ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА-АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОАЛАНТОЛАКТОНА

БУРОВА Л.Г.¹, ШИРОКИХ И.В.¹, ПАТРУШЕВ С.С.², ТОЛСТИКОВА Т.Г.², ШУЛЬЦ Э.Э.²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова»
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

ORIGINAL ARTICLE

STRUCTURE AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ISOALANTOLACTONE DERIVATIVES

LYUBOV G. BUROVA¹, ILIA V. SHIROKIKH¹, SERGEY S. PATRUSHEV², TATYANA G. TOLSTIKOVA², ELVIRA E. SHULTZ²

¹Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091),
Russian Federation

²N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of
Russian Academy of Sciences (9, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090), Russian
Federation

Резюме

Цель. Изучение антибактериальных свойств изоалантолактона и его производных в отношении условно-патогенных бактерий.

Материалы и методы. Были исследованы свойства изоалантолактона – основного метаболита девясила высокого *Inula helenium* L. и 38 его производных: соединения, содержащие 11,13-экзометиленовую связь изоалантолактона (Ia-р), соединения с 11,13-насыщенной связью (IIa-т), гетероциклические производные лактонов с 7,11 двойной связью, эпимеры изоалантолактона по положению С-8 (IIIa-в) и алантолактон (IV), в отношении *Escherichia coli* 25522 ATCC и *Pseudomonas aeruginosa* У-16 методом серийных разведений в жидкой питательной среде.

Результаты. Из группы Ib-р только для соединений Ib и Ig была выявлена антибактериальная активность. Соединение Ig в сравнении с изомером IIIa, в отношении *Escherichia coli* проявил меньшую активность: в дозе 500 мкг/мл показывая бактериостатические свой-

ства, а IIIa полностью подавлял рост культуры. Агент IIp, в структуре которого пиридиновый заместитель отделен от лактонового остова, оказался менее активен по сравнению с субстанциями Ig, IIIa и не полностью задерживал рост *Escherichia coli*; хотя в отношении *Pseudomonas aeruginosa* он проявляет большую эффективность. Среди урацилзамещенных производных только содержащее 5-бром урацильный заместитель проявляет антибактериальные свойства в отношении обеих культур.

Заключение. Среди 38 производных изоалантолактона выявлены антибактериальные свойства у пяти соединений в отношении *Escherichia coli* и трех в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Активность изученных субстанций, возможно, связана с наличием в их структуре пиридинильного или бром урацильного заместителя. Отмечено ингибирующее действие некоторых производных изоалантолактона на пленкообразование в жидкой культуре *Pseudomonas aeruginosa*, что потенциально может ука-

зывать на способность тормозить образование биопленок.

Ключевые слова: изоалантолактон, изо-

алантолактон-пиридиновые гибриды, антибактериальная активность, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Aim. To study the antibacterial properties of isoalantolactone and its derivatives on opportunistic bacteria.

Materials and Methods. We examined the activity of isoalantolactone, a major metabolite of *Inula helenium* L., and its 38 derivatives containing 11,13- exomethylene bond (Ia-r), 11,13- saturated bond (IIa-t), heterocyclic derivatives with 7,11-double bond, C-8 epimers (IIIa-c), and alantolactone (IV) against *Escherichia coli* (25522 ATCC) and *Pseudomonas aeruginosa* (U-16) utilizing serial dilutions in a liquid medium.

Results. From the group I, an antibacterial activity was detected only for substances Ic and Ig. While IIIa isomer had bactericidal properties on *Escherichia coli*, Ig agent showed only bacteriostatic activity. Iir agent, with a pyridine separat-

ed from lactone, demonstrated lower bacteriostatic activity on *Escherichia coli* even compared to Ig; however, it was more efficient against *Pseudomonas aeruginosa*. Among the uracil-substituted derivatives, only substance containing 5-bromuracil had antibacterial properties against both *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. In addition, certain isoalantolactone derivatives inhibited *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation.

Conclusions. Among 38 derivatives of isoalantolactone, only five and three compounds showed antibacterial properties against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. This can be explained by the presence of pyridinil or bromuracil substituent in their structure.

Keywords: isoalantolactone, isoalantolactone-pyridine hybrids, antibacterial activity, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*.

◀ English

Введение

В настоящее время остается значимой проблема повышения вирулентности у штаммов условно-патогенных бактерий и усиление их роли для иммунокомпроментированных пациентов. В связи с быстрым формированием антибиотикорезистентности микробов-оппортунистов является актуальным постоянный поиск новых антибактериальных средств [1, 2].

Сесквитерпеновые лактоны привлекают внимание на протяжении 50 лет в связи с обнаружением у них разнообразной биологической активности, включая антимикробные и антибиотические свойства по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, and *Streptococcus faecalis*) и грамотрицательным бактериям (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* or *P. mirabilis*, and *Pseudomonas fluorescens*) [3]. Наибольшая активность характерна для лактонов эудесманового типа, содержащих 11,13-экзометиленовую группировку, в частности для изоалантолактона – основного метаболита девясила высокого *Inula helenium* L. [4]. По имеющимся на сегодня данным, антибактериальная активность сесквитерпеновых лактонов не коррелирует с наличием или отсутствием экзометиленовой группы в структуре

эудесманолидов, при этом важная роль в увеличении или уменьшении антибактериальной активности принадлежит наличию в молекуле других функциональных групп [3, 5]. Для изучения бактериостатической активности нами были синтезированы производные изоалантолактона Ia нескольких типов. Первый тип включал аналоги изоалантолактона Ia, содержащие 11,13-экзометиленовую связь изоалантолактона (Iб-р). Во второй тип производных мы включили соединения, не содержащие 11,13-двойную связь, но содержащие дополнительный гетероциклический фрагмент при атоме углерода C-13 (IIa-т). Третий тип веществ объединял более модифицированные структуры, а именно 8-эпимеры изоалантолактона двойной связью в лактонном цикле (IIIa-в). Изоалантолактон Ia и его изомер алантолактон IV выделяли из корней растения *Inula helenium* и разделяли по методике работы [6], синтез модифицированных производных изоалантолактона описан нами в работах [7-9].

Цель исследования

Изучение антибактериального эффекта изоалантолактона и его производных в отношении условно-патогенных бактерий.

Материалы и методы

Исследуемые вещества (Ia-р, IIa-т, IIIa-в, IV) (Рис. 1) - всего 39 субстанций - были получены

в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН и представляют собой порошки от бесцветного до бежевого (светло-коричневого) цветов.

Рисунок 1. Структуры изоалантолактона Ia, алантолактона IV и использованных в работе модифицированных эудесманолоидов.

Figure 1. The structure of isoalantolactone Ia, alantolactone IV, and modified eudesmanolides.

R = морфолин-4-ил; фенил; 4-(1-Н-пиррол-1-ил)фенил; 4-пиридирил; 3-пиридирил; 2-оксодигидропиримидин-3-ил; 1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил; 2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1-ил; 5-бром-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1-ил; 5-иод-2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1-ил; 2-оксофуоро[2,3-d]пиримидин-1-ил; 2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил.

Всесубстанции первично растворяли в 0,05 мл диметилсульфоксида и до нужной концентрации доводились 0,9% раствором хлорида натрия. Дозы веществ выше 1000 мкг/мл не рассматривались ввиду их малой растворимости и потенциально низкой эффективности [10].

В работе использованы следующие штаммы: *Escherichia coli* 25522 ATCC и *Pseudomonas aeruginosa* У-16 из коллекции кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет». Посевная доза бактерий определялась с использованием стандарта мутности по Mc Farland и вносилась в объеме 0,1 мл. Количество вносимых бактериальных клеток контролировалось высевом инокулята на плотную питательную среду с дальнейшим подсчетом количества колонии образующих единиц (КОЕ). Инкубация производилась при 37°C – 24 часа. После инкубации при просмотре посевов определялась минимальная бактериостатическая (ингибирующая) концентрация (МИК) - минимальная эффективная доза, соответствующая отсутствию видимого роста или опосредующая значительное уменьшение роста культуры при дальнейшем высеве 0,1 мл на плотную среду по сравнению со сплошным ростом в контроле. За минимальную бактерицидную концентрацию (МБК) принималась доза вещества в пробе, при дальнейшем высеве которой на плотную питательную среду роста не наблюдалось. Инкубация производилась

при 37°C – 24 часа [10]. Для показателей количества КОЕ были рассчитаны значения средних величин и стандартной ошибки.

Результаты

Исследуемыми веществами являются следующие соединения: изоалантолактон Ia и алантолактон IV; и производные изоалантолактона типов I, II, III, содержащие ароматические или гетероциклические заместители (морфолиновый, пиридиновый, 2-оксодигидропиримидиновый, 2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидиновый (урацильный), 2-оксофуоро[2,3-d] пиримидиновый, тетрагидро-1Н-пуриновый) в лактоновом цикле.

Изучение изоалантолактона и алантолактона в заданных условиях не выявило задержки роста культур *Escherichia coli* 25522 ATCC и *Pseudomonas aeruginosa* У-16.

Проведенные исследования указывают на активность следующих 5-ти производных изоалантолактона (**Рисунок 2**).

При изучении действия субстанций на точную культуру *Escherichia coli* 25522 ATCC, внесенной в дозе 165,4±11,9 КОЕ отмечено, что препарат Pat 111 полностью подавлял рост бактерий в МБК=1000 мкг/мл и вызывал задержку роста культуры до 206±20,64 КОЕ/мл 0,1 в МИК=500 мкг/мл. Субстанция Pat 123е проявила активность в МИК=250 мкг/мл, снижая рост *Escherichia coli* до 506±21,59 КОЕ/мл 0,1 и полностью его подавляя в МБК=500 мкг/мл.

Рисунок 12 Структуры изоалантолактона Ia, алантолактона IV и использованных в работе модифицированных эудесманолоидов.

Figure 2. The structure of isoalantolactone Ia, alantolactone IV, and modified eudesmanolides.

Для Pat 201 отмечена МИК=1000 мкг/мл. При этом наблюдалось снижение роста культуры до $105 \pm 10,0$ КОЕ/_{мл 0,1}. Pat 240e вызвал задержку роста культуры *Escherichia coli* до $950 \pm 35,36$ КОЕ/_{мл 0,1} в МИК=500 мкг/мл, тогда как бактерицидный эффект проявился в дозе 1000 мкг/мл. Препарат Pat 240sh проявил бактериостатиче-

ские свойства в МИК=250 мкг/мл, задерживая рост *Escherichia coli* до $186 \pm 10,3$ КОЕ/_{мл 0,1} и полностью ингибируя культуру в МБК=500 мкг/мл. Другие изучаемые производные в заданных условиях антибактериального эффекта в отношении культуры *Escherichia coli* 25522 ATCC не проявили (**Таблица 1**).

Субстанции	Дозы субстанций, мкг/мл		
	1000	500	250
Pat 111	Нет роста	$206 \pm 20,64$ КОЕ	Сплошной рост
Pat 123e	Нет роста	Нет роста	$506 \pm 21,59$ КОЕ
Pat 201	$105 \pm 10,0$ КОЕ	Сплошной рост	Сплошной рост
Pat 240e	Нет роста	$950 \pm 35,36$ КОЕ	Сплошной рост
Pat 240sh	Нет роста	Нет роста	$186 \pm 10,3$ КОЕ

Таблица 1. Антибактериальная активность производных изоалантолактона в отношении *E. coli* 25522 ATCC

Substances	Dose, $\mu\text{g}/\text{ml}$		
	1000	500	250
Pat 111	No growth	206 ± 20.64 KOE	Massive growth
Pat 123e	No growth	No growth	506 ± 21.59 KOE
Pat 201	105 ± 10.0 CFU	Massive growth	Massive growth
Pat 240e	No growth	950 ± 35.36 KOE	Massive growth
Pat 240sh	No growth	No growth	186 ± 10.3 KOE

Table 1. Antibacterial activity of isoalantolactone derivatives on *E. coli* (25522 ATCC)

Исследование антимикробной активности 38 производных изоалантолактона в отношении *Pseudomonas aeruginosa* У-16 показало эффект 3-х препаратов. Суточная бактериальная культура вносилась в дозе $193,2 \pm 8,93$ КОЕ. Бактериостатическая активность оценивалась по отсутствию образования пленки в жидкой среде и подтверждалась высевом на плотную среду с последующим подсче-

том КОЕ. Субстанция Pat 111 полностью ингибирует синегнойную палочку в МБК=1000 мкг/мл и оказывает бактериостатический эффект в МИК=500 мкг/мл, снижая ее рост до $690 \pm 53,39$ КОЕ/_{мл 0,1}. Препарат Pat 201 показал бактерицидные свойства при внесении его в МБК=500 мкг/мл и бактериостатический эффект в МИК=250 мкг/мл, задерживая рост *P. aeruginosa* до $824 \pm 25,02$ КОЕ/_{мл 0,1}. Вещество

Pat 240e ингибирует культуру в МИК=500 мкг/мл, снижая ее рост до $856 \pm 35,86$ КОЕ/мл_{0,1} и полностью подавляет рост в МБК=1000 мкг/мл (Таблица 2).

Таблица 2.

Антибактериальная активность производных изоалантолактона в отношении *E. coli* 25522 ATCC

Субстанции	Дозы субстанций, мкг/мл		
	1000	500	250
Pat 111	Нет роста	$690 \pm 53,39$ КОЕ	Сплошной рост
Pat 201	Нет роста	Нет роста	$824 \pm 25,02$ КОЕ
Pat 240e	Нет роста	$856 \pm 35,86$ КОЕ	Сплошной рост

Table 2.

Antibacterial activity of isoalantolactone derivatives on *E. coli* (25522 ATCC)

Substances	Dose, µg/mL		
	1000	500	250
Pat 111	No growth	690 ± 53.39 KOE	Massive growth
Pat 201	No growth	No growth	824 ± 25.02 KOE
Pat 240e	No growth	856 ± 35.86 KOE	Massive growth

Из всей группы исследуемых производных Ib-р только для двух соединений Ib (Pat-123e) и Ig (Pat-240e) была выявлена антибактериальная активность. Вещество Ig (Pat-240e) в сравнении с изомером IIIa, в отношении *E. coli* 25522 ATCC в заданных условиях показало меньшую активность: в дозе 500 мкг/мл проявляя только бактериостатические свойства, тогда как Pat-240sh полностью подавлял рост культуры. Обращает на себя внимание агент IIp (Pat-201), в структуре которого пиридиновый заместитель отделен от лактонового остова 2-оксофура[2,3-d]пиримидиновым фрагментом. Вещество оказалось менее активно по сравнению с субстанциями Ig, IIIa и не полностью задерживало рост *Escherichia coli* 25522 ATCC даже в дозе 1000 мкг/мл, хотя в отношении *Pseudomonas aeruginosa* Y-16 оно проявляло большую эффективность по сравнению с субстанцией Ig. Из всей серии (12 соединений) урацилзамещенных производных изоалантолактона, только субстанция IIg (Pat-111), содержащая 5-бромурацильный заместитель, проявляет антибактериальные свойства в отношении *Escherichia coli* 25522 ATCC и *Pseudomonas aeruginosa* Y-16

Обсуждение

Несмотря на быстрое развитие технологий получения новых химических соединений, вещества растительного происхождения и их производные продолжают интересовать как потенциально обладающие высокой степенью разнообразия биологических свойств.

Исследованные в работе природные соединения изоалантолактона I (Pat-ial) и алантолактон IV (Pat-al) не показали эффекта в заданных ус-

ловиях. Среди 11,13-экзометиленовых производных изоалантолактона только соединения, содержащие 4-(1-Н-пиррол-1-ил) фенильный (Pat-123e) или пиридин-4-ильный (Pat-240e) заместители проявили антибактериальные свойства в отношении *Escherichia coli* 25522 ATCC. В ряду гетероциклических производных лактонов с 7,11-двойной связью минимальную ингибирующую активность также проявило производное IIIa (Pat-240sh), содержащее пиридиновый заместитель. В ряду насыщенных гетероциклических производных активность проявили соединения IIg (Pat-111), содержащие 5-бромурацильный заместитель, и 6-пиридинил-2-оксофура[2,3-d]пиримидиновый фрагмент IIp (Pat-201) в отношении обеих бактериальных культур. Как видно, антибактериальная активность изученных производных сесквитерпеновых лактонов не коррелирует с наличием или отсутствием экзометиленовой группы в структуре, но гетероциклические заместители, такие как пиридиновый, пиррольный или бромурацильный, по-видимому, являются необходимыми фрагментами для активности.

Представляет интерес выявленная активность субстанций в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, которая является одним из важнейших возбудителей оппортунистических инфекций и занимает третье место по распространенности (после *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*), вызывая около 10% всех нозокомиальных инфекций. Одной из наиболее эффективных стратегий колонизации псевдомонадами макроорганизма является образование биопленки. В экспериментах с *Pseudomonas aeruginosa* при проявлении бактериостатической активности не наблюдалось образования типичной пленки на

поверхности жидкой питательной среды. Возможно, что изучаемые лактоны способны выступать в качестве молекул-ингибиторов, как аномальных заместителей сигнальных молекул кворум сенсинга *Pseudomonas aeruginosa* – ацил-гомосеринлактонов. Роль биопленок *Pseudomonas aeruginosa* в развитии эндогенных инфекций и методах борьбы с ними активно обсуждается [11, 12]. Рассматривается значение в развитии инфекции и перспективность использования молекул-ингибиторов ацетилгомосеринлактонов [13] и другие потенциальные мишени для подавления механизмов образования биопленок, что определяет особый интерес для дальнейшего изучения производных изоалактолактона.

Заключение

Среди 38 производных изоалантолактона выявлены антибактериальные свойства у пяти соединений в отношении *Escherichia coli* и трех в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Активность изученных субстанций, возможно, связана с наличием в их структуре пиридинильного или бромурацильного заместителя.

Отмечено ингибирующее действие некоторых производных изоалантолактона на пленкообразование в жидкой культуре *Pseudomonas aeruginosa*, что потенциально может указывать на способность тормозить образование биопленок. ●

Литература / References:

1. Supotnitskiy MV. Mechanisms of antibiotic resistance in bacteria. Biodrugs. Prevention. Diagnostics. Treatment. 2011; (2): 4-13. Russian (Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. 2011. №2. С. 4-13).
2. Yakovlev SV, Suvorova MP. Antibacterial treatment of polyresistant nosocomial infections. Clinical Pharmacology and Therapy. 2011; (2): 24-34. Russian (Яковлев С.В., Суворова М.П. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т.20, №2. С. 24-34).
3. Seca AM, Pinto DC, Silva AM. Metabolomic Profile of the Genus *Inula*. Chem. Biodivers. 2015; 12 (6): 859-906.
4. Liu C, Mishra AK, He B, Tan R. Antimicrobial activities of isoalantolactone, a major sesquiterpene lactone of *Inula racemosa*. Chinese Science Bulletin. 2001; 46 (6): 498-501.
5. Jiang H-L, Chen J, Jin X-J, Yang J-L, Li Ya, Yao X-J et al. Sesquiterpenoids, alantolactone analogues, and seco-guaiene from the roots of *Inula helenium*. Tetrahedron. 2011; 67(47): 9193-9198.
6. Srivastava SC, Mehra MM, Trivedi GK, Bhattacharyya SC. Separation of alantolides and some reactions of Alantolactone. Indian J. Chem., Sect. B. 1971; 9 (7): 512-514.
7. Patrushev SS, Shakirov MM, Rybalova TV, Shul'ts EE. Synthetic transformations of sesquiterpene lactones: 7. Palladium-catalyzed cross-coupling of isoalantolactone with 5-halouracils. Russian Journal of Organic Chemistry. 2013; 49 (12): 1783-1797. Russian (Патрушев С.С., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Шульц Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VII. Катализируемое соединениями палладия кросс-сочетание изоалантолактона с 5-галогенурацилами // Журнал органической химии. 2013. Т.49, №12. С. 1802-1815.)
8. Patrushev SS, Shakirov MM, Rybalova TV, Shul'ts EE. Synthetic transformations of sesquiterpene lactones. 8. Synthesis of 13-(2-oxofuro-[2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl) eudesmanolides. Chem. Heterocycl. Compd. 2014; 50 (8): 1063-1080.
9. Patrushev SS, Shakirov MM, Shul'ts EE. Synthetic transformations of sesquiterpene lactones. 9. Synthesis of 13-(pyridinyl) eudesmanolides. Chem. Heterocycl. Compd. 2016; 52 (3): 165-171.
10. The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part the first / Under the editorship of A.N. Mironov. M.: Grif and K, 2012. 944 p. Russian (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.)
11. Vinnik YuS, Serova EV, Andreev RI, Peryanova OV, Rukosueva TV, Leyman AV et al. Features of the formation of microbial biofilms on various substrates. The possibility of studying biofilms on gallstones. Modern problems of Science and Education. Medical Sciences. 2013; (5) Available at: <https://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=10371> Russian (Винник Ю.С., Серова Е.В., Андреев Р.И., Перьянова О.В., Рукосуева Т.В., Лейман А.В. с соавт. Особенности формирования микробных биопленок на различных субстратах. Возможность изучения биопленок на желчных конкрементах // Современные проблемы науки и образования. 2013. №5. Available at: <https://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=10371> (дата обращения: 23.01.2017)
12. Melezhyk IA, Yavorskaya NV, Shepelevich VV, Kokozay VN. The role of biofilm in *Pseudomonas aeruginosa* endogenous infections. Bulletin of the Orenburg Scientific Centre UrB RAS 2013; (3): 1-28. Russian (Мележик И.А., Яворская Н.В., Шепелевич В.В., Кокозей, В.Н. Роль биопленок *Pseudomonas aeruginosa* в развитии эндогенных инфекций. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. №3. С. 1-28.)
13. Ishida T, Ikeda T, Takiguchi N, Kuroda A, Ohtake H, Kato J. Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by N-acyl cyclopentylamides. Appl. Environ Microbiol. 2007; 73 (10): 3183-3188.

Сведения об авторах

Бурова Любовь Георгиевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента, выполнение экспериментов, написание статьи.

Широких Илья Валерьевич, студент третьего курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Вклад в статью: выполнение экспериментов.

Патрушев Сергей Сергеевич, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории медицинской химии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: получение и структурный анализ изоалантолактона и его производных.

Толстикова Татьяна Генриховна, профессор, доктор биологических наук, заведующая лабораторией Фармакологических исследований, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента, получение и структурный анализ изоалантолактона и его производных, написание статьи.

Шульц Эльвира Эдуардовна, профессор, доктор химических наук, заведующая лабораторией медицинской химии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), г. Новосибирск, Россия.

Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента, получение и структурный анализ изоалантолактона и его производных, написание статьи.

Выражение признательности

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РНФ 14-13-00822 и РФФИ 16-33-00830.

Authors

Dr. Lyubov G. Burova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Microbiology, Virology, and immunology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; performed the experiments; wrote the article.

Ilia V. Shirokikh, Student, Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Contribution: performed the experiments.

Dr. Sergey S. Patrushev, PhD, Researcher, Laboratory for Medicinal Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Contribution: obtained and performed structural analysis of isoalantolactone derivatives.

Prof. Tatyana G. Tolstikova, PhD, Professor, Head of the Laboratory for Pharmacological Research, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; obtained and performed structural analysis of isoalantolactone derivatives; wrote the article.

Prof. Elvira E. Shultz, Professor, Head of the Laboratory for Medicinal Chemistry, N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; obtained and performed structural analysis of isoalantolactone derivatives; wrote the article.

Acknowledgements: This study was financially supported by Russian Science Foundation (project №14-13-00822) and Russian Foundation for Basic Research (project №16-33-00830).

Корреспонденцию адресовать:

Бурова Любовь Георгиевна
630091 г. Новосибирск, Россия,
ул. Красный проспект, 52,
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет»,
кафедра микробиологии, вирусологии и
иммунологии
E-mail: mic.bio.lgb@mail.ru

Corresponding author:

Dr. Lyubov G. Burova,
Krasny prospect 52, Novosibirsk, 630091, Russia
E-mail: mic.bio.lgb@mail.ru

Статья поступила: 29.01.17г.

Принята в печать: 22.02.17г.