

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71>
УДК 615.31; 615.038



Обзорная статья / Review article

Хелидоновая кислота и ее дериваты: общий спектр биологической активности и остеогенные свойства (обзор)

Л. А. Мирошниченко, Т. Ю. Полякова, Е. Ю. Авдеева, С. В. Кривошеков✉,
И. А. Хлусов, М. В. Белоусов

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2

✉ Контактное лицо: Кривошеков Сергей Владимирович. E-mail: kvs_tsu@mail.ru

ORCID: Л. А. Мирошниченко – <https://orcid.org/0000-0002-3684-5510>; Т. Ю. Полякова – <https://orcid.org/0000-0003-0971-7844>;

Е. Ю. Авдеева – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>; С. В. Кривошеков – <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>; И. А. Хлусов – <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>;
М. В. Белоусов – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Статья поступила: 14.07.2022

Статья принята в печать: 17.11.2022

Статья опубликована: 25.11.2022

Резюме

Введение. Разработка и внедрение новых эффективных и безопасных лекарственных средств с остеогенной активностью является актуальной проблемой современной медицинской и фармацевтической наук. Это обусловлено широкой распространенностью и сложностью терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, что влечет за собой значительные экономические затраты на лечение и восстановление данной группы пациентов. В последнее время стандартные схемы терапии все больше дополняются препаратами, полученными из лекарственных растений, что связано с их достаточно выраженным терапевтическим воздействием и отсутствием или слабой выраженностью побочных эффектов по сравнению с более дорогими современными медицинскими аналогами. В связи с этим актуальным становится развитие новых направлений в стратегии разработки фармакологических средств из растительных источников. Изучение вторичных метаболитов растений является одной из таких областей, которая уже дала хорошие результаты в отношении разработки лекарств, и имеет большие перспективы. В обзоре представлена информация о биологических свойствах хелидоновой кислоты и возможных ее дериватов, с целью продемонстрировать перспективы применения этих объектов для разработки лекарственных средств, в том числе, с остеогенной активностью.

Текст. Хелидоновая кислота является веществом, присутствующим во многих лекарственных растениях, и обладающая широким спектром фармакологических эффектов – обезболивающий, противомикробный, противовоспалительный, онкостатический и седативный. На данный момент разработаны способы получения хелидоновой кислоты и ее дериватов из природных источников. Кроме того, хелидоновая кислота относится к так называемым «малым» молекулам с остеогенными свойствами, что делает ее перспективной в создании препаратов для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызванных нарушением формирования и регенерации костной ткани. Натурная хелидоновая кислота обладает невысокой остеогенной активностью, но учитывая ее способность образовывать комплексные соединения, она может выступать системой доставки остеопротекторных микро- и макроэлементов. Так, хелидонат кальция в экспериментах *in vitro* и *in vivo* проявляет выраженную остеогенную активность: стимулирует жизнеспособность, адгезию и остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, усиливает минерализацию внеклеточного матрикса.

Заключение. Принимая во внимание широкий спектр биологической активности хелидоновой кислоты, представляется актуальным ее использование в комплексной терапии аллергий, депрессий, сахарного диабета, воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований и других патологических состояний. Хелидонат кальция является перспективным лекарственным кандидатом, который можно будет применять для ускорения процессов регенерации и в инженерии костной ткани.

Ключевые слова: хелидоновая кислота, хелидонат кальция, производные γ -пирона, остеогенная активность, остеопротекторы

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л. А. Мирошниченко, Т. Ю. Полякова проработали литературные источники, участвовали в написании текста статьи. Е. Ю. Авдеева проработала графический материал, участвовала в написании текста статьи. С. В. Кривошеков проработал литературные источники, участвовал в написании и утверждении текста статьи. И. А. Хлусов, М. В. Белоусов участвовали в написании и утверждении текста статьи.

Для цитирования: Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Авдеева Е. Ю., Кривошеков С. В., Хлусов И. А., Белоусов М. В. Хелидоновая кислота и ее дериваты: общий спектр биологической активности и остеогенные свойства. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(4):60–71. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71>

Chelidonic Acid and its Derivates: General Spectrum of Biological Activity and Osteogenic Properties (Review)

Larisa A. Miroshnichenko, Tatiana Yu. Polyakova, Elena Yu. Avdeeva, Sergei V. Krivoshchekov✉,
Igor A. Khlusov, Mikhail V. Belousov

Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russia

✉ Corresponding author: Sergei V. Krivoshchekov. E-mail: kvs_tsu@mail.ru

ORCID: Larisa A. Miroshnichenko – <https://orcid.org/0000-0002-3684-5510>; Tatiana Yu. Polyakova – <https://orcid.org/0000-0003-0971-7844>;

Elena Yu. Avdeeva – <https://orcid.org/0000-0001-7061-9843>; Sergei V. Krivoshchekov – <https://orcid.org/0000-0001-5505-7141>;
Igor A. Khlusov – <https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>; Mikhail V. Belousov – <https://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

Received: 14.07.2022

Revised: 17.11.2022

Published: 25.11.2022

© Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Авдеева Е. Ю., Кривошеков С. В., Хлусов И. А., Белоусов М. В., 2022

© Miroshnichenko L. A., Polyakova T. Yu., Avdeeva E. Yu., Krivoshchekov S. V., Khlusov I. A., Belousov M. V., 2022

Abstract

Introduction. The development and implementation of new effective and safe drugs with osteogenic activity is an urgent problem of modern medical and pharmaceutical sciences. This is due to the wide prevalence and complexity of the treatment of diseases of the musculoskeletal system, which entails significant economic costs for the treatment and recovery of this group of patients. Recently, standard therapy regimens are increasingly being supplemented with drugs derived from medicinal plants, which is associated with their rather pronounced therapeutic effect and the absence or mild side effects compared to more expensive modern medical analogues. In this regard, the development of new directions in the strategy for the development of pharmacological agents from plant sources becomes relevant. The study of plant secondary metabolites is one such area that has already yielded good results in relation to the development of such drugs, and holds great promise. The review provides information on the biological properties of chelidonic acid and its possible derivatives in order to demonstrate the prospects for the use of these objects for the development of drugs, including those with osteogenic activity.

Text. Chelidonic acid is a substance present in many medicinal plants and has a wide range of pharmacological effects – analgesic, antimicrobial, anti-inflammatory, oncostatic and sedative. At the moment, methods have been developed for obtaining chelidonic acid and its derivatives from natural sources. In addition, chelidonic acid belongs to the so-called “small” molecules with osteogenic properties, which makes it promising in the creation of drugs for the treatment of diseases of the musculoskeletal system caused by impaired formation and regeneration of bone tissue. Native chelidonic acid has a low osteogenic activity, but given its ability to form complex compounds, it can act as a delivery system for osteoprotective micro- and macroelements. So, calcium chelidonate in experiments *in vitro* and *in vivo* shows a pronounced osteogenic activity: it stimulates the viability, adhesion and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells, enhances the mineralization of the extracellular matrix.

Conclusion. Taking into account the wide range of biological activity of chelidonic acid, its use in the complex therapy of allergies, depression, diabetes mellitus, inflammatory diseases, malignant neoplasms and other pathological conditions seems relevant. Calcium chelidonate is a promising drug candidate that can be used to accelerate regeneration processes and in bone tissue engineering.

Keywords: chelidonic acid, calcium chelidonate, γ -pyrones, osteogenic activity, osteoprotectors

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Larisa A. Miroshnichenko, Tatiana Yu. Polyakova worked through literary sources, participated in writing the text of the article. Elena Yu. Avdeeva worked on the graphic material, participated in writing the text of the article. Sergei V. Krivoshchekov worked through literary sources, participated in writing and approving the text of the article. Igor A. Khlusov, Mikhail V. Belousov participated in the writing and approval of the text of the article.

For citation: Miroshnichenko L. A., Polyakova T. Yu., Avdeeva E. Yu., Krivoshchekov S. V., Khlusov I. A., Belousov M. V. Chelidonic acid and its derivatives: general spectrum of biological activity and osteogenic properties. *Drug development & registration*. 2022;11(4):60–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71>

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы регенерации костной ткани в условиях старения населения, роста травматизма и заболеваемости опорно-двигательного аппарата (ОДА), являются глобальной фундаментально-прикладной научной проблемой современной регенеративной медицины. Заболевания ОДА в настоящее время отличаются не только широкой распространенностью, разнообразием, но и сложностью лечения. Такие заболевания имеют высокую социальную значимость, так как снижают качество жизни и нередко приводят к инвалидности и смерти. В структуре заболеваний ОДА значительный процент занимают патологии, связанные с нарушением формирования и регенерации костной ткани, а значит возникает необходимость стимулировать процесс остеогенеза. Осложнения хирургического лечения переломов костей (остеомиелит, несрастающиеся переломы, ложные суставы) с использованием имплантатов и эндопротезов, также требуют фармакологической коррекции с помощью остеогенных средств. Применение лекарственных препаратов, стимулирующих остеогенез, чрезвычайно актуально в реконструктивной хирургии при возмещении объемных дефектов при опухолевых пора-

жениях костной ткани. В последнее время вследствие роста травматизма и широкого использования методов металлоостеосинтеза в лечении переломов наблюдается увеличение числа больных с хроническим остеомиелитом [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении остеомиелита, частота рецидивов достигает 40 %, что сопряжено с необходимостью повторных операций. Последствия заболевания сопровождаются значительными экономическими затратами на лечение и пенсионное обеспечение пациентов. Таким образом, заболевания ОДА являются не только крупной медицинской, но и социально-значимой проблемой.

В клинической медицине для контроля процессов ремоделирования кости при разных патологиях используют бисфосфонаты, деносумаб, кальцитонин, морфогенетические белки кости (BMP) [3] и некоторые другие факторы роста, которые обладают рядом серьезных побочных эффектов, часто нивелирующих пользу от специфической остеогенной активности [4].

В последнее время стандартные схемы терапии все больше дополняются препаратами, полученными из лекарственных растений. Растущий интерес к средствам природного происхождения обусловлен

их достаточно выраженным терапевтическим воздействием и отсутствием или слабой выраженностью побочных эффектов по сравнению с более дорогими современными медицинскими аналогами. В связи с этим актуальным становится развитие новых направлений в стратегии разработки фармакологических средств из растительных источников. Изучение вторичных метаболитов растений является одной из таких областей, которая уже показала хорошие результаты в отношении разработки таких лекарственных средств и имеет большие перспективы. Современные исследования новых молекул с остеогенной активностью также развиваются в области природных соединений [5].

Особый интерес в области разработки остеогенных средств привлекают так называемые «малые» молекулы с остеогенными свойствами, к которым относится и хелидоновая кислота (ХК), содержащаяся в ряде лекарственных растений, которая обладает различными видами биологической активности, в том числе, и остеогенной [6–9].

Способность ХК хелатировать жизненно-важные ионы металлов за счет координационных связей [10] расширяет спектр ее фармакологической активности.

В обзоре обобщены литературные данные по биологической активности хелидоновой кислоты, одному из важнейших природных соединений γ -пирона, с целью оценки специфической активности и возможности применения в качестве лекарственных средств для стимуляции регенерации костной ткани.

ИСТОЧНИКИ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ДЕРИВАТЫ

Впервые хелидоновая кислота (ХК) также известная как 2,6-дикарбокси-4-пирон, 4-оксо-1,4-пирон-2,6-дикарбоновая кислота, 4-оксо-4H-пирон-2,6-дикарбоновая кислота, Джерва кислота, Джерваиновая кислота и Джервазиновая кислота [11] выделена в 1839 году из млечного сока стебля чистотела большого (*Chelidonium majus* L.) [12, 13], откуда и получила свое название. ХК представляет собой гетероциклическую органическую кислоту, содержащуюся в более чем 688 видах растений, таких как: плоды марроканской пальмы, цветки ландыша майского, проростки сорго двуцветного и др. [14–17]. Хелидоновая кислота также обнаружена в растениях-продуцентах алкалоидов, где она образует с последними ионные ассоциаты [18]. В тоже время, в качестве вторичного метаболита хелидоновая кислота способна модулировать фармакологическую активность растительных алкалоидов [16].

Первые работы, проводимые в 1960–1970 годах, посвящены изучению процессов, лежащих в основе синтеза данного природного соединения некоторыми видами растений. Показано, что ХК не является продуктом ароматического метаболизма (рисунок 1). Исходя из результатов, полученных при изучении встраивания радиоактивных молекул глюкозы и рибозы в молекулу ХК, биосинтез кислоты может идти

по углеводному пути. На основе данных исследований в качестве строительных блоков γ -пирона предложены трехуглеродная и четырехуглеродная единицы, образующиеся в результате фотосинтетического восстановительного цикла [19, 20].

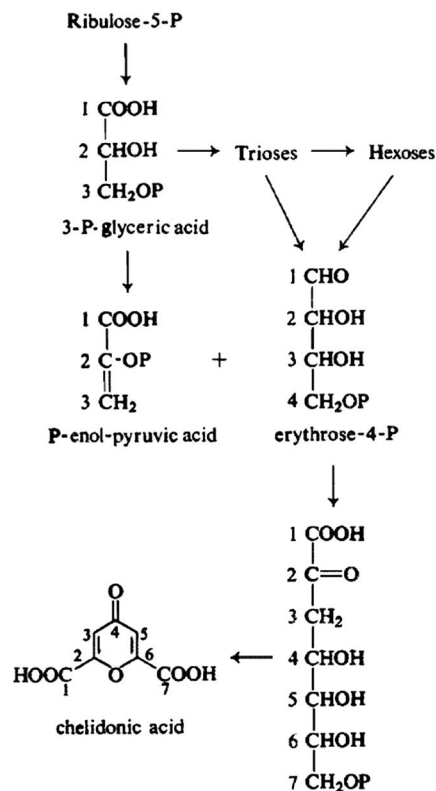


Рисунок 1. Схема биосинтеза хелидоновой кислоты по Малькольму [20]

Figure 1. Scheme of the biosynthesis of chelidonic acid by Malcolm [20]

Позднее появились исследования, касающиеся роли ХК и ее производных в обеспечении процессов жизнедеятельности растительных организмов. Так, было обнаружено, что хелидонат калия отвечает за никтинасты (циркадные движения листьев) у некоторых растений. В частности, было обнаружено, что он регулирует закрытие листьев *Cassia mimosoides* с наступлением темноты [21].

Но даже в работах начала XXI века полный путь метаболизма ХК остается до конца неясным. Выяснение биосинтеза хелидоновой кислоты существенно затруднено вследствие присущей молекуле симметрии [22, 23]. Однако ряд исследователей, используя ретробиосинтетический подход на клеточных суспензионных культурах *Leucojum aestivum*, установили, что углеродный скелет хелидоновой кислоты собран из одной молекулы пентозы и фосфоенолпирувата [22].

Синтез ХК возможен и в растениях – гипераккумуляторах металлов, накапливающих органические

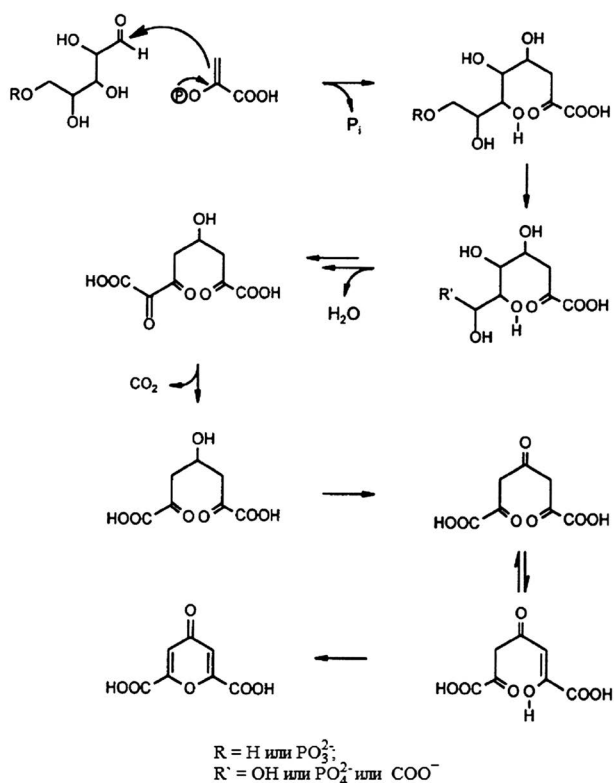


Рисунок 2. Схема биосинтеза хелидоновой кислоты по Уэда [22]

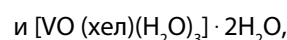
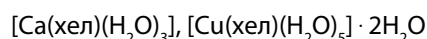
Figure 2. Scheme of the biosynthesis of chelidonic acid by Ueda [22]

кислоты и аминокислоты (в качестве лигандов) в ответ на возрастающее поступление металлов. Так, в исследованиях Chrisanne Naicker показано, что *Berkheya coddii* при воздействии на нее раствором с высокой концентрацией никеля усиливает синтез ХК более чем в 3 раза по сравнению с контролем. Это возможно является ответом растения на стресс-реакцию, связанную с увеличением содержания никеля, что приводит к активации синтеза ХК для связывания избыточного Ni. Основываясь на данных результатах, можно сделать вывод, что ХК фактически является лигандом, ответственным за комплексообразование с Ni в *Berkheya coddii* [23].

Данное свойство ХК, а именно способность хелатировать ионы металлов за счет координационных связей [10], позволило за последние несколько десятилетий синтезировать и зарегистрировать различные комплексы хелидоновой кислоты и следующих металлов – бария, цинка, меди, редкоземельных элементов, никеля и др. [10, 24–28]. Данные металлокомплексы структурно охарактеризованы, а для некоторых из них также исследована биологическая активность [30–41]. Например, металлоорганическое соединение рутения (II), содержащее хелидонатный лиганд, оказалось более токсичным против некоторых микроорганизмов, чем его исходный лиганд, и при этом обладало антиоксидантными свойствами [40, 42].

Также имеется информация о молекулярных и супрамолекулярных структурах пяти металлокомплексов, синтезированных из 4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоновой кислоты, а именно тетрааквабериллия 4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоксилата (I), гидразиний(2+) диаква(4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоксилато)кальцит (II), тетрааква(4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоксилато)марганец(II) дигидрат (III), тетрааква(4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоксилато) меди (II) (IV) и диаква(4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоксилато) моногидрат кадмия (V). Комплексы (I), (III) и (V) получены прямым взаимодействием в водном растворе 4-оксо-4*H*-пиран-2,6-дикарбоновой кислоты с тетрагидратом сульфата бериллия, ацетатом марганца (II) и нитратом кадмия, соответственно. Комплекс (IV) синтезирован аналогичным способом с использованием основного карбоната меди. Анионный комплекс (II) был получен также с помощью данной реакции, но в однократно перегнанной воде, где предположительно остается кальциевый компонент. Полученные данные также указывают на отличную координационную универсальность ХК как лиганда и, как следствие, возможность участвовать в образовании разнообразных структурных комплексов [10].

Несколько новых металлокомплексов хелидоновой кислоты (хелН₂), а именно



были получены и идентифицированы элементарным анализом, охарактеризованы электрохимическими методами и ИК-спектроскопией, а их термическая стабильность исследована методом ТГА/ДТА. Механизм электрохимического восстановления ХК на статическом ртутно-капельном-электроде (СРК-электрод) исследован методом циклической прямоугольной вольтамперометрии при различных значениях pH. Ее восстановление на СРК – электроде является кинетически контролируемой электродной реакцией, протекающей с переносом одного электрона и двух протонов при $1 < \text{pH} < 6$, тогда как в сильно щелочных средах перенос электрона не зависит от pH [42].

Также был разработан улучшенный синтез биологически активного диэтил-4-оксо-4*H*-пиран-2,5-дикарбоксилата (диэтилизохелидоната), который включает конденсацию этил-2-(диметиламино)метил-3-оксобутаноата с диэтилоксалатом в присутствии гидрида натрия. Данный метод имеет несколько преимуществ, основными из которых являются простота, эффективность и доступность исходных материалов. Из диэтилизохелидоната впервые с хорошим выходом получены изохелидоновая кислота и ее производные. Принимая во внимание данный факт, а именно способность превращать сложноефирную группу в другие функциональные группы, еще раз подтверждено, что ядро 4-пирон-2,5-дикарбоксилата является уни-

версальным «строительным блоком» для создания широкого спектра производных 4-пирона [9].

При этом растущий интерес к ХК обусловлен не только ее использованием в промышленности в качестве лиганда в металло-органических соединений для их разделения, но и возможностью ХК оказывать широкий спектр фармакологических эффектов, а именно – обезболивающее, противомикробное, противовоспалительное, онкостатическое и седативное действия [9, 17, 48–51].

ОБЩИЙ СПЕКТР БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Антидепрессивные свойства хелидоновой кислоты

Изучение антидепрессивных свойств ХК в тесте «принудительное плавание» и «открытое поле» показало, что введение перорально кислоты мышам 1 раз в сутки в течение 14 дней приводило к достоверному уменьшению времени неподвижности в тесте принудительного плавания без изменения двигательной активности в тесте «открытое поле». Кроме того, наблюдалось увеличение количества телец Ниссля в гиппокампе, экспрессии нейротрофического фактора головного мозга и мРНК рецептора эстрогена- β на фоне активации фосфорилирования протеинкиназы ERK [52].

Противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства хелидоновой кислоты

Противовоспалительные свойства ХК характеризовались снижением уровня гиппокампального ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на фоне значительного повышения уровней серотонина, дофамина и норэпинефрина по сравнению с таковыми у мышей, которым вводили дистиллированную воду [52].

Противовоспалительные свойства ХК также выявлены на модели язвенного колита, индуцированного декстрансульфатом натрия. Введение кислоты ослабляло проявление клинических признаков воспаления кишечника (потеря массы тела и укорочение длины толстой кишки). Кроме того, было обнаружено, что ХК регулирует уровни ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке, а в тканях толстой кишки продукцию простагландина E_2 (PGE2) и уровни экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и индуцированного гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α), нивелируя их увеличение [51]. Значительное снижение уровня ФНО- α также наблюдалось на модели воспаления пероральных кератиноцитов, культивированных в течение 24 часов с 5 % экстрактом сигаретного дыма и обработанных Kouyanqing Granule, в состав которых в качестве одного из биологически активных ингредиентов входит ХК [53]. Рецидивирующие афтозные язвы, мукозит полости рта, красный плоский лишай полости рта и другие воспалительные

нарушения в полости рта обычно связаны с секрецией различных провоспалительных цитокинов (например, TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и т. д.) [54–57]. Таким образом, модуляция продукции данных цитокинов ХК может способствовать восстановлению слизистой оболочки при воспалительных заболеваниях полости рта.

Hyun-Ji Shin с соавторами исследовали влияние ХК на механизмы регуляции воспалительного ответа, опосредованного тучными клетками линии НМС-1, с помощью форболового эфира $C_{36}H_{56}O_8$ (форбол-12-миририлат-13-ацетат) и ионофора кальция А23187 [50]. Показано, что кислота ингибирует продукцию ИЛ-6 и экспрессию мРНК ИЛ-6 за счет блокировки ядерного фактора NF- κ B. Хелидоновая кислота уменьшала воспалительные реакции также за счет подавления активации и экспрессии каспазы-1, что также подтверждается данными, полученными Hyun-A Oh с коллегами, на модели аллергического ринита у мышей, сенсibilизированных овальбумином. Пероральное введение ХК значительно уменьшило количество потираний носа/ушей у мышей с аллергическим ринитом за счет снижения уровня гистамина, IgE, уменьшения инфильтрации эозинофилами и тучными клетками. Снижение уровня ИЛ-4 сопровождалось значительным повышением уровня ИФН- γ , что позволяет сделать предположение о влиянии ХК в направлении клеточного звена иммунного ответа [58].

Иммуномодулирующие эффекты ХК подтверждены в исследованиях на крысах, иммунизированных овальбумином. ХК вводили животным внутрибрюшинно в дозах 1, 3 и 10 мг/кг. В экспериментах *ex vivo* и *in vitro* показано, что ХК ингибирует дегрануляцию тучных клеток, вызванную овальбумином, и высвобождение гистамина независимо от иммунологических или иных механизмов, участвующих в таком высвобождении. Кроме того, наблюдалось дозозависимое снижение количества эозинофилов и уровня IgE в крови после введения ХК [59]. В связи с этим можно предположить, что иммуномодулирующие реакции ХК на аллергические агенты (овальбумин), зависели от уровня IgE и были опосредованы Th2 клетками. Следует отметить, что указанные эффекты исследуемого препарата оказались сопоставимы с эффектами преднизолона. При этом применение ХК снижало на 40 % гибель животных от анафилактического шока, вызванного введением преднизолона. Кроме того, 14-дневное введение ХК в дозе до 20 мг/кг не вызвало признаков острой токсичности.

В классических тестах по оценке гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета показано, что исследуемое вещество ингибирует у мышей антилопосредованный ответ на введение эритроцитов барана, а также снижает количество клеток, образующих селезеночные бляшки. Кроме того, специфический уровень IgG также снижался на фоне введения ХК по сравнению с контрольным (без лечения ХК). В тоже время в тестах на гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ), ХК вызывала снижение реакции

ГЗТ по сравнению с контрольной группой, что предположительно свидетельствует о подавлении клеточно-опосредованного иммунитета исследуемым препаратом. Однако эти эффекты не зависели от дозы ХК и могли быть связаны с неспецифическим характером иммунного ответа [59]. Эти результаты свидетельствуют о том, что ХК оказывает иммунодепрессивное действие в тестах на адаптивный иммунитет, что может подчеркнуть ее модулирующее воздействие и при других иммуноопосредованных расстройствах.

Полученные данные подтверждают значительные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства хелидоновой кислоты в экспериментальных моделях аллергии и предполагают возможность использования данной молекулы растительного происхождения в терапии аллергических и противовоспалительных заболеваний.

Ингибирующее действие хелидоновой кислоты

В исследованиях T. G. Porter и D. L. Martin показано, что ХК является мощным ингибитором глутаматдегидрогеназы. Кинетический анализ ингибирования ХК выявил, что это соединение было конкурентоспособным с глутаматом со значением K_i 1,2 мкМ, она ингибировала глутамат-зависимое образование апофермента за счет блокирования проникновения глутамата в активный центр фермента, но при этом не влияла на поглощение свободного пиридоксальфосфата. Таким образом, ХК может рассматриваться как потенциальный агент, участвующий в регуляции синтеза гамма-аминомасляной кислоты [60].

ХК также является ингибитором дигидродипикولينатсинтазы, ключевого фермента биосинтеза лизина через аминопимелатный путь [61].

Имеются данные о возможности использования производных ХК в качестве ингибитора BACE1 (b-секретаза, белок-предшественник амилоида). Группой авторов синтезированы непептидные и малоразмерные ингибиторы BACE1, имеющие хелидоновый или 2,6-пиридиндикарбоновый гетероциклический каркас в положении Р2, которые по проницаемости через гематоэнцефалический барьер сравнимы с мощными пентапептидными ингибиторами BACE1, но обладают гораздо лучшей биодоступностью благодаря высокой ферментативной стабильности [62].

Противоопухолевые эффекты хелидоновой кислоты

Исследование антиканцерогенных свойств оловоорганических полиэфиров ХК обусловлено имеющимися данными о противоопухолевых эффектах оловоорганических соединений [63–65], а также о высокой биологической активности ХК. Оловоорганические полиэфиры ХК получены в результате межфазной реакции между динатриевой солью хелидоновой кислоты и различными оловоорганическими дигалогенидами. Токсичность каждого тестируемого

соединения оценивали на клеточной линии аденокарциномы поджелудочной железы человека (AsPC-1) и клеточной линии эпителиоидной протоковой карциномы поджелудочной железы человека (PANC-1). Показано, что оловоорганические полимеры ХК более значимо ингибируют рост раковых клеток поджелудочной железы в сравнении с мономерными оловоорганическими фрагментами. Аналогичные результаты получены и при сопоставлении с цисплатином. Возможно, это связано как с полимерной природой материалов, так и с возможностью оловоорганических соединений тормозить рост раковых клеток сразу на нескольких этапах, тогда как цитостатик действует только через хелатирование самой ДНК [11]. Полученные данные безусловно позволят продвинуться в вопросе расширения арсенала противораковых средств.

Антидиабетические свойства хелидоновой кислоты

Согласно литературным данным, у крыс с сахарным диабетом, индуцированным стрептозотоцином, введение метанольного экстракта *T. cannabina* приводило к снижению уровня глюкозы в крови [66]. Полученная информация позволила предположить наличие гипогликемического действия у эфира пирана (бис-(6-метилгептиловый) эфир 4-оксо-4H-пиран-2,6-дикарбоновой кислоты), выделенного из хлороформного экстракта корня *T. cannabina*, путем колонной хроматографии. На модели оплодотворенных яиц цыплят белого леггорна, обработанных стрептозотоцином, показано, что введение данного соединения в дозах 0,5 мг/яйцо и 1 мг/яйцо оказывало дозозависимое антигипергликемическое действие. Сложный эфир пирана в докинг-анализе показал хорошую связывающую способность с активным центром АМФ-киназы, сопоставимую с метформином. Результаты, полученные в исследованиях *in silico*, продемонстрировали дозозависимую эффективность и корреляцию с экспериментами *in vitro*. Однако для полной оценки антидиабетических эффектов данного вещества необходимы дополнительные исследования *in vivo*, а также глубокое изучение биологической безопасности и клинической эффективности [67].

Экспериментально выявлена выраженная анальгезирующая активность производных γ -пиронов, в том числе ХК [68–71].

В том числе ХК представляет интерес и как лиганд метало-органических соединений в растениях [10, 29], и возможный способ доставки жизненно-важных элементов к органам-мишеням.

Остеогенная активность хелидоновой кислоты *in vivo* и *in vitro*

В серии экспериментов впервые получены данные об остеогенной активности ХК, выделенной из *Saussurea controversa* как в нативном состоянии, так и в комплексе с кальцием $[Ca(Cha)(H_2O)_3]$, а также

синтезированного *n*-монобутилового эфира хелидоновой кислоты и хелидоната кальция, полученного полусинтетически с использованием природной ХК [72, 73].

Согласно результатам тестирования стромальных клеток *in vitro*, ХК и *n*-монобутиловый эфир ХК показали невысокую активность относительно остеогенной дифференцировки культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека (чММСК-ЖТ). При этом высокие дозы данных веществ проявляли цитотоксичность и снижали количество клеток в культуре, зависящее от баланса процессов клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза. В свою очередь, исследуемые дозы природного хелидоната кальция значительно стимулировали уровень жизнеспособности клеток, усиливали дифференцировку чММСК-ЖТ в остеобласты и минерализацию культуры чММСК-ЖТ по сравнению как с контролем, так и с препаратами сравнения. Имеются данные, свидетельствующие о том, что фракция экстракта *S. controversa*, содержащая хелидонат кальция, проявляла остеогенную активность *in vivo* при экспериментальном остеомиелите у крыс (таблица 1) [74, 75].

Рентгеноструктурный анализ продемонстрировал идентичность структуры полусинтетического хелидоната кальция и образца, выделенного из природного сырья [72]. Остеогенную активность полусинтетического хелидоната кальция изучали *in vitro* на 21-дневной культуре чММСК-ЖТ и *in vivo* на мышцах с помощью эктопической (подкожной) имплантации титановых пластин, покрытых CaP, насыщенных *in vitro* сингенным костным мозгом. При использовании водного раствора хелидоната кальция в дозе 10 мг/кг происходило усиление минерализации внеклеточного матрикса *in vitro* и формирование эктопической костной ткани *in situ*. Тестируемое вещество способствовало дифференцировке мультипотентных мезенхимальных стромальных/стволовых клеток жировой ткани человека, а также мезенхимальных стволовых клеток мышцы в остеобласты *in vitro* и *in vivo* соответственно (таблица 1) [73].

Полученные результаты позволили авторам предположить потенциальные мишени для хелидоната кальция. Это могут быть костный морфогенетический белок 2 (BMP-2), фактор транскрипции 2 (RUNX2) и Wnt-путь [76], а также малые остеогенные молекулы, такие как β -глицерофосфат, дексаметазон и аскорбиновая кислота; аденозин [через ось фосфат-аденозинтрифосфат (АТФ) – аденозиновый рецептор A2b (A2bR)] и производное гелиоксантина 4-(4-метоксифенил)-пиридо[4,3-*b*]пиридин-2-карбоксамид [77] или кальция (через Ca^{2+} -чувствительный рецептор). Учитывая все вышесказанное, а также не токсичность кальциевой соли ХК, авторы считают, что хелидонат кальция является перспективным веществом для ускорения процессов регенерации и инженерии костной ткани.

Таким образом, несмотря на невысокую остеогенную активность нативной ХК, но учитывая ее способность образовывать хелатные соединения, она может выступать системой доставки остеопротекторных микроэлементов, таких как кальций, магний, стронций, оказывающие значительное влияние на процессы регенерации костной ткани и на нормальную структуру кости [78–81].

Необходимо отметить, что поиск систем доставки и нацеливания терапевтических агентов на костную ткань является важной проблемой [82–84]. При этом известно, что органические молекулы с хелатирующими свойствами, в том числе и ХК, могут быть способом доставки минеральных компонентов к тканям и приводить к повышению селективности их терапевтического воздействия на костную ткань [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая литературные данные, можно сделать заключение, что дальнейшее проведение поисковых и доклинических фармакологических исследований специфической активности хелидоновой кислоты и ее соединений, поиск мишеней их фармакологического воздействия, а также возможность использования хелидоновой кислоты в комплексной терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, аллергий, депрессий, сахарного диабета, воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований и других патологических состояний является весьма перспективным. При этом значительный интерес представляет не только изучение природных комплексов соединений хелидоновой кислоты, но и возможность синтеза веществ-кандидатов на ее основе в качестве перспективных остеопротекторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батаков Е. А., Алексеев Д. Г., Батаков В. Е. Современные аспекты диагностики и лечения хронического остеомиелита. Самара: Медицина; 2008. 117 с.
2. Ежов И. Ю., Корыткин А. А., Бобров М. И., Загреков В. И., Шибашев А. В. Проблема гнойно-некротических и ранних гнойно-септических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова*. 2010;5(1):22–25.
3. Kofron M. D., Laurencin C. T. Bone tissue engineering by gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2006;58:555–576. DOI: 10.1016/j.addr.2006.03.008.
4. James A. W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2016;22:284–297. DOI: 10.1089/ten.TEB.2015.0357.
5. Horcajada M. N., Offord E. Naturally Plant-Derived Compounds: Role in Bone Anabolism. *Current Molecular Pharmacology*. 2012;5(2):205–218. DOI: 10.2174/1874467211205020205.
6. Cavalieri L. F. The chemistry of the monocyclic alpha- and gamma-pyrones *Chem. Rev.* 1947;41(3):525–84. DOI: 10.1021/cr60130a004.
7. Leopold A. C., Scott F. I., Klein W. H., Ramstad E. Chelidonic acid and its effects on plant growth. *Physiologia Plantarum*. 1952;5:85–90. DOI: 10.1111/J.1399-3054.1952.TB08232.X.
8. Quin L. D., Tyrell J. A. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. John & Wiley Sons: New York; 2010. 327 p.

Таблица 1. Остеогенная активность хелидоновой кислоты и ее производных *in vivo* и *in vitro*

Table 1. Osteogenic activity of chelidonic acid and its derivatives *in vivo* and *in vitro*

Вещество Substance	Способ получения Production method	Остеогенная активность Osteogenic activity		Ссылки References
		<i>in vitro</i>	<i>in vivo</i>	
Хелидоновая кислота Chelidonic acid	Природный источник Natural source	Слабый активатор остеогенной дифференцировки культуры чММСК-ЖТ. Цитотоксична в высоких дозах Weak activator of osteogenic differentiation of hAMMSC culture. Cytotoxin in high doses		[72]
Хелидонат кальция Calcium chelidonate	Природный источник Natural source	Стимуляция жизнеспособности клеток, усиление дифференцировки чММСК-ЖТ в остеобласты и минерализации культуры чММСК-ЖТ Stimulation of cell viability, enhancement of hAMMSC differentiation into osteoblasts and mineralization of hAMMSC culture	Остеогенная активность при экспериментальном остеомиелите у крыс Osteogenic activity in experimental osteomyelitis in rats	[72, 74, 75]
<i>n</i> -монобутиловый эфир хелидоновой кислоты <i>n</i> -monobutyl ester of chelidonic acid	Полусинтетический Semi-synthetic	Слабый активатор остеогенной дифференцировки культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани человека. Цитотоксичен в высоких дозах Weak activator of osteogenic differentiation of hAMMSC culture. Cytotoxin in high doses		[72]
Хелидонат кальция Calcium chelidonate	Полусинтетический Semi-synthetic	Усиление минерализации внеклеточного матрикса и остеогенной дифференцировки чММСК-ЖТ. Нетоксичен Increased mineralization of the extracellular matrix and osteogenic differentiation of hAMMSC	Усиление жизнеспособности, адгезии и остеогенной дифференцировки МСК на поверхности имплантатов, покрытых CaP, при биомеханических циклических нагрузках, вызванных движением мышц и кожи у мышей. Enhancement of viability, adhesion and osteogenic differentiation of MSCs on the surface of CaP-coated implants under biomechanical cyclic loads caused by movement of muscles and skin in mice.	[73]

- Obydenov D. L., Rschenthaler G.-V., Sosnovskikh V. Ya. An improved synthesis and some reactions of diethyl 4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate. *Tetrahedron Letters*. 2013;54:6545–6548. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.100.
- Yasodha V., Govindarajan S., Low J. N., Glidewell C. Cationic, neutral and anionic metal(II) complexes derived from 4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylic acid (chelidonic acid). *Acta Crystallogr C*. 2007;63(5):207–215. DOI: 10.1107/S010827010701459X.
- Carraher C. E., Ayoub M., Ronerb M. R., Moricb A., Trang N. T. Synthesis, structural characterization, and ability to inhibit the growth of pancreatic cancer by organotin polymers containing chelidonic acid. *Journal of the Chinese Advanced Materials Society*. 2013;1(1):65–73. DOI: 10.1080/22243682.2013.774522.
- Probst, Dzhozef M. A. Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Analyse des Chelidonium majus aufgefundenen Stoffe. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1839;29(2):113–131. DOI: 10.1002/JLAC.18390290202.
- Lerch, Udo J., der Chelidonsäure U. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1846;57:273–318.
- Wayne A. Bough, J. E. Gander Isolation and characterization of chelidonic acid from *Sorghum Vulgarit*. *Phytochemistry*. 1972;11:209–213. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)89991-4.
- Roberts M. F., Wink M. Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. New York: Springer; 1998. P. 1–7. DOI: 10.1007/978-1-4757-2905-4_1.
- Singh Dh. K., Gulati K., Ray A. Effects of chelidonic acid, a secondary plant metabolite, on mast cell degranulation and adaptive immunity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2016;40:229–234. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.08.009.
- Хусаинова А. Ф. Применение физико-химических методов анализа для определения хелидоновой кислоты. Химия и химическая технология в XXI веке. В сб.: XX Международной научно-практической конференции имени профессора Л. П. Кулёва студентов и молодых ученых. 20–23 мая 2019. Томск: Изд-во ТПУ; 2019. С. 288–289.
- Ramstadt E. The presence and distribution of chelidonic acid in some plant families. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*. 1953;28(2–3):45–57.
- Bruce L., Bohm A. Biosynthesis of Chelidonic Acid I. Preliminary Observation on the Precursors of Chelidonic Acid in *Convallaria majalis* L. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1966;115:181–186. DOI: 10.1016/s0003-9861(66)81054-8.
- Malcolm M. J., Gear J. R. The biosynthesis of chelidonic acid. *Can. J. Biochem*. 1971;49:412–416. DOI: 10.1139/o71-060.
- Ueda M., Ohnuki T., Yamamura S. Leaf-opening substance of a nyctinastic plant, *Cassia mimosoides*. *Phytochemistry*. 1998;49:633–635. DOI: 10.1016/S0031-9422(98)00134-4.
- Shen Z-W., Fisinger U., Poulev A., Eisenreich W., Werner I., Pleiner E., Bacher A., Zenk M. H Tracer studies with ¹³C-labeled carbohydrates in cultured plant cells. Retrobiosynthetic analysis of chelidonic acid biosynthesis. *Phytochemistry*. 2001;57(1):33–42. DOI: 10.1016/s0031-9422(00)00496-9.

23. Naicker Ch. Identification and quantification of chelidonic acid and other ligands with potential for Ni uptake in the hyperaccumulator, *Berkheya coddii*. [Dissertation]. Westville, Durban: University of KwaZulu-Natal; 2014.
24. Yasodha V., Govindarajan S., Starosta W., Leciejewicz J. New metal-organic framework solids built from barium and isolectronic chelidamic and chelidonic acids. *J Chem Crystallography*. 2011;41:1988–1997. DOI: 10.1007/s10870-011-0194-4.
25. Lago A., Carballo R., Fernandez-Hermida N., Rodriguez-Hermida S., Vazquez-Lopez E. Coordination polymers with chelidonate (4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylate) anions and dmsos: [Zn(chel)(dmsos)₂] and linkage isomers of [Co(chel)(dmsos)(H₂O)₃]-H₂O. *Journal of Molecular Structure*. 2011;1003(1–3):121–128. DOI: 10.1016/J.MOLSTRUC.2011.07.050.
26. Fainerman-Melnikova M., Clegg J., Pakchung A., Jensen P., Codd R. Structural diversity of com-plexes between Cu(II) or Ni(II) and endocyclic oxygen- or nitrogen-containing ligands: synthesis, x-ray structure determinations and circular dichroism spectra. *Cryst Eng Comm*. 2010;12:4217–4225. DOI: 10.1039/C0CE00323A.
27. Zhang Z., Zhang S., Li Y., Niu Z., Shi W., Cheng P. Systematic investigation of the lanthanide coordination polymers with 4H-pyran-2,6-dicarboxylic acid. *Cryst Eng Comm*. 2010;12:1809–1815. DOI: 10.1039/B919056B.
28. Carballo R., Covelo B., Fernandez-Hermida N., Vazquez-Lopez E. Synthesis and structures of two one-dimensional coordination polymers: [Co(NCS)₂(dpds)₂] and [Cu(ox)2Im]₂. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 2007;633(11–12):1787–1790. DOI: 10.1002/zaac.200700123.
29. Belian M. F., Silva W. E., de Sá G. F., Alves S., de Farias R. F. Synthesis and Characterization of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes With 2,6-Pyridinedicarboxylic Acid, Chelidamic Acid, and Chelidonic Acid. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2014;44(10):1461–1463. DOI: 10.1080/15533174.2013.809754.
30. Manojlovic-Muir L., Muir K. W., Campbell R. A., Mckendrick J. E., Robins D. J. Pentaqua(chelidonato-O4)copper(II) monohydrate. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 1999;55(2):178–180. DOI: 10.1107/S0108270198011895.
31. Ng S. W., Raj S. S. S., Fun H.-K., Razak I. A., Hook J. M. Linear chains in polymeric dicyclohexylammonium tributyl(4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylato)stannate and methylphenylammonium tributyl(pyridine-2,6-dicarboxylato)stannate containing trigonal bipyramidal tin. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 2000;56(8):966–968. DOI: 10.1107/S0108270100008106.
32. Fainerman-Melnikova M., Clegg J. K., Codd R., Yashoda V., Govindarajan S., Low J. N., Glidewell C., Aqua[bis(2-pyridylmethyl)amine][chelidonato(1.5-)]copper(II) chelidonate(0.5-) monohydrate. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2006;62(12):m3582–m3584. DOI: 10.1107/S1600536806050677.
33. Yashoda V., Govindarajan S., Manivannan V., Büyükgüngör O. Hexa-aquanickel(II) chelidonate monohydrate. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2007;63(11):m2720. DOI: 10.1107/S1600536807049045.
34. Eubank J. F., Kravtsov V. Ch., Eddaoudi M. Synthesis of organic photodimeric cage molecules based on cycloaddition via metal-ligand directed assembly. *Journal of the American Chemical Society*. 2007;129(18):5820–5821. DOI: 10.1021/ja070924n.
35. Zhou X.-X., Liu M.-S., Lin X.-M., Fang H.-C., Chen J.-Q., Yang D.-Q., Cai Y.-P. Construction of three low dimensional ZN(II) complexes based on different organic-carboxylic acids. *Inorg. Chim. Acta*. 2009;362:1441–1447. DOI: 10.1016/j.ica.2008.07.015.
36. Zhang Z.-J., Shi W., Huang Y.-Q., Zhao B., Cheng P., Liao D.-Z., Yan S.-P. The self-assembly of a heteronuclear complex monitored with ESI-MS and fluorescence spectrophotometry. *Cryst. Eng. Comm*. 2009;11(9):1811–1814. DOI: 10.1039/B904704M.
37. Chen J. C. Z. *Kristallogr. NCS*. 2009;224:29–30.
38. Lago A. B., Carballo R., Fernandez-Hermida N., Vazquez-Lopez E. M. Mononuclear discrete complexes and coordination polymers based on metal(II) chelidonate complexes with aromatic N,N-chelating ligands. *Cryst. Eng. Comm*. 2011;13:941–951. DOI: 10.1039/c0ce00330a.
39. Belian M. F., Silva W. E., de Sa G. F., Alves S., de Farias R. F. Synthesis and Characterization of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes With 2,6-Pyridinedicarboxylic Acid, Chelidamic Acid, and Chelidonic Acid. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Metal Chem*. 2014;44(10):1461–1463. DOI: 10.1080/15533174.2013.809754.
40. Kamatchi T. S., Kalaivani P., Poornima P., Padma V. V., Fronczek F. R., Natarajan K. New organometallic ruthenium(II) complexes containing chelidonic acid (4-oxo-4H-pyran-2, 6-dicarboxylic acid): Synthesis, structure and in vitro biological activity. *RSC Adv*. 2014;4:2004–2022. DOI: 10.1039/C3RA43865A.
41. Qu B.-T., Lai J.-C., Liu S., Liu F., Gao Y.-D., You X.-Z. *Cryst. Growth Des*. 2015;15:1707–1720.
42. Jadreško D., Kakša M., Popović Z. Electrochemical Characteristics of 4-oxo-4H-pyrandicarboxylic Acid (Chelidonic Acid) and some of its Metal Complexes. *Electroanalysis*. 2017;29:538–547. DOI: 10.1002/elan.201600355.
43. Hopff H., Krieger A. Polyamides from heterocyclic dicarboxylic acids. *Makromol Chemie*. 1961;47:93–113. DOI: 10.1002/macp.1961.020470109.
44. Yang H., Zhang S., Zhang Y., Zhu F., Shang L., Chen Z. Synthesis and characterization of titanium-containing styrene monomer and polymer. *Chemical Journal of Chinese Universities / Gaodeng Xue-xiao Huaxue Xuebao*. 2011;32(1):196–200.
45. Zeng J., Sun X., Shi K., Guo Q., Zhang Y., Du Z., Zhang B. Synthesis and characterization of a water-soluble dendritic polypyridine. *Nankai Daxue Xuebao Ziran Kexueban*. 2007;40:34–37.
46. Katritzky A. R., Murugan R., Sakizaden K. The reactions of arylamines with chelidonic acid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1984;21(5):1465–1467. DOI: 10.1002/JHET.5570210547.
47. Казанский Б. А., ред. Синтезы органических препаратов. М.: Справочник иностранной литературы; 1949. Справочник химика 21. Доступно по: <https://www.chem21.info/page/144239165045138228223126221096098031225102251070/> Ссылка активна на 14.11.2022.
48. Majumdar A. K., Bag S. P. Determination of titanium and zirconium and their separation from each other with chelidonic acid. *Analitica chimica acta*. 1963;28:293–295. DOI: 10.1016/S0003-2670(00)87234-7.
49. Colombo M. L., Bosisio E. Pharmacological activities of chelidonium majusl. (papaveraceae). *Pharmacological Research*. 1996;33(2):127–134. DOI: 10.1006/phrs.1996.33(2):127–134. DOI: 10.1006/phrs.
50. Shin H.-J., Kim H.-L., Kim S.-J., Chung W.-S., Kim S.-S., Um J.-Y. Inhibitory effects of chelidonic acid on IL-6 production by blocking NF-κB and caspase-1 in HMC-1 cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(4):614–619. DOI: 10.3109/08923973.2011.552508.
51. Kim D.-S., Kim S.-J., Kim M.-C., Jeon Y.-D., Um J.-Y., Hong S.-H. The therapeutic effect of chelidonic acid on ulcerative colitis. *Biol. Pharm. Bull*. 2012;35(5):666–671. DOI: 10.1248/bpb.35.666.
52. Jeong H.-J., Yang S.-Y., Kim H.-Y., Kim N.-R., Jang J.-B., Kim H.-M. Chelidonic acid evokes antidepressant-like effect through the up-regulation of BDNF in forced swimming test. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(14):1559–1567. DOI: 10.1177/1535370216642044.
53. Liu H., Zheng Y.-F., Li C.-Y., Zheng Y.-Y., Wang D.-Q., Wu Z., Huang L., Wang Y.-G., Li P.-B., Peng W., Su W.-W. Discovery of Anti-inflammatory Ingredients in Chinese Herbal Formula Kouyanqing Granule based on Relevance Analysis between Chemical Characters and Biological Effects. *Sci Rep*. 2015;10(5):18080. DOI: 10.1038/srep18080.
54. Xavier G. M., Sá A. R. D., Guimarães A. L. S., Silva T. A. D., Gomez R. S. Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1β, interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med*. 2007;36:476–481. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00560.x.
55. Gupta P., Ashok L., Naik S. R. Assessment of serum interleukin-8 as a sensitive serological marker in monitoring the therapeutic effect of levamisole in recurrent aphthous ulcers: A randomized control study. *Indian J. Dent. Res*. 2014;25(3):284–289. DOI: 10.4103/0970-9290.138293.
56. Scully C., Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Brit. J. Oral Max. Surg*. 2008;46(3):198–206. DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.07.201.
57. Tobita T., Izumi K., Feinberg S. E. Development of an *in vitro* model for radiation-induced effects on oral keratinocytes. *Int. J. Oral Max. Surg*. 2010;39:364–370. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.12.020.
58. Oh H.-A., Kim H.-M., Jeong H.-J. Beneficial effects of chelidonic acid on a model of allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(1):39–45. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.10.002.

59. Singh Dh. K., Gulati K., Ray A. Effects of chelidonic acid, a secondary plant metabolite, on mast cell degranulation and adaptive immunity in rats. *International Immunopharmacology*. 2016;40:229–234. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.08.009.
60. Porter T. G., Martin D. L. Chelidonic acid and other conformationally restricted substrate analogues as inhibitors of rat brain glutamate decarboxylase. *Biochem Pharmacol*. 1985;34(23):4145–4150. DOI: 10.1016/0006-2952(85)90207-2.
61. Borthwick E. B., Connell S. J., Tudor D. W., Robins D. J., Shneier A., Abell C., Coggins J. R. *Biochem. J.* 1995;305:521–524. DOI: 10.1042/bj3050521.
62. Hamada Y., Suzuk K., Nakanishi T., Sarma D., Ohta H., Yamaguchi R., Yamasaki M., Hidaka K., Ishiura S., Kiso Y. Structure–activity relationship study of BACE1 inhibitors possessing a chelidonic or 2,6-pyridinedicarboxylic scaffold at the P2 position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24:618–623. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.007.
63. Hoch M. Organotin compounds in the environment—an overview. *Appl Geochem*. 2001;16(7–8):719–743. DOI: 10.1016/S0883-2927(00)00067-6.
64. Carraher C. Macromolecules containing metal and metal-like elements: Group IVA Polymers. *Hoboken (NJ): Wiley*. 2005;4:263. DOI: 10.1002/0471712566.
65. Zhao A., Shahi K., Roner R., Barot G., Fiore T., Pellerito C., Scopelliti M., Pellerito L., Carraher C. Ciprofloxacin polymers derived from diallyltin and divinyltin dihalides. *J Polym Mater*. 2008;25:87–109.
66. Sivajothi V., Dey A., Jayakar B., Rajkapoor B. Antihyperglycemic property of *Tragia cannabina* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*. 2007;10:361–365. DOI: 10.1089/jmf.2006.030.
67. Sivajothi V., Dakappa Sh. Sh. In vitro and in silico antidiabetic activity of pyran ester derivative isolated from *Tragia cannabina* Asian Pac. *J Trop Biomed*. 2014;4(1):S455–S459. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014C1049.
68. Шельх Т. Н., Рогачевский И. В., Плахова В. Б., Домнин И. Н., Подзорова С. А., Крылов Б. В. Снижение возбудимости ноцицепторов при воздействии гамма-пиридонов. *Сенсорные системы*. 2008;22(3):248–256.
69. Рогачевский И. В., Плахова В. Б., Домнин И. Н., Подзорова С. А., Крылов Б. В. Физиологическая роль γ -пиронов. *Клиническая патофизиология*. 2006;1:15–23.
70. Aytemir M. D., Uzbay T., Erol D. D. New 4(1H)-Pyridinone Derivatives as Analgesic Agents. *Drug Research*. 1999;49(1):250–254. DOI: 10.1055/s-0031-1300409.
71. Öztürk G., Erol D. D., Aytemir M. D., Uzbay T. New analgesic and antiinflammatory agents 4(1H)-pyridinone derivatives. *Eur. J. Med. Chem*. 2002;37:829–834. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01390-9.
72. Avdeeva E., Shults E., Rybalova T., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Khlusov I., Guryev A., Belousov M. Chelidonic Acid and Its Derivatives from *Saussurea Controversa*: Isolation, Structural Elucidation and Influence on the Osteogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells In Vitro. *Biomolecules*. 2019;9(5):189. DOI: 10.3390/biom9050189.
73. Avdeeva E., Porokhova E., Khlusov I., Rybalova T., Shults E., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Sukhodolo I., Belousov M. Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):579. DOI: 10.3390/ph14060579.
74. Avdeeva E. Y., Skorokhodova M. G., Sukhodolo I. V., Porokhova E., Slizovsky G. V., Mushtovatova L. S., Reshetov Y. E., Ivanov S. D., Belousov M. V. Comparative evaluation of osteogenic activity and the effect on hematopoietic function of bone marrow of fractions of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts in experimental osteomyelitis. *Bull. Sib. Med*. 2019;18:6–14. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-6-14. 34.
75. Avdeeva E., Shults E., Skorokhodova M., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Krasnov E., Belousov M. Flavonol Glycosides from *Saussurea controversa* and Their Efficiency in Experimental Osteomyelitis. *Planta Medica International Open*. 2018;5(01):e24–e29. DOI: 10.1055/s-0044-100799.
76. Bae S. J., Kim H. J., Won H. Y., Min Y. K., Hwang E. S. Acceleration of osteoblast differentiation by a novel osteogenic compound, DMP-PYT, through activation of both the BMP and Wnt pathways. *Scientific Reports*. 2017;7(1):8455. DOI: 10.1038/s41598-017-08190-9.
77. Kang H., Shih Y.-R. V., Nakasaki M., Kabra H., Varghese S. Small molecule–driven direct conversion of human pluripotent stem cells into functional osteoblasts. *Science Advances*. 2016;2(8):e1600691. DOI: 10.1126/sciadv.1600691.
78. Zofkova I., Nemcikova P., Matucha P. Trace elements and bone health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(8):1555–61. DOI: 10.1515/cclm-2012-0868.
79. Lemaire T., Naili S. Possible role of calcium permselectivity in bone adaptation. *Medical Hypotheses*. 2012;78(3):367–369. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.12.005
80. Sparidans R. W., Twiss I. M., Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharmacy World and Science*. 1998;20:206–213. DOI: 10.1023/A:1008626026484.
81. Dahl S. G., Allain P., Marie P. J., Mauras Y., Boivin G., Ammann P., Tsouderos Y., Delmas P. D., Christiansen C. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*. 2001;28(4):446–453. DOI: 10.1016/S8756-3282(01)00419-7.
82. Luhmann T., Germershaus O., Groll J., Meinel L. Bone targeting for the treatment of osteoporosis. *Journal of Controlled Release*. 2012;161(2):198–213. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.001.
83. Jahnke W., Bold G., Marzinzik A. L., Ofner S., Pellé X., Cotessta S., Bourcier E., Lehmann S., Henry C., Hemmig R., Stauffer F., Hartweg J. C. D., Green, J. R., Rondeau J.-M. A general strategy for targeting drugs to bone. *Angewandte Chemie*. 2015;54:14575–14579. DOI: 10.1002/anie.201507064.
84. Hirabayashi H., Fujisaki J. Bone-Specific Drug Delivery Systems. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42:1319–1330. DOI: 10.2165/00003088-200342150-00002.
85. Cawthray J., Wasan E., Wasan K. Bone-seeking agents for the treatment of bone disorders. *Drug Delivery and Translational Research*. 2017;7:466–481. DOI:10.1007/s13346-017-0394-3.

REFERENCES

- Batakov E. A., Alekseev D. G., Batakov V. E. Modern aspects of diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis. Samara: Medicina; 2008. 117 p. (In Russ.)
- Ezhov I. Ju., Korytkin A. A., Bobrov M. I., Zagrekov V. I., Shebasshev A. V. The problem of purulent-necrotic and early purulent-septic complications in hip arthroplasty. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2010;5(1):22–25. (In Russ.)
- Kofron M. D., Laurencin C. T. Bone tissue engineering by gene delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2006;58:555–576. DOI: 10.1016/j.addr.2006.03.008.
- James A. W., LaChaud G., Shen J., Asatrian G., Nguyen V., Zhang X., Ting K., Soo C. A Review of the Clinical Side Effects of Bone Morphogenetic Protein-2. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2016;22:284–297. DOI: 10.1089/ten.TEB.2015.0357.
- Horcajada M. N., Offord E. Naturally Plant-Derived Compounds: Role in Bone Anabolism. *Current Molecular Pharmacology*. 2012;5(2):205–218. DOI: 10.2174/1874467211205020205.
- Cavalieri L. F. The chemistry of the monocyclic alpha- and gamma-pyrone *Chem. Rev*. 1947;41(3):525–84. DOI: 10.1021/cr60130a004.
- Leopold A. C., Scott F. I., Klein W. H., Ramstad E. Chelidonic acid and its effects on plant growth. *Physiologia Plantarum*. 1952;5:85–90. DOI: 10.1111/J.1399-3054.1952.TB08232.X.
- Quin L. D., Tyrell J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*. John & Wiley Sons: New York; 2010. 327 p.
- Obydenov D. L., Rschenthaler G.-V., Sosnovskikh V. Ya. An improved synthesis and some reactions of diethyl 4-oxo-4H-pyran-2,5-dicarboxylate. *Tetrahedron Letters*. 2013;54:6545–6548. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.09.100.
- Yasodha V., Govindarajan S., Low J. N., Glidewell C. Cationic, neutral and anionic metal(II) complexes derived from 4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylic acid (chelidonic acid). *Acta Crystallogr C*. 2007;63(5):207–215. DOI: 10.1107/S010827010701459X.
- Carraher C. E., Ayoub M., Ronerb M. R., Morich A., Trang N. T. Synthesis, structural characterization, and ability to inhibit the growth of pancreatic cancer by organotin polymers containing chelidonic acid. *Journal of the Chinese Advanced Materials Society*. 2013;1(1):65–73. DOI: 10.1080/22243682.2013.774522.

12. Probst, Dzhozef M. A. Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Analyse des Chelidonium majus aufgefundenen Stoffe. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1839;29(2):113–131. DOI: 10.1002/JLAC.18390290202.
13. Lerch, Udo J., der Chelidonsäure U. *Annalen der Chemie und Pharmacie*. 1846;57:273–318.
14. Wayne A. Bough, J. E. Gander Isolation and characterization of chelidonic acid from *Sorghum Vulgarit*. *Phytochemistry*. 1972;11:209–213. DOI: 10.1016/S0031-9422(00)89991-4.
15. Roberts M. F., Wink M. Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. New York: Springer; 1998. P. 1–7. DOI: 10.1007/978-1-4757-2905-4_1.
16. Singh Dh. K., Gulati K., Ray A. Effects of chelidonic acid, a secondary plant metabolite, on mast cell degranulation and adaptive immunity in rats. *Int Immunopharmacol*. 2016;40:229–234. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.08.009.
17. Husainova A. F. Application of physico-chemical methods of analysis for the determination of chelidonic acid. Chemistry and chemical technology in the XXI century. In: XX International Scientific and Practical Conference named after Professor L.P. Kulev of students and young scientists. May 20–23, 2019. Tomsk: TPU Publishing House; 2019. P. 288–289. (In Russ.)
18. Ramstadt E. The presence and distribution of chelidonic acid in some plant families. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*. 1953;28(2–3):45–57.
19. Bruce L., Bohm A. Biosynthesis of Chelidonic Acid I. Preliminary Observation on the Precursors of Chelidonic Acid in *Convollaria majalis* L. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1966;115:181–186. DOI: 10.1016/s0003-9861(66)81054-8.
20. Malcolm M. J., Gear J. R. The biosynthesis of chelidonic acid. *Can. J. Biochem*. 1971;49:412–416. DOI: 10.1139/o71-060.
21. Ueda M., Ohnuki T., Yamamura S. Leaf-opening substance of a nictinastic plant, *Cassia mimosoides*. *Phytochemistry*. 1998;49:633–635. DOI: 10.1016/S0031-9422(98)00134-4.
22. Shen Z-W., Fisinger U., Poulev A., Eisenreich W., Werner I., Pleiner E., Bacher A., Zenk M. H Tracer studies with ¹³C-labeled carbohydrates in cultured plant cells. Retrobiosynthetic analysis of chelidonic acid biosynthesis. *Phytochemistry*. 2001;57(1):33–42. DOI: 10.1016/s0031-9422(00)00496-9.
23. Naicker Ch. Identification and quantification of chelidonic acid and other ligands with potential for Ni uptake in the hyperaccumulator, *Berkheya coddii*. [Dissertation]. Westville, Durban: University of KwaZulu-Natal; 2014.
24. Yasodha V., Govindarajan S., Starosta W., Leciejewicz J. New metal-organic framework solids built from barium and isoelectronic chelidamic and chelidonic acids. *J Chem Crystallography*. 2011;41:1988–1997. DOI: 10.1007/s10870-011-0194-4.
25. Lago A., Carballo R., Fernandez-Hermida N., Rodriguez-Hermida S., Vazquez-Lopez E. Coordination polymers with chelidonate (4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylate) anions and dmsol: [Zn(chel)(dmsol)₂] and linkage isomers of [Co(chel)(dmsol)(H₂O)₃]-H₂O. *Journal of Molecular Structure*. 2011;1003(1–3):121–128. DOI: 10.1016/J.MOLSTRUC.2011.07.050.
26. Fainerman-Melnikova M., Clegg J., Pakchung A., Jensen P., Codd R. Structural diversity of com-plexes between Cu(II) or Ni(II) and endocyclic oxygen- or nitrogen-containing ligands: synthesis, x-ray structure determinations and circular dichroism spectra. *Cryst Eng Comm*. 2010;12:4217–4225. DOI: 10.1039/C0CE00323A.
27. Zhang Z., Zhang S., Li Y., Niu Z., Shi W., Cheng P. Systematic investigation of the lanthanide coordination polymers with 4H-pyran-2,6-dicarboxylic acid. *Cryst Eng Comm*. 2010;12:1809–1815. DOI: 10.1039/B919056B.
28. Carballo R., Covelo B., Fernandez-Hermida N., Vazquez-Lopez E. Synthesis and structures of two one-dimensional coordination polymers: [Co(NCS)₂(dps)₂] and [Cu(ox)₂Im]₂. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. 2007;633(11–12):1787–1790. DOI: 10.1002/zaac.200700123.
29. Belian M. F., Silva W. E., de Sá G. F., Alves S., de Farias R. F. Synthesis and Characterization of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes With 2,6-Pyridinedicarboxylic Acid, Chelidamic Acid, and Chelidonic Acid. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*. 2014;44(10):1461–1463. DOI: 10.1080/15533174.2013.809754.
30. Manojlovic-Muir L., Muir K. W., Campbell R. A., Mckendrick J. E., Robins D. J. Pentaqua(chelidonato-O4)copper(II) monohydrate. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 1999;55(2):178–180. DOI: 10.1107/S0108270198011895.
31. Ng S. W., Raj S. S. S., Fun H.-K., Razak I. A., Hook J. M. Linear chains in polymeric dicyclohexylammonium tributyl(4-oxo-4H-pyran-2,6-dicarboxylato)stannate and methylphenylammonium tributyl(pyridine-2,6-dicarboxylato)stannate containing trigonal bipyramidal tin. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*. 2000;56(8):966–968. DOI: 10.1107/S0108270100008106.
32. Fainerman-Melnikova M., Clegg J. K., Codd R., Yashoda V., Govindarajan S., Low J. N., Glidewell C., Aqual[bis(2-pyridylmeth-yl)amine][chelidonato(1.5-)]copper(II) chelidonate(0.5-) monohydrate. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2006;62(12):m3582–m3584. DOI: 10.1107/S1600536806050677.
33. Yashoda V., Govindarajan S., Manivannan V. Büyükgüngör O. Hexaaquanickel(II) chelidonate monohydrate. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*. 2007;63(11):m2720. DOI: 10.1107/S1600536807049045.
34. Eubank J. F., Kravtsov V. Ch., Eddaoudi M. Synthesis of organic photodimeric cage molecules based on cycloaddition via metal-ligand directed assembly. *Journal of the American Chemical Society*. 2007;129(18):5820–5821. DOI: 10.1021/ja070924n.
35. Zhou X.-X., Liu M.-S., Lin X.-M., Fang H.-C., Chen J.-Q., Yang D.-Q., Cai Y.-P. Construction of three low dimensional ZN(II) complexes based on different organic-carboxylic acids. *Inorg. Chim. Acta*. 2009;362:1441–1447. DOI: 10.1016/j.ica.2008.07.015.
36. Zhang Z.-J., Shi W., Huang Y.-Q., Zhao B., Cheng P., Liao D.-Z., Yan S.-P. The self-assembly of a heteronuclear complex monitored with ESI-MS and fluorescence spectrophotometry. *Cryst. Eng. Comm*. 2009;11(9):1811–1814. DOI: 10.1039/B904704M.
37. Chen J. C. Z. *Kristallogr. NCS*. 2009;224:29–30.
38. Lago A. B., Carballo R., Fernandez-Hermida N., Vazquez-Lopez E. M. Mononuclear discrete complexes and coordination polymers based on metal(II) chelidonate complexes with aromatic N,N-chelating ligands. *Cryst. Eng. Comm*. 2011;13:941–951. DOI: 10.1039/c0ce00330a.
39. Belian M. F., Silva W. E., de Sa G. F., Alves S., de Farias R. F. Synthesis and Characterization of Cr(III), Mn(II), Fe(III), Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) Complexes With 2,6-Pyridinedicarboxylic Acid, Chelidamic Acid, and Chelidonic Acid. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Nano-Metal Chem*. 2014;44(10):1461–1463. DOI: 10.1080/15533174.2013.809754.
40. Kamatchi T. S., Kalaivani P., Poornima P., Padma V. V., Fronczek F. R., Natarajan K. New organometallic ruthenium(II) complexes containing chelidonic acid (4-oxo-4H-pyran-2, 6-dicarboxylic acid): Synthesis, structure and in vitro biological activity. *RSC Adv*. 2014;4:2004–2022. DOI: 10.1039/C3RA43865A.
41. Qu B.-T., Lai J.-C., Liu S., Liu F., Gao Y.-D., You X.-Z. *Cryst. Growth Des*. 2015;15:1707–1720.
42. Jadreško D., Kakša M., Popović Z. Electrochemical Characteristics of 4-oxo-4H-pyrandicarboxylic Acid (Chelidonic Acid) and some of its Metal Complexes. *Electroanalysis*. 2017;29:538–547. DOI: 10.1002/elan.201600355.
43. Hopff H., Krieger A. Polyamides from heterocyclic dicarboxylic acids. *Makromol Chemie*. 1961;47:93–113. DOI: 10.1002/macp.1961.020470109.
44. Yang H., Zhang S, Zhang Y, Zhu F, Shang L, Chen Z. Synthesis and characterization of titanium-containing styrene monomer and polymer. *Chemical Journal of Chinese Universities / Gaodeng Xue-xiao Huaxue Xuebao*. 2011;32(1):196–200.
45. Zeng J., Sun X., Shi K., Guo Q., Zhang Y., Du Z., Zhang B. Synthesis and characterization of water-soluble dendritic polypyridine. *Nankai Daxue Xuebao Ziran Kexueban*. 2007;40:34–37.
46. Katritzky A. R., Murugan R., Sakizaden K. The reactions of arylamines with chelidonic acid. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1984;21(5):1465–1467. DOI: 10.1002/JHET.5570210547.
47. Kazansky B. A., editors. Syntheses of organic preparations. Moscow: Reference book of foreign literature; 1949. Chemist's Handbook 21. Available at: <https://www.chem21.info/page/144239165045138228223126221096098031225102251070/> Accessed: 14.11.2022. (In Russ.)

48. Majumdar A. K., Bag S. P. Determination of titanium and zirconium and their separation from each other with chelidonic acid. *Analitica chimica acta*. 1963;28:293–295. DOI: 10.1016/S0003-2670(00)87234-7.
49. Colombo M. L., Bosisio E. Pharmacological activities of chelidonium majusl. (papaveraceae). *Pharmacological Research*. 1996;33(2):127–134. DOI: 10.1006/phrs.
50. Shin H.-J., Kim H.-L., Kim S.-J., Chung W.-S., Kim S.-S., Um J.-Y. Inhibitory effects of chelidonic acid on IL-6 production by blocking NF- κ B and caspase-1 in HMC-1 cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(4):614–619. DOI: 10.3109/08923973.2011.552508.
51. Kim D.-S., Kim S.-J., Kim M.-C., Jeon Y.-D., Um J.-Y., Hong S.-H. The therapeutic effect of chelidonic acid on ulcerative colitis. *Biol. Pharm. Bull.* 2012;35(5):666–671. DOI: 10.1248/bpb.35.666.
52. Jeong H.-J., Yang S.-Y., Kim H.-Y., Kim N.-R., Jang J.-B., Kim H.-M. Chelidonic acid evokes antidepressant-like effect through the up-regulation of BDNF in forced swimming test. *Exp Biol Med* (Maywood). 2016;241(14):1559–1567. DOI: 10.1177/1535370216642044.
53. Liu H., Zheng Y.-F., Li C.-Y., Zheng Y.-Y., Wang D.-Q., Wu Z., Huang L., Wang Y.-G., Li P.-B., Peng W., Su W.-W. Discovery of Anti-inflammatory Ingredients in Chinese Herbal Formula Kouyanqing Granule based on Relevance Analysis between Chemical Characters and Biological Effects. *Sci Rep*. 2015;10(5):18080. DOI: 10.1038/srep18080.
54. Xavier G. M., Sá A. R. D., Guimarães A. L. S., Silva T. A. D., Gomez R. S. Investigation of functional gene polymorphisms interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10 and tumor necrosis factor in individuals with oral lichen planus. *J. Oral Pathol. Med.* 2007;36:476–481. DOI: 10.1111/j.1600-0714.2007.00560.x.
55. Gupta P., Ashok L., Naik S. R. Assessment of serum interleukin-8 as a sensitive serological marker in monitoring the therapeutic effect of levamisole in recurrent aphthous ulcers: A randomized control study. *Indian J. Dent. Res.* 2014;25(3):284–289. DOI: 10.4103/0970-9290.138293.
56. Scully C., Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Brit. J. Oral Max. Surg.* 2008;46(3):198–206. DOI: 10.1016/j.bjoms.2007.07.201.
57. Tobita T., Izumi K., Feinberg S. E. Development of an *in vitro* model for radiation-induced effects on oral keratinocytes. *Int. J. Oral Max. Surg.* 2010;39:364–370. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.12.020.
58. Oh H.-A., Kim H.-M., Jeong H.-J. Beneficial effects of chelidonic acid on a model of allergic rhinitis. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(1):39–45. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.10.002.
59. Singh Dh. K., Gulati K., Ray A. Effects of chelidonic acid, a secondary plant metabolite, on mast cell degranulation and adaptive immunity in rats. *International Immunopharmacology*. 2016;40:229–234. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.08.009.
60. Porter T. G., Martin D. L. Chelidonic acid and other conformationally restricted substrate analogues as inhibitors of rat brain glutamate decarboxylase. *Biochem Pharmacol*. 1985;34(23):4145–4150. DOI: 10.1016/0006-2952(85)90207-2.
61. Borthwick E. B., Connell S. J., Tudor D. W., Robins D. J., Shneier A., Abell C., Coggins J. R. *Biochem. J.* 1995;305:521–524. DOI: 10.1042/bj3050521.
62. Hamada Y., Suzuk K., Nakanishi T., Sarma D., Ohta H., Yamaguchi R., Yamasaki M., Hidaka K., Ishiura S., Kiso Y. Structure–activity relationship study of BACE1 inhibitors possessing a chelidonic or 2,6-pyridinedicarboxylic scaffold at the P2 position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2014;24:618–623. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.12.007.
63. Hoch M. Organotin compounds in the environment—an overview. *Appl Geochem*. 2001;16(7–8):719–743. DOI: 10.1016/S0883-2927(00)00067-6.
64. Carraher C. Macromolecules containing metal and metal-like elements: Group IVA Polymers. *Hoboken (NJ): Wiley*. 2005;4:263. DOI: 10.1002/0471712566.
65. Zhao A., Shahi K., Roner R., Barot G., Fiore T., Pellerito C., Scopelliti M., Pellerito L., Carraher C. Ciprofloxacin polymers derived from diallyltin and divinyltin dihalides. *J Polym Mater*. 2008;25:87–109.
66. Sivajothi V., Dey A., Jayakar B., Raj Kapoor B. Antihyperglycemic property of *Tragia cannabina* in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*. 2007;10:361–365. DOI: 10.1089/jmf.2006.030.
67. Sivajothi V., Dakappa Sh. Sh. In vitro and in silico antidiabetic activity of pyran ester derivative isolated from *Tragia cannabina* Asian Pac. *J Trop Biomed*. 2014;4(1):S455–S459. DOI: 10.12980/APJTB.4.2014C1049.
68. Shelykh T. N., Rogachevsky I. V., Plakhova V. B., Domnin I. N., Podzorova S. A., Krylov B. V. g-Pyridones Decrease the Excitability of Nociceptors. *J. Sensory Systems*. 2008;22(3):248–256. (In Russ.)
69. Rogachevskij I. V., Plakhova V. B., Domnin I. N., Podzorova S. A., Krylov B. V. Physiological role of γ -pyrones. *Clinical pathophysiology*. 2006;1:15–23. (In Russ.)
70. Aytémir M. D., Uzbay T., Erol D. D. New 4(1H)-Pyridinone Derivatives as Analgesic Agents. *Drug Research*. 1999;49(1):250–254. DOI: 10.1055/s-0031-1300409.
71. Öztürk G., Erol D. D., Aytémir M. D., Uzbay T. New analgesic and antiinflammatory agents 4(1H)-pyridinone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2002;37:829–834. DOI: 10.1016/s0223-5234(02)01390-9.
72. Avdeeva E., Shults E., Rybalova T., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Khlusov I., Guryev A., Belousov M. Chelidonic Acid and Its Derivatives from *Saussurea Controversa*: Isolation, Structural Elucidation and Influence on the Osteogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells In Vitro. *Biomolecules*. 2019;9(5):189. DOI: 10.3390/biom9050189.
73. Avdeeva E., Porokhova E., Khlusov I., Rybalova T., Shults E., Litvinova L., Shupletsova V., Khaziakhmatova O., Sukhodolo I., Belousov M. Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(6):579. DOI: 10.3390/ph14060579.
74. Avdeeva E. Y., Skorokhodova M. G., Sukhodolo I. V., Porokhova E., Slizovsky G. V., Mushtovatova L. S., Reshetov Y. E., Ivanov S. D., Belousov M. V. Comparative evaluation of osteogenic activity and the effect on hematopoietic function of bone marrow of fractions of *Saussurea controversa* and *Filipendula ulmaria* extracts in experimental osteomyelitis. *Bull. Sib. Med.* 2019;18:6–14. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-6-14.34.
75. Avdeeva E., Shults E., Skorokhodova M., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Krasnov E., Belousov M. Flavonol Glycosides from *Saussurea controversa* and Their Efficiency in Experimental Osteomyelitis. *Planta Medica International Open*. 2018;5(01):e24–e29. DOI: 10.1055/s-0044-100799.
76. Bae S. J., Kim H. J., Won H. Y., Min Y. K., Hwang E. S. Acceleration of osteoblast differentiation by a novel osteogenic compound, DMP-PYT, through activation of both the BMP and Wnt pathways. *Scientific Reports*. 2017;7(1):8455. DOI: 10.1038/s41598-017-08190-9.
77. Kang H., Shih Y.-R. V., Nakasaki M., Kabra H., Varghese S. Small molecule-driven direct conversion of human pluripotent stem cells into functional osteoblasts. *Science Advances*. 2016;2(8):e1600691. DOI: 10.1126/sciadv.1600691.
78. Zofkova I., Nemcikova P., Matuscha P. Trace elements and bone health. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(8):1555–61. DOI: 10.1515/cclm-2012-0868.
79. Lemaire T., Naili S. Possible role of calcium permselectivity in bone adaptation. *Medical Hypotheses*. 2012;78(3):367–369. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.12.005.
80. Sparidans R. W., Twiss I. M., Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharmacy World and Science*. 1998;20:206–213. DOI: 10.1023/A:1008626026484.
81. Dahl S. G., Allain P., Marie P. J., Mauras Y., Boivin G., Ammann P., Tsouderos Y., Delmas P. D., Christiansen C. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone*. 2001;28(4):446–453. DOI: 10.1016/S8756-3282(01)00419-7.
82. Luhmann T., Germershaus O., Groll J., Meinel L. Bone targeting for treatment of osteoporosis. *Journal of Controlled Release*. 2012;161(2):198–213. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.001.
83. Jahnke W., Bold G., Marzinik A. L., Ofner S., Pellé X., Cotesa S., Bourcier E., Lehmann S., Henry C., Hemmig R., Stauffer F., Hartwig J. C. D., Green, J. R., Rondeau J.-M. A general strategy for targeting drugs to bone. *Angewandte Chemie*. 2015;54:14575–14579. DOI: 10.1002/anie.201507064.
84. Hirabayashi H., Fujisaki J. Bone-Specific Drug Delivery Systems. *Clinical Pharmacokinetics*. 2003;42:1319–1330. DOI: 10.2165/00003088-200342150-00002.
85. Cawthray J., Wasan E., Wasan K. Bone-seeking agents for the treatment of bone disorders. *Drug Delivery and Translational Research*. 2017;7:466–481. DOI:10.1007/s13346-017-0394-3.