

УДК 661.666.4.099.2+678.046.2

**СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ
РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭЛЛАГИТАНИНОВ,
ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ
ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА МИРТОВЫХ**

Мустафа Аль-Хуссейн, Мартынов А.В.

**ГУ «Институт микробиологии и иммунологии
им. И. И. Мечникова АМНУ»**

Растительные танины относятся к одной из наиболее распространенных групп антиоксидантных полифенолов, найденных в продуктах питания и напитках и обращающих особое внимание исследователей уже довольно длительное время благодаря их многофункциональной роли в обеспечении здоровья человека. Эти разнообразные танины могут быть условно разделены на две большие группы: конденсированные и гидролизуемые. Конденсированные таниды синтезируются через конденсацию флаван-3-олов (катехинов) и часто их называют проантоцианидины. К настоящему моменту охарактеризовано более чем 500 гидролизуемых танинов, эллагитанинов, которые в процессе гидролиза приводят к образованию эллаговой кислоты, образуют огромную группу; остальные гидролизуемые таниды представляют собой галлотанины (галлоглюкозиды). Эллагитанины включают: (1) мономерные эллагитанины, (2) С-гликозидные эллагитанины с ядром на основе открытой гликозидной цепи, (3) конденсированные С-гликозидные танины с флаван-3-олами (комплексные танины) и (4) олигомеры которые образуются через внутримолекулярную связь С-О или С-С между мономерами [1,2]. В отличие от конденсированных танинов, широко распространенных в растительном царстве, эллагитанины были найдены только в органах покрытосеменных растений некоторых семейств. Среди растительных семейств, богатых на эллаготанины следует обратить внимание на Myrtaceae, Lythraceae, Onagraceae, Melastomataceae, и Combretaceae [3]. Эти семейства принадлежат к роду Миртовые согласно системы классификации растений Нью-Энглера, Кронквиста и APGII (angiosperm phylogeny group) [4]. Эллаготанины также были изолированы из видов растений семейств Tetraceae и Punicaceae, которые также принадлежат к роду миртовых согласно классификации Кронквиста.

Простые мономерные эллаготанины

Эллаготанины характеризуются присутствием одной или более гексагидроксибензоильной группы (групп) (ННДР) на глюкопиранозном ядре. ННДР – группа формируется биосинтетически с образованием внутримолекулярных С-С связей путем окислительной реакции между галлоильной группой в галлоилглюкозидах [5]. Они легко гидролизуются энзиматически или кислотным гидролизом с освобождением стабильной эллаговой кислоты в виде дилактона гексагидроксибензойной кислоты. В допол-

нении к ННДР – группе, другие составляющие ацильные фрагменты в эллагитанинах включая галлоильные группы и ННДР-метаболиты такие как валеонил, дегидрогексагидроксибензоил (ДННДР), и шебулоильную группы. Вариации в количестве и расположении этих ацильных групп на глюкозном ядре обеспечивают разнообразие аналогов таких как теллимаргандин I (1), и II (2), пендункулагин (6), касуариктин (7) [6], чебулаговую кислоту (14) и чебулиновую кислоту (15) [7] (Рисунок 1). Важным является тот факт, что хиральные группы ННДР – группы такие как глюкозные остатки О-2/О-3 и О-4/О-6 имеют S-конфигурацию, тогда как О-3/О-6 имеют R-конфигурацию, как видно из позитивного и негативного эффекта Коттона при 230 нм на спектре в виде соответствующего циркулярного дихроизма (ЦД) [8]. Представители эллагитаниновых мономеров были изолированы из представителей семейств Myrtaceae, Melastomataceae, Onagraceae, Tetraceae, Combretaceae, и Punicaceae в виде суммы танинов и представлены на рисунке 1. Более подробную информацию об этих и сложных танинах можно получить из обзора [9]

Биологическая активность эллагитанинов семейства Миртовых

Значительный прогресс в подтверждении структур множества танинов в продуктах питания, напитках и лекарственных трав начался с 1980-х годов. Были проведены исследования *in vitro* и *in vivo* биологической активности наиболее важных для здоровья человека танинов как в группе эллагитанинов, так и в группе проантоцианидинов. Высокая аффинность танинов к различным биополимерам, таким как энзимы, их антиоксидативный эффект основывается на антирадикальном действии, что является ключом к их разнообразным биологическим эффектам [1]. Анализ литературы на предмет поиска биологической активности танинов семейства Миртовых используя электронные системы поиска такие как SciFinder Scholar и Science Direct показали такие виды активности как антимикробная, противораковая, антиферментная, и иммуномодулирующая активность эллагитанинов видов как Combretaceae, Lythraceae, Myrtaceae и Onagraceae. Данные по биологической активности представителей разных видов семейства Миртовых представлены в таблице 1.

Казуаринин (20), Касталагин (21), и их производные танины

Kolodziej и др. [10] оценивали *in vitro* антилейшманиозную активность различных типов танинов используя *Leishmania donovani*. Хотя не было обнаружено существенных антипаразитарных эффектов против экстрацеллюлярных промастигот *L. donovani* (EC50 > 25 мг/мл), все гидролизованные танины, включая олигомеры, проявляют потенциальную активность (ED50 < 0.4-12.5 мг/мл) против внутриклеточных форм бактерий и вирусов, персистирующих в макрофагах млекопитающих подобно клеткам линии RAW 264.7, инфицированных *L. donovani*.

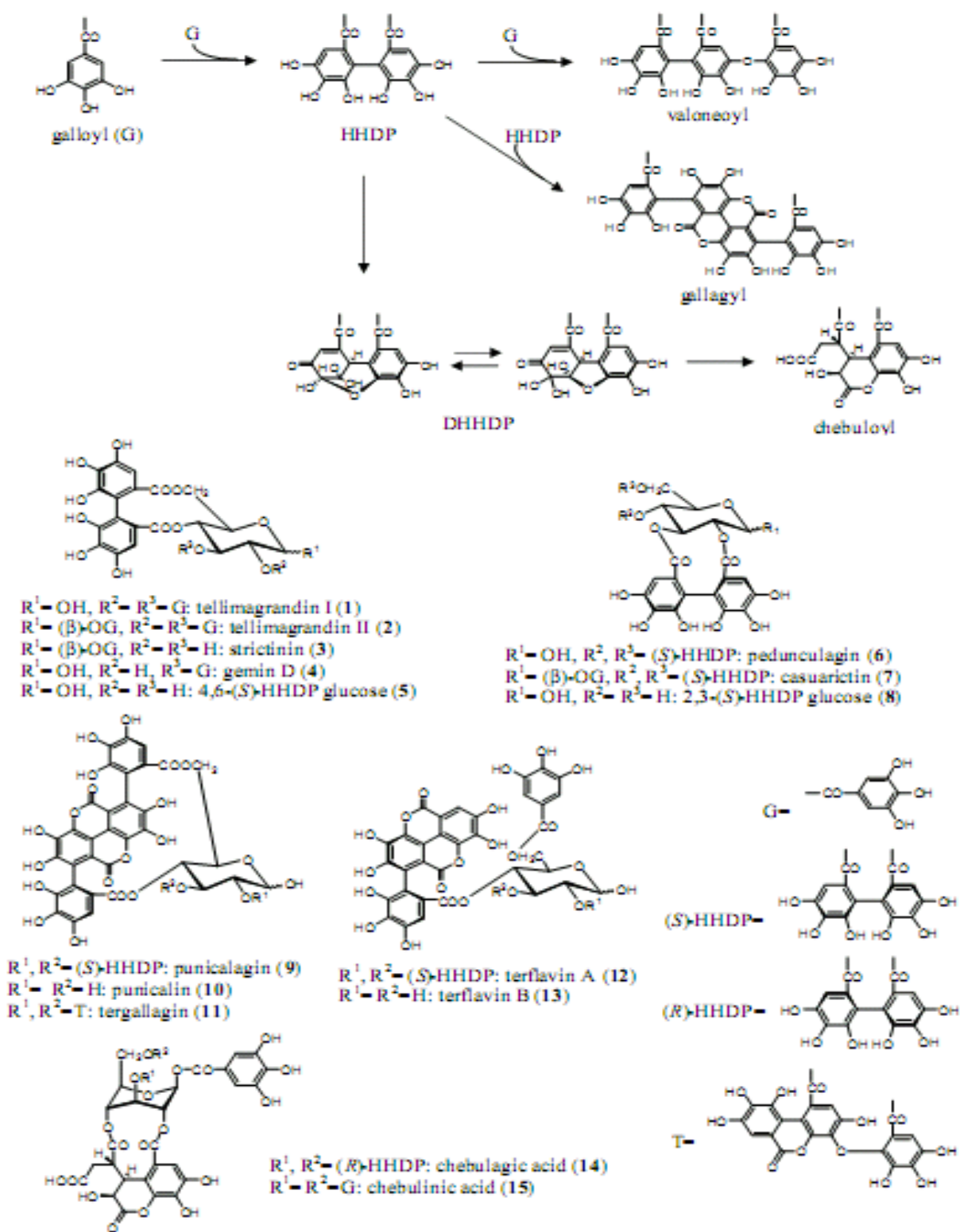


Рисунок 1. Мономерные эллаготанины и их биосинтез (по Yoshida , Amakura and Yoshimura) (HHDP – гексагидроксицифеноильная группа, galloyl (G) – галлоильная группа, valoneoyl- валонещильная группа, gallagyl- галлагильная группа, DHHDP- дегидрогексагидроксицифеноильная группа, (1)- теллимаграндин I, (2)- теллимаграндин II, (3)- стриктинин, (4)- гернин Д, (5)- 4,6-(*S*)- HHDP-глюкоза, (6)- педункулагин, (7)- казуариктин, (8)- 2,3-(*S*)-HHDP –глюкоза, (9)- пуникалагин, (10)- пуникалин, (11)-тергаллагин, (12) – терфлавин (А), (13)- терфлавин В, (14)-чебулаговая кислота, (15)- чебулиновая кислота

Таблица.- Биологическая активность представителей разных видов семейства Миртовых

№ п/п	Вид (номер)	Вид биологической активности, название эллаготанина	Ссылка
1	<i>Terminalia arjuna</i> (20)	Антивирусная в отношении ВПГ 2 типа, казуаринин	[11]
2	<i>Terminalia arjuna</i> (20)	Апоптоз человеческих клеток аденокарциномы молочной железы MCF-7, казуаринин	[12]
3	<i>Anogeissus leiocarpus</i> (16)	Антилейшманиозная активность, казуаринин, касталагин	[13,14]
4	<i>Lumnitzera racemosa</i> (16)	Антигипертензивная активность (крысы), касталагин	[15]
5	<i>Syzygium aromaticum</i> (7,15)	Ингибирование α -глюкозидазы, корилагин, чебулиновая кислота	[16]
6	<i>Terminalia chebula</i> (14)	Ингибитор COX и 5-LOX, казуариктин, чебулаговая кислота	[17,18]
7	<i>Terminalia chebula</i> (14)	Противовоспалительное на ЛПС-индуцированном воспалении в RAW 264.7 клетках	[19]
8	<i>Terminalia catappa</i> , (9)	Противовоспалительный эффект на каррагенан-индуцированном воспалении, пуникалагин и пуникалин. Антиоксидантный и гепатопротективный эффект на модели ацетаминофен-индуцированное нарушение работы печени крыс	[20,21]
9	<i>Terminalia catappa</i> , (9)	Эффект против блеомицин-индуцированной генотоксичности пуникалагина	[22]
10	<i>Terminalia triflora</i> (10)	Ингибирующий эффект на ВИЧ-1 обратную транскриптазу пуникалина, 2-О-галлоилпуникалина	[23]
11	<i>Terminalia myricarpa</i> (9)	Ингибирующий эффект СС14- индуцированной гепатотоксичности, пуникалагин	[24]
12	<i>Terminalia Speciosa</i> (29,49)	Активаторы транспорта глюкозы в адипоцитах, лагерстроемин, регинин А	[25]
13	<i>Terminalia Speciosa</i> (29,49)	Активация рецепторов инсулина, лагерстроемин	[26, 27]
14	<i>Oenothera erythrosepala</i> (20,22,21,54)	Ингибирование дифференцировки адипоцитов, казуаринин, казуариин, стахиурин. Организм-зависимый противораковый эффект онотеина В	[28]
15	<i>Woodfordia fruticosa</i> (53)	Организм-зависимый противораковый эффект онотеина В, вудфордины А-С	[29]
16	<i>Eugenia uniflora</i> (57)	Ингибитор дезоксирибонуклеиновой кислоты топоизомеразы 2, вудфрутикозин, вудпордин С. Эпштейн-Барр вирусной ДНК-полимеразы ингибирующий эффект онотеин В	[30, 31]
17	<i>Epilobium sp</i> (59,54)	Ароматазы ингибирующий эффект онотеина А,	[32]
18	<i>Epilobium angustifolium</i> (54)	Индукция активности нейтральной эндопептидазы в клетках линии РС-3, онотеин В	[33]
	<i>Cuphea sp</i> (55)	In vitro иммуномодулирующий эффект на человеческие мононуклеарные клетки, купииин Д1	[34]
19	<i>Tibouchina sp</i> (20)	Поли (АДФ-рибозо) гликогидролазы ингибирование ноботанинов В, К.	[35]

Обнаруженный потенциал эллаготанинов был сильнее или аналогичен референсному препарату Пентозам (ЕД50 7.9 мкг/мл, который внутрибрюшинно использовали как антилейшманиозный препарат.

Среди гидролизуемых танинов, наибольший потенциал антилейшманиозной активности проявил

гераниин и аналогичные танины (ЕД50 < 0.4 мкг/мл. С-гилкозидный танин казуаринин и касталагин также показали явную антилейшманиозную активность в эффективной дозе от 0,5 до 2,7 мкг/мл соответственно. Важно, что большая часть из этих танинов, представляющих собой олигомеры, показали низкую цитотоксичность против хозяйских клеток (млекопи-

тающих) в дозе более 25 мкг/мл. Отдельные функциональные пробы показали что амастигот-специфическая активность этих танинов вероятно ассоциирована с иммуномодулирующими эффектами, такими как активность макрофагов, связанная с цитокинами, фактором некроза опухоли альфа, интерфероном гамма. Степень этих иммуномодулирующих эффектов чрезвычайно коррелировала со степенью внутриклеточной гибели *Leishmania*. Поиск антипаразитарных субстанций в изученных опытных бутанольных экстрактах *Anogeissus leiocarpus* и *Terminalia avicennoides*, были изучены на моделях некоторых африканских паразитических болезней. Установлено, что основным активным ингредиентом был касталагин (16) как первоначальный антилейшманиозный компонент с EC50, в пределах от 55 до 150 мкг/мл против четырех форм промастигот *Leishmania* [36].

Казуаринин был (20) изолирован из *Terminalia arjuna* и также проявил *in vitro* антивирусные эффекты против вируса герпеса 2 типа (HSV-2) с ED50 3.6 и 1.5 мМ в методе торможения бляшкообразования, соответственно. Эти эффекты были связаны с сдерживанием вирусного прикрепления и проникновения вируса в клетку Lin и другие. [11]. также обнаружили, что вещество 20 индуцирует апоптоз в человеческих клетках MCF-7 аденокарциномы молочной железы и в немелкоклеточном раке легких A549 блокируя прогрессию клеточного цикла в фазе G0/G1. В скрининге спонтанно гипертензивных крыс, касталагин (16), чебулиновая кислота (15), и корилагин были идентифицированы, как главные антигипертензивные субстанции среди гидролизующих танинов, изолированных из листьев *Lumnitzera racemosa* (Combretaceae) [15].

Чебулаговая кислота (14) из *Terminalia chebula*, показала обратимое и не конкурентное ингибирование активности α -глюкозидазы (мальтазы), что весьма актуально в лечении диабетов 2 типа [19]. Другие танины, также были идентифицированы как ингибиторы α -глюкозидазы - теллимаграндин (1) и евгениин (казуариктин) (7) от *Syzygium aromaticum* (Myrtaceae) [16]. Недавно, Reddy и соавторы сообщили, что соединение 14 также проявило потенциальное противовоспалительное действие на линии мышинных макрофагов RAW 264.7, которое проявлялось в подавлении стимулированной LPS NF- κ B активации и фосфорилирования [19] MAP киназы, и в COLO-205 клетках ингибированием COX и 5-LOX [18].

Пуникалагин и связанные с ним танины

Гепатопротективные эффекты различных дубильных веществ, основанные на их способности блокировать радикалы кислорода (ROS) были продемонстрированы как *in vitro*, так и *in vivo*. Например, пуникалагин (9) и пуникалин (10) от видов *Terminalia* проявили ингибирующий эффект на гепатотоксичность, вызванную ацетаминофеном [21] и

CC14 [24]. Другая активность ассоциирована с антиоксидантным эффектом пуникалагина(9), включает супрессию блеомицин-индуцированной генотоксичности в культуре яйцеклеток хомяка [22] и пролиферацию H-ras трансформированных NIH3T3 клеток. Эти эффекты являются отчасти объясняется снижением уровня внутриклеточных супероксидных радикалов, которые могут модулировать подавление передачи сигналов от Ras -протеина [37].

Лагерстроемин (29)

Lagerstroemia speciosa (Lythraceae) использовалась в народной медицине для лечения диабета на Филиппинах. Изучение состава экстракта позволило идентифицировать лагерстроемин (29), флозин В (C1-эпимер 29-го производного) и регинин А (49) как активаторы транспорта глюкозы в крысиных жировых клетках. Все выделенные соединения представляют собой растительные С-гликозидные эллагитанины [25]. Инсулиноподобная активность 29 соединения проявляется в поглощении глюкозы крысиными адипоцитами, и в усилении фосфорилирования тирозина в инсулиновых рецепторов [26]. В дополнении, казуаринин (20), стахиурин (21), и казуаринин (22) также хорошо как и вещество 29 стимулировали поглощение глюкозы и ингибировали дифференциацию адипоцитов культуры клеток 3T3-L1 [38].

Онотин В (54) и связанный с ним макроциклические олигомеры

Сообщается, что макроциклический эллагитанин онотин В (54) проявил значительную противоопухолевую активность при внутрибрюшинной инъекцией за несколько дней до внутрибрюшинной инокуляции опухолевых клеток саркомы-180 [28]. Оценивали эффективность действия вещества по численности выживших животных и проценту увеличения продолжительности жизни (% ILS) через 60 дней после применения. Лечение в дозе 10 мг/кг онотина В (54) привело к выживанию 4 из 6 мышей при 196% ILS, это были наиболее значимые результаты среди приблизительно 100 оцененных полифенолов. Эта активность была связана с эффектом иммуномодуляции, проявляющейся в активации макрофагов и последующим освобождением цитокина интерлейкина 1 β [39]. Вудфордин С (53) также проявил значительную биологическую активность при 160% ILS и позволил одной мышке из пяти выжить через 60 дней после инокуляции опухоли[40]. Высокая биологическая активность олигомерных эллагитанинов контрастирует с незначительным активностью большинства мономерных гидролизующих танинов, проантоцианидинов и смежных низкомолекулярных полифенолов. Вудфруктозин (вудфордин С) (53) также является эффективным ингибитором (IC50 2,5 мкг/мл) топоизомеразы II дезоксирибонуклеиновой кислоты, активность которого была в 10 раз выше, чем у адриамицина и этопозиды в аналогичных молярных концентрациях и дозах [41]. Евгенифлорин

D1 и D2 (57), а также онотеин В (54) были выделены из *Eugenia uniflora* (Миртовые) и проявили способность ингибировать полимеразу Вируса Эпштейна – Барр (EBV), ключевой фермент, важный для репликации EBV – вируса ассоциированного с назофарингеальной аденокарциномой [41]. Используя систему изучения биологической активности отдельных фракций *Epilobium species*, Ducrey et al. [42] показали, что онотеин (59) и В (54) являются мощными ингибиторами 5 α -редуктазы и ароматазы, участвующих в этиологии доброкачественной простатической гиперплазии.

Биологическое исследование аналога онотеина В, купина Д1 (55), изолированного из *Cuphea hyssopifolia* (Lythraceae) показало наличие у последнего противоопухолевой активности через индукцию апоптоза в культуре клеток промиелоцитарной лейкемии (HL-60) и клетках культуры человеческой цервикальной аденокарциномы (HeLa) [43]. Купин Д1 (55) также показал способность стимулировать периферические мононуклеарные клетки крови к высвобождению цитокинов IL-1 β , IL-2 и TNF- α [34]. Множество патогенных бактерий, таких как метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA) проявили множественную лекарственную устойчивость к применяемым в клинике антибиотикам. Мировой проблемой остается своевременная разработка и внедрение новых антимикробных препаратов. Обнаружен синергизм в эффектах некоторых полифенолов, таких как онотеин В(54) и теллимагриндин 1 (1) в отношении восстановления чувствительности MRSA к β -лактамам антибиотикам. Когда используются совместно оба этих танина, MIC оксациллина против MRSA – штаммов были значительно ниже и колебались в пределах от 1/250 до 1/500 [44]. Эти результаты демонстрируют один из вариантов стратегии подавления бактериальной резистентности.

Ноботанины

При скрининге новых, природных химиотерапевтических лекарств, некоторые олигомерные эллагитенины показали потенциальные перспективные эффекты как ингибиторы гликогидролазы поли – АДФ-рибозы. Последняя ассоциируется с геном активации репарации, репликации и транскрипции ДНК [86]. В начале экспрессии генов, репликации ДНК, клеточной дифференциации, поли(АДФ-рибоза) из специфических хромосомных белков разрушается главным образом с помощью фермента гликогидролазы поли (АДФ-рибозы путем переноса АДФ-рибозы и моно (АДФ-рибозы) на протеины. Было показано, что разрушение поли (АДФ-рибозы) это важный фактор в регуляции активации генов. Эллагитанины показали ощутимый ингибирующий эффект с ЕД50 от 0,3 до 11,9 микромолей поли(АДФ – рибозо) гликогидролазы очищенной из человеческой плаценты. Прочианидиновые олигомеры и их производное флаван-3-олы были неактивны в кон-

центрации 100 микромолей. Потенциальную активность проявили олигомерные эллагитанины, включая такие димерные молекулы как онотеин В (54) (ЕД50 4,8 мкМ) и ноботанин В (70) (ЕД50 4,4 мкМ), тример (ноботанин Е (73), ЕД50 1,8 мкМ), и тетрамер (ноботанин К (72), ЕД50 0,3 мкМ)

Выводы

Большое количество эллагитанинов были изолированы из обширных сырьевых растительных источников и затем охарактеризованы в последние несколько десятилетий. Растения, из которых были выделены индивидуальные эллагитанины в основном относятся к роду Миртовых. Установлено, что несколько разновидностей *Terminalia Combretaceae* синтезируют пуникалагин и его производные, содержащие группу эллаговой кислоты, и впервые они были выделены из граната *Punica* (Punicaceae). Полученные данные подразумевают близкое хемотаксономическое взаимоотношение между этими растениями. Приблизительно 40% из олигомерных эллагитанинов, охарактеризованных к настоящему моменту, были изначально выделены из представителей семейств Onagraceae, Lythraceae, Myrtaceae, Trapaceae, и Melastomataceae. В частности, макроциклические танины, включающие энотеин В и его аналоги выделены из представителей семейств Onagraceae, Lythraceae, и Myrtaceae. Различные эксперименты по изучению биологической активности представителей эллагитанинов в опытах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали разнообразную фармакологическую активность, что указывает на их потенциал как антиоксидантов, т.к. большинство из их активностей базируется именно на антиоксидантных свойствах этих веществ [89]. Однако, хотя есть несколько сообщений, которые идентифицируют метаболиты эллагитанинов в животной моче и осадках, например, кислотные производные эллаговой кислоты (77, 78) [90] и смеси 79-84 [91], биодоступность этих танинов у человека пока изучены недостаточно.

УДК 661.666.4.099.2+678.046.2

СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭЛЛАГИТАНИНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАЗНЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА МИРТОВЫХ

Мустафа Аль-Хуссейн, Артур Мартынов

В статье приведен обзор литературы по изучению структуры, активности и распространения гидролизуемых танинов, содержащих в своей структуре фрагмент эллаговой (дигалловой) кислоты. Показано, что максимально широко данная группа дубильных веществ представлена в роду Миртовые. Фактически все семейства этого рода содержат в той или иной форме эллагитанины. Представлены результаты изучения биологической активности как отдельных соединений вышеуказанной группы так и суммарных

экстрактов: показан мощный антиоксидантный, противодиабетический, противораковый, антивирусный, противолейшманиозный, антимикробный и противогрибковый эффекты указанных соединений. Показано, что фармакологическая активность эллагитанинов связана с ингибированием ферментов и проявляется как в моделях *in vitro*, так на животных моделях при весьма низкой токсичности. Сделаны выводы о перспективности внедрения лекарственных препаратов на основе эллагитанинов как новой и относительно малоизученной группы природных соединений.

УДК 661.666.4.099.2+678.046.2

СТРУКТУРА ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ РОСЛИННИХ ЕЛАГОТАНІНІВ, ВИ- ДІЛЕНИХ З РІЗНИХ ПРЕДСТАВНИКІВ РОДУ МІРТОВИХ

Мустафа Аль-Хуссейн, Мартинов А.

В статті приведено огляд літератури про вивчення структури, активності та розповсюдженості гідролізуємих танінів, що містять в своїй структурі фрагмент елагової (дігалової) кислоти. Показано, що максимально широко ця група дубильних речовин представлена в роді Міртові. Фактично всі сімейства цього роду містять в тій чи іншій формі елагітаніни. Представлені результати вивчення біологічної активності як окремих сполук вищевказаної групи так і сумарних екстрактів: показано потужний антиоксидантний, протидіабетичний, протираковий, антивірусний, протилейшманіозний, антимікробний та проти-грибковий ефекти вказаних сполук. Показано, що фармакологічна активність елагітанінів пов'язана з гальмуванням ферментів та проявляється як в моделях *in vitro*, так і в тваринних моделях при дуже низькій токсичності. Зроблено висновки про перспективність введення лікарських препаратів на основі елагітанінів як нової та відносно маловивченої групи природних речовин.

UDC 661.666.4.099.2+678.046.2

STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SOME VEGETABLE ELLAGITANNINS FROM MYRTACEAE

Mustafa Al-Hussein, Martynov A.

In the article are presented the review about structure, activity, and disseminating hydrolyzed tannins containing a fragment ellagic (digallic) acids. It is shown that the widest possible group of tannins in Myrtle. Virtually all of the family of this type contain some form of ellagitannins. Presents the results of the study of biological activity as individual substances from ellagitannins groups and summary extracts: shows a powerful antioxidant, antidiabetics, anticancer, antiviral, antifungal, antibacterial and antileishmania effects specified connection.

It is shown that the pharmacological activity involves inhibition by ellagitannins the enzyme and manifests itself as a model *in vitro* in animal models at very low toxicity.

Presented the conclusions about potential introduction of medicines based on both new and newest group natural substances - ellagitannins.

Список литературы

- 1 Okuda T. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products [Text]/ T. Okuda,; Yoshida, T.; Hatano, T. - Springer: New York, NY, USA.- 1995.-420 p.
- 2 Haslam, E. Plant Polyphenols [Text]/ Cambridge University Press: Cambridge.- UK.- 1989.- 273 p.
- 3 Okuda T. Classification of oligomeric hydrolysable tannins and specificity of their occurrence in plants [Text] / T.Okuda ; Yoshida, T.; Hatano, T. // Phytochemistry.- 1993.-N 32.- P. 507–521.
- 4 Bremer B. An update of the angiosperm phylogeny group classification for the orders and families of flowering plants [Text]/ B.; Bremer, K.; Chase, M.W.; et al.// Zmarzty, S.: APG II. Bot. J. Linn. Soc.- 2003.-N 141.-P. 399–436.
- 5 Niemetz, R. Enzymology of gallotannin and ellagitannin biosynthesis [Text]/ R. Niemetz; Gross G.G. // Phytochemistry.-2005.-N 66.- P. 2001–2011.
- 6 Okuda, T. Casuarictin and casuarinin, two new ellagitannins from *Casuarina stricta* [Text]/ T.Okuda; Yoshida, T.; Ashida, M. // Heterocycles.- 1981.-N 16.- P. 1681–1685.
- 7 Yoshida, T. Absolute configurations of chebulic, chebulinic and chebulagic acid [Text]/ T. Yoshida; Okuda, T.; Koga, T.; Toh, N. // Chem. Pharm. Bull. -1982- N 30.- P. 2655–2658.
- 8 Okuda, T. Circular dichroism of hydrolyzable tannins. I. Ellagitannins and gallotannins [Text]/ T. Okuda; Yoshida, T.; Hatano, T.; Koga, T.; Toh, N.; Kuriyama, K. // Tetrahedr. Lett.- 1982.-N 23.-P. 3937–3940.
- 9 Yoshida T. Structural Features and Biological Properties of Ellagitannins in Some Plant Families of the Order Myrtales [Text]/ T.Yoshida, Amakura Y., Yoshimura M. // Int. J. Mol. Sci.- 2010.-N 11.-P. 79-106
- 10 Kolodziej, H. Antileishmanial activity of hydrolyzable tannins and their modulatory effects on nitric oxide and tumor necrosis factor- α release in macrophages *in vitro* [Text]/ H. Kolodziej; Kayser, O.; Kiderlen, A.F.; Ito, H.; Hatano, T.; Yoshida, T.; Foo, L.Y. // Planta Med.- 2001.-N 67.- P. 825–832.
- 11 Cheng H. Antiherpes simplex virus type 2 activity of casuarinin from the bark of *Terminalia arjuna* Linn [Text]/ H. Cheng, Lin, C.C.; Lin, T.C. // Antiviral Res.- 2002.-N. 55.- P. 447–455.
- 12 Po-Lin, K. Casuarinin from the bark of *Terminalia arjuna* induces apoptosis and cell cycle arrest in human breast adenocarcinoma MCF-7 cells [Text]/ K. Po-Lin ; Ya-Ling, H.; Ta-Chen, L.; Liang-Tzung, L.; Jiunn-Kae, C.; Chun-Ching, L. // Planta Medica.- 2005.-N. 71.-P. 237–243.

- 13 Shuaibu, M.N. Castalagin from *Anogeissus leiocarpus* mediates the killing of *Leishmania* in vitro [Text]/ M.N. Shuaibu; Pandey, K.; Wuyep, P.A.; Yanagi, T.; Hirayama, K.; Ichinose, A.; Tanaka, T.; Kouno, I. // *Parasitol. Res.*- 2008.- N 103.- P. 1333–1338.
- 14 Kolodziej H. Antileishmanial activity of hydrolyzable tannins and their modulatory effects on nitric oxide and tumor necrosis factor- α release in macrophages in vitro [Text]/ H. Kolodziej; Kayser, O.; Kiderlen, A.F.; Ito, H.; Hatano, T.; Yoshida, T.; Foo, L.Y. // *Planta Med.*- 2001.-N 67.-P. 825–832.
- 15 Lin, T.C. Antihypertensive activity of corilagin and chebulinic acid, tannins from *Lumnitzera racemosa* [Text]/ T.C. Lin; Hsu, F.L.; Cheng, J.T. // *J. Nat. Prod.*- 1993.- N 56.-P. 629–632.
- 16 Toda, M. α -Glucosidase inhibitors from clove (*Syzygium aromaticum*) [Text]/ M. Toda; Kawabata, J., Kasai, T. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*- 2000.- N 64.- P. 294–298.
- 17 Gao, H. Chebulagic acid is a potent α -glucosidase inhibitor/ H. Gao; Huang, Y.N.; Gao, B.; Kawabata, J. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*- 2008.- N. 72.- P. 601–603.
- 18 Reddy, D.B. Chebulagic acid, a COX-LOX dual inhibitor isolated from the fruits of *Terminalia chebula* Retz., induces apoptosis in COLO-205 cell line [Text]/ D.B. Reddy; Reddy, T.C.M.; Jyotsna, G.; Sharan, S.; Priya, N.; Lakshmi pathi, V.; Reddanna, P. // *J. Ethnopharmacol.* 2009.-N.124- P. 506–512.
- 19 Reddy D.B. Chebulagic acid (CA) attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- κ B and MAPK activation in RAW 264.7 macrophages [Text]/ D.B. Reddy; Reddanna P. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*- 2009.-N. 381.-P. 112–117.
- 20 Lin, C.C. Effects of punicalagin and punicalin on carrageenan-induced inflammation in rats [Text]/ C.C. Lin; Hsu, Y.F.; Lin, T.C. // *Am. J. Chin. Med.*- 1999.- N 27.- P.371–376.
- 21 Lin, C.C. Antioxidant and hepatoprotective effects of punicalagin and punicalin on acetaminophen-induced liver damage in rats [Text]/ C.C. Lin; Hsu, Y.F.; Lin, T.C.; Hsu, H.Y. // *Phytother. Res.*- 2001.- N. 15.-P. 206–212.
- 22 Chen, P.S. Folk medicine *Terminalia catappa* and its major tannin component, punicalagin, are effective against bleomycin-induced genotoxicity in Chinese hamster ovary cells [Text]/ P.S. Chen; Li, J.H.; Liu, T.Y.; Lin, T.C. // *Cancer Lett.*- 2000.- N 152.- P. 115–122.
- 23 Martino, V. Two ellagitannins from the leaves of *Terminalia triflora* with inhibitory activity on HIV-1 reverse transcriptase [Text]/ V. Martino; Morales, J.; Martinez Irujo, J.J.; Font, M.M., A.; Coussio, // *J. Phytother. Res.*- 2004.- N 18.- P. 667–669.
- 24 Marzouk, M.S.A. Pharmacologically active ellagitannins from *Terminalia myriocarpa* [Text]/ M.S.A. Marzouk; El-Toumy, S.A.A.; Moharram, F.A.; Shalaby, N.M.M.; Ahmed, A.A.E. // *Planta Med.*- 2002.- N. 68.- P. 523–527.
- 25 Hayashi, T. Ellagitannins from *Lagerstroemia speciosa* as activators of glucose transport in fat cells [Text]/ T. Hayashi; Maruyama, H.; Kasai, R.; Hattori, K.; Takasuga, S.; Hazeki, O.; Yamasaki, K.; Tanaka, T. // *Planta Med.*- 2002.- N 68.- P.173–175.
- 26 Hattori, K. Activation of insulin receptors by lagerstroemin [Text]/ K. Hattori; Sukenobu, N.; Sasaki, T.; Takasuga, S.; Hayashi, T.; Kasai, R.; Yamasaki, K.; Hazeki, O. // *J. Pharmacol. Sci.*- 2003.- N 93.- P. 69–73.
- 27 Bai, N. Active compounds from *Lagerstroemia speciosa*, insulin-like glucose uptake-stimulatory/inhibitory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells [Text]/ N. Bai; He, K.R., Marc; Zheng, B.; Chen, X.; Shao, Z.; Peng, T.; Zheng, Q. // *J. Agric. Food Chem.*- 2008.- N 56.-P. 11668–11674.
- 28 Miyamoto, K. Relationship between the structures and the antitumor activities of tannins [Text]/ K. Miyamoto; Kishi, N.; Koshiura, R.; Yoshida, T.; Hatano, T.; Okuda, T. // *Chem. Pharm. Bull.*- 1987.- N 35.- P. 814–822.
- 29 Yoshida, T. Woodfordin C, a macro- ring hydrolyzable tannin dimer with antitumor activity, and accompanying dimers from *Woodfordia fruticosa* flowers [Text]/ T. Yoshida; Chou, T.; Nitta, A.; Miyamoto, K.; Koshiura, R.; Okuda, T. // *Chem. Pharm. Bull.*- 1990.- N 38.- P. 1211–1217.
- 30 Kadota, S. Constituents of the Leaves of *Woodfordia fruticosa* KURZ. I: Isolation, structure, and proton and Carbon-13 nuclear magnetic resonance signal assignments of woodfruticosin (Woodfordin C), an inhibitor of deoxyribonucleic acid topoisomerase [Text]/ S. Kadota; Takamori, Y.; Khin, N.N.; Kikuchi, T.; Tanaka, K.; Ekimoto, H. // *Chem. Pharm. Bull.*- 1990.-N 38.-P. 2687–2697.
- 31 Lee, M.H. EBV DNA polymerase inhibition of tannins from *Eugenia uniflora* [Text]/ M.H. Lee; Chiou, J.F.; Yen, K.Y.; Yang, L.L. // *Cancer Lett.*- 2000.- N 154.-P. 131–136.
- 32 Ducrey, B. Inhibition of 5 α - reductase and aromatase by the ellagitannins oenothain A and oenothain B from *Epilobium* species [Text]/ B. Ducrey; Marston, A.; Gohring, S.; Hartmann, R.W.; Hostettmann, K. // *Planta Med.*- 1997.- N 63.- P. 111–114.
- 33 Kiss, A. Induction of neutral endopeptidase activity in PC-3 cells but angiotensin converting enzyme is not influenced [Text]/ A. Kiss; Kowalski, J.; Melzig, M.F. // *Phytomedicine.*- 2006.- N 13.-P. 284–289.
- 34 Wang, C.C. In vitro immunomodulatory effects of cuphiin D1 on human mononuclear cells [Text]/ C.C. Wang; Chen, L.G.; Yang, L.L. // *Anticancer Res.*- 2002.- N 22.- P. 4233–4236.
- 35 Tsai, Y.J. Mouse mammary tumor virus gene expression is suppressed by oligomeric ellagitannins, novel inhibitors of poly(ADP-ribose) glycohydrolase [Text]/ Y.J. Tsai; Aoki, T.; Maruta, H.; Abe, H.; Sakagami, H.; Hatano, T.; Okuda, T.; Tanuma, S. // *J. Biol. Chem.*- 1992.- N 267.-P. 14436–14442.

-
- 36 Shuaibu, M.N. Castalagin from *Anogeissus leiocarpus* mediates the killing of *Leishmania in vitro* [Text]/ M.N. Shuaibu,; Pandey, K.; Wuyep, P.A.; Yanagi, T.; Hirayama, K.; Ichinose, A.; Tanaka, T.; Kouno, I. // *Parasitol. Res.*- 2008.- N 103.- P. 1333–1338.
- 37 Chen, P.S. Chemopreventive effect of punicalagin, a novel tannin component isolated from *Terminalia catappa*, on H-ras-transformed NIH3T3 cells [Text]/ P.S. Chen, Li, J.H. // *Toxicol. Lett.*- 2006.- N 163.- P. 44–53.
- 38 Bai, N. Active compounds from *Lagerstroemia speciosa*, insulin-like glucose uptake-stimulatory/inhibitory and adipocyte differentiation-inhibitory activities in 3T3-L1 cells [Text]/ N. Bai, He, K.R., Marc; Zheng, B.; Chen, X.; Shao, Z.; Peng, T.; Zheng, Q. // *J. Agric. Food Chem.*- 2008.- N 56.- 11668–11674.
- 39 Miyamoto, K. Antitumor activity and interleukin-1 induction by tannins [Text]/ K. Miyamoto; Murayama, T.; Nomura, M.; Hatano, T.; Yoshida, T.; Furukawa, T.; Koshiura, R.; Okuda, T. // *Anticancer Res.* -1993.- N 13.- P. 37–42.
- 40 Yoshida, T. Woodfordin C, a macro- ring hydrolyzable tannin dimer with antitumor activity, and accompanying dimers from *Woodfordia fruticosa* flowers [Text]/ T. Yoshida,; Chou, T.; Nitta, A.; Miyamoto, K.; Koshiura, R.; Okuda, T. // *Chem. Pharm. Bull.*- 1990.- N 38.- P. 1211–1217.
- 41 Kadota, S. Constituents of the Leaves of *Woodfordia fruticosa* KURZ. I: Isolation, structure, and proton and Carbon-13 nuclear magnetic resonance signal assignments of woodfruticosin (Woodfordin C), an inhibitor of deoxyribonucleic acid topoisomerase [Text]/ S. Kadota,; Takamori, Y.; Khin, N.N.; Kikuchi, T.; Tanaka, K.; Ekimoto, H.// *Chem. Pharm. Bull.*- 1990.- N 38.- P. 2687–2697.
- 42 Ducrey, B. Inhibition of 5 α - reductase and aromatase by the ellagitannins oenothain A and oenothain B from *Epilobium* species [Text]/ B. Ducrey; Marston, A.; Gohring, S.; Hartmann, R.W.; Hostettmann, K. // *Planta Med.*- 1997.- N 63.- P. 111–114.
- 43 Wang, C.C. Cuphiin D1, the macrocyclic hydrolyzable tannin induced apoptosis in HL-60 cell line [Text]/ C.C. Wang,; Chen, L.G.; Yang, L.L. // *Cancer Lett.*- 2000.-N 149.- P. 77–83.
- 44 Hatano, T. Effects of tannins and related polyphenols on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [Text]. / T. Hatano,; Kusuda, M.; Inada, K.; Ogawa, T.; Shiota, S.; Tsuchiya, T.; Yoshida, T. // *Phytochemistry.*- 2005.- N. 66.- P. 2047–2055.