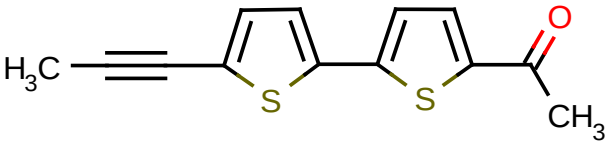
В растениях обнаружены моно-, ди- и тритиофены. Монотиофены – безусловно, наибольшая группа этих полиацетиленовых серосодержащих веществ. Большинство дитиофенов и все тритиофены формально не могут быть классифицированы как полиацетилены из-за отсутствия двух или более тройных связей в их структурах. Однако эти вещества биосинтезируются из полиацетиленовых предшественников. В видах семейства астровых часто встречается монотиофен, имеющий следующую структуру:



Корни *Arctium lappa* (лопуха большого) особенно богаты дитиофеновыми ацетиленами.



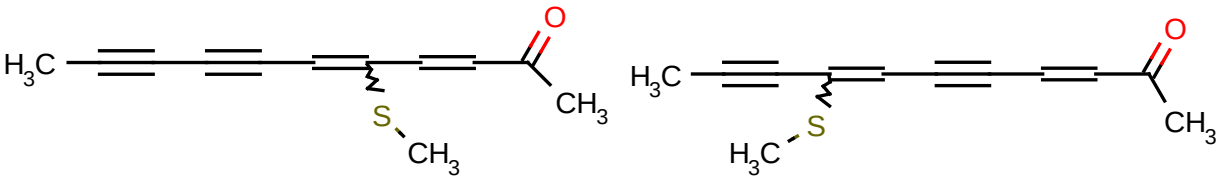
арктиналь



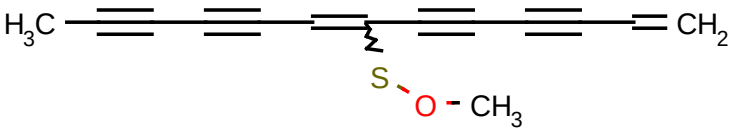
арктинон Б

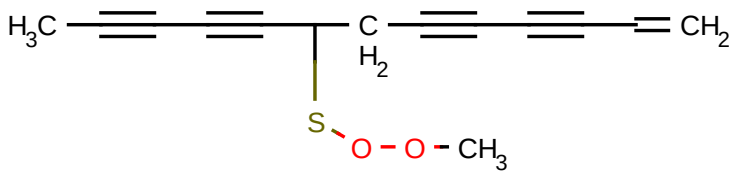
Триба *Anthemideae* также характеризуется присутствием C_{10}-полиацетиленовых метилтиоэфиров в видах рода *Anthemis*, так же как метилтиоэфиров и их окисленных производных, содержащих одну тройную связь, в роде *Chrysanthemum*.

<u>Метилтиоэфиры</u>

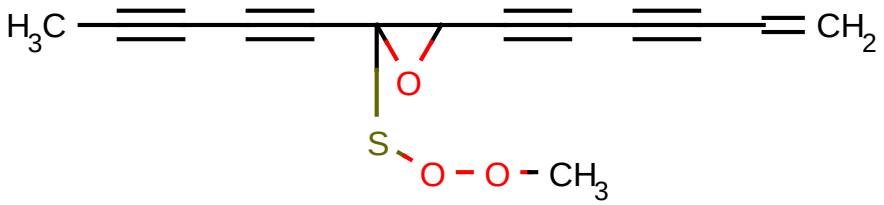


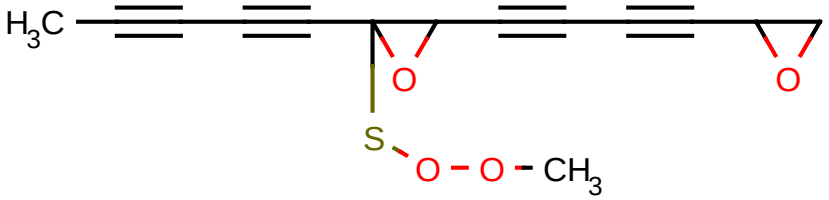
<u>Метилсульфоксиды</u>





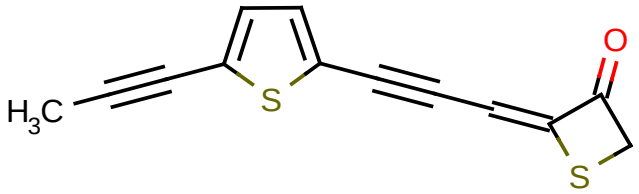
Метилсульфоны

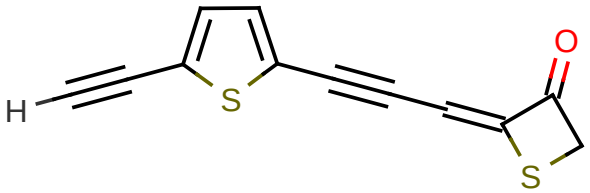




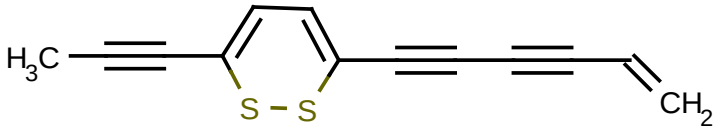
Эти соединения биосинтезируются из полиацетиленовых лактонных, фурановых, кумуленовых, альфа-пироновых, ароматических или спироацетальенольных эфирных предшественников. Полиацетиленовые C_{13}-метилтиоэфиры, метилсульфоксиды или метилсульфоны в наибольшем количестве обнаружены в видах семейства *Asteraceae*.

Из южноафриканских видов рода *Berkheya* были изолированы необычные тиэтаноны, характерные только для трибы *Arctoteae*.

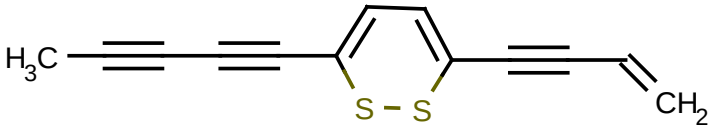




Другая специфическая группа серосодержащих полиацетиленов – красные дитиациклогексадиены (1,2-дитиины), известные под тривиальным названием как тиарубрины, которые распространены приблизительно в 15 родах сем. *Asteraceae*.



тиарубрин А



тиарубрин Б

Полиацетилены в растениях встречаются как в индивидуальном виде, так и в соединении с углеводами, терпеновыми, фенольными и другими соединениями.

Полиацетилены обнаружены в различных органах растений (см. табл. 3).

Таблица 3 – Локализация полиацетиленовых соединений в представителях некоторых семейств растений

Семейство/Вид	Орган или часть растения
1	2
Apiaceae	
Aegopodium podagraria L.	листья, стебли
Anethum graveolens L.	листья, семена
Angelica sinensis (Oliv.) Diels	корни
Angelica pubescens Maxim f. biserrata Shan et Yuan.	корни
Angelica dahurica (Fisch. Ex Hoffm.) Benth. et Hook	корни
Angelica gigas Nakai	корни
Anthriscus cerefolium (L.) Hoffm.	листья, семена
Anthriscus sylvestris Hoffm.	листья, корни
Apium graveolens L. var. dulce	листья, семена
Apium graveolens L. var. rapaceum	корни
Bunium bulbocastanum L.	клубни, листья, цветки
Bupleurum acutifolium Boiss.	надземная часть
Bupleurum angustissimum (Franch.) Kitagawa	корни
Bupleurum chinense DC.	корни
Bupleurum falcatum L.	корни
Bupleurum longiradiatum Turcz.	надземная часть, корни
Bupleurum rigidum L.	корни
Bupleurum smithii Wolff	корни
Bupleurum smithii Wolff var. parvifolium Shan et Y. Li	корни
Bupleurum spinosum Gouan	надземная часть
Bupleurum bicaule Helm.	корни
Carum carvi L.	корни, листья, семена
Chaerophyllum aureum L.	надземная часть
Chaerophyllum bulbosum L.	корни, листья
Cicuta virosa L.	корни
Conium maculatum L.	надземная часть
Crithmum maritimum L.	листья
Cryptotaenia canadensis (L.) DC.	корни, листья, стебли, цветки
Daucus carota L.	корни, листья
Eryngium yuccifolium Michaux.	листья, стебли
Eryngium planum L.	листья, соцветия, корни
Ferula assa-foetida L.	корни, семена
Ferula communis L.	листья, семена
Foeniculum vulgare Mill.	листья, семена

Продолжение таблицы 3

1	2
Heracleum sphondylium L.	листья
Levisticum officinale Koch.	листья, семена, корни
Mediasia macrophylla (Regel ex Schmalh.) Pimenov	надземная часть
Oenanthe crocata L.	корни
Oenanthe fistulosa L.	семена, корни
Oenanthe javanica (Blume) DC.	листья, стебли
Pastinaca sativa L.	корни, листья
Petroselinum crispum (Mill.) Nyman ex A.W. Hill. (=P. sativum Hoffm.)	листья
Petroselinum crispum (Mill.) Nyman ex A.W. Hill. var. tuberosum	корни, листья
Peucedanum formosanum Hay.	корни
Pimpinella major (L.) Hud.	корни, листья, семена
Pimpinella saxifraga L.	корни, листья, семена
Seseli praecox (Gramisans) Gramisans	стебли
Sium sisarum L.	корни
Trachyspermum ammi (L.) Spr.	листья, семена
Asteraceae	
Achillea asiatica Serg.	корни
Achillea aspleniifolia Vent.	корни
Achillea collina J. Becker ex Reichb.	корни
Achillea distans Waldst. et Kit. ex Willd.	корни
Achillea millefolium L.	корни
Achillea pannonica Scheele	корни
Achillea ptarmica L.	корни
Achillea setacea Waldst. et Kit.	корни
Acroptilon repens (L.) DC.	корни
Agropirum repens L.	корни
Ambrosia artemisiifolia L.	корни
Ambrosia trifida L.	корни
Anthemis cotula L.	корни
Anthemis tinctoria L. s.l.	корни
Arctium lappa L.	корни
Arctium minus (Hill) Bernh.	корни
Arctium tomentosum Mill.	корни
Arnica chamissonis Less.	корни
Arnica longifolia D.C.Eaton	корни
Arnica mollis Hook.	корни
Arnica montana L.	корни
Arnica sachalinensis (Regel) A.Gray	корни
Artemisia abrotanum L.	корни
Artemisia absinthium L.	корни
Artemisia annua L.	корни
Artemisia arctica Less.	корни
Artemisia capillaris Thunb.	надземная часть, корни, семена
Artemisia dracunculus L.	листья, надземная часть
Artemisia scoparia Waldst. et Kit.	надземная часть, корни, семена
Artemisia vulgaris L.	надземная часть, корни

Продолжение таблицы 3

1	2
Bellis perennis L.	листья, цветки
Bidens bipinnata L.	надземная часть, корни
Bidens pilosa L.	надземная часть, корни
Bidens tripartita L.	надземная часть, корни
Calendula balansae Boiss. & Reut.	корни
Carduus nutans L.	корни
Carduus personata (L.) Jacq.	корни
Carduus pycnocephalus L.	корни
Carlina acaulis L.	корни
Carthamus tinctorius L.	корни
Centaurea cyanus L.	надземная часть
Centaurea dealbata Willd.	корни
Centaurea scabiosa L.	корни
Centaurea solstitialis L.	корни
Chrysanthemum coronarium L.	листья
Cichorium endivia L.	листья
Cichorium intybus L. var. foliosum	корни, листья
Cnicus benedictus L.	корни
Cynara cardunculus L.	корни
Cynara scolymus L.	листья, цветки
Dahlia pinnata Cav.	корни
Dahlia sherffii P.D.Sorensen	корни
Delilia biflora (L.) Kuntze	корни
Doronicum macrophyllum Fisch.	корни
Echinacea angustifolia DC.	корни
Echinacea purpurea (L.) Moench	корни
Eupatorium cannabinum L.	корни
Gnaphalium salicifolium (Bertol.) Sch.Bip.	корни
Helianthus tuberosus L.	клубни
Inula ensifolia L.	корни
Inula helenium L.	корни
Inula salicina L.	корни
Lactuca sativa L.	листья
Leuzea carthamoides DC.	корни
Leuzea centauroides (L.) Holub	корни
Ligularia dentata (A.Gray) H.Hara	корни
Ligularia hodgsonii Hook.	корни
Ligularia thyrsoidea (Ledeb.) DC.	корни
Matricaria recutita L. (=Chamomilla recutita (L.) Rausch.)	цветки, корни
M. matricarioides (Less.) Porter	надземная часть, корни
Rudbeckia speciosa Wender.	корни
Saussurea albescens (DC.) Sch.Bip.	корни
Saussurea alpina (L.) DC.	корни
Saussurea discolor (Willd.) DC.	корни
Saussurea japonica (Thunb.) DC.	корни
Senecio digitalifolius DC.	корни
Senecio linearifolius A.Rich.	корни
Senecio oxyodontus DC.	корни

Продолжение таблицы 3

1	2
Senecio pterophorus DC.	корни
Silybum marianum (L.) Gaertn.	корни
Solidago altissima L.	корни
Solidago canadensis L.	корни
Stevia ovata Willd.	корни
Stizolophus balsamita (Lam.) Cass.	корни
Tagetes patula L.	корни
Tagetes minuta L.	корни
Tanacetum vulgare L.	корни
Telekia cordifolia DC.	корни
Telekia speciosa (Schreb.) Baumg.	корни
Araliaceae	
Aralia elata Seem	корни
Aralia cordata Thunb.	корни
Aralia nudicaulis	корневища
Hedera helix L.	листья
Hedera rhombea Bean	листья, галлы
Panax ginseng C. A. Meyer	корни
Panax quinquefolium L.	корни
Panax notoginseng (Burk.) F.H. Chen	корни
Campanulaceae	
Campanula glomerata L.	корни, надземная часть
Codonopsis tangshen	корни
Codonopsis pilosula	корни
Platycodon grandiflorum Gacq.) A. DC.	корни, листья
Lauraceae	
Persea americana Mill.	плоды
Leguminosae	
Lens culinaris Medik.	стручки
Vicia faba L.	стручки, семена
Passifporaceae	
Passiflora incarnata L.	листья
Solanaceae	
Lycopersicon esculentum Mill.	плоды
Solanum melongena L.	плоды

Во всей надземной части их содержат василек синий (*Centaurea cyanus*), василек шероховатый (*C. scabiosa*), ромашка непахучая (*Matricaria inodora*), полынь эстрагон (*Artemisia dracunculus*) и др. В подземных органах полиацетиленовые соединения локализуются в таких растениях, как пырей ползучий (*Agropirum repens*), колючник бесстебельный (*Carlina acaulis*) и др.

В последние годы, благодаря применению новых методов изучения полииновых структур, усовершенствованию техники их выделения, удалось интенсифицировать исследования в этой области химии природных соединений, о чем свидетельствует значительное количество обнаруженных и идентифицированных полиацетиленовых соединений.

Биологические и фармакологические свойства полиацетиленовых соединений

Немного исследований было посвящено изучению биологических функций и экологического значения ацетиленовых соединений в индивидуальном виде или в составе суммарных извлечений.

Первоначально за этим классом природных соединений закрепилась слава очень сильных растительных ядов. Болиголов и омежник давно известны и использовались с подобной целью.

Некоторые полиацетилены были идентифицированы как пигменты растений, накапливающиеся в их цветках и корнях.

Многие полиацетилены обнаружены в составе эфирных масел растений и это подтверждает их ярко выраженные экологические функции. С биологической точки зрения эти соединения чаще всего синтезируются растениями как токсичные или горькие антифиданты, аллелопатические соединения, фитоалексины или в широком смысле антибиотические компоненты.

Во взаимоотношениях с насекомыми полиацетилены растений могут выполнять различные функции. Так, например, ароматический полиацетилен, обнаруженный в *Coreopsis tinctoria Nutt.*, является основным хромофором цветков, привлекающим определенную группу насекомых-опылителей [2]. Однако эти вещества могут быть использованы растением и для защиты от некоторых видов энтомофауны.

Более специализированный способ защиты растений от насекомых состоит в образовании на поверхности листьев железистых волосков или трихом, в которых концентрируются данные соединения. Токсины трихом могут освобождаться в тот момент, когда насекомое садится на растение или когда оно начинает его повреждать. В обоих случаях это предотвращает обгрызание растения насекомым [11]. Пример тому – инсектицидные свойства капиллена или капиллина [10]. Эти вещества содержатся в эндогенных и экзогенных секреторных образованиях некоторых видов полыней.

В ходе борьбы за существование высшие растения конкурируют между собой в экосистемах за влагу, свет и питательные вещества почвы. Из вторичных веществ применительно к аллелопатии рассматривали в основном терпены (моно- и сескви-) и фенольные соединения (простые фенолы, фенольные кислоты, транс-коричная кислота и ее производные, гидроксихиноны) [11]. Современные исследования по этому вопросу показывают, что в аллелопатических взаимодействиях активную роль могут играть и полиацетилены. У некоторых кустарниковых и травянистых представителей сем. астровых выделяются полиацетилены, которые, попадая в почву, подавляют рост соседних видов [11]. Так, ароматический полиацетиленовый углеводород – капиллен, полученный из полыни волосовидной (*Artemisia capillaris Thunb.*), ингибирует прорастание семян проса, капусты, моркови, *Viola tricolor L.* при концентрации в почве 1.23 мг/см^2 [40].

У биосинтетически близкого к ароматическим полиацетиленам изокумарина капилларина установлена эстрогенная активность [10].

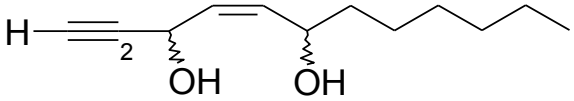
Большинство исследований показывают, что полиацетилены накапливаются во внешних частях различных органов растений, выполняя защитную функцию. Так ВЭЖХ анализ корней *Panax quinquefolium* показал, что содержание панаксидола и фалькаринола в эпидерме корня обратно пропорционально коррелировало с его диаметром [21]. Локализация полиацетиленов во внешних слоях корня совместима с их ролью противогрибкового щита, особенно для молодых растений.

Как известно, многие полиацетилены являются фитоалексинами – низкомолекулярными веществами, синтезируемыми растениями в ответ на микробное воздействие, состояние болезни или абиотический стресс (например, УФ-излучение, соли металлов, детергенты) [25].

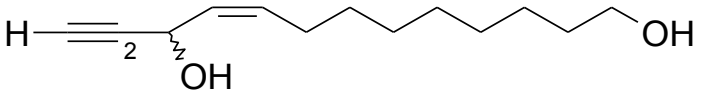
Фалькаринол и фалькариндиол идентифицированы как противогрибковые

вещества во многих видах растений сем. сельдерейных и ингибировали прорастание спор различных грибов в концентрациях 20-200 мкг/мл [18, 29].

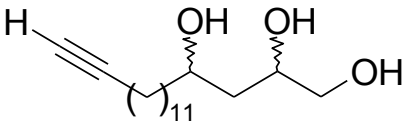
Представители семейства пасленовых (*Solanaceae*) и лавровых (*Lauraceae*) синтезируют полиацетилены de novo в ответ на микробную инфекцию, но в нормальных условиях их не производят. При заражении плодов и листьев томатов листовой плесенью (*Cladosporium fulvum*) они начинают синтезировать ацетиленовые фитоалексины: фалькаринол, фалькариндиол (см. табл. 1) и (6Z)-тетрадека-6-ен-1,3-диин-5,8-диол [23].

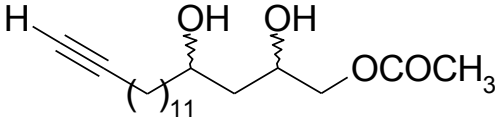


Эти вещества также обнаружены в растениях томатов, зараженных *Verticillium alboatrum* [26]. Баклажаны (*Solanaceae*) показали способность синтезировать фалькариндиол и полиацетилен при воздействии некоторых элиситоров [31].



Антракноз авокадо (*Persea americana, Lauraceae*), вызванный грибом *Colletotrichum gloeosporioides*, является главным фактором порчи плодов. Развитие этого эндофитного гриба подавляется полиацетиленовыми фитоалексинами, синтезируемыми пораженными растениями [12, 37].

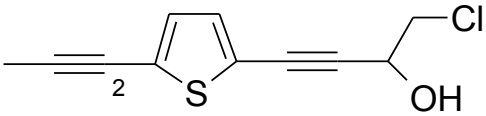




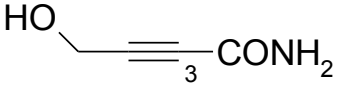
Производство ацетиленов, как ответная реакция на воздействие грибных элиситоров, обнаружено в видах растений семейства бобовых.

Стимуляция биосинтеза полиацетиленов элиситорами грибов была замечена и в других растительных семействах. Так сафинол накапливался в *Carthamus tinctorius* сем. астровых при воздействии элиситоров *Phytophthora drechsleri* [13, 14, 39], виерон в *Vicia faba* сем. бобовых [36]. Фалькаринол и фалькариндиол обнаруживались в тканях растений *Daucus carota* сем. сельдерейных, инфицированных *Botrytis cinerea* [30].

Полиацетилены, как установлено во многих случаях, проявляли аллелопатическую активность. Тиофен, выделенный из корней *Centaurea repens*, обнаруживается в почве в концентрации 4-5×10^{-6}%, которая, тем не менее, достаточна для ингибирования удлинения корня и подавления роста конкурирующих видов [38].



Более токсичный агроцибин сильно ингибирует рост проростков пшеницы, сои и *Lemna minor*, вызывая гибель растений так называемыми «ведьмиными кольцами» [15].

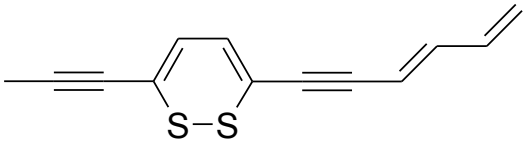


Агроцибин

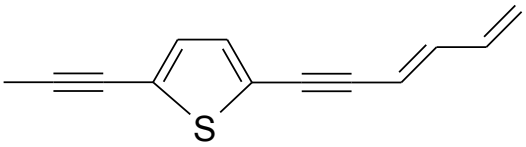
Дегидрофалькаринол был идентифицирован в корнях *Artemisia capillaris* как один из компонентов, ингибирующих прорастание семян [32].

Фототоксические свойства полиинов исследовались на личинках отдельных насекомых. Активность тиарубрина (1), тиофена (2) и полиацетилена с пятью сопряженными тройными связями (3), выделенными из *Rudbeckia hirta*, была исследована при различных параметрах УФ-излучения и в темноте [28]. В темноте тиарубрин (1) был

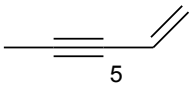
токсичен к личинкам москита (*Aedes atropalpus*, LC_{50} 0,09 мкг/мл) и табачного бражника *Manduca sexta* (62% личинок гибли при концентрации 50 мкг/мл).



1



2

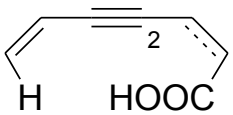


3

Тиофен (2) проявил токсичность к личинкам *A. atropalpus* в коротковолновом диапазоне УФ-излучения, а полиацетилен 3 был токсичен при всех состояниях. Изменчивость инсектицидной фотоактивности, по всей видимости, характеризует разные механизмы ее проявления.

В ограниченном ряде случаев ацетиленовые вещества из растений действовали как алломоны (то есть, как транс-специфические химические сигналы, индуцирующие изменение поведения других видов в выгодном направлении для продуцирующего их вида).

Жуки *Chauliognathus sp.* накапливают дигидроматрикариевую кислоту в гемолимфе и могут выделять ее из сегментальных желез [34]. Это соединение, являясь антифидантом, защищает их от уничтожения сойками, мышами и муравьями.



Антимикробная и антивирусная активности

K. Imai (1956) установил значительную противогрибковую активность эфирного масла *Artemisia capillaris* и его основного компонента – капиллина. Используя близкое родство *A. capillaris* и *A. scoparia*, нами были проведены подробные химические исследования надземной части и эфирного масла последней и впервые выделены из нее ароматические полиацетилены: капиллин и капиллол [6]. Содержание ароматических полиацетиленов в эфирном масле этого растения составляло 70-90% в зависимости от исследуемого органа и фазы развития. Фармакологически наиболее активным оказался капиллин. В опытах in vitro было установлено, что капиллин и капиллен обладают фунгистатическим эффектом в концентрациях 1,95-3,9 мкг/мл и 3,9-7,8 мкг/мл соответственно и широким спектром антибактериальной активности [1].

Фалькаринол и биогенетически родственные C_{17}-ацетилены также показали антибактериальную и противотуберкулезную активности [33]. Фалькаринол и фалькариндиол ингибируют прорастание спор различных грибов в концентрациях от 20-200 мкг/мл.

Несколько полиацетиленов из сем. *Asteraceae* показали выраженный антибактериальный эффект в отношении грамположительных (например, *Bacillus spp., Staphylococcus spp., Streptococcus spp.*) и грамотрицательных бактерий (например, *Escherichia ssp., Pseudomonas ssp.*). Была также выявлена их противогрибковая активность (*Candida albicans, Microsporum spp.*). Эти исследования показали, что алифатические полиацетилены, спироацеталь енольные эфиры, ароматические полиацетилены, полиацетиленовые тиофены, тиарубрины обладают бактериостатической или

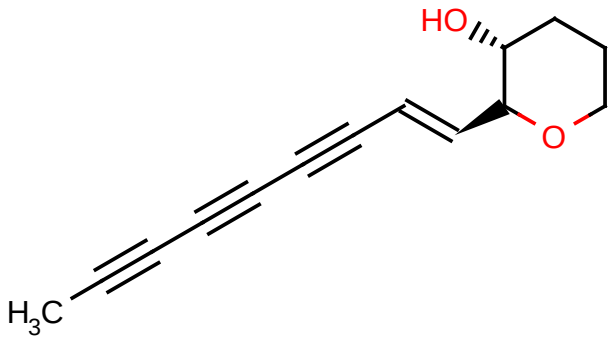
фунгистатической активностью [19], которая в некоторых случаях может быть увеличена УФ облучением.

Фалькаринол и фалькариндиол известны как фитоалексины томатов, но являются также известными противогрибковыми веществами, выделенными из моркови и ботанически близких овощей. Недавние исследования показали, что эти вещества и структурно близкие C_{17}-полиацетилены проявляют антибактериальные и противотуберкулезные свойства. Они активно подавляют рост *Mycobacterium spp.*, включая *M. tuberculosis*. Активны в отношении устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus*.

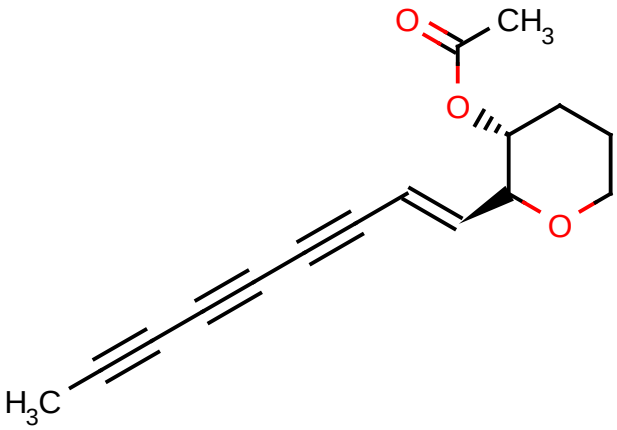
Полиацетилены могут проявлять выраженную антивирусную активность в присутствии света, тогда как их антивирусная активность в темноте пока не исследовалась. Из Panax ginseng был выделен специфический противовирусный полиацетиленовый тритерпеновый сапонин, который ингибировал репликацию вируса человеческого иммунодефицита тип 1 (ВИЧ 1) в концентрации IC_{50} 13,4 мкг/мл.

Нейротоксичность

Нейротоксические свойства некоторых полиацетиленов давно известны. Ацетилены с этой активностью включают токсичные для рыб ихтиотереол и его ацетат, которые регулярно встречаются в трибах *Heliantheae* и *Anthemideae* сем. *Asteraceae*. Авторы исследований связывают токсичность этих ядов со способностью разобщать окислительное фосфорилирование и ингибировать АТФ-зависимую активность.

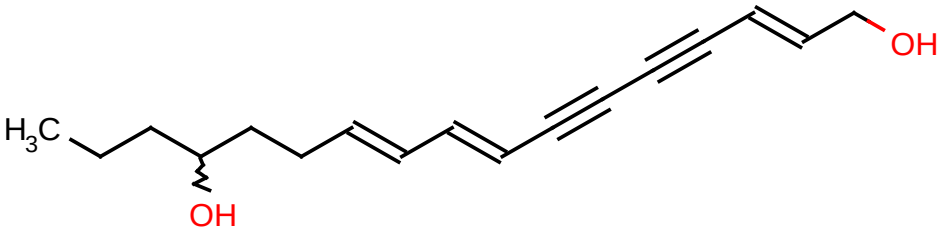


ихтиотереол

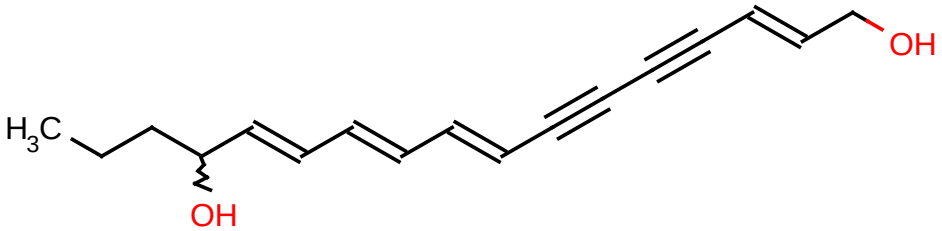


ихтиотереола ацетат

Ацетилены энантотоксин и цикутотоксин, выделенные из некоторых видов веха – *Cicuta virosa L.*, *Cicuta maculata L.* и из омежника шафраноподобного (*Oenanthe crocata L.*), чрезвычайно токсичны, вызывая сильные конвульсии и смерть теплокровных животных.



энантотоксин



цикутотоксин

Однако достаточно близкие к ним по структуре полиацетилены, присутствующие в укропе (*Anethum graveolens*) и ажгоне (*Trachyspermum ammi*), лишены подобного типа токсичности.

Нейротоксические признаки фалькаринола проявляются у мышей (LD_{50}) в дозе 100 мг/кг, тогда как фалькариндиол в такой концентрации практически нетоксичен.

Аллергенность

Много растений, содержащих алифатические C_{17}-ацетилены, как сообщали, вызывали аллергический контактный дерматит и раздражающие реакции кожи. Фалькаринол ответственен за большинство аллергических реакций кожи, вызванных растениями *Apiaceae* и *Araliaceae*.

Аллергический контактный дерматит от обычных овощей сем. *Apiaceae*, таких как морковь, сельдерей и петрушка известен, но редок, вероятно из-за относительно низких концентраций аллергенных ацетиленов.

Противовоспалительная и антикоагулянтная активности

Фалькаринол и фалькариндиол показали противовоспалительную и антикоагулянтную активности. Механизм действия фалькаринола авторами исследования связывался со способностью вещества модулировать катаболизм простагландина, ингибируя фермент 15-гидроксипростагландин дегидрогеназу [27].

Цитотоксичность

Panax ginseng C. A. Meyer (*Araliaceae*) является одним из самых известных и ценных лекарственных растений. Активными соединениями в *P. ginseng*, как много лет полагали, были сапонины, и исследования компонентов этого растения поэтому главным образом сосредотачивались на этих веществах. Однако, начиная с установления противораковой активности гексановых извлечений из корней *P. ginseng* в начале 1980-ых, липофильная фракция из этого сырья была интенсивно исследована. В результате были выделены и идентифицированы нескольких цитостатических полиацетиленов (фалькаринол, панаксидол и панакситриол). Эти полиацетилены тестировались в отношении разнообразных клеточных линий рака. Максимум их цитостатической активности был выявлен на модели аденокарциномы желудка человека.

Механизм ингибирующей активности фалькаринола и связанных C_{17}-ацетиленов этого типа все еще не известен. Однако, установленное ингибирующее влияние фалькаринола на клеточную пролиферацию различных раковых клеток (K562, Raji, Wish, HeLa, Calu-1 и Vero) авторы исследования связывают со способностью этого соединения останавливать развитие раковых клеток в различные фазы их клеточного цикла [4].

Так как фалькаринол, фалькариндиол и связанные C_{17}-ацетилены распространены в сем. *Araliaceae* и *Apiaceae*, можно ожидать, что больше видов в пределах этих семейств способны проявлять цитостатическую активность, включая пищевые растения [4, 5].

Предварительные экспериментальные данные, полученные отечественными учеными, показали, что среди известных ароматических полиацетиленов наиболее высокая противоопухолевая активность у капиллена и капиллина [9]. На основе этих соединений авторами исследования были получены комплексы с переносом заряда с солями Cu (II), Fe (II), Zn (II), которые, по их мнению, – путь повышения радиопротекторных и противоопухолевых свойств полиацетиленов природного происхождения и создания более эффективных лекарственных средств на их основе.

Таким образом, полиацетиленовые соединения растений представляют собой еще недостаточно изученный класс природных соединений. Они встречаются во многих лекарственных растениях, но их вклад в фармакологический эффект этих видов еще мало или вообще не изучен. Среди выявленных видов активности этих соединений наиболее изучены аллелопатические, антимикробные и цитотоксические свойства.

Библиографический список

1. Антимикробные свойства эфирного масла и его компонентов из *Artemisia scoparia* Waldst. et Kit. / В.В.Адгина, С.А.Вичканова, Б.В.Белякова и др.// Фитонциды. Бактериальные болезни растений: материалы науч. конф. 11-13 сент. 1990 г. – Львов, 1990. – Ч. 1. – С. 24.
2. Гольмов В.П., Афанасьев Н.М. Природные соединения с тройными связями // Успехи химии**.** 1958. Т. 27, вып. 7. С. 785-816.
3. Коновалов Д.А. Ароматические полиацетиленовые соединения сем. Asteraceae и их хемотаксономическое значение // Растительные ресурсы. – 1996. - Т.32, вып. 4. – С.84-98.
4. Коновалов Д.А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. (I) // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, вып. 1. – С. 153-171.
5. Коновалов Д.А. Цитотоксические свойства полиацетиленовых соединений растений. (II) // Растительные ресурсы. – 2014. – Т. 50, вып. 2. – С. 279-296.
6. Состав эфирного масла Artemisia scoparia Waldst. et Kit./ О.А. Коновалова, Д.А. Коновалов, В.С. Кабанов и др.// Растительные ресурсы. – 1989. – Т. 31, вып. 3. – С. 404-410.
7. Кучеров В.Ф., Мавров М.В., Держинский А.Р. Природные полиацетиленовые соединения. М.: Наука, 1972. 390 с.
8. Насухова А.М., Коновалов Д.А. Природные полиацетиленовые соединения. Обзор начального этапа исследований // Фармация и фармакология. 2014. №1. С. 3-8.
9. Использование лекарственных растений в восстановительной медицине и фитотерапии онкозаболеваний, пострадиационных поражениях и геронтологии. / А.Н. Разумов, А.И. Вялков, В.Г Сбежнева. и др. – М.: Издательство «МВД», 2008. – 376 с.
10. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. *Asteraceae (Compositae).* – СПб.: Наука, 1993. – 352 с.
11. Харборн Дж. Введение в экологическую биохимию. – М., 1985. – 312 с.
12. Antifungal compounds from immature avocado fruit peel / N.K.B. Adikaram, D.F. Ewing, A.M. Karunaratne et al. // Phytochemistry. – 1992. – Vol. 31. – P. 93-96.
13. Allen E.H., Thomas C.A. Time course of safynol accumulation in resistant and susceptible safflower infected with *Phytophthora drechsleri* // Physiol. Plant Pathol. 1971. Vol.1.

P. 235–240.

14. Allen E.H., Thomas C.A. *Trans-trans*-3,11-tridecadiene-5,7,9-triyne-1,2-diol, an antifungal polyacetylene from diseased safflower (*Carthamus tinctorius*) // Phytochemistry. 1971. Vol.10. P.1579-1582.

15. Ayer W.A., Craw P.A. Metabolites of the fairy ring fungus, *Marasmius oreades*. Part 2 Norsesquiterpenes, further sesquiterpenes, and agrocybin // Can. J. Chem. 1989. Vol. 67. P. 1371-1380.

16. Bohlmann F. Naturally-occurring acetylenes, in Lam, J. et al., Eds., Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds (NOARC), Bioactive Molecules. – Elsevier, Amsterdam, 1988. – Vol. 7 – P. 1-19.

17. Bohlmann F., Burkhardt T., Zdero C. // Naturally Occurring Acetylenes. London, 1973. 547 p.

18. Christensen L.P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants // Recent Res. Devel. Phytochem. – 1998. – Vol. 2. – P. 227-257.

19. Christensen L.P., Brandt K. Acetylenes and psoralens. – Wiley-Blackwell: Oxford, UK, 2006. – P. 147-163.

20. Christensen L.P., Jakobsen H.B. Polyacetylenes: Distribution in higher plants, pharmacological effects and analysis // Chromatographic Science Series. 2008. Vol. 99. P. 757-816.

21. Christensen L.P., Jensen M., Kidmose U. Simultaneous determination of ginsenosides and polyacetylenes in American ginseng root (*Panax quinquefolium* L) by high-performance liquid chromatography // J. Agric. Food Chem. 2006. Vol.54. P. 8995-9003.

22. Christensen L.P. Biological activities of naturally occurring acetylenes and related compounds from higher plants // Rec. Res. Dev. Phytochem. – 1998. – Vol.2. – P. 227-257.

23. De Wit P.J.G.M., Kodde E. Induction of polyacetylenic phytoalexins in Lycopersicon esculentum after inoculation with Cladosporium fulvum (syn. Fulvia fulva) // Physiologica Plant Pathology. 1981. Vol.18. P. 143-148.

24. Dembitsky V.M. Anticancer activity of natural and synthetic acetylenic lipids // Lipids. – 2006. – Vol.41, N.10. – P. 883-924.

25. Ebel J. Phytoalexin synthesis: the biochemical analysis of the induction process // Ann. Rev. Phytopathol. – 1986. – Vol.24. – P. 235-264.

26. Occurrence of falcarinol and falcarindiol in tomato plants after infection with *Verticillium albo-atrum* and charcterization of four phytoalexins by capillary gas chromatography-mass spectrometry / D.M. Elgersma, A.C.M. Weijman, H.J. Roeymans *et al. //* Phytopathol. Z. – 1984. – Vol. 109. – P. 237-240.

27. Inhibition of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase activity in rabbit gastric antral mucosa by panxynol isolated from oriental medicines / Y. Fujimoto, S. Sakuma, S. Komatsu et al. // J. Pharm. Pharmacol. – 1998. – Vol.50. – P. 1075-1078.

28. Multiple modes of insecticidal action of three classes of polyacetylene derivatives from *Rudbeckia hirta* / G. Guillet, B.J.R. Philogène, J. O'Meara et al. // Phytochemistry. – 1997. – Vol. 46. – P. 495-498.

29. Hansen L., Boll P.M. Polyacetylenes in Araliaceae: their chemistry, biosynthesis and biological significance // Phytochemistry. 1986. Vol.25. P. 285-293.

30. Harding V.K., Heale J.B. The accumulation of inhibitory compounds in the induced resistance response of carrot slices to *Botrytis cinerea* // Physiol. Plant Pathol. 1981. Vol.18. P. 7-15.

31. Imoto S., Ohta Y. Elicitation of diacetylenic compounds in suspension cultured cells of eggplant // Plant Physiol. 1988. Vol.86. P. 176-181.

32. Isolation of dehydrofalcarinol as a seed germination inhibitor from *Artemisia capillaris* roots / T.Ishizu, T.Ohsaki, N.Tanaka et al. // Bull. Fukuoka Univ. Ed. – 1999. – Vol.48. – P. 6772.

33. Antimycobacterial polyynes of Deveil's Club (Oplopanax horridus), a North American naitive medicinal plant / M.Kobaisy, Z.Abramowski, L.Lermer et al. // Journal of Natural Products. – 1997. – Vol. 60, N 11. – P.1210-1213.

34. Dihydromatricaria ester: acetylenic acid secreted by soldier beetle / J. Meinwald, Y.C.Meinwald, A.M. Chalmers et al. // Science. – 1968. – Vol. 160. – P. 890-892.

35. Minto R.E., Blacklock B.J. Biosynthesis and Function of Polyacetylenes and Allied Natural Products // Prog. Lipid Res. 2008. Vol. 47, Is.4. P. 233-306.

36. Nawar H.F., Kuti J.O. Wyerone acid phytoalexin synthesis and peroxidase activity as markers for resistance of broad beans to chocolate spot disease // J. Phytopathol. 2003. Vol.151. P. 564-570.

37. Cytotoxic and insecticidal constituents of the unripe fruit of *Persea Americana* / N.H. Oberlies, L.L. Rogers, J.M. Martin *et al. //* J. Nat. Prod. – 1998. – Vol. 61. – P. 781-785.

38. Stevens K.L. Allelopathic polyacetylenes from *Centaurea repens* (Russian knapweed) // J. Chem. Ecol. – 1986. – Vol.12. – P.1205-1211.

39. Tietjen K.G., Matern U. Induction and suppression of phytoalexin biosynthesis in cultured cells of safflower, *Carthamus tinctorius* L. by metabolites of *Alternaria carthami* Chowdhury // Arch. Biochem. Biophys. 1984. Vol. 229. P.136-144.

40. Yano K., Ishizu T. Capillen, a seed germination inhibitor from *Artemisia capillaris* roots // Phytochemistry. 1994. Vol. 37, N 3. P. 689-690.

***

Коновалов Дмитрий Алексеевич – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России. Область научных интересов: фитохимия, химия природных соединений, хемотаксономия.
E-mail:konovalov_da@pochta.ru