



УДК 547.918+547.582.2

## ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА

© 1997 г. Г. А. Толстикова<sup>#</sup>, Л. А. Балтина\*, Э. Э. Шульц, А. Г. Покровский\*\*Новосибирский институт органической химии СО РАН,  
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9;

\* Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа;

\*\* Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии РФ  
"Вектор", пос. Кольцово Новосибирской обл.

Поступила в редакцию 20.05.96 г. Принята к печати 20.01.97 г.

Рассмотрены специфические свойства, химические трансформации и биологическая активность глицирризиновой кислоты и ее производных. Обращается внимание на перспективность исследований, направленных на разработку лекарственных препаратов с важными направлениями клинического использования.

*Ключевые слова:* глицирризиновая кислота, глицирретовая кислота, глюкуроновая кислота, карбенексолон, глицирам, ниглизин.

Химические трансформации доступных и легко выделяемых в чистом виде природных соединений с целью поиска биологически активных веществ, в частности лекарственных препаратов, стали основой самостоятельного научного направления биоорганической и синтетической органической химии. Анализ литературы позволяет судить о том, что наибольшее внимание привлекают природные соединения, о биологической активности которых имеются достоверные данные. В этом отношении хрестоматийны примеры стероидов, антибиотиков пеницилланового и цефалоспоринового типов, гликозидохинонов канцеростатического действия и др. В обсуждаемую группу веществ в последние три десятилетия вошла глицирризиновая кислота (ГК) – наиболее ценный компонент знаменитого с древности солодкового корня.

Искусство врачевания с помощью экстрактов корня солодки, развитое восточной средневековой медициной, обобщено Авиценной [1].

Сама ГК и ее некоторые производные вошли в официальную медицину. Так, моноаммониевую соль ГК применяют при лечении бронхиальной астмы, дерматитов, экзем [2]. Отечественный препарат выпускается под названием "глицирам" [3]. Динатриевая соль кислого сукцината глицирретовой кислоты (агликона ГК) успешно используется для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки [4]. В клинике хронических гепатитов обнадеживающие данные получены при внутривенных инъекциях ГК в комплексе с аминокислотами [5].

Сокращения: ГК – глицирризиновая кислота, МДП – ацетилмурамоилдипептид, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

<sup>#</sup> Автор для переписки.

В литературе отсутствуют обзоры, объединяющие сведения по распространению в природе, методам выделения, химическим превращениям и биологической активности ГК. Настоящий обзор представляет собой первую попытку систематизации материалов, относящихся к упомянутым выше вопросам. Следует заметить, что цитирование всей литературы, затрагивающей свойства и применение ГК, в рамках данного обзора не представляется возможным. Например, множество работ посвящено использованию экстракта солодки, в основном состоящего из ГК, в производстве пищевых продуктов, прохладительных и оздоровительных напитков, а также косметических изделий.

Основное внимание в обзоре уделяется ранее мало освещенным вопросам химии ГК и перспективам создания на ее основе высокоэффективных лекарственных препаратов.

I. НАХОЖДЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ  
КИСЛОТЫ В ПРИРОДЕ

ГК обнаружена более чем в 10 разновидностях солодок. Официальные источники гликозида в России и СНГ – солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L), солодка уральская (*Gl. uralensis* Fish) и солодка Коржинского (*Gl. Korshinski* G.), в корнях которых ГК находится в виде смешанных калиево-кальциево-магниевых солей, обуславливающих приторно-сладкий вкус солодкового корня. Содержание ГК в корнях и корневищах колеблется в пределах 2–24%, тогда как в надземной части обнаружены лишь следы гликозида.

В этой связи интересно, что биосинтез предшественника ГК происходит в надземной части солодки, как это показано в опытах с [<sup>14</sup>C]ацетатом

и [ $^{14}\text{C}$ ]мевалонатом [6]. Транспорт гликозида из листьев в корни, в которых он накапливается, сопровождается превращением глюкозы и галактозы в дисахаридном фрагменте в глюкуроновую кислоту. Содержание ГК в корнях носит сезонный характер и зависит от типов почв и места произрастания солодки [7]. Максимальное содержание ГК в корнях солодки уральской обнаружено в фазе отмирания стеблей (сентябрь-октябрь), минимальное – в фазе плодоношения (июль-август). Содержание ГК возрастает по мере продвижения ареалов растения на юг. Например, солодка уральская из Кулундинской или Барабинской степи, Киргизии и Южного Казахстана содержит соответственно 7.2–10.8, 9.7–12.2 и 7.1–20.6% ГК. На накопление ГК в корнях влияет также возраст растения.

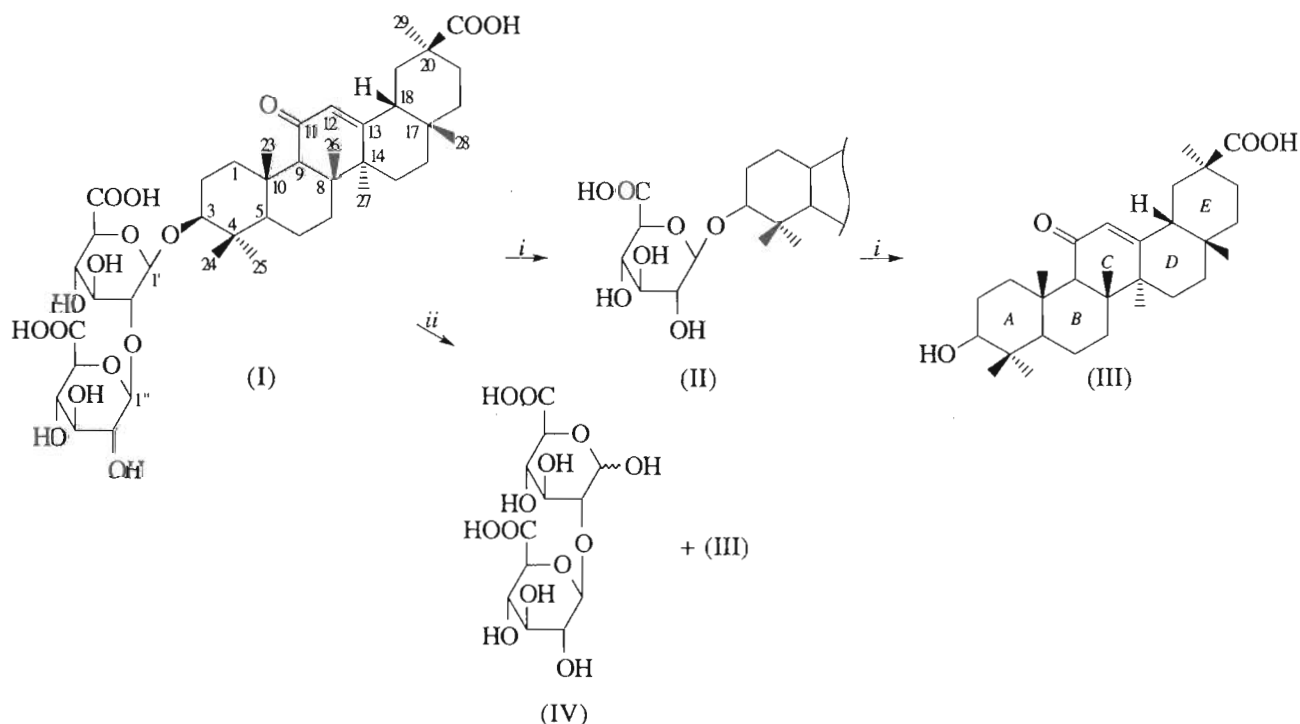
Среди различных видов растения наиболее высокое содержание ГК в культивируемой солодке Коржинского, причем в качестве товарного сырья пригодны 3–4-летние корни, содержащие до 11.7% ГК [7, 8].

## II. СТРОЕНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Строение тритерпенового агликона ГК – глицирретовой кислоты установлено в работах Ружички [9, 10], Джерасси [11] и Битона [12]. Литгоэ и Триппет [13] по оптическому вращению метилированных продуктов гидролиза показали, что связь между глюкуроновыми кислотами дисахаридной

части молекулы имеет  $\beta$ -конфигурацию, а связь с агликоном –  $-\alpha$ . В соответствии с этим для ГК была предложена структура 3-О-(2'-О- $\beta$ -D-глюкуронопиранозил)- $\alpha$ -D-глюкуронопиранозида 3 $\beta$ -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 $\beta$ -H,20 $\beta$ -олеан-30-овой кислоты. На основании исследований спектров  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ГК и ее производных для ГК в настоящее время установлена  $\beta$ -конфигурация гликозидной связи глюкуроновой кислоты, соединенной агликоном, и правильной считается структура (I), соответствующая 3-О-(2'-О- $\beta$ -D-глюкуронопиранозил)- $\beta$ -D-глюкуронопиранозиду 3 $\beta$ -гидрокси-11-оксо-12-ен-18 $\beta$ -H,20 $\beta$ -олеан-30-овой кислоты [14].

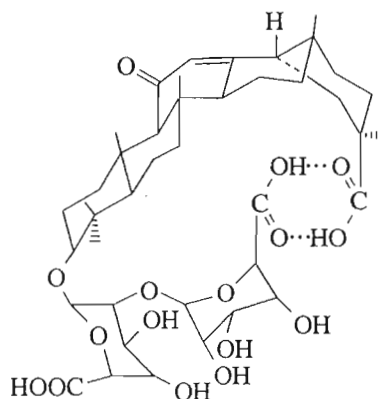
Результаты ферментативного гидролиза ГК согласуются с этим выводом. Так, стереоспецифично действующая  $\beta$ -глюкуронидаза из печени крупного рогатого скота осуществляет ступенчатый гидролиз ГК с образованием сначала моноглюкуронида (II), а затем агликона 18 $\beta$ -H-глицирретовой кислоты (III) (схема 1), что не оставляет сомнений в наличии  $\beta$ -гликозидных связей [15, 16]. Фермент, выделенный из грибов *Aspergillus niger*, гидролизует ГК до агликона (III) и диглюкуронида (IV) [17]; те же соединения были получены при применении энзимов некоторых улиток [18]. Гомогенат печени крыс быстро гидролизует ГК до моноглюкуронида (II) с последующим медленным образованием агликона.  $\beta$ -Глюкуронидаза из печени человека и свиньи останавливает процесс на стадии моноглюкуронида (II) [19].



i)  $\beta$ -глюкуронидаза крупного рогатого скота; ii)  $\beta$ -глюкуронидаза из *Aspergillus niger*

Схема 1.

Агликон нативной ГК – 18β-Н-глицирретовая кислота имеет *цис*-сочленение колец *D/E*. Известна также 18α-Н-кислота, получаемая путем кислотной или щелочной изомеризации 18β-Н-изомера [20]. При гидролизе технической ГК была выделена 18α-Н-глицирретовая кислота, что, по-видимому, не служит прямым доказательством наличия 18α-Н-глицирризиновой кислоты (18α-Н-ГК) в корнях солодки. Не исключено, что 18α-Н-ГК является артефактом. 18α-Н-ГК с чистотой до 93.7% удалось получить путем щелочной изомеризации 18β-Н-ГК [21].



(I) 18β-Н-ГК  
Схема 2.

18β-Н-ГК, состоящая из гидрофобной (тритерпеновой) и гидрофильной (углеводной) частей, проявляет уникальные физико-химические свойства, среди которых необходимо отметить поверхностно-активные и гелеобразующие свойства [22, 23]. Замечательна солюбилизующая активность 18β-Н-ГК и ее солей. Так, практически не растворимые в воде гидрокортизон, преднизолон, урацил, нистатин и другие лекарственные препараты в присутствии моноаммониевой соли 18β-Н-ГК переходят в водные растворы [22, 24]. Определена критическая концентрация мицеллообразования для водных растворов солей ГК, и показано, что наименьшие значения имеют аммониевая и калиевые соли [25]. С помощью <sup>13</sup>С-ЯМР и сканирующей электронной микроскопии установлена примерно одинаковая поверхностная активность 18α-Н- и 18β-Н-ГК [26]. Однако по гелеобразующей способности стереоизомеры различаются. Так, 18β-Н-ГК даже при концентрации <0.1% образует устойчивые гели при pH < 4.5. Гелеобразование концентрированного раствора (9.2%) 18β-Н-ГК при 50–60°C происходит необратимо. Напротив, 18α-Н-ГК к гелеобразованию не склонна. Не образуют гелей также производные 18β-Н-ГК с защищенными карбоксильными группами [27].

Уникальная способность 18β-Н-ГК (I) к гелеобразованию связана с особенностями ее строения. Методом <sup>13</sup>С-ЯМР для гликозида в мицеллярном состоянии показана циклическая конформация, стабилизация которой происходит за счет внутримолекулярного взаимодействия карбоксильных групп агликона и глюкуроновой кислоты, расположенной в конце углеводного фрагмента [26]. Как видно из схемы 2, создается внутрисферное пространство, удобное для образования соединений включения или комплексов типа "гость-хозяин". Молекула 18α-Н-ГК (V) к подобной ассоциации не способна из-за стерических факторов.

18β-Н-ГК образует соединения включения с нестероидными противовоспалительными веществами: аспирином, ортофеном, бутадиионом и индометацином [28–34], амино- и тиоурацилами [35], а также простагландинами E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, клопростенолом и сульпростоном [36].

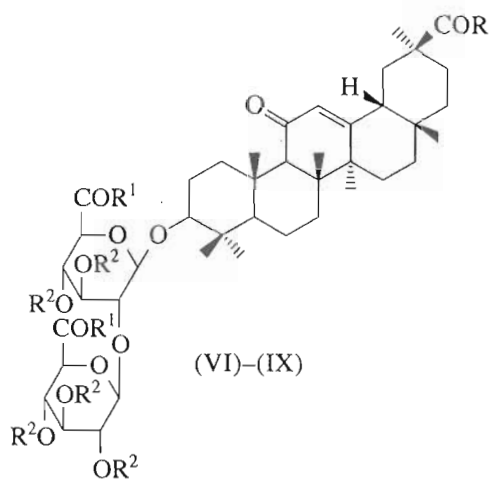
Методы выделения ГК из корней солодки, первый из которых описан Чирхом [37], совершенствуются на протяжении десятков лет. Одна из принятых технологий включает экстракцию горячей водой с добавкой кислот или щелочей [38]. Для экстракции используют также водный аммиак [39] и метанол [40]. В последнее время все большее внимание привлекает обработка корней углекислотой в сверхкритических условиях (CO<sub>2</sub>-MeOH-Et<sub>3</sub>N, 40°C, 400 кг/см<sup>2</sup>) [41]. Водный экстракт солодки, содержащий соли ГК, используют для выделения сырой ГК, которую переводят в моноаммониевую соль, являющуюся товарным продуктом [42]. Разработаны сорбционные технологии выделения ГК и ее моноаммониевой соли с применением ионообменных смол [43]. Чистую ГК можно получить адсорбцией на полиамиде [44]. Высокую очистку ГК ведут на полиакрилатных смолах и полимерах, содержащих альдегидные и ариламиногруппы [45, 46]. Водные растворы, содержащие до 36% ГК, очищают ультрафильтрацией через мембраны из ацетилцеллюлозы, полиакрилонитрила или сополимеров этилена с виниловым спиртом [38, 47]. Описан простой метод выделения достаточно чистой (93%) ГК из водного экстракта в виде Са-соли [48]. ГК можно очистить хроматографированием на кислой окиси алюминия [49]. Высокая степень очистки ГК (99.7%) достигнута двумерной противоточной экстракцией препарата *n*-бутанолом и фосфатным буфером [49].

### III. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

О превращении ГК в ее аналоги с измененной структурой агликона или углеводной цепи не сообщалось вплоть до 70-х годов.

Много внимания уделено получению солей ГК, что связано как с разработкой методов выделения гликозида, так и с поиском лекарственных форм ГК. Описаны соли Li, K, Na, Mg, Ca, Al, Fe [50–53] и редкоземельных металлов [54]. Известны соли ГК с папаверином, эметин, резерпин, берберином и другими алкалоидами [55, 56].

Предложены различные варианты этерификации, в том числе избирательной, по карбоксильным или гидроксильным группам с образованием эфиров ГК (VI) (схема 3) [57–61]. Осуществлен синтез одного из минорных гликозидов солодки, имеющего структуру 30-β-D-глюкопиранозильного эфира ГК (VII) [62]. Заслуживают быть отмеченными пента-О-никотинат [58] и пента-О-сульфат [63, 64], которым оказалась свойственна высокая противовирусная активность. К группе производных ГК, синтез которых не предусматривает глубоких изменений структуры, относятся также амиды (VIII) [65, 66], ацетилтиомочевины и ацетилтиосемикарбазиды (IX) [67].



(VI) R, R<sup>1</sup> = OH, OCH<sub>3</sub>;

а) R<sup>2</sup> = бензоил, ацетилсалицилоил, циннамоил, *n*-метоксициннамоил, никотиноил, изоникотиноил

б) R<sup>2</sup> = H

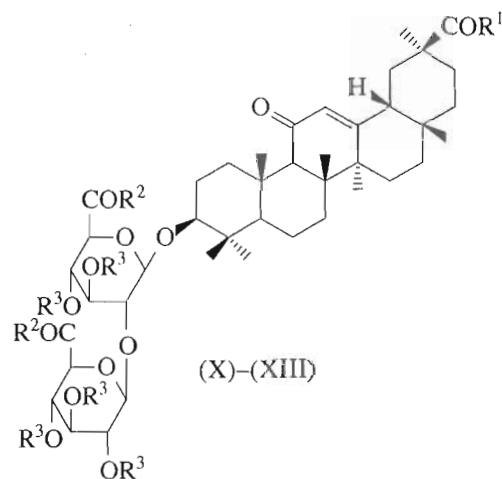
(VII) R = O-β-D-глюкозил, O-β-D-глюкуронил, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = H

(VIII) R = NHAik; NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH; NHBu; морфолино-; пиперидино-; изохинолин-3-иламино-; изохинолин-6-иламино-; (2-фенилтиазол-4-ил)амино-; пиримидин-2,4-дион-5-иламино-; пиримидин-2,4-дион-6-иламино-; R<sup>1</sup> = OBU<sup>t</sup>; OBzl; R<sup>2</sup> = H

(IX) R = NHC(=S)NHNHAik(Ar); R<sup>1</sup> = OBU<sup>t</sup>; OBzl; R<sup>2</sup> = H; Ac

Схема 3.

Соединения нового класса – тритерпеновые гликопептиды, моделирующие структуры природных гликопротеинов, синтезированы с применением различных методов образования пептидной связи [68, 69]. Например, защищенные гликопептиды типа (X) получены при взаимодействии трихлорангидрида пента-О-ацетил-ГК с эфирами α-аминокислот (схема 4) [70, 71]. Этим же методом осуществлен синтез производного ГК с меченным S<sup>35</sup> трипептидом *D,L*-метионина [72]. Гликопептиды со свободными сахарными гидроксильными группами (XI) получены с применением таких конденсирующих реагентов, как *N*-гидроксисукцинимид и *N,N'*-дициклогексилкарбодимид (DCC) [73–76].



(X)-(XIII)

(X) R<sup>3</sup> = Ac; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = -Ala-OMe, -Ala-OEt, -Leu-OMe, -Phe-OMe, -Val-OMe, -Tyr-OMe, -Ile-OMe, -Met-OMe, -*D,L*-Ser-OMe, -*D,L*-Val-OEt, -*D,L*-Ala-OEt, -*D,L*-Glu(OMe)-OH, -*D,L*-βAla-OEt, -*D,L*-Phe-OEt, -*D,L*-[<sup>35</sup>S]Met-OMe

(XI) R<sup>3</sup> = H; R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = -Ala-OMe, -Leu-OMe, -Phe-OMe, -Met-OMe, -Ser-OMe, -Tyr-OMe, -Val-OMe, -Cys(Bzl)-OMe, -Glu(OMe)-OMe, -Asp(OMe)-OMe, -Pro-OMe, -βAla-Gly-OMe, -Gly-Asp(OMe)-OMe, -Gly-Val-OMe, -Glu(OBzl)-OMe, -Glu(OBU<sup>t</sup>)-OMe, -Glu-OMe, -Asp-OMe, -Ala-OEt

(XII) R<sup>1</sup> = OMe; R<sup>3</sup> = H; R<sup>2</sup> = -Ala-OBzl, -Phe-OBzl, -Leu-ONBz, -Tyr-ONBz, -Glu(OBzl)-OBz, -Met-OBzl, -βAla-Gly-OBzl, -Gly-Leu-OBzl, -Phe-OBu<sup>t</sup>, -Val-OBu<sup>t</sup>, -Pro-OBu<sup>t</sup>, -Ala, -Phe, -Leu, -Tyr, -Glu, -Met, -βAla-Gly, -Val, -Ile, -Pro, -Gly-Phe, -Gly-Leu

(XIII) R<sup>1</sup> = NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>COOH;  
R<sup>2</sup> = OH; R<sup>3</sup> = H

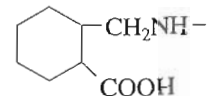


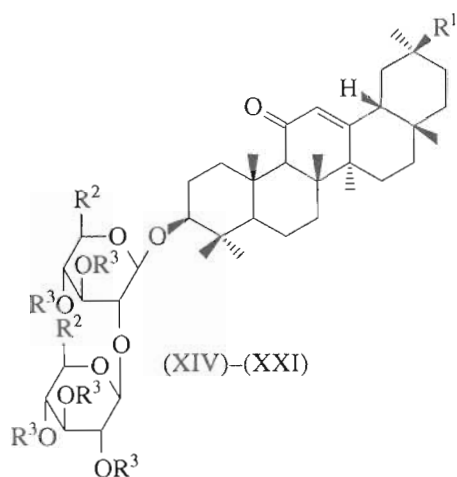
Схема 4.

Другой реагент – *N*-гидроксibenзотриазол – DCC позволил получать пептиды типа (XI) с более высоким выходом [77, 78]. Гликопептиды, содержащие фрагменты аминокислот и пептидов

только в углеводной цепи (XII), синтезированы с применением реагента Вудворда К [79]. Для получения конъюгатов ГК с белками и ферментами при проведении иммуноферментного анализа синтезированы амиды (XIII), которые конденсируются с бычьим сывороточным альбумином (белок-носитель) и β-галактозидазой (ферментная метка) [80].

Осуществлен целый ряд превращений ГК, связанных с более глубокими изменениями структуры углеводной цепи и агликона.

Новые типы гликозидов – производные 5-амино-5-дезоксисилопиранозы – получены перегруппировкой триазида пента-О-ацетил-ГК в триизоцианат (XIV), который затем превратили в аминокпроизводное (XV), карбаматы (XVI) и мочевины (XVII) (схема 5) [58, 81, 82]. Осуществлено селективное введение аминогрупп в углеводную часть молекулы ГК. При восстановлении триметилового эфира ГК (XVIII) KBH<sub>4</sub> в водном метаноле получен глюкобиозид (XIX), который через димезилат превращен в диазид (XX), а последний восстановлен в 6-амино-6-дезоксиглюкобиозид глицирретовой кислоты (XXI) (схема 5) [83].

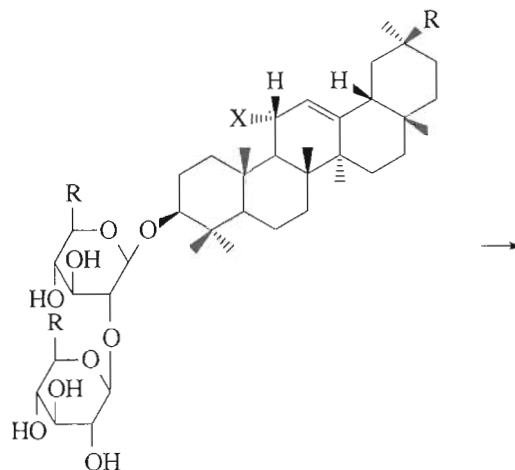


- (XIV) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NCO; R<sup>3</sup> = Ac
- (XV) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H
- (XVI) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NHCOOalk; R<sup>3</sup> = H
- (XVII) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = NHCONHalk;  
NHCONHCH(Me)COOMe;
- NHCONHCH(COOMe)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe; R<sup>3</sup> = H
- (XVIII) R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = COOMe; R<sup>3</sup> = H
- (XIX) R<sup>1</sup> = COOMe; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>OH; R<sup>3</sup> = H
- (XX) R<sup>1</sup> = COOMe; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> = H
- (XXI) R<sup>1</sup> = COOMe; R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> = H

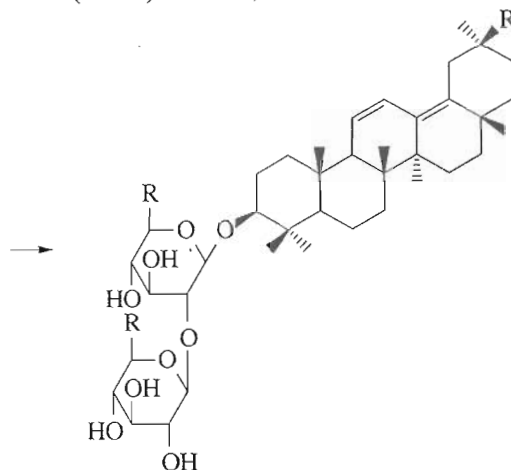
Схема 5.

При восстановлении ГК на PtO<sub>2</sub> образуется 11-дезоксо-ГК (XXII) [84], тогда как при действии

NaBH<sub>4</sub> удается получить 11α-гидроксипроизводное (XXIII), дегидратация которого в условиях кислотного катализа приводит к диеновому гликозиду (XXIV) (схема 6) [85]. 11,13(18)-Диен (XXV) образуется при восстановлении литийалюминийгидридом триметилового или пента-О-триметилсилилового эфиров ГК [58]. Указанное соединение получают также из пентаацетата триметилового эфира ГК действием системы алюмогидрид лития-бис(2-метоксиэтилат) натрия [86].



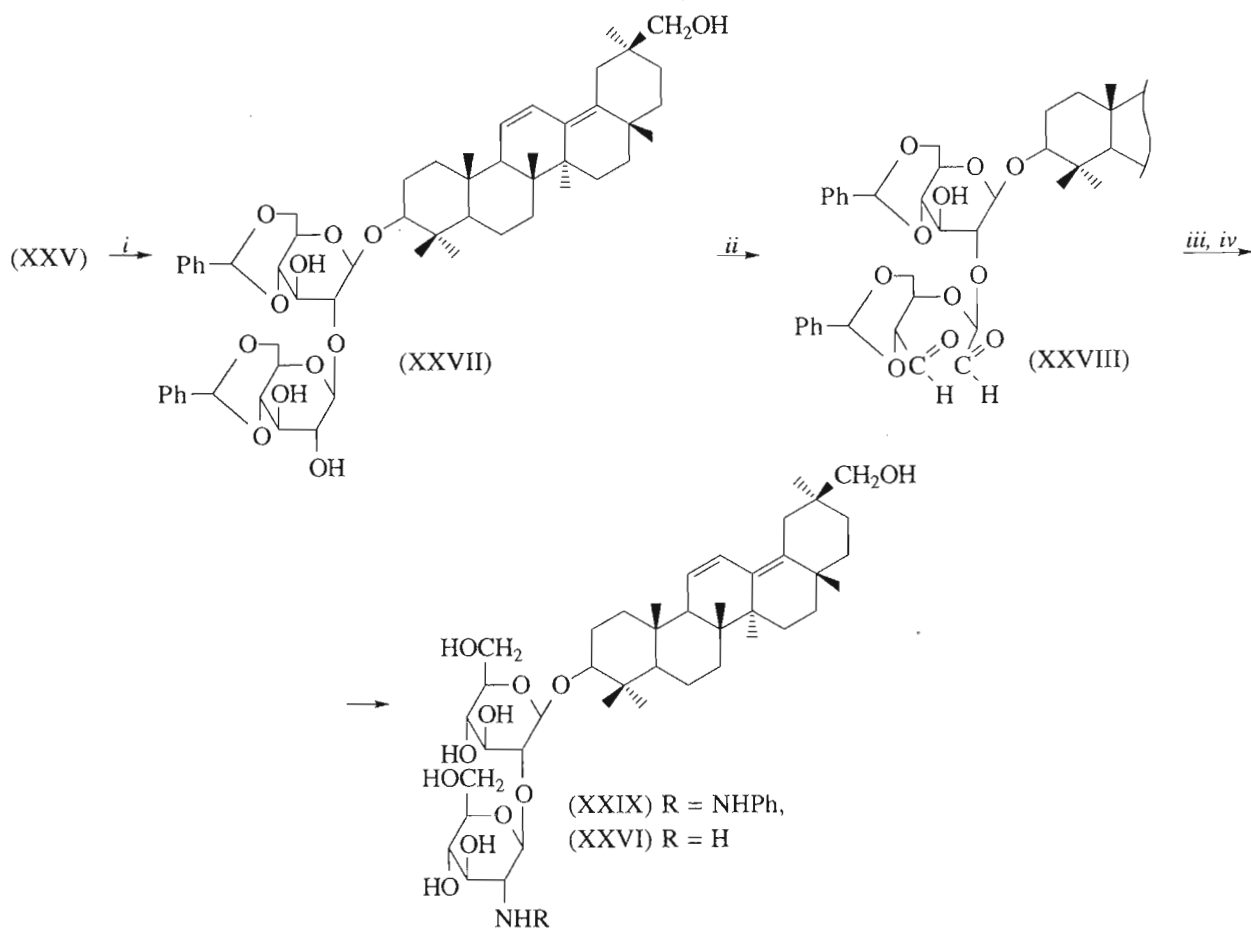
- (XXII) X = H, R = COOH
- (XXIII) X = OH, R = COOH



- (XXIV) R = COOH
- (XXV) R = CH<sub>2</sub>OH

Схема 6.

Диеновый гликозид (XXV) был применен в синтезе тритерпенового гликобиозида (XXVI), осуществленном через стадию образования бисбензиленового производного (XXVII), его последующего периодатного расщепления и взаимодействия полученного диальдегида (XXVIII) с фенилгидразином. Гидрогенолиз гидразина (XXIX) привел к целевому моноаминогликобиозиду (XXVI) (схема 7) [81].



*i)* PhCHO, ZnCl<sub>2</sub>; *ii)* NaIO<sub>4</sub>; *iii)* PhNHNH<sub>2</sub>; *iv)* Ni-Re, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Схема 7.

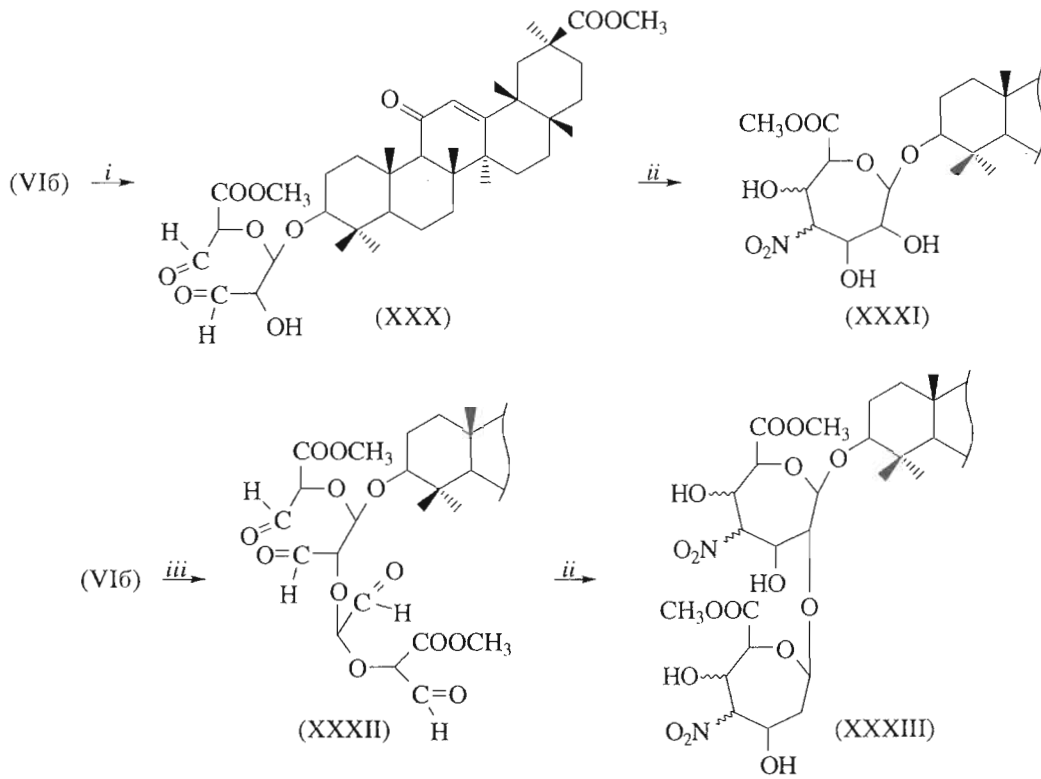
Периодатное расщепление применено также и в синтезе нитрогликозидов глицирретовой кислоты. Окислением дезацилированного триметилглицирризината (VIб) избытком NaIO<sub>4</sub> получены агликон (III), моногликуронид (II) и диальдегид (XXX). Последний при взаимодействии с нитрометаном образует гликозид 4-нитро-4-дезоксигептулозоновой кислоты (XXXI). Контролируемое расщепление периодатом натрия триметилового эфира дезацилированной ГК (VIб) привело к тетраальдегиду (XXXII), конденсацией которого с нитрометаном получен динитробозирид (XXXIII) (схема 8) [87, 88].

Гомопроизводные ГК – ацетоксиметилкетон (XXXIV) и аминометилкетон (XXXV) получены из трихлорангидрида пента-О-ацетата ГК обычными превращениями в диазометилкетон (XXXVI) и бромметилкетон (XXXVII). Последний реакцией с тиомочевинной преобразован в тристазолилпроизводное (XXXVIII) (схема 9) [89].

Интересная трансформация скелета агликона происходит при анодном окислении ГК или ее триметилового эфира на платиновом электроде. Превращения, приведшие к образованию глюкуронобиозида (XXXIX) (схема 10), по-видимому, не имеют прецедента в химии тритерпенов [90].

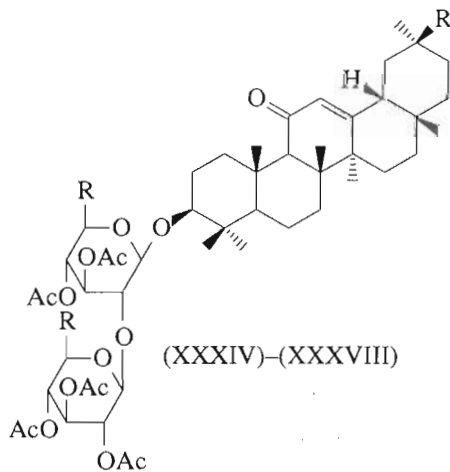
Нельзя не упомянуть об установленной недавно возможности синтеза нового типа С11-гликозидов. Выяснилось, что продолжительное взаимодействие гликозидов глицирретовой кислоты с α-ацетобромсахарами в присутствии трифлата серебра или цианида ртути приводит к енолгликозидам (XL) [91].

Интерес к синтезу производных ГК и ее аналогов более сложного строения все возрастает. Так, недавно получен гликолипид (XLI), открывающий, по мнению авторов работы [92], новый класс высокоактивных антипролиферативных веществ.



i) NaIO<sub>4</sub>, изб.; ii) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>ONa; iii) NaIO<sub>4</sub>, 1 экв.

Схема 8.



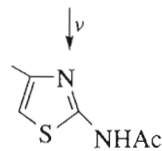
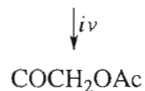
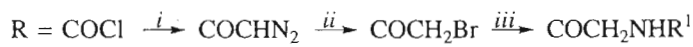
(XXXIV) R = COCH<sub>2</sub>OAc

(XXXV) R = COCH<sub>2</sub>NHR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> = Ph, BzlC<sub>6</sub>H<sub>11</sub>

(XXXVI) R = COCHN<sub>2</sub>

(XXXVII) R = COCH<sub>2</sub>Br

(XXXVIII) R =



i) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; ii) HBr; iii) R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>; iv) NaOAc, HOAc; v) H<sub>2</sub>NC(=S)NH<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O

Схема 9.

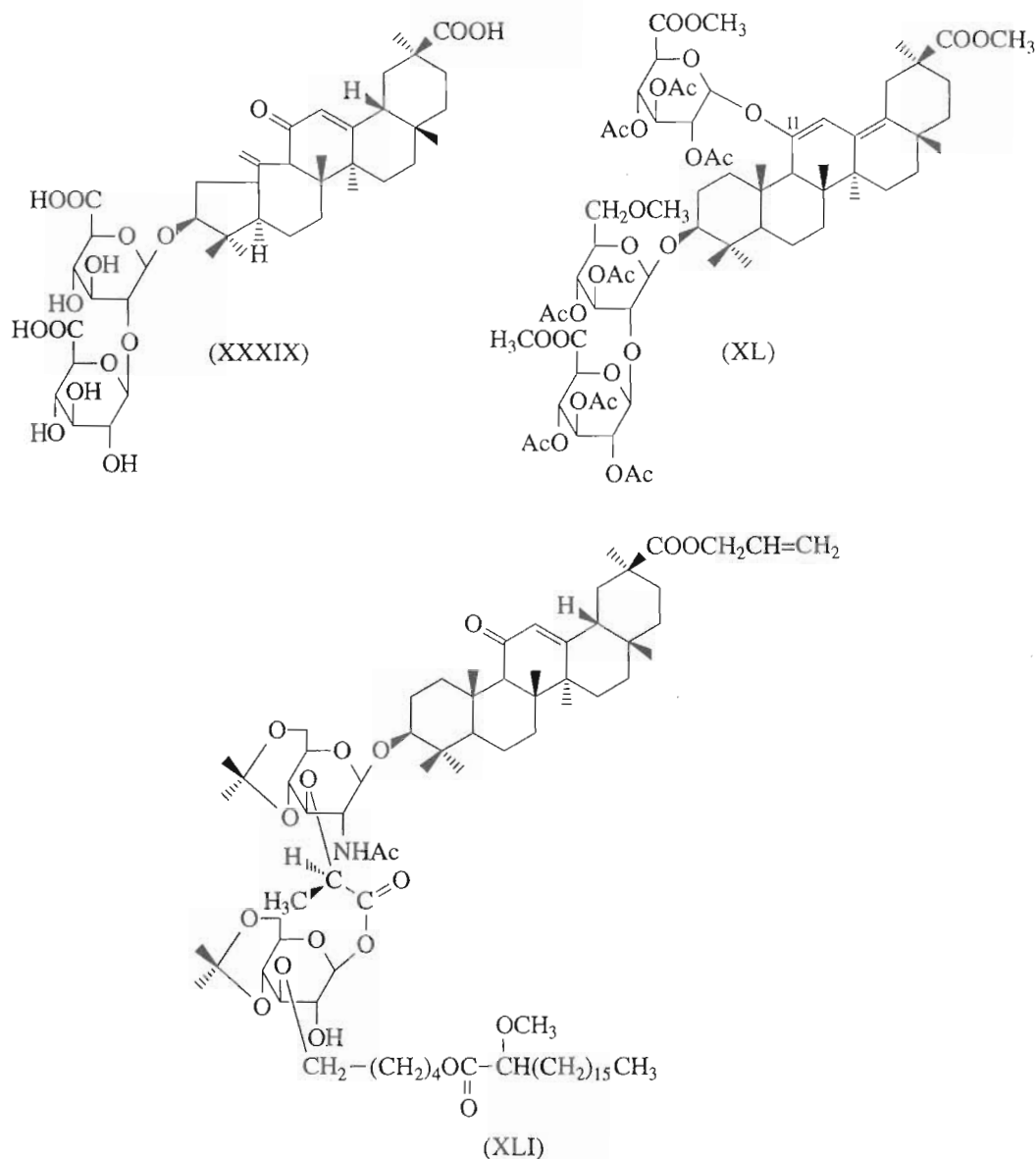


Схема 10.

Большое число работ и патентов посвящено простым превращениям агликона ГК – глицирретовой кислоты. Эфиры, амиды, ацилгликозиды, 3-О-гликозиды, ацилированные глицирретовой кислотой пептиды и аминокислоты описаны в качестве противовоспалительных, антиаллергенных, противовирусных и противоопухолевых агентов. Рассмотрение способов получения этих соединений не входит в задачу настоящего обзора, однако представляется целесообразным упомянуть работы, в которых осуществлена более глубокая трансформация молекулы глицирретовой кислоты.

Секопроизводные (XLII, XLIII) с раскрытым кольцом А получены бекмановской перегруппи-

ровкой оксимов 3-кетометилглицирретата [93], нитрованием 3-кетометилглицирретата [94] или окислением 2-формил-3-кетона [95]. Описаны 4,23,24-триснор- (XLIV) [96, 97] и 23,24-биснор-производные (XLV) [98] глицирретовой кислоты. Сообщается о синтезе и превращениях ацетиленовых соединений типа (XLVI) [99, 100]. Фотохимические превращения позволяют получить 11, 23-циклопроизводные (XLVII) [101], ввести гидроксильную группу при С1 с образованием диола (XLVIII) [102], а также осуществить раскрытие кольца С с образованием триена (XLIX) по типу превращения в эргостерин [103]. Описано микробиологическое гидроксילирование при С7 и С15, приводящее к полигидроксипроизводным (L) (схема 11) [103].



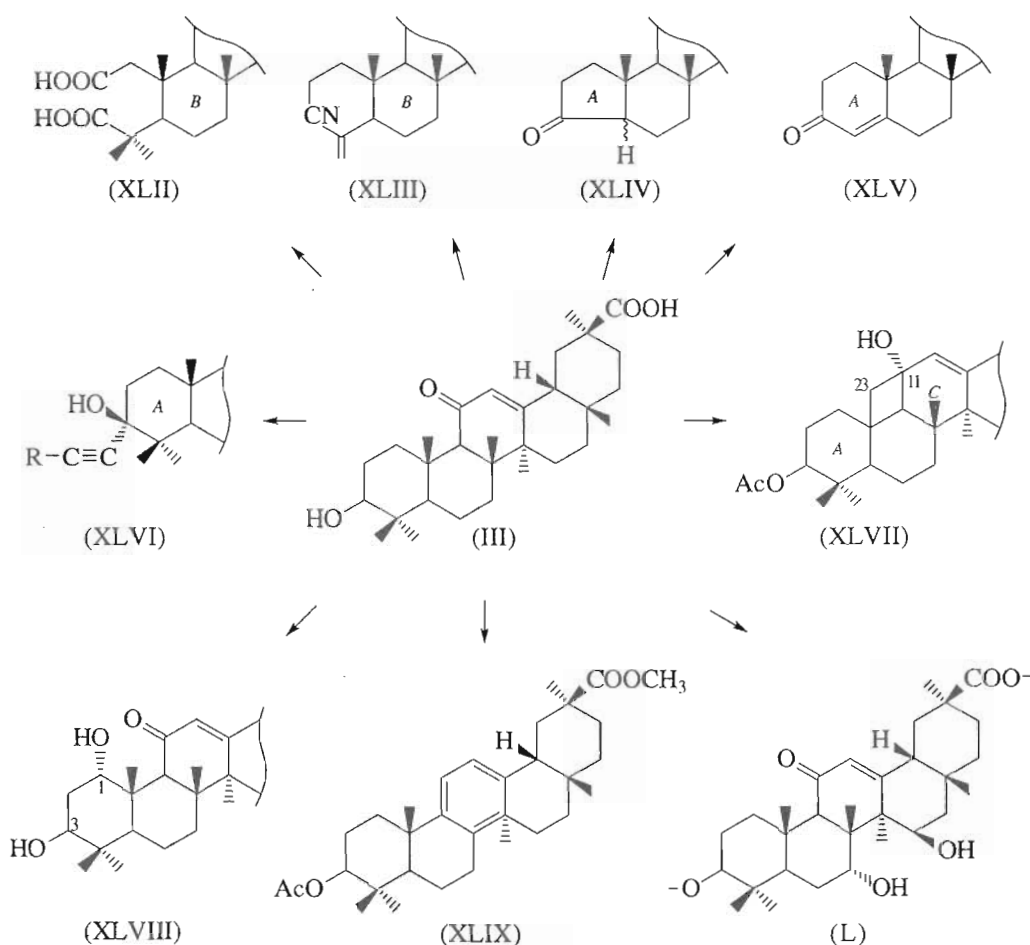


Схема 11.

Из глицирретовой кислоты (III) осуществлен синтез представительной группы веществ, имеющих строение тритерпеновых азотсодержащих гетероциклов [104, 105]. Описаны перспективные в качестве лекарственных средств пиразоло-, изоксазоло-, тиазоло-, индоло- и пиримидинотритерпены типов (LI)–(LIV) (схема 12) [106–110].

Указанные превращения описаны также для 18 $\alpha$ -H- и 18-дегидроглицирретовой кислот [111]. Известны и обзоры по химии глицирретовой кислоты [20, 112].

#### IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

##### Минералокортикоидное действие

Структурное сходство агликона ГК и 11-кетостероидов обуславливает их близкую биологическую активность. Подобно гормонам надпочечников ГК и ее агликон оказывают влияние на водно-солевой обмен, усиливая задержку Na<sup>+</sup>, уменьшая содержание K<sup>+</sup> в организме, повышая

кровенное давление и снижая объем выделяемой мочи [113, 114]. Минералокортикоидное действие ГК проявляется в дозе, на 3–4 порядка более высокой, чем для альдостерона. Минералокортикоидное действие ГК и ее агликона похоже на синдром избытка минералокортикоидных гормонов и получило название “псевдоальдостеронизм”. Предполагается, что ГК и ее агликон частично потенцируют действие альдостерона, а частично связываются с минералокортикоидными рецепторами почек [115]. О последующем высвобождении этих рецепторов можно судить по постепенной нормализации кровяного давления, повышенный уровень которого сохраняется длительное время после прекращения введения ГК.

Весьма вероятно, что синдром “псевдоальдостеронизма” обусловлен ингибированием 11-гидроксистероиддегидрогеназы [116, 117], отвечающей за превращение кортизола в кортизон. В то же время, являясь конкурентом альдостерона за связывание с минералокортикоидными рецепторами, ГК не влияет на эти рецепторы [118]. Дезоксикортикостероидное действие ГК нейтрализуется при

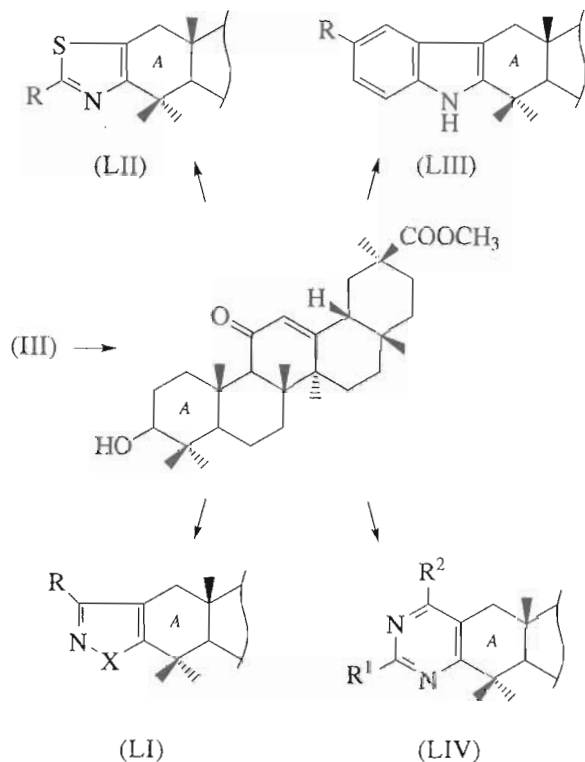


Схема 12.

ее введении совместно с аминокислотами. Это чрезвычайно важное свойство позволило блокировать нежелательное действие ГК при разработке лекарственных препаратов на ее основе [119].

#### *Влияние ГК и ее производных на метаболизм стероидных гормонов*

ГК обладает свойствами антагониста кортизона, блокирует антигранулемное действие глюкокортикоидов, ингибируя как отложение гликогена в печени, так и биосинтез холестерина [120]. Этот эффект проявляется при совместном введении кортизона и ГК. Показано также, что совместное введение ГК с преднизолоном вызывает потенцирование фармакологического эффекта стероида [121]. Не оказывая влияния на суточный ритм содержания кортикоидов в плазме, ГК удлиняет период полураспада кортизона и преднизолона в крови у пациентов, получавших эти гормоны в течение длительного времени. Замедление метаболизма кортикоидов в присутствии ГК связывают с ингибированием последней  $\Delta^5$ -редуктазы, а также  $11\beta$ - и  $20\beta$ -гидроксидегидрогеназ стероидов из печени [122].

При оральном введении как ГК, так и ее агликон снижают концентрацию тестостерона в сыворотке крови. Этот факт делает ГК перспективным средством для лечения тромбозов, вызываемых

мных избытком тестостерона [123]. Отмечено также ингибирование ГК метаболизма прогестерона. Прочно связываясь с прогестероновыми рецепторами цитозоля матки и умеренно с глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами цитозоля печени кроликов, ГК оказывает минимальное действие на сывороточные глобулины или андрогенные и эстрогенные рецепторы половых гормонов [124]. Установлена антиэстрогенная активность ГК, которая проявляется в ингибировании действия эстрадиола на матку животных и в подавлении  $\beta$ -глюкуронидазной активности у животных с удаленными яичниками [125]. В этой связи нелишне отметить, что в восточной медицине корень солодки применяется при лечении гинекологических болезней.

#### *Противовоспалительная, противоязвенная и антиаллергическая активность*

С кортизоноподобным действием ГК и ее агликона связана их высокая противовоспалительная и противоязвенная активность [126–129]. Так, глицирризинат аммония и глицирретат натрия снижают формалиновый отек как у интактных, так и у адреноэктомированных животных [128]. При внутрибрюшинном введении ГК подавляет образование гранулемы у морских свинок и проявляет сильное противовоспалительное действие на экспериментальные конъюнктивиты у кроликов [130]. На модельные формалиновые артриты у крыс действие ГК и ее агликона аналогично действию гидрокортизона, тогда как при воспалении, инициированном каррагенином, действие этих тритерпенов менее выражено, чем у гидрокортизона [131]. Характерно, что  $18\alpha$ -Н-глицирретовая кислота активнее  $18\beta$ -Н-изомера при каррагениновом воспалении и может воздействовать на адреноэктомированных крыс [132].

Систематическое исследование фармакологических свойств ряда производных ГК позволило обнаружить соединения, обладающие высокой противовоспалительной и противоязвенной активностью. Характерная черта производных ГК — отсутствие ulcerогенного действия, являющегося нежелательным побочным эффектом таких широко применяемых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), как аспирин, вольтарен, ибупрофен и др. Среди солей ГК выделяются монокалийдиглицерат, моносодийдиглицерат и триизопропоксиалюминиевая, не уступающие по противовоспалительной активности вольтарену. Эти соли обладают противоязвенной активностью, превосходящей активность ГК и циметидина — известного антагониста  $H_2$ -рецепторов гистамина. Натриевые и натрий-калийные соли — высокоэффективные стимуляторы релаксативной регенерации кожи [51, 133]. Не менее перспективные соединения выявлены и среди

эфиров ГК, в том числе пентациннамат, проявивший свойства высокоактивного антифлогистика и антиульцерогена, а также пентаникотинат, получивший название "ниглизин". Клинические испытания позволили выявить его обширный спектр лекарственного действия. В частности, ниглизин был успешно применен при лечении ревматоидного артрита, деформирующего артроза, болезни Бехтерева и неспецифического полиартрита [134]. Другие свойства ниглизина обсуждаются ниже.

Мощными антифлогистиками и антиульцерогенами являются амиды, пептиды и уреиды ГК [65–67, 82, 135–137].

Обладая свойствами антагониста ацетилхолина, гистамина и других соединений, способствующих аллергическим заболеваниям, ГК и ее агликон становятся активными антиаллергическими агентами и поэтому эффективны при лечении экземы, крапивницы, аллергических дерматитов, бронхиальной астмы [138, 139].

Касаясь механизма противовоспалительного и антиаллергического действия ГК, необходимо отметить следующее. ГК и ее агликон усиливают влияние экзогенных гормонов коры надпочечников, ингибируют окислительное фосфорилирование и биосинтез сульфатированных мукополисахаридов, понижают активность фосфолипазы  $A_2$ , повышают активность глутаминтрансаминазы [140, 141]. Доказано также влияние ГК на фибробласты человека, ускоряющее пролиферацию [142]. ГК и ее производные подобно НПВС влияют на каскад арахидоновой кислоты, ингибируя биосинтез простагландинов. Так, глицирризинат аммония подавляет образование простагландинов  $E_2$  и  $F_{2\alpha}$  в легких и почках мышей. ГК и глицирретовая кислота ингибируют синтез простагландина  $E_2$  активированными макрофагами; подобный процесс протекает и в культуре экссудативных клеток [143]. Как установлено, глицирретовая кислота ингибирует 5-липоксигеназу – фермент, участвующий в биосинтезе лейкотриенов, определяющих развитие воспаления и медленно текущей анафилаксии [144]. Противовоспалительные свойства ГК связывают с ее влиянием на медиаторы воспаления – нейтрофилы. В частности, ГК ингибирует выделение нейтрофилами синглетного кислорода, перекиси водорода, а также ионов  $OH^-$  в дозозависимой форме [145]. Антиоксидантная активность ГК согласуется с подавлением синтеза тромбксана  $B_2$  *in vitro* [146].

Под действием ГК понижается содержание  $Ca^{2+}$  внутри клеток диафрагмы, происходит блокирование внутриклеточного перемещения  $Ca^{2+}$  и сокращение мышц диафрагмы у животных [147]. ГК и ее соли способствуют проникновению кальцитонина через мембраны слизистых, повышают проницаемость дипальмитоилфосфатидил-

холиновых мембран [148]. На модели мембранных клеток почки обнаружена ингибирующая активность ГК по отношению к аминотрансферазам, высвобождающим  $Na^+$ , и отсутствие ингибирующего действия на  $Ca^{2+}$ -ферменты [149].

Следует остановиться на результатах, полученных при исследовании фармакологической активности комплексов ГК с такими НПВС, как индометацин, анальгин, ортофен и ацетилсалициловая кислота. Во всех случаях комплексы оказывают противовоспалительное действие в меньших эффективных дозах; широта терапевтического действия  $LD_{50}/ED_{50}$  повышается в 3–11 раз по сравнению с исходным НПВС. Сильно снижается токсичность и практически полностью ликвидируется вероятность деструкции слизистой оболочки желудка. Таким образом, ГК, комплекс связанная с НПВС, придает уже известным препаратам принципиально новое качество [28–34, 69].

#### *ГК и ее производные как антидоты и гепатопротекторы*

Антидотное действие ГК, обусловленное наличием в ее молекуле двух фрагментов глюкуроновой кислоты, в 3 раза выше защитного действия глюкуроновой кислоты, выделяемой печенью. Калиевая соль ГК применяется как антидот при отравлении солями свинца [150]. Животные, получавшие летальные дозы стрихнина, никотина, кофеина и сулемы, выживали после введения ГК [151]. Комплекс ГК с цистеином предложен в качестве антидота против гистамина, никотина и сулемы [152].

Как ГК, так и ее агликону свойственна отчетливо выраженная гепатопротекторная активность *in vitro* [153]. При прямом воздействии таких токсинов, как аллилформиат, линолевая кислота, галактозамин, четыреххлористый углерод, ГК препятствует поражению гепатоцитов печени крыс [154–156]. Комплекс ГК с метионином ингибирует развитие у животных хронического гепатита [157, 158]. Весьма активным гепатопротекторным действием обладает пентаникотинат ГК (ниглизин) [159]. Механизм гепатопротекторного действия заключается в ингибировании лактатдегидрогеназы, снижении уровня сывороточной трансминазы и количества липидных перекисей в печени [160]. Гепатопротекторный эффект ГК обусловлен особенностью строения углеводородной цепи [161]. Среди синтезированных модельных гликозидов глицирретовой кислоты четырех типов – Gal-Glc-агликон, Glc-GlcA-агликон, GlcA-Gal-агликон, GlcA-Glc-агликон – активностью, приближающейся к активности ГК, обладают лишь гликозиды, содержащие молекулу глюкуроновой кислоты в конце углеводной цепи. Гликозиды типа Sug-GlcA-агликон проявляют суще-

ственно меньшую активность. Гликозиды, не содержащие глюкуроновую кислоту, практически лишены активности. Таким образом, цитопротекторный эффект, который оценивали по активности аспартаттрансаминазы и аланинтрансаминазы, проявляется при концевом расположении глюкуроновой кислоты в углеводной цепи молекулы гликозида. При ином строении углеводного фрагмента агликон теряет способность фиксироваться на поверхности клетки, что либо ослабляет цитопротекторный эффект, либо приводит к разрушению мембраны.

#### Иммуностимулирующая активность

В малых дозах ГК является иммуностимулятором, а в высоких (до 6.5 г/кг) – иммуносупрессором [162]. Показано, что ГК и ее соли стимулируют выработку антител в культуре лимфоцитов человека, стимулируют пролиферацию Т- и В-лимфоцитов в культуре клеток селезенки мышей [163], усиливают фагоцитоз макрофагов и активность лизоцима, повышают титр антител [164]. Внутривенное введение ГК мышам в дозах 75–150 мг/кг приводит к увеличению веса тимуса и селезенки [165].

Чрезвычайно ценное свойство ГК – способность стимулировать продукцию  $\gamma$ -интерферона в культуре клеток моноцитов и брюшных лимфоцитов – макрофагов человека. В опытах на добровольцах при внутривенном введении ГК в дозах 25–100 мг/кг было отмечено увеличение интерферона в плазме [166]. Отмечен стимулирующий эффект ГК на секрецию интерлейкина-2 в культуре периферических лимфоцитов и показано, что в присутствии интерлейкина-2 ГК значительно усиливает цитотоксичность нормальных киллеров [167]. Эти свойства делают ГК клинически перспективным стимулятором неспецифического иммунитета против инфекций [168]. Многообещающими иммуномодуляторами показали себя гликопептиды типа (X)–(XI), среди которых найдены соединения, стимулирующие первичный иммунный ответ при однократном внутривенном введении мышам в дозе 2 мг/кг [169–171]. Ряд упомянутых гликопептидов стимулирует клеточный иммунитет на модели гиперчувствительности замедленного типа к 2,4-динитрофторбензолу, показав в ряде случаев активность, превышающую активность известного иммуностимулятора N-ацетилмурамоилдипептида (МДП). Учитывая, что в отличие от МДП пептидные производные ГК малотоксичны, перспективность их в качестве иммунокорректоров несомненна.

#### Антивирусная активность

Антивирусная активность ГК являлась предметом повышенного внимания клиницистов, по-

скольку было показано, что как ГК, так и ее моноаммониевая соль полностью ингибируют *in vitro* репродукцию ДНК, РНК-содержащих вирусов (*Vaccinia*, *New Castle*, *Vesicular stomatitis*, *Herpes simplex*, *Herpes B*, *Varicella zoster*) в концентрациях 0.001–5% [172–174]. Сенсационным стало сообщение о способности ГК и ее производных ингибировать репродукцию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [175–178]. Предварительные клинические исследования показали, что при введении ГК больным СПИДом в дозе до 1.6 г в день увеличивается число Т4-лимфоцитов и снижается содержание вирусного антигена. В последнее время предложены различные лекарственные формы, содержащие ГК или ее соли, эффективные при пероральном и парентеральном введении [179, 180]. Получены композиции ГК с азидотимидином, обнаружившие синергическое действие при терапии СПИДа [177]. Накоплена довольно солидная статистика успешного клинического использования препарата SNMC, представляющего собой раствор 0.2% ГК, 0.1% цистеина, 2% глицина и 5% глюкозы [86, 181].

Пentasульфат ГК и его соли полностью подавляют репродукцию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 при концентрации 1 мг/мл. Антивирусный эффект этих соединений, к тому же ингибирующих обратную транскриптазу, в 4 раза превышает эффект ГК [182].

К препаратам, эффективно ингибирующим репродукцию ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в культуре клеток МТ-4, относятся глицирам, ниглизин и моносодиевая соль ГК [183–185]. Так, активность последней превышает эффект азидотимидина на хронически инфицированной культуре клеток. Более высокую ингибирующую активность в отношении ВИЧ-1, чем азидотимидин, проявили пептидные производные ГК типа (XI) [186–190].

Сообщается о получении комплексов ГК с фенольными компонентами солодкового корня – ликохалконом А, изоликофлавоном, гликокумарином, подавляющими пролиферацию вируса СПИДа [191].

Среди веществ, перспективных в качестве анти-ВИЧ-агентов, оказалась динатриевая соль кислого сукцината глицирретовой кислоты, широко применяющаяся для лечения язвенной болезни [192].

Механизм анти-ВИЧ-действия ГК и ее производных связан со способностью интенсифицировать образование интерферона в плазме крови [193], а также при низких концентрациях избирательно ингибировать активность протеинкиназы вируса *Herpes simplex* типа 1 [194].

Препараты на основе ГК находят все расширяющееся применение при лечении гепатитов. Сообщается, в частности, об успешном лечении хронического гепатита В путем внутривенного введения препарата SNMC [195]. Ценным качеством

препарата является возможность его использования в педиатрии.

Хорошие результаты при лечении больных хроническим гепатитом получены при сочетании инъекций препаратов ГК и интерферона [196, 197].

Для лечения вирусных заболеваний (стоматиты, герпес) слизистых оболочек полости рта, носа, гениталий патентуются мази, гели и примочки, содержащие ГК и ее соли [198–201]. Показано, что ГК ингибирует синтез гликопротеинов вируса *Herpes simplex* типа 1 в культуре НЕР2, не влияя на гликопротеины клеток [194].

Недавно установлено, что ГК, глицирам и ниглизин составляют первую группу высокоэффективных ингибиторов репродукции вируса Марбург [202]. Особенно активен ниглизин, проявляющий 100% ингибирующую активность в концентрации 0.2 мМ.

#### Противоопухолевая активность

В опытах на мышах при совместном введении с ослабленной микобактерией туберкулеза ГК предотвращает образование кожных опухолей, вызываемых химическими канцерогенами [203]. ГК и диеновый гликозид (XXI) тормозят развитие опухолей, вызванных 7,12-диметилбенз[*a*]антраценом и 12-О-тетрадеcanoилфорбол-12-ацетатом [204, 205].

В этой связи предлагается использовать ГК как профилактическое средство в отношении некоторых опухолей человека [206]. Интересно, что глицирризинат аммония выраженного противоопухолевого действия не проявил [8]. Высокой активностью обладает глицирретовая кислота *in vitro* и *in vivo* [207–209]. Глицирретат натрия тормозит развитие саркомы 45 и асцитной опухоли Эрлиха. Оральное введение динатриевой соли гемифталата глицирретовой кислоты приводит к ингибированию роста кожных опухолей мышей. Механизм действия заключается в ингибировании фосфотрансферазной активности протеникиназы С, являющейся рецептором-промотором опухолей. Глицирретовая кислота тормозит метаболизм фосфолипидов и транспорт 3-О-метилглюкозы, которые происходят под действием канцерогенов [210–212].

#### Гиполипидемическое и антисклеротическое действие

В опытах на животных с экспериментальным атеросклерозом ГК и ее соли снижают содержание холестерина, липопротеидов и триглицеридов в крови и холестерина в тканях печени [213, 214]. В этом отношении ГК превосходит активность препаратов полиспония и мисклерон [215].

Механизм действия связывают с ингибированием активности фосфолипазы А<sub>2</sub> [216].

#### Метаболизм ГК и ее производных *in vivo*

ГК *in vivo* претерпевает гидролиз с образованием глицирретовой кислоты, которая трансформируется [217] в 3 $\alpha$ -глицирретовую кислоту под действием кишечных бактерий *Eubacterium* Sp. линии GLH, продуцирующих глицирризил-*D*-глюкуро니다зу (эти бактерии выделены из фекалий человека [218, 219]). Аналогичные превращения ГК протекают и при действии бактерий вида *Peptostreptococcus intermedius* и *Clostridium perfringens*.

Показано, что как ГК, так и ее агликон – глицирретовая кислота связываются с альбуминовыми фракциями белков плазмы человека и животных [220]. После введения ГК в организм человека ее максимальная концентрация в сыворотке проявляется менее чем через 4 ч, а спустя 72 ч уже не обнаруживается. В противоположность этому глицирретовая кислота идентифицируется в коже и мускулах даже через 130 ч после введения. Основное количество глицирретовой кислоты метаболизирует в печени [221], метаболиты выделяются через желудочно-кишечный тракт. В опытах на крысах с применением [<sup>3</sup>H]глицирретовой кислоты, введенной внутривенно, установлено накопление субстрата в желчи в виде трех метаболитов: сульфата, моно- и диглюкуронида [222].

#### V. ГЛИЦИРРИЗИНОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

В отечественной лечебной практике разрешено применение трех препаратов, включающих ГК или ее производные.

Моноаммониевая соль ГК под названием “глицирам” в виде таблеток, мазей и суппозиториев рекомендована в качестве противовоспалительного и антиаллергического средства. Глицирам может быть применен для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, экзем, псориаза и других заболеваний [3].

Динатриевая соль 3-О-сукцината глицирретовой кислоты входит в состав карбенексолон, на протяжении многих лет до появления антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина считавшегося лучшим средством для лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки [4].

Отечественный препарат глидеринин, содержащий в качестве активного начала 18-дегидроглицирретовую кислоту, разрешен для лечения экзем, дерматозов и нейродермитов [223, 224].

Среди перспективных препаратов на основе ГК следует отметить вышеупомянутый SNMC и ниглизин – пента-О-никотинат ГК. Что касается

последнего, то он проявил себя не только высокоактивным антиревматическим средством, но и мощным противовирусным, гепатопротекторным и антидотным препаратом.

Лекарственные средства, включающие ГК и ее соли, в частности стабилизированные глазные капли [225, 226] или примочки [227], с успехом применяются в офтальмологии. В стоматологической практике известны препараты ГК, защищающие зубы от кариеса [25, 228], купирующие воспаления полости рта и носа, стоматиты и пародонтоз [229].

Хотя производные ГК представляют собой практически безопасные вещества ( $LD_{50}$  800–6500 мг/кг) [28–36, 51, 52, 65–71, 135–137], при регулярном их применении не исключено возникновение побочных эффектов (гипертония, увеличение веса и др.) [217, 230].

Применение глицирама в дозах до 700 мг/кг в течение 2 мес или 90 мг/кг в течение 4 мес не сопровождается побочными эффектами. Глицирам при оральном введении не обладает аллергенными, иммуносупрессорными и мутагенными свойствами, а также не вызывает наследственных аномалий в хромосомном наборе животных. Максимально переносимая доза для крыс составляет 5000 мг/кг. При длительном ежедневном оральном введении в дозе 100–250 мг/кг могут произойти изменения в печени и почках [217].

Ниглизин в терапевтической дозе не влияет на функциональное состояние сердечно-сосудистой и кровяной систем, на функцию печени и почек, не вызывает патологических изменений мозга, сердца, легких, печени, селезенки, желудка и кишечника, а также не обладает тератогенными и канцерогенными свойствами [134]. Настоящий обзор, касающийся перспектив использования ГК в клинической практике, позволяет не только прийти к выводу о необходимости расширения областей применения этого удивительного соединения в здравоохранении, но и обратить внимание на разработку новых, в том числе противовирусных, препаратов.

По-видимому, производные ГК на сегодняшний день наиболее перспективны в клинике хронических гепатитов и СПИДа.

Выражаем благодарность за финансовую поддержку со стороны Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 94-03-08009).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Авиценна*. Канон врачебной науки. Ташкент: ФАИ, 1956.
2. *Negwer M.* Organisch-Chemische Arzneimittel und ihre Synonima. В.: Academie-Verlag, 1978. Bd. I–III.
3. *Маишковский М.Д.* Лекарственные средства. М.: Медицина, 1993. Т. 1. С. 624.
4. *Lewis D.A.* // Chem. Brit. 1992. V. 28. P. 141–144.
5. *Fujisawa K., Watanabe Y., Kimura K.* // Asian Med. J. 1980. V. 23. P. 745–756.
6. *Кукенов М.К., Нигматий С.Х., Гладышев А.И.* Изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР. Алма-Ата: Гылым, 1991. С. 23–25.
7. *Гранкина В.П., Надеждина Г.П.* Солодка уральская. Новосибирск: Наука, 1991. С. 77.
8. *Муравьев И.А., Соколов В.С.* Вопросы изучения и использования солодки в СССР. М.; Л.: Наука, 1966. С. 5–14.
9. *Ruzicka L., Jeger O., Ingold W.* // Helv. Chim. Acta. 1943. V. 26. P. 2278–2282.
10. *Jeger O., Norimbersky J., Ruzicka L.* // Helv. Chim. Acta. 1944. V. 27. P. 1531–1538.
11. *Djerassi C., Osiecki J., Closson W.* // J. Am. Chem. Soc. 1959. V. 81. P. 4587–4600.
12. *Beaton J.M., Spring F.S.* // J. Chem. Soc. 1955. № 9. P. 3126–3129.
13. *Lythgoe B., Trippeth S.* // J. Chem. Soc. 1950. № 8. P. 1983–1990.
14. *Халилов Л.М., Балтина Л.А., Спирихин Л.В., Васильева Е.В., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А.* // Химия природ. соединений. 1989. № 4. С. 500–505.
15. *Fuggersberger-Heinz R., Franz J.* // Planta Med. 1984. V. 50. P. 409–413.
16. *Муравьев И.А., Савченко Л.И.* // Хим.-фармацевт. журн. 1985. № 9. С. 1127–1130.
17. *Sasaki J., Morita T., Kuramoto T., Mizutani K., Ikeda R., Tanaka O.* // Agr. Biol. Chem. 1988. V. 52. P. 207–210.
18. *Petricic J., Kalogjera Z., Stanic R.* // Pharmazie. 1989. V. 44. P. 508.
19. *Akao T., Nathori M., Kanaoka M., Yamamoto M.* // Biochem. Pharmacol. 1991. V. 41. P. 1025–1029.
20. *Толстиков Г.А., Горяев М.И.* Глицирретовая кислота. Алма-Ата: Наука, 1996. С. 216.
21. *Miyashita A., Okada K., Kuramoto T.* Pat. 2473526. France. 1981 (С. А. V. 96. 20302 m).
22. *Красова Т.Г., Башура П.С., Муравьев И.А.* // Фармация. 1978. Т. 27. С. 32–35.
23. *Azaz B., Segal R.* // Pharm. Acta Helv. 1980. V. 55. P. 183–186.
24. *Soltész G., Uri G.* // Naturwissenschaften. 1963. B. 50. S. 691–698.
25. *Муравьев И.А., Башура П.С., Красова Г.Г.* // Фармация. 1974. № 4. С. 14–18.
26. *Kondo M., Minamino H., Okiyama G., Honda K., Magasawa H., Otani Y.* // J. Soc. Cosmet. Chem. 1986. V. 37. P. 177–189.
27. *Joshioka H., Honda K., Kondo M.* // J. Colloid. Interface Sci. 1983. V. 93. P. 540–544.
28. *Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Бондарев А.И.* // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 29–32.
29. *Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н.* // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. С. 26–27.

30. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Бондарев А.И., Саитова М.Ю. // Тез. докл. XIV Менделеевского съезда. М.: Наука, 1990. С. 497.
31. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Муринов Ю.И., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Бондарев А.И. Комплексное соединение натриевой соли 2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилуксусной кислоты с глицирризиновой кислотой, проявляющее противовоспалительную активность. А. с. 1566699 СССР // Б. И. 1991. № 17. С. 22 (РЖ "Химия". 1992. № 21. Разд. О. № 106 П).
32. Балтина Л.А., Шарипова Ф.В., Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Бондарев А.И. Комплексное соединение 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-метансульфата натрия с глицирризиновой кислотой, проявляющее противовоспалительную и анальгезирующую активности. А. с. 1566696 СССР // Б. И. 1991. № 17. С. 22 (РЖ "Химия." 1992. № 21. Разд. О. № 105П).
33. Бондарев А.И., Башикатов С.А., Давыдова В.А., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Толстикова Т.Г., Балтина Л.А., Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Русаков И.А. // Фармакология и токсикология. 1991. Т. 54. С. 47–50.
34. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Насыров Х.М., Зарудий Ф.С., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. Комплексное соединение индометацина с глицирризиновой кислотой, проявляющее противовоспалительную активность. А.с. 1616925 СССР // Б. И. 1990. № 48. С. 17 (РЖ "Химия." 1991. № 24. Разд. О. № 118).
35. Толстиков Г.А., Мышкин В.А., Балтина Л.А., Муринов Ю.И. Изучение и использование солодки в народном хозяйстве СССР. Алма-Ата: Гылым, 1991. С. 159–160.
36. Толстиков Г.А., Муринов Ю.И., Балтина Л.А., Саитова М.Ю., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 42–44.
37. Tschirch A., Cederberg H. // Arch. Pharm. 1908. V. 246. P. 545.
38. Накамура И., Арита К. Заявка 56-97298. Япония. 1981 (РЖ "Химия." 1982. № 20. Разд. О. № 161П).
39. Муравьев И.А., Маняк В.А. // Фармация. 1983. Т. 32. С. 36–39.
40. Pat. 57144297. Jpn. 1982 (С. А. V. 98. 89815 p).
41. Fujimoto Y., Yamamoto H., Takemoto H., Takahashi K., Iwata S. Pat. 02225491. Jpn. 1990 (С. А. V. 114. 171299f).
42. Nour M.G., El-Tail N.H., Shabana M. // Egypt. J. Pharm. Sci. 1976. (Pub. 1978). V. 17. № 3. P. 283–289.
43. Муравьев И.А., Маняк В.А. Выделение глициррама. А.с. 1223911 СССР // Б. И. 1986. № 14. С. 14 (С.А. V. 105. 120727a).
44. Nanba T., Yoshizaki M., Tomimori T. Pat. 7808765. Jpn. 1978 (С. А. V. 89. 117790m).
45. Pat. 8197298. Jpn. 1981 (С. А. V. 95. 187607e).
46. Pat. 8186199. Jpn. 1981 (С. А. V. 95. 115957w).
47. Кагава С., Танагути Т., Вава Т., Фурунги М., Итиносе Х., Отиуми У. Заявка 56-128795. Япония (РЖ "Химия." 1982. № 21. Разд. О. № 210П).
48. Bullman J., Steinert P., Galling G. // Chem., Microbiol., Technol. Lebensin. 1990. V. 12. P. 176–184.
49. Nishizawa H., Okimura S., Watanade Y., Abe Y. // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 969–971.
50. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 45–48.
51. Балтина Л.А., Шарипова Ф.В., Давыдова В.А., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Толстикова Т.Г., Муринова М.Ю., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А. Трис(диизопропокси)-алюминиевая соль глицирризиновой кислоты, проявляющая противовоспалительную и противовосвзвенную активности. А. с. 1513880 СССР // Б. И. 1991. № 17. С. 19.
52. Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Зарудий Ф.С., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 39–41.
53. Reymond A., Guiliano M., Lesgards G. // Analysis. 1986. V. 14. P. 234–241.
54. Zeng Z., Cui J., Deng R. // Chin. Sci. Bull. 1989. V. 34. P. 751–755.
55. Kowalczyk B. // Herba Pol. 1986. V. 32. P. 167–171.
56. Noguchi M., Kubo N., Hayashi T., Ono M. // Chem. Pharm. Bull. 1978. V. 26. P. 3652–3656.
57. Brieskorn C., Sax H. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 905–912.
58. Юханова А.Ш. Синтез новых физиологически активных производных глицирризиновой кислоты: Дис. ... канд. хим.наук. Уфа: ИХ БФАН СССР, 1974. С. 120.
59. Kanaoka M., Gano S., Kato H., Nakano N., Kinoshita E. // Chem. Pharm. Bull. 1983. V. 31. P. 1866–1873.
60. Балтина Л.А., Сердюк Н.Г., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А., Васильева Е.В. // Журн. общ. химии. 1994. Т. 64. С. 2040–2047.
61. Балтина Л.А., Сердюк Н.Г., Васильева Е.В., Толстиков Г.А., Спирихин Л.В. // Журн. орган. химии. 1994. Т. 30. Вып. 11. С. 1622–1626.
62. Sasaki Y., Mizutani K., Kasai R., Tanaka O. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 3491–3495.
63. Ясиро Д., Матида М. Заявка 1-238525. Япония. 1989 (РЖ "Химия." 1990. № 15. Разд. О. № 258П).
64. Nakashima H., Matsui T., Joshida O., Isowa Y., Kido Y., Motoki Y. // J. Cancer Res. 1987. V. 78. P. 767–771.
65. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Кондратенко Р.М., Насыров Х.М., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. С. 1067–1070.
66. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Муринов Ю.И., Лазарева Д.Н., Шарипова Ф.В., Толстиков Г.А. Триамиды пентаацетилглицирризиновой кислоты, проявляющие противовоспалительную активность. А. с. 1499902 СССР // Б. И. 1991. № 17. С. 19 (РЖ "Химия." 1992. № 21. Разд. О. № 101П).

67. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Зарудий Ф.С., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1991. Т. 25. С. 33–36.
68. Кондратенко Р.М. Азотсодержащие производные глицирризиновой кислоты – новая группа высокоэффективных биологически активных веществ. Дис. ... канд. хим. наук. Уфа: ИХ БФАН СССР, 1985. С. 207.
69. Балтина Л.А. Трансформации глицирризиновой кислоты. Поиск новых физиологически активных соединений. Дис. ... д-ра хим. наук. Уфа: ИОХ УНЦ РАН, 1995. С. 520.
70. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А. // Тез. докл. VII Советско-индийского симпозиума по химии природных соединений. Тбилиси, 1993. С. 29.
71. Балтина Л.А., Давыдова В.А., Чикаева И.Г., Шахметова Р.М., Капина А.Р., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1988. Т. 22. С. 694–697.
72. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Куватов Ю.Г., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А. // Радиохимия. 1988. № 2. С. 288–289.
73. Балтина Л.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А., Давыдова В.А. // Хим.-фармацевт. журн. 1990. Т. 24. С. 119–121.
74. Балтина Л.А., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1991. Т. 61. С. 1227–1233.
75. Baltina L.A., Tolstikov G.A. // Abstr. 17 IUPAC. Int. Sympos. Chem. Natural Products. New Delhi India, 1990. P. 192.
76. Балтина Л.А., Шакирова А.М., Толстиков Г.А. Способ получения гликопептидов глицирризиновой кислоты. А. с. 1625882 СССР // Б. И. 1991. № 5. С. 19 (РЖ “Химия.” 1991. № 19. Разд. О. № 147П).
77. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Капина А.П., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1993. Т. 63. С. 2140–2147.
78. Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А. // Биоорганическая химия. 1994. Т. 20. С. 55–62.
79. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Насыров Х.М., Басченко Н.Ж., Лазарева Д.Н. // Биоорганическая химия. 1989. Т. 15. С. 392–398.
80. Du J., Wang Q., Pei G., Li R. // Yiyao Gongye. 1987. V. 18. P. 451–455 (С. А. V. 108. 44095n).
81. Толстиков Г.А., Джемилев У.М., Юханова А.Ш. // Журн. общ. химии. 1976. Т. 46. Вып. 4. С. 917–923.
82. Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1984. Т. 54. С. 2573–2579.
83. Baltina L.A., Serduyk N.G., Flekhter O.V., Tolstikov G.A. // Mendeleev Commun. 1995. № 5. P. 178–179.
84. Baran J.S., Pitzele B.S. Pat. 2335941. Ger. Offen. 1974 (С. А. V. 83. 97869q).
85. Shibata Sh., Takahashi K., Mori T., Nagata N., Hirabayashi K., Matsumoto H. Pat. 60178898. Jpn. 1985 (С. А. V. 105. 24583e).
86. Hirabayashi K., Iwata S., Matsumoto H., Mori T., Shibata Sh., Baba M., Ito M., Shigeta Sh., Nakashima H., Yamamoto N. // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 112–115.
87. Балтина Л.А., Сердюк Н.Г., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1995. Т. 65. С. 865–869.
88. Сердюк Н.Г. Синтетические трансформации глицирризиновой кислоты: Дис. ... канд. хим. наук. Уфа: ИОХ УНЦ РАН, 1995. С. 170.
89. Балтина Л.А., Сердюк Н.Г., Толстиков Г.А. // Журн. общ. химии. 1993. Т. 63. С. 2131–2139.
90. Yoshikawa M., Murakami N., Taniyama T., Yamamoto J., Nakae T., Kitagawa I. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. P. 2029–2032.
91. Saito S., Sumita S., Kando J., Sasaki J. // Chem. Pharm. Bull. 1994. V. 42. P. 1016–1027.
92. Adam S., Kaufmann F. // Chem. Phys. Lipids. 1991. V. 59. P. 255–262.
93. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Толстикова Л.Ф. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов. М.; Л.: Наука, 1965. С. 91–95.
94. Turner J.C., Vanstone A.E. Пат. 1227547. Англия. 1969 (РЖ “Химия”. 1971. № 21. Разд. Н. № 540П).
95. Gottfried S., Vaxendale L. Пат. 3328246. США. 1967 (С. А. V. 67. 76323m).
96. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Толстикова Л.Ф. // Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. С. 2815.
97. Толстиков Г.А., Алибаева Х.А., Потапов В.М. // Журн. орган. химии. 1969. Т. 5. Вып. 9. С. 1632–1635.
98. Boron J., Langford D., Liang C.-D., Pitzele B.-S. // J. Med. Chem. 1974. V. 17. P. 184–190.
99. Толстиков Г.А., Толстикова Л.Ф., Горяев М.И. // Докл. АН СССР. 1967. Т. 173. С. 1110–1112.
100. Толстиков Г.А., Толстикова Л.Ф. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1970. № 1. С. 65–71.
101. Finucane B.W., Thomson J.B. // J. Chem. Soc. D. 1969. № 8. P. 380–383.
102. Mousseron-Canet M., Chaland J.-P. // Bull. Soc. Chim. France. 1969. № 2. P. 243–250.
103. Canonica L., Ferrari M., Jounei G. // Gazz. Chim. Ital. 1967. V. 97. P. 1032–1039.
104. Толстиков Г.А. Синтетические исследования в области физиологически активных высших терпеноидов и стероидов: Дис. ... д-ра хим. наук. Алма-Ата: Казахский госуниверситет, 1969. С. 305.
105. Толстиков Г.А., Хя Ок Ким, Толстикова Л.Ф. // Тез. докл. VII Междунар. симпозиума по химии природных соединений. Рига, 1970. С. 484.
106. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Толстикова Л.Ф. Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов. М.; Л.: Наука, 1996. С. 85–90.
107. Толстиков Г.А., Горяев М.И. // Изв. АН КазССР. Сер. хим. 1966. № 4. С. 79–85.
108. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Толстикова Л.Ф., Хя Ок Ким // Журн. общ. химии. 1964. Т. 34. С. 3133–3134.
109. Толстиков Г.А., Хя Ок Ким, Шумов И.П., Горяев М.И. // Журн. орган. химии. 1969. Т. 5. Вып. 11. С. 1987–1992.
110. Толстиков Г.А., Хя Ок Ким, Базалицкая В.С. // Журн. общ. химии. 1970. Т. 40. С. 492–497.



111. *Гаянов Р.Х., Хя Ок Ким, Горяев М.И., Ирисметов М.П.* // Журн. общ. химии. 1976. Т. 46. С. 2375–2377.
112. *Shibata Sh., Takahashi K., Yano S., Harada M., Saito H., Tamura Y., Kumagai A., Hirabayashi K., Yamamoto M., Nagata N.* // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. P. 1910–1918.
113. *Molhausen J.A., Gerbrandy G., De Vries L.A.* // Lancet. 1950. V. 2. P. 381–395.
114. *Hayashi T., Nakai T., Uchida K., Morimoto Sh., Takeda R.* // Clin. Exper. Theory Practice. 1984. V. 6. P. 1625–1640.
115. *Ishikawa S., Saito T.* // Endocrinol. Jpn. 1980. V. 7. P. 697–701.
116. *Mackenzie M.A., Hoefnagels W.H., Jansen R.W., Benraad T.J., Kloppenberg P.W.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. V. 70. P. 1637–1643.
117. *Monder C., Stewart P.M., Lakshmi V., Valentino R., Burt D., Edwards C.R.W.* // Endocrinology. 1989. V. 125. P. 1046–1053.
118. *Takeda R., Miyamori I., Soma R., Matsubara T., Ikeda M.* // J. Steroid. Biochem. 1987. V. 27. P. 845–849.
119. *Mori T., Kobayashi K., Sakamaki S., Sugiya Y.* // Oyo Yakuri. 1987. V. 34. P. 293–301 (С. А. V. 108. 49307t).
120. *Kumagai A., Yano S., Takeuchi K., Nishino K., Asanuma Y., Nanaboshi M., Yamamura Y.* // Endocrinology. 1964. V. 74. P. 145–149.
121. *Chen M.F., Shimada F., Vato H., Yano S., Kanaoka M.* // Endocrinol. Jpn. 1990. V. 37. P. 331–341.
122. *Ojima M., Satoh K., Gonibachi T., Itoh N., Kin S., Fukuchi S., Miyachi Y.* // Nippon-Naibunpi Gakkai Zasshi. 1990. V. 66. P. 584–596 (С. А. V. 113. 91261b).
123. *Sakamoto K., Watanabe M., Yuda M.* Pat. 61196751b. Jpn. 1986 (С. А. V. 106. 38494j).
124. *Tamaya T., Sato S., Okada H.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1986. V. 155. P. 1134–1139.
125. *Kumagai A., Nishino K., Shimomura A., Kin T., Yamamura Y.* // Endocrinol. Jpn. 1967. V. 14. P. 34–38.
126. *Finney R., Sommers G.* // J. Pharmacol. 1958. V. 10. P. 613–620.
127. *Алешинская Э.Е., Алешина Я.А., Бережанская В.В., Трутнева Е.К.* // Фармакология и токсикология. 1964. Т. 27. С. 217–222.
128. *Никитина С.С.* // Фармакология и токсикология. 1966. Т. 29. С. 67–70.
129. *Насыров Х.М., Лазарева Д.Н.* // Фармакология и токсикология. 1980. Т. 43. С. 399–404.
130. *Tanaka H., Hasegawa T., Matsushita M., Miuchi H., Hayashi Sh.* // Ophthalmic Res. 1987. V. 19. P. 213–220.
131. *Capasso F., Mascolo N., Autor G., Duraccio M.R.* // J. Pharm. Pharmacol. 1983. V. 35. P. 332–335.
132. *Atagaya S., Sugishita E., Ogihara G., Ogawa S., Okada K., Aisawa T.* // I. Pharmacobio-Dyn. 1984. V. 7. P. 923–928.
133. *Балтина Л.А., Давыдова В.А., Муринов Ю.И., Толстикова Т.Г., Чикаева И.Г., Муринова М.Ю., Лазарева Д.Н., Толстиков Г.А.* Мононатриевая соль 18-глицирризиновой кислоты, обладающая противоязвенным действием и стимулирующая репаративную регенерацию кожи. А. с. 1536785 СССР // Б. И. 1992. № 17. С. 19 (РЖ "Химия." 1992. № 21. Разд. О. № 104П).
134. *Насыров Х.М.* Механизм действия антифлогистиков как основа изыскания новых противовоспалительных средств. Дис. ... д-ра мед. наук. Казань: Мед. ин-т, 1986. С. 365.
135. *Насыров Х.М., Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Толстиков Г.А.* // Хим.-фармацевт. журн. 1985. № 8. С. 971–974.
136. *Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н., Муринов Ю.И., Шарипова Ф.В., Толстиков Г.А.* Амид пентаацетилглицирризиновой кислоты с октадециламином, проявляющий противовоспалительную активность. А. с. 1513882 СССР // Б. И. 1992. № 17. С. 19 (РЖ "Химия." 1992. № 21. Разд. О. № 103П).
137. *Балтина Л.А., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Лазарева Д.Н., Капина А.П., Шарипова Ф.В., Шакирова А.М., Толстиков Г.А.* N-Хинолин-6-ил-амид пентаацетилглицирризиновой кислоты, проявляющий противовоспалительную и противоязвенную активность. А. с. 1499901 СССР // Б. И. 1991. № 16. С. 14 (РЖ "Химия." 1992. № 22. Разд. О. № 45 П).
138. *Ерофеева Л.Н., Краменко О.Д., Семенова Н.Д., Оверлингуене И.Ф., Пискунов С.З.* // Научн. тр. ВНИИ фармации. 1990. Т. 28. С. 167–171.
139. *Imanishi N., Kawai H., Hayashi G., Yatsunami K., Ishikawa A.* // Biochem. Pharmacol. 1989. V. 38. P. 2521–2526.
140. *Whitehouse M.W., Haslam J.M.* // Nature. 1962. V. 196. P. 413–428.
141. *Bastrom H., Berusten K., Whitehouse M.W.* // Biochem. Pharmacol. 1964. V. 13. P. 413–416.
142. *Matsushima Y., Fujisawa H., Baba T.* // Yakuro to Chiryō. 1991. V. 19. P. 1727–1730 (С. А. V. 115. 105694a).
143. *Okichi K., Kamada G., Levine L., Tsurufuji S.* // Prostaglandins Med. 1981. V. 7. P. 457–463.
144. *Inoue H., Saito H., Koshihara Y., Murota S.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 897–901.
145. *Akamatsu H., Komura J., Asada Y., Niwa J.* // Planta Med. 1991. V. 57. P. 119–121.
146. *Vlaskovska M., Milkov V., Doukova O.* // Suvrem. Med. 1990. V. 41. P. 13–17.
147. *Kimura M., Kimura J.* // Jpn. J. Pharmacol. 1985. V. 39. P. 387–390.
148. *Joshioka H., Fujita T., Joto Sh.* // J. Colloid Interface Sci. 1989. V. 133. P. 442–446.
149. *Itoh K., Hara T., Shiraiishi T., Taniguchi K., Morimoto Sh., Onishi T.* // Biochem. Int. 1989. V. 18. P. 81–89.
150. *Kim S., Kim Y.* // Chungang Uihak. 1984. V. 47. P. 177–181 (С. А. V. 102. 90993c).
151. *Kurokawa S., Muramoto M., Tomoo O., Akara K.* // Chikoki Igakuzasshi. 1962. V. 18. P. 301–306 (С. А. V. 58. 6110c).
152. *Nagao K.* Пат. 700290. Jpn. 1970 (С. А. V. 72. 101094f).
153. *Kiso Y., Tohkin M., Hikino H.* // Shoyakugaku Zasshi. 1985. V. 39. P. 218–222 (С. А. V. 104. 62041p).
154. *Kiso J., Kato O., Hikino H.* // Planta Med. 1985. V. 51. P. 50–52.

155. *Shibayama J.* // Exp. Mol. Pathol. 1989. V. 51. P. 48–55.
156. *Kiso J., Tohkin M., Hikino H., Hattori M., Sakamoto T., Namba T.* // Planta Med. 1984. V. 50. P. 298–302.
157. *Fujita H., Sakurai T., Toyoshima Sh.* // Oyo Yakuri. 1978. V. 16. P. 647–657 (С. А. V. 91. 13666a).
158. *Nagai T., Egashira T., Jamanaka Y., Kohno M.* // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1991. V. 20. P. 432–436.
159. *Василенко А.Ю., Фролов А.В., Чанаева С.Ч.* // Хим.-фармацевт. журн. 1985. Т. 19. С. 1335–1339.
160. *Huh K., Lee S., Park J.M., Chung J.R.* // Korean J. Toxicol. 1986. V. 2. P. 31–36.
161. *Saito S., Kuroda K., Hayashi Y., Sasaki Y., Nagamura Y., Nishida K., Ishiguro I.* // Chem. Pharm. Bull. 1991. V. 39. P. 2333–2339.
162. *Iwata H., Amagaya S., Ogihara V.* // Planta Med. 1986. V. 52. P. 247–250.
163. *Chavali S., Francis Th., Campbell J.* // Int. J. Immunopharmacol. 1987. V. 9. P. 675–683.
164. *Wang Z.G., Ren S., Zheng R.* // Asia Pac. J. Pharmacol. 1990. V. 5. P. 157–159.
165. *Zhang H., Liu F., Zheng H., Li G.* // Yaohue Xuebao. 1984. V. 19. P. 925–927 (С. А. V. 103. 31981v).
166. *Shinada M., Azuma M., Kawai H., Sazaki K., Yoshida T., Suzutani T.* // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1986. V. 181. P. 205–210.
167. *Abe N., Ebina T., Ishida N.* // Microbiol. Immunol. 1982. V. 26. P. 535–539.
168. *Liang Z., Zhi T., Hang W.* // Zhongguo Yike Daxue Xuebao. 1991. V. 20. P. 257–259 (С. А. V. 115. 247704c).
169. *Сахаутдинова Г.М., Балтина Л.А., Исмагилова А.Ф., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н.* // Тез. докл. X научн. конф. “Факторы клеточного и гуморального иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях.” Челябинск, 1990. С. 209.
170. *Сахаутдинова Г.М., Балтина Л.А., Исмагилова А.Ф., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н., Кутлубаева А.Т.* // Тез. докл. Всесоюз. конф. “Стресс и иммунитет.” Ростов-на-Дону, Ленинград, 1989. С. 42.
171. *Балтина Л.А., Рыжова С.А., Васильева Е.В., Толстиков Г.А., Сахаутдинова Г.М., Зарудий Ф.С.* // Биоорг. химия. 1994. Т. 20. С. 1365–1374.
172. *Pompei R., Pani A., Flore O., Marcialis M.A., Loddo B.* // Experientia. 1980. V. 36. P. 304–306.
173. *Pompei R., Flore O., Pani A., Marcialis M.A., Marongiu M.E.* // Rivista Farmacol. Ter. 1979. V. 10. P. 355–359.
174. *Pompei R., Flore O., Marcialis M.A., Pani A., Loddo B.* // Nature. 1979. V. 281. P. 689–690.
175. *Ito M., Nakashima H., Baba M., Shigeta S., Yamamoto N.* Пат. 63-33332. Япония. 1988 (РЖ “Химия”. 1992. № 21. Разд. О. № 103П).
176. *Ito M., Nakashima H., Baba M., Pauwels R., De Clereq E., Shigeta S., Yamamoto N.* // Antiviral Res. 1987. V. 7. P. 127–137.
177. *Ito M., Sato A., Hirabayashi K., Tanabe F., Shigeta S., Baba M., De Clereq E., Nakashima H., Yamamoto N.* // Antiviral Res. 1988. V. 10. P. 289–298.
178. *Ohtsuki K., Yakida N.* // Bioshem. Biophys. Res. Commun. 1988. V. 157. P. 597–604.
179. *Ueno R., Ueno P., Kuno S.* Eur. Pat. 312222. 1989 (С. А. V. 112. 84180a).
180. *Ito M., Nakashima H., Yamamoto N.* Eur. Pat. 255420. 1988 (С. А. V. 109. 116062v).
181. *Fujisawa K., Watanabe J., Kitahara T., Kimura K.* // Kan Tan Sui. 1983. V. 7. P. 369–732 (С. А. V. 104. 1033).
182. *Tochikura T.S., Nabashima H., Yamamoto N.* // J. Acquired. Immune Defic. Syndr. 1989. V. 2. P. 441–447.
183. *Tolstikov G.A., Baltina L.A., Ryzhova S.A., Muri-nov Yu.I., Pokrovsky A.G., Plyasunova O.A.* // Abstr. Int. Conf. Molecular Biology Aspects of Diagnostics and Therapy of AIDS. Novosibirsk, 1991. P. 14.
184. *Плясунова О.А., Егоричева И.Н., Федюк Н.В., Покровский А.Г., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А.* // Вопр. вирусологии. 1992. № 5–6. С. 235–238.
185. *Плясунова О.А.* Скрининг и изучение препаратов – ингибиторов вируса иммунодефицита человека. Дис. ... канд. биол. наук. Кольцово: НПО “Вектор”, 1992. 55 с.
186. *Балтина Л.А., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Толстиков Г.А.* Пат. РФ 2024543. 1994 // Б. И. 1994. № 23. С. 18.
187. *Балтина Л.А., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Толстиков Г.А.* Пат. РФ 2024542. 1994 // Б. И. 1994. № 23. С. 18.
188. *Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Муринов Ю.И.* Пат. РФ 2024544. 1994 // Б. И. 1994. № 23. С. 18.
189. *Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Муринов Ю.И., Сандахчиев Л.С.* Пат. РФ 2024545. 1994 // Б. И. 1994. № 23. С. 18.
190. *Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Покровский А.Г., Плясунова О.А., Сандахчиев Л.С.* Пат. РФ 2024546. 1994 // Б. И. 1994. № 23. С. 18.
191. *Nakashima H., Matsui T., Yoshida O., Isowa J., Kido J., Motoki J., Ito M., Shigeta S., Mori T., Yamamoto N.* // Jpn. J. Cancer Res. 1987. V. 78. P. 768–771.
192. *Dargan D., Subak-Sharpe J.* // J. Antimicrob. Chemother. 1986. 18 Suppl. P. 185.
193. *Abe N., Ebina T., Ishida N.* // Microbiol. Immunol. 1982. V. 26. P. 535.
194. *Pompei R., Marcialis M.* // Jg. Mod. 1985. V. 83. P. 385–386 (С. А. V. 103. 68092g).
195. *Fujisawa K., Watanabe Y., Kitahara T., Kimura K., Kawase H., Fukuzawa K.* // Shindan to Chiryō. 1984. V. 72. P. 726–732 (С. А. V. 101. 163033f).
196. *Ito M.* // Jikken Jgaki. 1989. V. 7. P. 858–860 (С. А. V. 111. 49739x).
197. *Eisenburg J.* // Forsch. Med. 1992. V. 110. P. 395.
198. *Yamamoto M.* Заявка 1305021. Япония. 1989 (РЖ “Химия”. 1989. № 20. Разд. О. № 230П).
199. *Segal R., Pisanty S., Azaz E.* Пат. 2167296. Brit. 1986 (С. А. 1987. V. 106. 55907p).
200. *Segal R., Pisanty S., Azaz E.* Пат. 4678772. США. 1988 (РЖ “Химия”. 1988. № 17. Разд. О. № 251П).
201. Пат. 65184. Israeli. 1985 (С. А. V. 104. 230454w).

202. Покровский А.Г., Беланов Е.Ф., Волков Г.Н., Плясунова О.А., Толстикова Г.А. // Докл. РАН. 1995. Т. 344. С. 709–711.
203. Kitasako M. // BCG Men'eki Ryoho Kenkyukai Kaishi. 1984. № 8. P. 31–35 (C.A. 1985. V. 103. 32021u).
204. Yasukawa K., Takido M., Takeuchi M., Nakagawa Sh. // Yakugaku Zasshi. 1988. V. 108. P. 794–796 (C. A. V. 109. 183183y).
205. Nishino H., Shibata Sh., Hirabayashi K., Iwata S. // Kyoto-furitsu Ika Daigaku Zasshi. 1986. V. 95. P. 1563 (C. A. V. 106. 149002s).
206. Agarwal R., Wang Z.Y., Mukhtar H. // Nutr. Cancer. 1991. V. 15. P. 187–193 (C. A. V. 115. 149859n).
207. Tsuda H., Okamoto H. // Carcinogenesis. 1986. V. 7. P. 1805–1807.
208. Kitagawa K., Nishino H., Iwashima A. // Oncology. 1986. V. 43. P. 127–130.
209. Takizawa H., Konishi S., Nishino H. // Kyoto-furitsu Ika Daigaku Zasshi. 1985. V. 94. P. 999–1004 (C. A. V. 104. 16365z).
210. O'Brian C.A., Ward N.E., Vogel V.G. // Cancer Lett. 1990. V. 49. P. 9–12.
211. Nishino N., Yoshioka K., Iwashima A. // Carcinogenesis. 1984. V. 5. P. 1529–1530.
212. Kitagawa K., Nishino H., Iwashima A. // Cancer Lett. 1984. V. 24. P. 157–163.
213. Василенко Ю.К., Пономарев В.Д., Оганесян Э.Т. // Хим.-фармацевт. журн. 1981. Т. 15. С. 50–53.
214. Суетина Н.В. // Биол. науки. 1982. № 8. С. 47–49.
215. Василенко Ю.К., Мезенова Т.Д., Шульц И.Н. // Изв. Сев.-Кавказ. научн. центра высшей школы. Естественные науки. 1984. № 4. С. 83–85.
216. Shiko J., Shiraj K., Saito Y., Yoshida H., Kumatani A. // Wakan Iyaku Gakkaishi. 1985. V. 2. P. 59–64 (C. A. V. 104. 28680m).
217. Ishida Sh., Sakiya J., Ichikawa T., Awazu Sh. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 2509–2513.
218. Akao T., Akao N., Kobashi K. // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. P. 705–710.
219. Akao T., Akao N., Kobashi K. // Environ. Microbiol. 1988. V. 54. P. 2027–2030.
220. Terasawa K., Bandjh M., Tosa H., Hirate J. // J. Pharmacobio-Dyn. 1986. V. 9. P. 95–100.
221. Ishida Sh., Ichikawa T., Sakiya J. // Chem. Pharm. Bull. 1988. V. 36. P. 440–443.
222. Parke D., Pollock S., Williams R.T. // J. Pharm. Pharmacol. 1963. V. 15. P. 500–506.
223. Тихонова Ю.В., Минаева Г.С. Новые лекарственные препараты. М.: ВНИИМИ, 1976. Вып. 4. С. 28–31.
224. Азимов М.М., Закиров У.Б., Раджапова Ш.Д. // Фармакология и токсикология. 1988. Т. 51. С. 90–93.
225. Kurono M., Katsumata S., Misowa Y., Fukahori K., Takahashi H., Uchino Y., Eino A. Pat. 01224321. Jpn. 1989 (C. A. V. 112. 185843z).
226. Fukahori K., Takahashi H., Uchino Y., Eino A. Pat. 02311415. Jpn. 1990 (C. A. V. 14. 254038n).
227. Kusakari N., Yokoo T., Shinozaki Y. Pat. 62149614. Jpn. 1987 (C. A. V. 107. 223308k).
228. Hichi Y. Pat. 63198616. Jpn. 1988 (C. A. V. 110.225470t).
229. Suzuki Y., Ikura H. Eur. Pat. 187433. 1986 (C. A. V. 105. 102635q).
230. Hermesse B., Collinge A., Noirfalise A. // Arch. Belg. Med. Soc. Hyg. 1986. V. 44. P. 60–67.

## Glycyrrhizic Acid

G. A. Tolstikov\*, L. A. Baltina\*\*, E. E. Shul'ts\*, and A. G. Pokrovsky\*\*\*

\* Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Akademika Lavrent'eva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

\*\* Institute of Organic Chemistry, Ural Scientific Center, Russian Academy of Sciences, pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054 Russia

\*\*\* Vektor State Research Center of Virology and Biotechnology of the Russian Federation, poselok Kol'tsovo, Novosibirskaya oblast, 633159 Russia

**Abstract**—The specific properties, chemical transformations, and biological activity of glycyrrhizic acid and its derivatives are discussed. Particular attention is paid to investigations that hold promise for the development of important drugs for clinical use.

*Key words:* glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, glucuronic acid, carbenoxolone, glycyrram, niglisine.