

4. Фр. пат. № 2482089 (1981), Изобр. в СССР и за рубежом, № 6, 1982, вып. 57, С07.
5. Ю. М. Завьялов, Н. Н. Улинская, Методы анализа и контроля производства в химической промышленности, НИИТЭХИМ, М., № 12, 17 (1975).
6. А. Г. Акимова, Э. Ф. Мандрусенко, Методы анализа и контроля производства в химической промышленности, НИИТЭХИМ, М., № 11, 13 (1975).
7. В. А. Баландина, Д. Б. Гуревич, М. С. Клещева, В. А. Никитина, А. П. Николаева, Е. М. Новикова, Анализ полимерпозацционных пластмасс, Изд. «Химия», Л., 1967, стр. 58.
8. Л. А. Коган, Количественная газовая хроматография, Изд. «Химия», М., 1975, стр. 158.

Армянский химический журнал, т. 38, № 10, стр. 644—657 (1985 г.)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.992 : 577.17 : 547.392.52 : 547.475.53

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОРНЕЙ БРИОНИИ (BRYONIA)

А. Г. ПАНОСЯН и Г. М. АВETИСЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Минджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 18 III 1985

Род *Bryonia*, семейства Cucurbitaceae (тыквенных), включает 10—15 видов, произрастающих в Европе, Азии, Африке и Америке [1—3]. Наиболее распространены, широко используются и изучены два вида — *Bryonia alba* L. (переступень белый) и *Bryonia dioica* Jacq. (переступень двудомный). Это многолетние растения с крупными корнями (до 20 кг), от которых отходят лазающие стебли, покрытые пятилопастными листьями с круглыми черными или красными плодами.

Корни брионии широко использовались в качестве лечебного средства многими народами в древности [4—11]; в настоящее время они применяются в народной медицине и гомеопатии ряда стран при самых различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (гастриты, энтериты, гепатиты, коллиты), дыхательных органов (пневмонии, бронхиты, астма, туберкулез, плевриты), сердечно-сосудистой системы (ревматизм, пороки и недостаточность сердца, гипертония), нервно-психической сферы (ишиас, нефриты, невралгии, параличи, психозы, истерия, шизофрения, эпилепсия), кожи (мокнущие дерматиты, чешуйчатый лишай, фурункулезы, трофические язвы, бородавки, пигментные пятна, веснушки), носоглотки (тонзиллиты, отиты), органов зрения, а также при нарушении обмена веществ (подагра, полиартриты); имеются сведения об использовании корней брионии как лактогенного, abortивного, родовспомогательного, мочегонного и противозачаточного средства [3—27].

Бриония входит в состав средства против мозолей и бородавок [18], а также препаратов «Акобриония» (жаропонижающее и потогон-

ное средство), «Асобгуопа сопр.» (средство для лечения фолликулярных тонзилитов) [28]. *B. alba* служит лекарственным сырьем для приготовления настойки, в состав препарата «Акофит», который применяется при острых и хронических радикулитах, нефритах, ишиасе, плекситах, люмбаго, радикуломиозитах и нейромиозитах [29—31], а также для получения тонизирующего препарата «Лощтак».

Первые исследования фармакологического действия брионии показали, что большие дозы экстракта вызывают симптомы инфекционных заболеваний: повышение температуры, потерю веса, атонию, учащение сердцебиения, тучное набухание паренхиматозных органов [10, 32—35], малые же дозы, наоборот, оказывают лечебное действие [3, 26, 29, 32], благодаря стимулирующему действию на ткани и приводят в результате к повышению сопротивляемости организма [32], в частности, к токسينам пневмококков [36]. Сыворотка крови животных, которым вводили экстракт брионии, вызывает агглютинацию бактерий [32]. Сам экстракт также ингибирует рост *B. diphteria* и *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus*, *B. dysenteriae*, *B. typhosis* и бациллы Friedlander-а [35]; «эфирное масло» корней обладает бактерицидными свойствами [37].

Полисахаридная фракция, выделенная из корней *B. alba* и названная «бриополиозы», наряду с пирогенным действием вызывает активацию клеток соединительной ткани, выражающуюся в увеличении функции фибробластов в репаративных процессах, чем, возможно, и объясняется ранозаживляющее действие переступня [11].

Парализующим нервную систему действием обладает «гликозид брионидин» [10], структура которого осталась невыясненной. Не установлена структура и «гликозида бреина», проявляющего сосудосуживающее действие [10].

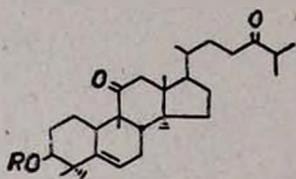
Весьма противоречивы данные о влиянии экстракта *B. alba* на тонус мышц сердца и давление крови [32, 38], что, возможно, объясняется различием испытываемых доз или, что более вероятно, сезонностью сбора корней и способом приготовления экстракта (см. ниже).

Более поздние и систематические исследования экстрактов корней *B. alba* показали, что они оказывают противоопухолевое [39—41], стимулирующее и тонизирующее [42], а также гипогликемическое действия [43]. Последующая часть настоящего обзора литературных данных посвящена исследованиям химического состава экстрактов корней *B. alba* и *B. joia*, а также результатам испытаний биологической активности отдельных соединений.

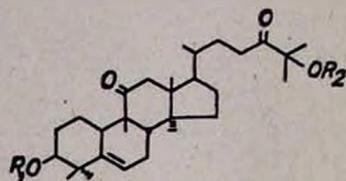
К у к у р б и т а ц и н ы

С первых же работ по изучению химического состава брионии исследователи связывали их биологическую активность с горьким веществом «брионинном», которое впервые выделил Ваукуелин в 1806 г. [10, 44—47]. Впоследствии многие ученые называли выделенные ими из брионии горькие на вкус гликозиды—«брионин», несмотря на различие т. пл., брутто-формул и углеводных остатков [44—52]. То же относится

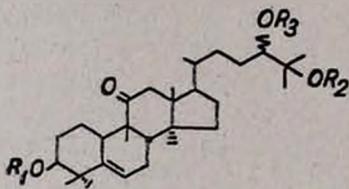
и к агликону брионина, называемому различными авторами бриогенином, бриоретином и гидробриотином [45—58]. Наконец, название брионин закрепилось за одним из гликозидов (I), выделенных Биглино [51, 52]. Агликон брионина—бриогенин (Ia), является тетрациклическим тритерпеном—кукурбитаценом, отличающимся от многочисленных и широко распространенных представителей этого класса тритерпенов [59] невысокой степенью окисления кукурбитацевого скелета. Дальнейшие исследования показали, что для вида *V. dioica* вообще характерно наличие такого типа малоокисленных кукурбитацинов (Ia, IIa, IIIa), присутствующих в виде рамногликозидов (I, II, IIб, IIв, IIг, III), которые найдены пока только в этом виде *Vernonia* (табл. 1). Следует отметить, что основными компонентами экстрактов корней брионии являются кукурбитацины.



- I. R = Glc-Rham или Rham-Glc (брионин)
Iв. R = H (бриогенин)



- II. R₁-углеводный остаток
R₂= H или R₁= H, R₂-углеводный остаток (бриозид)
IIа. R₁= R₂= H (бриозигенин)

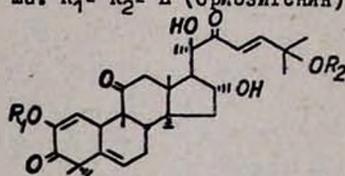


- III. R₁=β-D-Glcp(1→6)-β-D-Glcp(1→2)-Rham, R₂=R₃=H или R₂=β-D-Glcp(1→6)-β-D-Glcp(1→2)-Rham R₁=R₃=H (бриодулкозид)

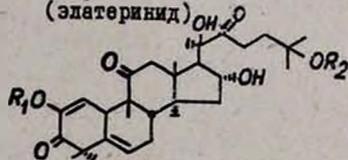
- IIIа. R₁=R₂=R₃=H (бриодулкозигенин)
IIIб. R₁=β-D-Glcp(1→2)-Rham, R₂=H или R₂=β-D-Glcp(1→2)-Rham, R₁=H (бриобриозид)

- IIIв. R₁=α-L-Rhamn(1→2)-β-D-Glcp R₂=β-D-Glcp(1→2)-β-D-Glcp R₃=H (брионозид)

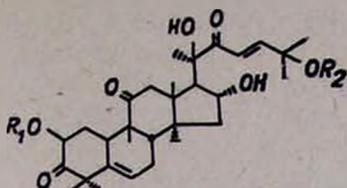
- IIIг. R₁=α-L-Rhamn(1→2)-β-D-Glcp, R₂=β-D-Glcp R₃=H (бриозид-2)



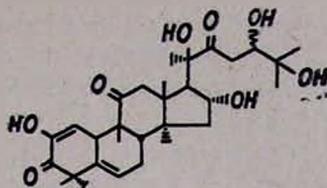
- IV. R₁=R₂=H (кукурбитацин I)
IVа. R₁=H, R₂=Ac (кукурбитацин E)
IVб. R₁=β-D-Glcp, R₂=H
IVв. R₁=β-D-Glcp, R₂=Ac (эллатеринид)



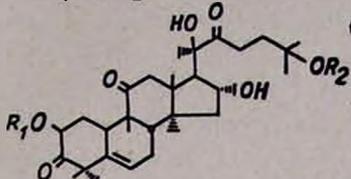
- V. R₁=R₂=H (кукурбитацин I)
Va. R₁=H, R₂=Ac (Dh-кукурбитацин E)
Vб. R₁=β-D-Glcp, R₂=H (бриоамарид)
Vв. R₁=β-D-Glcp, R₂=Ac



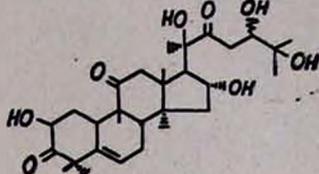
YI. $R_1=R_2=H$ (кукурбитацин Д)
 YIв. $R_1=H, R_2=Ac$ (кукурбитацин В)



IX. 24(S)-кукурбитацин Z
 X. 24(R)-кукурбитацин K



YII. $R_1=R_2=H$ (кукурбитацин Р,
 Dh-кукурбитацин Д,
 Th-кукурбитацин I)



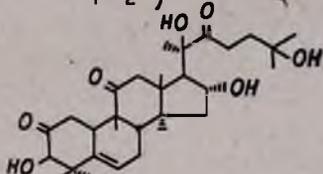
XI. 24(S)-Dh-кукурбитацин Z
 XII. 24(R)-Dh-кукурбитацин K

YIIa. $R_1=H, R_2=Ac$ (Dh-кукурбитацин В)

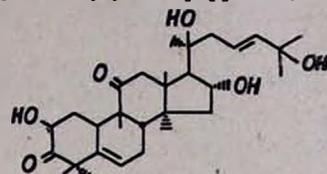
YIIб. $R_1=\beta-D-Glcp, R_2=H$

YIIв. $R_1=H, R_2=\beta-D-Glcp$

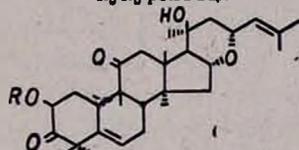
YIIг. $R_1=R_2=\beta-D-Glcp$



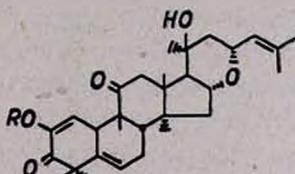
YIII. Th-i-кукурбитацин I,
 i-кукурбитацин R



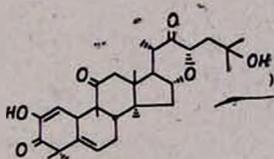
XIII. 22-дезоксокукурбитацин D



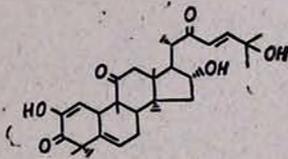
XIV. $R=Rham(1\rightarrow4)Glcp$



XV. $R=Rham(1\rightarrow2)Glcp$



XVI. Кукурбитацин S



XVII

В табл. 1 представлены выделенные из корней *B. alba* и *B. dioica* кукурбитацины и гликозиды кукурбитацинов. Многие из них—брионин, бриодулкозид, бриобиозид, брионозид, биозид-1, биозид-2, бриоамарид, кукурбитацин R и его глюкозиды (VIIб, VIIв, VIIг), глюкозид дигидрокукурбитацина E, 22-дезоксокукурбитациды A и B—впервые были най-

дены в брioniи. Кукурбитацнны R, E, L и Dh-E обнаружены как в свободном состоянии, так и в виде гликозидов (IVб, IVв, Vб, Vв, VIIб, VIIв, VII г). Интересно отметить также наличие в *B. alba* довольно редко встречающихся 22-дезоксокукурбитацннов (XIII—XV).

Таблица 1

Кукурбитацнны и гликозиды кукурбитацннов корней *B. dioica* и *B. alba*

№	Соединение	<i>B. dioica</i> литература	<i>B. alba</i> литература
1	Брионин (I)	[51—58]	
2	Бриодулкозид (II)	[60—65]	
3	Бриоблозид (IIб)	[51, 59, 66, 67]	
4	Брионозид (IIв)	[68]	
5	Бриозид-1 (IIг)	[68]	
6	Бриозид-2 (III)	[69]	
7	Кукурбитацнн (IV)	[70, 71, 72]	[40, 70, 71, 73, 74]
8	Кукурбитацнн E (IVa)	[70, 71, 75]	[40, 70, 71, 73, 74]
9	2-Glc-кукурбитацнн I (IVб)	[72]	
10	Элатеринид (IVв)	[72]	
11	Кукурбитацнн L (V)	[70, 72, 75—77]	[40, 70, 73, 74, 80]
12	Dh-Кукурбитацнн E (Va)	[70, 76]	[70]
13	Бриоамарид (Vб)	[72]	
14	2-Glc-Dh-кукурбитацнн E (Vв)	[72]	
15	Кукурбитацнн D (VI)	[70, 71]	[40, 70, 71, 73, 74]
16	Кукурбитацнн B (VIa)	[70, 71]	[40, 70, 71, 73, 74]
17	Кукурбитацнн R (VII)	[70, 75—77]	[70, 73, 74, 78, 79]
18	Dh-Кукурбитацнн B (VIIa)	[70, 76, 77]	[70, 79, 80]
19	2-Glc-кукурбитацнн R (VIIб)		[78, 79]
20	25-Glc-кукурбитацнн R (VIIв)		[78, 79]
21	2,25-DiGlc-кукурбитацнн K (VIIг)		[78, 79]
22	Th-I-кукурбитацнн R (VIIд)	[75]	
23	Кукурбитацнн J (IX)	[70, 76]	[70, 73, 74]
24	Кукурбитацнн K (X)	[70, 76]	[70, 73, 74]
25	Dh-Кукурбитацнн J (XI)	[76]	
26	Dh-Кукурбитацнн K (XII)	[76]	
27	22-Дезоксокукурбитацнн D (XIII)		[80]
28	22-Дезоксокукурбитацнн A (XIV)		[80]
29	22-Дезоксокукурбитацнн B (XV)		[80]
30	Кукурбитацнн S (XVI)	[81, 82]	

Кукурбитацнн S (XVI), образующийся в результате обработки метанольного экстракта кислотой, очевидно, является артефактом; вероятный предшественник (XVII), из которого в результате спонтанной циклизации-дегидратации в кислотных условиях может образоваться кукурбитацнн S, в экстракте *B. dioica*, обработанном гликозидазой, обнаружен не был [81, 82].

Как видно из табл. 1, качественный состав кукурбитацинов в корнях *B. alba* и *B. dioica* не одинаков согласно данным разных авторов. Это объясняется несколькими факторами: сезонностью сбора, сроком хранения, методом экстракции и почвенно-климатическими условиями произрастания. Изучению влияния некоторых из этих факторов посвящено специальное исследование [70]. Свежие корни летнего сбора содержат лишь Δ^{23} -кукурбитацины, зимнего сбора—23,24-дигидропроизводные. Гидрирование боковой цепи Δ^{23} -редуктозой происходит также в результате аутолиза или длительной сушки растения. Такая же закономерность отмечается в отношении активности гликозидаз [70]. Следует отметить, что учет этих превращений имеет большое значение в связи с тем, что при Δ^{23} -восстановлении и гликозилировании кукурбитацинов наблюдается значительное уменьшение токсичности вещества [80, 83—85].

Начальным продуктом биосинтеза кукурбитацинов в прорастающих семенах *B. dioica* является 3-гидроксикукурбит-5,24-диен, из которого образуется кукурбиталин E, далее, при действии редуктаз, остальные кукурбитацины [86].

Для качественного анализа кукурбитацинов брионии используется, главным образом, тонкослойная хроматография на силикагеле: Δ^{23} -кукурбитацины дают малиновое окрашивание, 23, 24-дигидрокукурбитацины—желтое, а 22-дезоксокукурбитацины—голубое (обнаружение ванилиновым реагентом) [76, 77, 80, 87], диосфенолкукурбитацины обнаруживаются хлорным железом [80, 87], а α -кетолкукурбитацины—хлоридом трифенилтетразола [76, 87]. Для количественного анализа диосфенольных и Δ^{23} -кукурбитацинов наилучшим, вероятно, является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, использованный для стандартизации *Wrightia cretica* ssp *dioica* [87], но и он, к сожалению, не лишен недостатков: детектирование при 230 и 270 нм не позволяет оценить содержание кетольных 23, 24-дигидрокукурбитацинов и их гликозидов. Последние можно, однако, перевести в диосфенольные кукурбитацины последовательной обработкой кислотой и щелочью, как это делается при количественном определении суммарных кукурбитацинов в экстракте сухих корней *B. alba* [88], основным компонентом которых являются тетрагидрокукурбитацины VII, VII a-r [78].

Биологическая активность кукурбитацинов брионии

Кукурбитацины I (IV), E (IVa), L (V), DhE (Va), D (VI), B (VIa), R (VII), J (IX) и K (X), выделенные из корней *B. alba*, проявляют высокую цитотоксичность к культурам опухолевых клеток линий KB и HeLa [40, 83]. Некоторые из них являются наиболее токсичными из всех известных соединений по отношению к этим системам, из них наиболее активны Δ^{23} -кукурбитацины [83]. Эта же закономерность проявляется в опытах *in vivo* [83].

Ввиду структурного сходства кукурбитацинов с глюкокортикоидами предполагалась и общность механизмов их биологической активности [89], в частности, было показано, что кукурбитацины брионии (IV, VIa, VII и IX) специфично связываются с рецепторами глюкокорти-

кондов в клетках HeLa и уменьшают связывание [^3H]-кортизола [90]. Авторы цитируемой работы полагают, что в физиологических условиях кукурбитацены превращаются в более активный метаболит с еще большим сродством к рецепторам глюкокортикоидов; наибольшее сродство к рецептору проявляют Δ^{23} -кукурбитацены [90].

Связывание кукурбитацинов с рецепторами глюкокортикоидов, возможно, является одной из причин стимулирующего и тонизирующего действия гликозидов VIIб, VIIв и VIIг, которые увеличивают работоспособность мышей [42]. При этом понижается содержание свободной арахидоновой кислоты в надпочечниках и тимусе животных, тогда как у менее работоспособных мышей (не принимавших кукурбитацены) уровень свободной арахидоновой кислоты в надпочечниках и тимусе значительно возрастает по сравнению с контрольным (контрольной группе животных вводили физ. раствор) [91].

Дигликозид VIIг, как и глюкокортикоиды, подавляет высвобождение [$1-^{14}\text{C}$] арахидоновой кислоты из липидов лейкоцитов человека [92]. Более того, при этом наблюдается ингибирование биосинтеза лейкотриена B_4 и 5(S)-5-гидроксиэйкоза-(E, Z, Z, Z)-6, 8, 11, 14-тетраеновой кислоты (5-НЕТЕ) [92], образующихся из арахидоновой кислоты, — важнейших медиаторов иммунной активации организма, вызывающих миграцию лейкоцитов, их агрегацию, выделение лизосомальных ферментов и транспорт гексоз [93]. Возможно, этим частично объясняются противовоспалительное и противоаллергическое действия брioniи, а также ее противоопухолевая активность, поскольку известно, что содержание 5-НЕТЕ сильно увеличивается в опухолевых клетках и уменьшается при действии противоопухолевых препаратов [94].

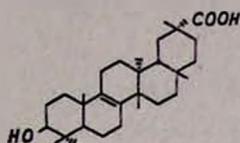
Уровень 5-НЕТЕ в плазме крови подвергнутых иммобилизации крыс, которым предварительно вводили дигликозид VIIг, не отличается от контрольного уровня, тогда как у стрессированных крыс, не принимавших дигликозид VIIг, уровень 5-НЕТЕ увеличивается в плазме более чем в 3 раза. Содержание простагландина E_2 (ПГЕ $_2$), который, как известно, в отличие от простагландина $\text{F}_{2\alpha}$ (ПГФ $_{2\alpha}$), повышает уровень ц-АМФ в надпочечниках и стимулирует выброс кортизола [95], значительно увеличивается у стрессированных животных, принимавших дигликозид VIIа; у иммобилизованных животных, не принимавших дигликозид VIIа, уровень ПГЕ $_2$ в плазме падает более чем в 6 раз по сравнению с контрольной группой [95].

На основании вышеизложенного авторы делают предположение о том, что действие кукурбитацинов и экстрактов брioniи во многом обусловлено их влиянием на биосинтез простагландинов, лейкотриенов и других эйкозаноидов—метаболитов арахидоновой кислоты, играющих роль модуляторов многих биохимических процессов при различных патологических состояниях организма [92, 94]. Этим, возможно, и обусловлены многосторонняя биологическая активность кукурбитацинов и широкое применение брioniи в народной медицине.

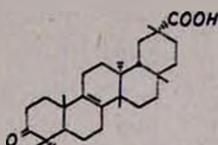
Антигельминтная активность экстрактов брioniи [11] также обусловлена, по всей вероятности, присутствием 25-ацетоконкукурбитацинов [85].

Пентациклические тритерпены

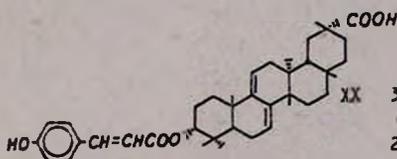
Помимо кукурбитацинов, имеющих горький вкус (исключение составляет сладкий бриодулкозид [60]), в корнях присутствует еще один тип тритерпенов—пентациклические кислоты: брионоловая (XVIII) [51, 96—98], бриононовая (XIX) [96, 99] и бриокумариновая (XX) [100, 101] кислоты.



XVIII 3 β -гидрокси-ульмифлор-8-ен-29 α -овая кислота (*B. alba*, *B. dioica*)



XIX 3-Оксомульмифлор-8-ен-29 α -овая кислота (*B. dioica*)



XX 3 α -п-Гидроксидинамил-окси-ульмифлора-7,9(11)-диен-29 α -овая кислота (*B. dioica*)

С т е р и н ы

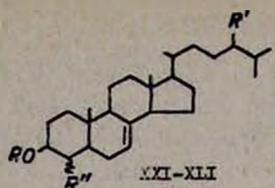
Стерины в корнях брионии присутствуют в свободном состоянии в виде глюкопиранозидов и ациловых эфиров.

Характерным для всех стероинов брионии является наличие Δ^7 -связи. Основными компонентами фракций являются стигмаста-7E-24 (28)-диен-3-ол (XXV) и (24R)-24-этил-5 α -холест-7-ен-3 β -ол (XXIII), содержание каждого из которых во фракциях, выделенных из *B. alba*, составляет более 40% [105—106]. Оба они были выделены в индивидуальном состоянии из *B. dioica*, в результате омыления спиртового экстракта корней и последующей хроматографической очистки [107, 108]. Жирнокислотный состав фракции ациловых эфиров (XXXV—XLI) представлен в табл. 2.

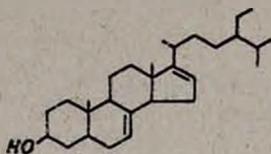
Таблица 2

Жирнокислотный состав липидных фракций корней *Bryonia alba* L. (%) [103]

Кислота	Ф р а к ц и я								
	XXXV—XLI	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII	XLIX	L	LI
Пальмитиновая	8,1	26,5	50,6	1,2	25,1	36,1	26,5	4,6	20,3
Пальмитолеиновая	1,2	2,7	2,9	—	2,7	3,4	2,3	1,4	3,7
Стеариновая	—	2,3	—	—	1,4	2,8	3,9	1,2	5,0
Олеиновая	—	9,6	18,6	0,9	9,0	9,7	10,2	9,0	18,8
Линолевая	15,0	12,2	2,7	0,9	12,3	10,0	12,8	6,8	12,2
Линоленовая	74,7	45,2	2,9	98,0	48,6	36,1	43,1	76,4	39,9
Прочие	1,0	1,5	12,3	—	0,9	1,9	1,2	0,6	0,1

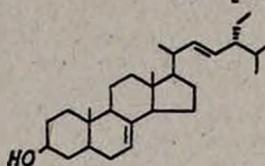


B. alba [105, 106]



B. dioica [108]

B. verrucosa [109]



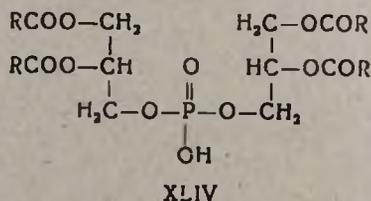
B. dioica [108]

	R	R'	R''
XXI	H	H	H
XXII	H	H	Me
XXIII ^{*)}	H	H	Et
XXIV	H	H	-CH ₂
XXV ^{*)}	H	H	-CHCH ₃
XXVI	H	Me	Et
XXVII	H	Me	-CHCH ₃
XXVIII	Gлcp	H	H
XXIX	Gлcp	H	Me
XXX	Gлcp	H	Et
XXXI	Gлcp	H	-CH ₂
XXXII	Gлcp	H	-CHCH ₃
XXXIII	Gлcp	Me	Et
XXXIV	Gлcp	Me	-CHCH ₃
XXXV	ацил	H	H
XXXVI	ацил	H	Me
XXXVII	ацил	H	Et
XXXVIII	ацил	H	-CH ₂
XXXIX	ацил	H	-CHCH ₃
XL	ацил	Me	Et
XLI	ацил	Me	-CHCH ₃

*) Обнаружены также в *B. dioica*
[51, 107, 108].

Глицеролипиды и жирные кислоты

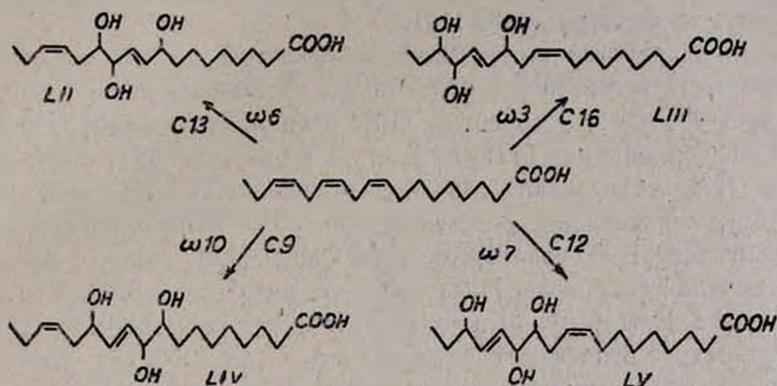
Липидный состав корней *B. alba* [106] типичен для нефотосинтезирующих тканей растений, за исключением любопытной особенности: вместо широко распространенного в растениях фосфатидилглицерина обнаружено его ранее неизвестное диацильное производное—фракция 2',3'-диацил-3-*sn*-фосфатидилглицеринов (XLIV). Помимо вышеупомянутых липидных фракций, в корнях идентифицированы фракции свободных жирных кислот (XLV), их метиловых эфиров (XLVI), триацилглицеринов (XLVII), 3-*sn*-фосфатидилэтаноламинов (XLVIII), 3-*sn*-фосфатидилхолинов (XLIX), а также гликолипидов 1,2-диацил-3-глицопиранозил-*sn*-глицеринов (L) и 1,2-диацил-3-диглицопиранозил-*sn*-глицеринов (LI), углеводными компонентами которых являются галактоза и глюкоза [106].



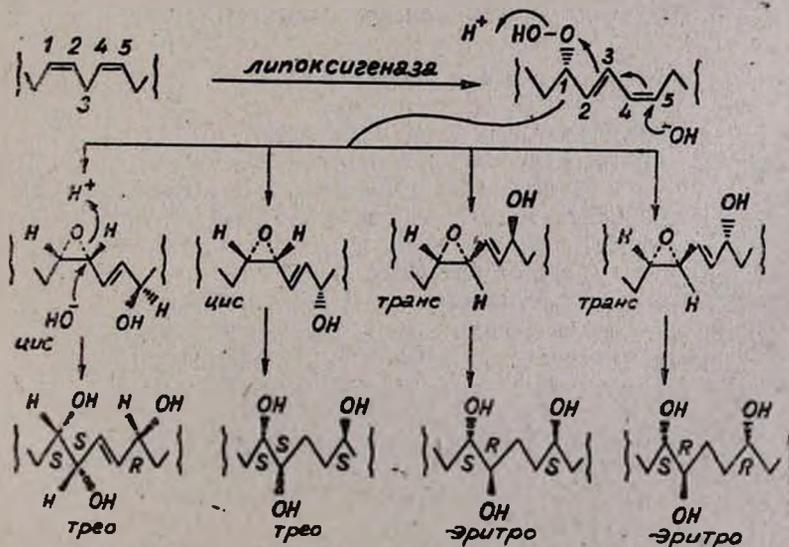
Основным жирнокислотным компонентом фракций (табл. 2) является α -линоленовая кислота, содержание которой доходит до 98%, исключение составляет фракция свободных жирных кислот, где основным компонентом—пальмитиновая кислота [110]. Что касается жирных кислот корней *Wuonia dioica*, то в них были идентифицированы миристиновая, олеиновая, линолевая и линоленовая кислоты, которые были выделены в результате омыления бензольного экстракта корней [51, 58, 111].

Ненасыщенные жирные гидроксикислоты

В результате скрининга компонентов экстракта корней *Wuonia alba* была выделена оптически активная фракция тригидроксооктадекадиеновых кислот (LII—LV), вызывающая сокращения гладкой мускулатуры подобно простагландинам F_{22} и E_2 [112—14].



Компоненты LIII—LV фракции ранее не были известны, что касается 9, 12, 13-тригидроксооктадека (E, Z)-10,15-диеновой кислоты LIII, то ранее было показано, что она может образоваться при окислении α -линоленовой кислоты 9-липоксигеназой пшеницы [115] по схеме 2. Согласно схеме 2, образование изомеров LII—LV возможно в результате первичного окисления $\omega 6$ (C-13), $\omega 3$ (C-16), $\omega 10$ (C-9) и $\omega 7$ (C-12) углеродных атомов молекулы α -линоленовой кислоты [113, 114].



Из схемы ясно образование 16 изомеров во фракции гидроксикислот (LII—LV), выделенной из *B. alba* (по четыре стереоизомера для каждого позиционного изомера) [114].

Интересно отметить, что C_{20} -гомологи гидроксикислот LII—LV образуются из арахидоновой и эйкозатриеновой кислот в животных тканях [116, 117].

Фракция гидроксикислот уменьшает время ретракции сгустка крови [112], повышает работоспособность мышей [42] и оказывает гипогликемическое действие у крыс с аллоксановым диабетом [43]. При введении диабетическим крысам фракции гидроксикислот (LII—LV), наряду с понижением уровня глюкозы в крови, наблюдается нормализация липидного и жирнокислотного состава крови, печени, жировой и мышечной ткани, что свидетельствует о регулирующем действии гидроксикислот в соответствии с известными представлениями о цикле глюкоза—жирные кислоты [118, 119].

В ранних работах по изучению химического состава корней брионии можно найти сведения о веществах с неустановленным химическим строением, названных «бриин» [10], «брионидин» [10], «брионол» [110, 127], «брионин» [121, 126], « α - и β -брионы» [121], «брионитин» [45—47, 122], «бриорезин» [48, 49], «бриополиоз» [11], «фитостерин» [110, 121]. В ряде работ указывается на обнаружение эфирных масел [37], пептидов [123], сахаров, белков, жиров [58], дубильных веществ [121], церилового спирта [121], смол, камеди, гликогена, альбумина, яблочной кислоты [10], алкалоидов [110, 50, 121, 124—126]. К этим данным следует относиться с осторожностью (алкалоиды в брионии отсутствуют), поскольку в цитируемых статьях отсутствуют данные четкой идентификации и структурных исследований вышеперечисленных веществ. Например, «алкалоид брионин» [126], как выяснилось, представлял собой артефактный нитронафталин [127]. Нередко также ошибочные и устаревшие сведения о химическом составе брионии можно найти во многих руководствах по лекарственным растениям [18, 21, 22—24, 31].

Как видно из вышесказанного, корни брионии являются ценным сырьем для получения новых лекарственных средств.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Б. К. Шишкин, Флора СССР, т. 24, М.-Л., 102 (1957).
2. T. G. Tutin, V. H. Heywood, N. A. Burges, D. M. Moore, D. H. Valentine, S. M. Walters, D. A. Webb, Flora Europaea, v. 2, Cambridge, 297 (1968).
3. A. Osol, G. E. Farrar, K. H. Beyer, D. K. Detweiler, J. H. Brown, R. Pratt, H. W. Youngken, Dispensatory of the United States of America, 25th Edition, v. 1, Philadelphia, Montreal, 1608 (1960).
4. Ибн-Сина, Канон врачебной науки, кн. 1, Ташкент, 343 (1954).
5. Ибн-Сина, Канон врачебной науки, кн. 2, Ташкент, 361, 510, 511 (1956).
6. Ибн-Сина, Канон врачебной науки, кн. 3, т. 1, Ташкент, 119, 126, 301, 448 (1958).
7. Ибн-Сина, Канон врачебной науки, кн. 3, т. 2, Ташкент, 135, 281, 435, 508, 516 (1959).
8. Ибн-Сина, Канон врачебной науки, кн. 4, Ташкент, 471, 494, 495, 513, 539, 541, 349, 551 (1960).

9. *Амирдовлат Амасиаци*, Ненужное для неучей, под ред. К. Г. Басмаджяна, Вена, 608 (1926).
10. *D. Jensen*, Inaugural Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde, Rostock, 1914.
11. *G. Hahn, P. Patt, H. Uebel, G. Vogel*, Arzneimittel-Forsch., 13, 1043 (1963).
12. *А. О. Сепетчян*, В сб. «Лекарственные растения Армении и их лечебные препараты», т. 1, Ереван, 73 (1949).
13. *А. Я. Губергерц, Н. И. Соломченко*, Лекарственные растения Донбасса, Донецк, 157 (1971).
14. *Г. Хагер*. Руководство к фармацевтической и медико-химической практике, т. I, С.-Петербург, 835 (1889).
15. *К. Габикян*. Армянский растительный мир, Иерусалим, 76 (1968).
16. *Д. К. Гесь, Н. В. Горбач, Г. Н. Кадаев*, Лекарственные растения и их применение, Минск, 385 (1976).
17. *Р. М. Середин, Г. Н. Кадаев*, В сб. «Вопросы фармакогнозии», т. 12, вып. 1, Л., 367 (1961).
18. *А. Ф. Гаммерман, Г. Н. Кадаев, М. Д. Шупинская, А. А. Яценко-Хмелевский*, Лекарственные растения, М., 248 (1975).
19. *Л. Я. Склярковский, И. А. Губанов*, Лекарственные растения в быту, М., 139 (1970).
20. *С. Я. Золотницкая*, Лекарственные ресурсы флоры Армении, т. 2, Ереван, 284 (1965).
21. *Ф. Н. Мамедов, Б. Г. Улукханов*, Лекарственные растения Азербайджана, Баку, 54 (1972).
22. *Д. Йорданов, П. Николов, А. Бойчинов*, Физиотерапия, София, 118 (1970).
23. *А. А. Торосян*, Лекарственные растения Армении, Ереван, 96 (1983).
24. *И. А. Дамиров, Л. И. Прилипко, Д. З. Шакурлов, Ю. Б. Керимов*, Лекарственные растения Азербайджана, Баку, 295 (1982).
25. *H.-H. Vogel, R. Schaeffe*, Erfahrungsheilkunde, 26, 347 (1977).
26. The Extra Pharmacopeia (Eds. K. R. Capper), 24th Edition, v. 1, London, 1392 (1958).
27. Homeopathie, Pharmacotechnic et monographies des medicaments. v. 1, Paris, 56 (1981).
28. Фр. пат. 2342071, [С. А., 88, 177242у (1978)].
29. *С. О. Willson, T. E. Jones*, American drug index, Philadelphia, Montreal, 13 (1959).
30. Фармаколейная статья ФС 42—143—72.
31. *Д. А. Муравьева*, Фармакогнозия, М., 494 (1978).
32. *A. G. Nast*, J. Am. Inst. Homeopathy, 17, 25 (1924).
33. *T. G. Mitchell*, J. Am. Inst. Homeopathy, 19, 105 (1926).
34. *A. E. Hinsdale, R. V. Hadley*, J. Am. Inst. Homeopathy, 9, 897 (1917).
35. *A. G. Nast*, J. Am. Inst. Homeopathy, 15, 885 (1923).
36. *W. F. Baker*, J. Am. Inst. Homeopathy, 12, 695 (1920).
37. *Л. С. Казарновский, М. Л. Цацко*, Тр. Харьков. фармацевт. ин-та, 2, 35 (1962).
38. *A. Gradtnescu*, Bull. Sech. Stin. Acad. Rep. Pop. Romane, 6, 167 (1920).
39. *M. Belkin, D. B. Fitzgerald*, J. Natl. Cancer Inst., 13, 139 (1952).
40. *J. Konopa, E. Jereczek-Morawska, A. Matuszkiewicz, T. Nazarewicz*, Neoplasma, 13, 335 (1966).
41. *J. Konopa, E. Jereczek, A. Matuszkiewicz, T. Nazarewicz*. Arch. Immunol. Ther. Exp., 15, 129, (1967).
42. *С. А. Пашинян, А. Г. Паносян, Г. В. Гаспарян, Н. Г. Джагацпачян, М. Н. Никущенко, Г. М. Аветисян, В. А. Мнацаканян*, В кн. «Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах», Владивосток, 149 (1981).
43. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, К. Г. Карагезян, Г. С. Вартамян, Г. Х. Бунатян*, ДАН СССР, 256, 1267 (1981).
44. *G. F. Walz*, Neues Jahrbuch Pharmazie, 9, 217 (1857).
45. *G. F. Walz*, Neues Jahrbuch Pharmazie, 9, 65 (1857).
46. *G. F. Walz*, Archiv Pharmazie, 146, 150 (1858).
47. *G. F. Walz*, Chem. Central-Blatt., 1, 5 (1859).

48. *M. Masson*, J. Pharm. Chim., 27, 300 (1893).
49. *M. Masson*, Bull. Soc. Chim. Paris, Ser. 3, 9, 1054 (1893).
50. *A. Angeletti, D. Ponte*, Gazz. Chim. Ital., 64, 559 (1934).
51. *G. Biglino*, Ann. Chim. (Roma), 49, 782 (1959).
52. *G. Biglino*, Atti Accad. Sci. Torino, 97, 1223, (1962-63).
53. *G. Biglino*, Atti Accad. Sci. Torino, 94, 411 (1959-60).
54. *G. Biglino*, Atti Accad. Sci. Torino, 95, 106 (1960-61).
55. *G. Biglino*, Atti Accad. Sci. Torino, 97, 192 (1962-63).
56. *G. Biglino*, Ann. Chim. (Roma), 53, 657 (1963).
57. *G. Biglino, J. M. Lehn, G. Ourisson*, Tetrah. Lett., 1963, 1651.
58. *G. Biglino, G. M. Nano*, Farmaco Ed. Sci., 22, 140 (1967).
59. *D. Iavle, E. Glotter*, Chem. Org: Naturstoffe, 29, 307 (1971).
60. *P. Tunmann, G. Wolf*, Arch. Pharm., 289, 459 (1956).
61. *P. Tunmann, F. K. Schelrer*, Arch. Pharm., 292, 745 (1959).
62. *P. Tunmann, W. Gerner*, Naturwiss., 49, 106 (1962).
63. *P. Tunmann, G. Stapli*, Tetrah. Lett., 1964, 2521.
64. *P. Tunmann, G. Stapel*, Arch. Pharm., 299, 596 (1965).
65. *P. Tunmann, V. Gerner, G. Stapel*, Ann. Chem., 694, 162 (1965).
66. *G. Biglino, G. P. Vicaro*, Atti Accad. Sci. Torino, 96, 221 (1961-62).
67. *G. Biglino*, Ann. Chim. (Roma), 55, 164 (1965).
68. *P. J. Hylands, J. Kosugi*, Phytochem., 21, 1379 (1982).
69. *P. Tunman, G. Stapel*, Naturwiss., 52, 661 (1965).
70. *J. Pohlmann*, Phytochem., 14, 1587 (1975).
71. *S. Rehm, P. R. Enstlin, A. D. Meeuse, J. H. Wessels*, J. Sci. Fcog. Agric., 8, 679 (1957).
72. *H. Ripperger*, Tetrah., 32, 1567 (1976).
73. *J. Ziellnski, J. Konopa*, Chromat., 36, 540 (1968).
74. *J. Konopa, J. Ziellnski, A. Matuszkiewicz*, Lizneim.-Forsch., 24, 1554 (1974).
75. *L. Cattel, C. Caputo, L. Delprino, G. Biglino*, Gazz. Chim. Ital., 108, 1 (1978).
76. *R. Gmelln*, Arzneim.-Forsch., 14, 1021 (1964).
77. *G. R. Duncan, D. D. Levi, R. Pyttel*, Planta medica, 16, 224 (1968).
78. *A. Г. Паносян, М. Н. Никущенко, В. А. Мнацакян*, Биоорган. химия, 5, 721 (1979).
79. *A. G. Panossian, M. N. Niklshenko, V. A. Mnatsakanyan, S. A. Vartanyan*, 11th Int. Symp. Chem. Natur. Prod. Symp. Paps., v. 2, Bulgaria, 117 (1978).
80. *A. Г. Паносян, М. Н. Никущенко, Г. М. Аветисян*, ХПС, 22, 556 (1985).
81. *P. J. Hylands, A. M. Salama*, Phytochem., 15, 559 (1976).
82. *P. J. Hylands, S. Mansour El-Sayed*, Phytochem., 21, 2703 (1982).
83. *J. Konopa, A. Matuszkiewicz, M. Hrabowska, K. Onoszka*, Arzneim.-Forsch., 24, 1741 (1974).
84. *S. M. Kupchan, R. M. Smith, Y. Aynechi, M. Maruyama*, J. Org. Chem., 35, 2861 (1970).
85. *A. H. Tessler, R. R. Parls*, Toxicol. Eur. Res., 1, 329 (1978).
86. *L. Curtel, G. Balliano, O. Caputo, F. Viola*, Planta medica, 41, 326 (1981).
87. *R. Bauer, H. Wagner*, Deutsche Apoth., Ztg., 123, 1313 (1983).
88. *A. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, М. Н. Никущенко*, Хим.-фарм. ж., 18, (1984).
89. *A. G. Panossian, G. M. Avelissian, M. N. Niklshchenko, V. H. Mnatsakanian, G. V. Gasparian, S. H. Pashinian, G. S. Vartanian, K. G. Karaguezian*, Planta medica, 39, 254 (1980).
90. *A. Witkowski, J. Konopa*, Biochim. et biophys. acta, 674, 246 (1981).
91. *A. Г. Паносян, С. А. Пашина*, В. кн. «Новые данные об элеутерококке и других адаптогенах», Владивосток, 143 (1981).
92. *A. Г. Паносян*, Биоорган. хим., 11, 264 (1985).
93. *E. J. Goetzl*, Med. Clin. North. Amer., 65, 809 (1981).
94. *K. V. Honn, J. R. Dunn*, FEBS Lett., 139, 65 (1962).
95. *М. А. Дадаян, К. Г. Карагезян, Г. А. Геворкян, А. Г. Паносян*, Вопросы мед. химии, 31, 37 (1985).

96. *G. Biglino, L. Cattel, O. Caputo, G. Nobili*, Gazz. Chim. Ital., 99, 830 (1969).
97. *И. А. Салтыкова, Л. Г. Матюхина, А. А. Шава*, ХПС, 5, 324 (1968).
98. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, В. А. Мнацаканян, Б. В. Розынов*, Биоорган. хим., 8, 1094 (1980).
99. *P. Tunmann, H. A. Kadry*, Z. Naturf., 26b, 620 (1971).
100. *P. J. Hylands, S. Mansour El-Sayed, M. T. Oskoul*, J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 12, 2933 (1980).
101. *P. J. Hylands, M. T. Oskoul*, Phytochem., 18, 1843 (1979).
102. *K. Y. Sim, H. T. Lee*, Phytochem., 11, 3341 (1972).
103. *G. Biglino* Atti Accad. Sci. Torino, 95, 106 (1960—61).
104. *G. Biglino* Ricerca Sci. Ser., 1, 26, 2162 (1956).
105. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, В. А. Мнацаканян*, ХПС, 14, 353 (1977).
106. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, М. Н. Никищенко, В. А. Мнацаканян*, ХПС, 17, 781 (1980).
107. *G. Biglino*, Farmaco Ed. Sci., 14, 673 (1959).
108. *L. Cattel, G. Balllano, O. Caputo*, Phytochem., 18, 861 (1979).
109. *B. R. Gouzales, F. M. Panizo*, Anales R. Soc. Esp. Fis. Quim. Ser. B, 65, 1139 (1969).
110. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, Э. Р. Диланян, В. А. Мнацаканян*, Арм. хим. ж., 30, 255 (1977).
111. *F. V. Power, C. W. Moore*, J. Chem. Soc. Trans., 99, 937 (1911).
112. *А. Г. Паносян, Г. М. Аветисян, В. А. Мнацаканян, Т. А. Асатрян, С. А. Варганян, Р. Г. Бороян, С. Г. Батраков*, Биоорган. хим., 5, 242 (1979).
113. *A. G. Panossian, G. M. Avetissian, V. A. Mnatsakanian, S. G. Batrakov, S. A. Vartanian, E. S. Gabriellian, E. A. Amroyan*, Planta media, 47, 17 (1983).
114. *А. Г. Паносян*, Биоорган. хим., 11, 126 (1985).
115. *A. Graveland*, Lipids., 8, 606 (1973).
116. *P. Falardeau, M. Hamberg, B. Samuelsson*, Biochim. et biophys. acta, 441, 193 (1976).
117. *R. L. Jones, P. J. Kerry, N. L. Poyser, I. C. Walker, N. H. Wilson*, Prostaglandins, 16, 583 (1978).
118. *К. Г. Карагезян, Г. С. Варганян, А. Г. Паносян*, Нейрохим., 1, 139 (1982).
119. *G. S. Vartanian, K. G. Karaguezian, A. G. Panossian*, Biomed. Biochim. Acta., 43 (1984).
120. *F. V. Power, A. H. Salway*, J. Chem. Soc. Trans., 103, 399 (1913).
121. *J. Zellner*, Arch. Pharm., 265, 27 (1928).
122. *G. F. Walz*, Neues Jahrbuch Pharmazie, 16, 8 (1861).
123. *P. Tunmann, H. Linde*, Arch. Pharm., 291, 263 (1958).
124. *A. Orechoff*, Arch. Pharm., 272, 673 (1934).
125. *А. З. Гълэбов, А. П. Венков*, Плодов. Научн. Тр., т. 8, кн. 2, 137 (1970).
126. *L. De Koninck, P. C. Marquart*, Ber., 3, 281 (1870).
127. *L. De Koninck, P. C. Marquart*, Ber., 4, 921 (1871).