

О. Б. Флехтер¹, Е. И. Бореко², Л. Р. Нигматуллина¹,
Н. И. Павлова², Н. И. Медведева¹, С. Н. Николаева²,
Е. В. Третьякова¹, О. В. Савинова², Л. А. Балтина¹,
Л. Т. Карачурина¹, Ф. З. Галин¹, Ф. С. Зарудий¹, Г. А. Толстиков¹

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЦИЛИРОВАННЫХ ОКСИМОВ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И 28-ОКСО-АЛЛОБЕТУЛОНА

¹ Институт органической химии Уфимского научного центра РАН;

² Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Минск

В последние годы широко исследуются химические превращения и биологическая активность лупановых тритерпеноидов. Показано, что ацилаты бетулина проявляют противоопухолевые свойства [1], эфиры лупеола с пальмитиновой и линолевой кислотами обладают антиартритным действием [2]. Наиболее перспективными соединениями по ингибированию репликации вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) являются 3-О-(3',3'-диметилсукцинат) бетулиновой кислоты и 3-О-(3',3'-диметилсукцинат)-28-О-(2',2'-диметилсукцинат) бетулина [3]. Недавно было сообщено о синтезе производных 3-алкиламида-3-деоксо-бетулиновой кислоты, обладающих анти-ВИЧ-1 активностью [4]. Перспективным соединением является 3,28-ди-О-никотинат бетулина, проявивший гепатопротекторную, противозвонную, противовоспалительную, ранозаживляющую, анти-ВИЧ и иммуномодулирующую активность [5]. Анализ литературных данных позволяет заключить, что актуальным является поиск новых биологически активных соединений среди лупановых и родственных тритерпеноидов, содержащих ацильные группы.

В данной работе мы впервые сообщаем о синтезе ацилированных оксимов, полученных на основе бету-

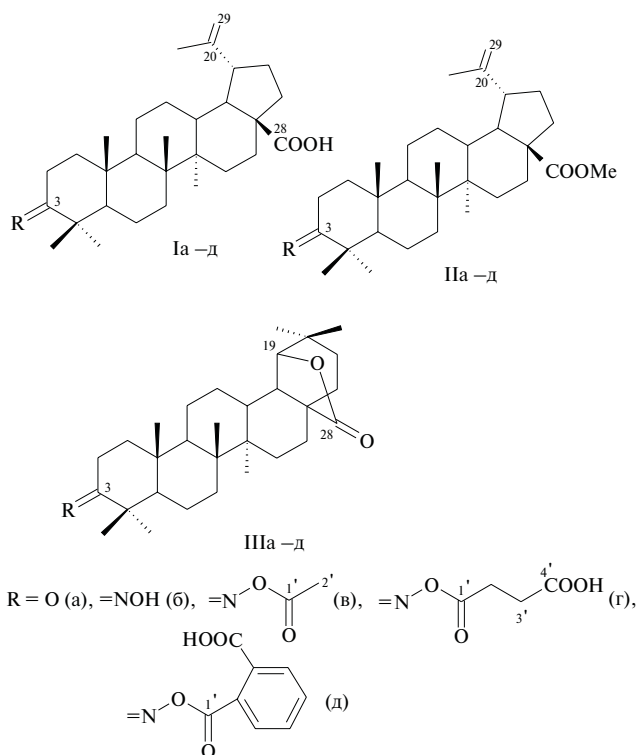
лоновой кислоты (Ia), ее метилового эфира (IIa) и 28-оксо-аллобетулона (IIIa).

Кипячением 3-оксо-тритерпеноидов (Ia, IIa, IIIa) с гидрохлоридом гидроксилamina в безводном пиридине с количественными выходами получены 3-оксимы (Iб, IIб, IIIб). Далее их ацилированием в среде безводного бензола избытком уксусного, янтарного или фталевого ангидридов в присутствии триэтиламина при комнатной температуре были синтезированы ацилированные оксимы (Iв – д, IIв – д, IIIв – д); выход составил 64 – 78 % после очистки колоночной хроматографией (табл. 1).

Строение синтезированных соединений устанавливали путем анализа ЯМР ¹H и ¹³C-спектров и их сравнением с данными для родственных тритерпеноидов (табл. 2) [4, 6, 7]. Так, в спектрах ЯМР ¹³C соединений (Iб, IIб, IIIб) наблюдается сильнополюсный сдвиг атома С3 до δ 166,9 – 168,1 м.д. по сравнению с исходными 3-оксо-тритерпеноидами (Ia, IIa, IIIa). В спектрах ЯМР ¹H сигнал протона ОН-группы обнаруживается в слабом поле при δ 8,89 – 9,21 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C ацилированных оксимов (Iв – д, IIв – д, IIIв – д) появляются новые сигналы С1' в области δ 171,1 – 174,7 м.д. Кроме того, в спектрах ацетил-оксимов (Iв, IIв, IIIв) присутствуют сигналы протонов Ас-группы — синглеты при δ 2,15 – 2,56 м.д. У гемисукцинатов (Iг, IIг, IIIг) сигналы атомов С2' и С3' наблюдаются в области δ 29,1 – 30,3 м.д.; а сигналы протонов Н2' и Н3' наблюдаются в виде характерного мультиплета при δ 2,77 – 2,85 м.д. У кислых эфиров (Iд, IIд, IIIд), содержащих остаток фталевой кислоты, характерные сигналы ароматических атомов углерода проявляются в области δ 128 – 137 м.д., а ароматических протонов — в области δ 7,43 – 8,30 м.д.

Установлено, что 3-оксим бетулоновой кислоты (Iб) обладает сравнительно высокой противовирусной активностью в отношении вируса гриппа А, умеренной — в отношении энтеровируса ЕСНО6, но в отношении герпеса простого типа 1 это соединение неактивно (табл. 3). Оксимы метилбетулоната (IIб) и 28-оксо-аллобетулона (IIIб) проявляют умеренную противовирусную активность в отношении вируса герпеса простого типа 1 и неактивны в отношении остальных использованных вирусов.

На модели поражения слизистой оболочки желудка, вызванного введением индометацина и ацетилсалициловой кислоты, соединение Iб предотвращает образо-



вание деструкции слизистой оболочки желудка, хотя по противовоспалительной активности оно уступает препарату венгер (табл. 4).

При токсическом гепатите, вызванном тетрахлорметаном, соединение Iб обладает выраженной желчегонной активностью, сопоставимой с таковой карсила (табл. 5).

Экспериментальная химическая часть

ТСХ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия), используя систему растворителей хлороформ – метанол, 25:1. Вещества обнаруживали 20 % раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100 – 120 °С в течение 2 – 3 мин.

Спектры ¹³C- и ¹H ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (75,5 и 300 МГц, соответственно) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт SiMe₄. ИК-спектры снимали на спектрометре Specord M80 в пасте с вазелиновым маслом. Температуры плавления определяли на микронагревательном столике Voetius. Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

Бетулоновую кислоту (Iа), метиловый эфир бетулоновой кислоты (IIа) и 28-оксо-аллобетулон (IIIа) получили согласно [8, 9].

Общая методика синтеза тритерпеновых оксимов Iб, IIб, IIIб. К раствору 2 ммоль 3-оксо-тритерпеноида (Iа, IIа или IIIа) в 15 мл сухого пиридина добавляют 0,5 г (7,2 ммоль) NH₂OH · HCl и кипятят 1,5 – 2 ч. Реакционную массу выливают в 100 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат, остаток перекристаллизовывают из этанола. Выходы, свойства и спектральные данные полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Общая методика получения тритерпеновых ацилированных оксимов Iв – д, IIв – д, IIIв – д. К раствору 1 ммоль оксима (Iб, IIб или IIIб) и 0,4 мл триэтиламина в 10 мл абсолютного бензола (или в серном эфире) добавляют 1,5 ммоль ангидрида кислоты и реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Выливают в 40 мл холодной воды; продукт экстрагируют бензолом (2 × 20 мл), экстракт промывают 5 % раствором HCl (2 × 20 мл), водой (3 × 30 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Продукты очищают колоночной хроматографией на окиси алюминия, элюируя хлороформом и смесью хлороформ – метанол, 10:1. Выходы, свойства и спектральные данные полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические свойства соединений Iб – д, IIб – д, IIIб – д

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	R _f	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	Брутто-формула
3-Оксим бетулоновой кислоты (Iб)	98	223 – 225 лит. [11]: 222 – 225	0,48	3160, 1740, 1690, 1650, 1590, 1480, 1390, 1320, 1270, 1160, 1120, 1050, 980, 910, 770, 740, 710	C ₃₀ H ₄₆ NO ₃
3-Оксим метилового эфира бетулоновой кислоты (IIб)	97	232 – 235 лит. [12]: 237 – 240	0,54	3150, 1740, 1650, 1620, 1530, 1480, 1390, 1350, 1260, 1180, 1130, 1100, 1050, 980, 910, 780, 750	C ₃₁ H ₄₈ NO ₃
3-Оксим 28-оксо-аллобетулона (IIIб)	96	> 270	0,38	3160, 1770, 1730, 1650, 1480, 1390, 1330, 1300, 1250, 1180, 1160, 1080, 1050, 1000, 910, 880, 810, 750, 710	C ₃₀ H ₄₈ NO ₂
Ацетат 3-оксима бетулоновой кислоты (Iв)	75	213 – 215	0,41	3584, 3336, 1696, 1672, 1592, 1560, 1512, 1464, 1376, 1288, 1236, 1208, 1196, 1176, 1028, 1064, 1024, 994, 968, 888, 720	C ₃₂ H ₄₈ NO ₄
Ацетат 3-оксима метилового эфира бетулоновой кислоты (IIв)	71	195 – 197	0,52	3592, 3330, 1726, 1712, 1648, 1564, 1460, 1376, 1336, 1272, 1232, 1212, 1168, 1144, 1136, 1088, 1064, 972, 884, 840, 776, 728	C ₃₃ H ₅₀ NO ₄
Ацетат 3-оксима 28-оксо-аллобетулона (IIIв)	69	> 270	0,40	3580, 3340, 1710, 1695, 1660, 1560, 1490, 1450, 1380, 1290, 1230, 1190, 1170, 1130, 1085, 1040, 980, 910, 850, 730, 700	C ₃₂ H ₅₁ O ₃ N
Гемисукцинат 3-оксима бетулоновой кислоты (Iг)	74	242 – 244	0,45	3568, 3312, 3192, 1700, 1640, 1684, 1520, 1500, 1464, 1376, 1252, 1224, 1208, 1196, 1184, 1168, 1028, 888, 784, 760	C ₃₄ H ₅₀ NO ₆
Гемисукцинат 3-оксима метилового эфира бетулоновой кислоты (IIг)	76	257 – 259	0,50	3312, 3192, 1728, 1636, 1604, 1460, 1376, 1288, 1256, 1206, 1168, 1144, 1132, 1088, 1032, 904, 784, 760	C ₃₅ H ₅₂ NO ₆
Гемисукцинат 3-оксима 28-оксо-аллобетулона (IIIг)	64	225 – 227	0,35	3310, 3186, 1710, 1660, 1550, 1480, 1460, 1386, 1320, 1288, 1245, 1210, 1170, 1140, 1078, 1035, 990, 904, 760	C ₃₄ H ₅₃ NO ₅
Гемифталат 3-оксима бетулоновой кислоты (Iд)	74	230 – 232	0,39	3568, 3312, 3192, 1700, 1640, 1684, 1520, 1500, 1464, 1376, 1252, 1224, 1208, 1196, 1184, 1168, 1028, 888, 784, 760	C ₃₈ H ₅₀ NO ₆
Гемифталат 3-оксима метилового эфира бетулоновой кислоты (IIд)	77	138 – 141	0,49	3312, 3192, 1728, 1636, 1604, 1460, 1376, 1288, 1256, 1206, 1168, 1144, 1132, 1088, 1032, 904, 784, 760	C ₃₉ H ₅₂ NO ₆
Гемифталат 3-оксима 28-оксо-аллобетулона (IIIд)	68	190 – 192	0,37	3310, 3186, 1710, 1660, 1550, 1480, 1460, 1386, 1320, 1288, 1245, 1210, 1170, 1140, 1078, 1035, 990, 904, 760	C ₃₈ H ₅₃ NO ₅

Противовирусные свойства определяли в экспериментах на культурах клеток с вирусами герпеса простого типа 1 (ВПГ-1), гриппа А/FPV/Rostock/34 (H7N1), энтеровирусом ЕСНО6. Исследования выполняли методом редукции бляшек на культуре первичных фибробластов эмбрионов кур с FPV и методом оценки цитопатического эффекта на культуре клеток рабдомиосаркомы человека (RD) с ВПГ-1 и вирусом ЕСНО6 по методике [10]. Изучаемые соединения предварительно растворяли в 10 % растворе этанола и затем — в среде поддержки до получения требуемых концентраций. Критерием противовирусного действия

считали снижение титра вируса в присутствии испытуемых соединений в сравнении с контролем. Вычисляли также концентрацию 50 % подавления размножения вируса (среднеэффективная концентрация, ЕС₅₀) и отношение максимальной переносимой концентрации (МПК) к ЕС₅₀. МПК соединений для неинфицированных культур клеток определяли после инкубации в течение 72 ч.

Противоязвенную активность изучали на 24 белых беспородных крысах массой 180 – 200 г на модели поражения слизистой оболочки желудка, вызванного внутрибрюшинным введением индометацина в дозе 20 мг/кг и ацетилсалициловой кислоты в дозе по 150 мг/кг дважды перорально. Исследуемое соедине-

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР соединений Iб – д, IIб – д, IIIб – д (CDCl₃, δ, м.д.)

Соединение	Спектр ЯМР ¹³ C	Спектр ЯМР ¹ H
Iб	15,1, 15,8, 16,1, 19,1, 19,2, 21,2, 21,5, 22,9, 25,5, 27,4, 29,4, 30,7, 33,3, 34,0, 37,4, 37,6, 38,1, 38,7, 40,2, 40,8, 42,3, 46,8, 50,0, 50,3, 55,0, 55,5, 109,9 (C29), 149,7 (C20), 167,3 (C3), 182,2 (C28)	0,86, 0,92, 0,96, 1,04, 1,13 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,20 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 1,69 (с, 3H, CH ₃), 2,35 – 2,56 (м, 3H, H13, H16), 3,03 – 3,17 (м, 1H, H19), 4,62 и 4,75 (оба уш. сигнала по 1H, H29), 9,21 (уш. сигнал, 1H, N–OH)
IIб	14,7, 15,8, 16,0, 16,9, 19,5, 18,3, 20,7, 25,2, 26,7, 27,2, 29,2, 30,4, 32,0, 33,3, 34,0, 36,8, 37,6, 38,5, 40,9, 42,8, 43,4, 47,6, 48,8, 50,1, 51,2, 55,7, 56,3, 109,5 (C29), 150,2 (C20), 166,9 (C3), 177,4 (C28)	0,78, 0,84, 0,89, 0,95, 0,99 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,20 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 1,61 (с, 3H, CH ₃), 2,30 – 2,44 (м, 1H, H13), 2,87 – 2,99 (м, 1H, H19), 3,60 (с, 3H, OMe), 4,61 и 4,66 (оба уш. сигнала, по 1H, H29), 9,05 (уш. сигнал, 1H, N–OH)
IIIб	13,3, 15,6, 16,3, 18,6, 20,9, 21,3, 23,3, 23,6, 24,4, 26,1, 26,1, 26,3, 26,6, 27,6, 28,7, 31,3, 32,6, 33,7, 33,9, 36,1, 36,6, 37,0, 37,6, 37,8, 40,5, 40,6, 41,3, 46,7, 50,8, 55,4, 60,1, 87,7 (C19), 168,1 (C3), 179,1 (C28)	0,76, 0,78, 0,81, 0,87, 0,90, 0,93, 1,04 (7с, 21H, 7CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 3,50 (с, 1H, H19), 8,89 (уш. сигнал, 1H, N–OH)
Iв	14,9, 15,3, 16,1, 18,1, 18,9, 19,2, 20,8, 21,7, 22,6, 25,4, 27,8, 29,8, 30,5, 33,3, 34,2, 37,1, 37,7, 38,3, 38,4, 40,2, 40,5, 42,7, 46,9, 50,0, 50,4, 55,0, 55,6, 110,3 (C29), 150,4 (C20), 167,2 (C3), 172,5 (C1'), 181,5 (C28)	0,79, 0,81, 0,87, 0,90, 0,98 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,15 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 1,66 (с, 3H, CH ₃), 2,22 (с, 3H, OAc), 2,38 – 2,46 (м, 3H, H13, H16), 2,97 – 3,10 (м, 1H, H19), 4,54 и 4,67 (оба уш. сигнала, по 1H, H29)
IIв	14,9, 16,0, 16,0, 16,6, 18,5, 18,5, 19,4, 20,9, 25,2, 26,5, 27,9, 29,7, 30,5, 31,9, 34,1, 34,5, 37,1, 37,6, 38,4, 40,9, 42,8, 43,0, 47,7, 48,8, 50,3, 51,2, 55,2, 56,1, 109,9 (C29), 150,1 (C20), 169,7 (C3), 174,7 (C1'), 176,5 (C28)	0,75, 0,78, 0,83, 0,89, 0,94 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,20 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 1,67 (с, 3H, CH ₃), 2,15 (с, 3H, OAc), 2,30 – 2,40 (м, 1H, H13), 2,76 – 12,85 (м, 1H, H19), 3,64 (с, 3H, OMe), 4,59 и 4,72 (оба уш. сигнала, по 1H, H29)
IIIв	13,9, 15,3, 16,8, 18,3, 19,0, 20,8, 21,1, 23,7, 24,2, 26,2, 26,3, 27,6, 28,7, 31,3, 32,6, 33,7, 33,9, 36,1, 36,6, 37,0, 37,6, 37,8, 40,5, 40,6, 41,3, 46,7, 50,8, 55,4, 60,1, 87,7, 168,1 (C3), 172,7 (C1'), 179,8 (C28)	0,77, 0,80, 0,82, 0,87, 0,92, 0,95, 1,05 (7с, 21H, 7CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 2,56 (с, 3H, OAc), 3,52 (с, 1H, H19)
Iг	14,6, 16,2, 16,2, 16,5, 18,2, 19,3, 20,9, 23,6, 25,4, 27,9, 29,2 (C21), 30,2 (C3'), 29,4, 29,7, 30,5, 32,1, 34,1, 37,1, 37,8, 38,2, 38,3, 40,6, 42,4, 46,9, 49,2, 50,2, 55,3, 56,4, 109,8 (C29), 150,3 (C20), 167,2 (C3), 171,7 (C1'), 178,3 (C4'), 182,8 (C28)	0,82, 0,84, 0,85, 0,93, 0,97 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 1,80 (м, CH ₂ , CH), 1,70 (с, 3H, CH ₃), 2,16 – 2,29 (м, 1H, H13), 2,81 (дд, 4H, H2', H3', J 3,1, 6 Гц), 2,94 – 3,04 (м, 1H, H19), 4,61 и 4,74 (оба уш. сигнала, по 1H, H29)
IIг	14,6, 16,0, 16,3, 16,5, 18,2, 19,4, 20,8, 23,6, 25,5, 27,9, 29,7 (C2'), 30,2 (C3'), 29,4, 29,6, 30,5, 32,1, 33,9, 36,8, 37,8, 38,2, 38,4, 40,9, 42,6, 47,0, 49,0, 49,9, 50,7, 55,1, 56,5, 109,9 (C29), 150,0 (C20), 167,5 (C3), 172,1 (C1'), 176,9 (C28), 177,5 (C4')	0,83, 0,84, 0,86, 0,94, 0,96 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 1,80 (м, CH ₂ , CH), 1,62 (с, 3H, CH ₃), 2,06 – 2,19 (м, 1H, H13), 2,77 – 2,85 (м, 4H, H2', H3'), 2,90 – 2,98 (м, 1H, H19), 3,60 (с, 3H, OMe), 4,53 и 4,67 (оба уш. сигнала, по 1H, H29)
IIIг	13,6, 15,3, 16,4, 19,5, 21,0, 21,4, 24,0, 25,5, 26,5, 26,7, 27,9, 28,7, 29,1 (CC2), 29,4 (C3'), 31,9, 32,3, 33,0, 33,5, 34,0, 36,1, 37,0, 39,8, 40,0, 40,5, 46,1, 46,7, 47,3, 50,6, 55,0, 86,9 (C19), 168,0 (C3), 173,1 (C1'), 178,2 (C4'), 180,1 (C28)	0,76, 0,80, 0,81, 0,85, 0,90, 0,96, 1,06 (7с, 21H, 7CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 2,75 – 2,90 (м, 4H, H2', H3'), 3,53 (с, 1H, H19)
Iд	14,6, 16,0, 16,1, 16,5, 18,1, 19,2, 20,8, 23,0, 25,3, 27,9, 29,6, 30,4, 32,0, 34,1, 37,0, 37,1, 37,9, 38,2, 38,3, 40,6, 42,3, 46,9, 49,1, 50,3, 55,4, 56,4, 109,7 (C29), 128,6, 129,4, 130,5, 130,7, 131,6, 133,5 (С аромат.), 150,2 (C20), 166,6 (C3), 171,8 (C1'), 172,3 (COOH), 183,1 (C28)	0,75, 0,77, 0,85, 0,90, 0,99 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 1,80 (м, CH ₂ , CH), 1,64 (с, 3H, CH ₃), 2,08 – 2,23 (м, 1H, H13), 2,86 – 3,00 (м, 1H, H19), 4,53 и 4,66 (оба уш. сигнала, по 1H, H29), 7,44 – 7,54, 7,57 – 7,68 и 7,72 – 7,81 (все м, 4H, H _{аром.})
IIд	14,6, 15,8, 16,0, 16,5, 18,0, 19,2, 20,8, 22,9, 25,3, 27,9, 29,5, 30,5, 32,0, 34,1, 36,8, 37,0, 37,9, 38,1, 38,3, 40,6, 42,2, 46,8, 49,3, 50,3, 51,1, 55,5, 56,4, 109,5 (C29), 128,0, 129,4, 130,3, 130,5, 131,7, 137,3 (С аромат.), 150,3 (C20), 166,8 (C3), 172,5 (C1'), 172,8 (COOH), 176,5 (C28)	0,82, 0,85, 0,89, 0,92, 0,96 (5с, 15H, 5CH ₃), 1,10 – 2,00 (м, CH ₂ , CH), 1,72 (с, 3H, CH ₃), 2,07 – 2,27 (м, 1H, H13), 2,87 – 3,04 (м, 1H, H19), 3,65 (с, 3H, OMe), 4,59 и 4,73 (оба уш. сигнала, по 1H, H29), 7,45 – 7,56, 7,62 – 7,70 и 7,78 – 7,85 (все м, 4H, H _{аром.})
IIIд	13,5, 15,4, 16,7, 19,4, 21,3, 22,3, 22,6, 24,6, 26,3, 26,4, 26,7, 28,9, 31,7, 32,7, 33,1, 33,8, 34,3, 34,8, 36,3, 36,5, 37,0, 40,7, 41,5, 46,6, 47,2, 49,7, 52,4, 87,7, 128,5, 129,7, 130,3, 130,7, 132,0, 133,8 (С аромат.), 167,7 (C3), 167,8 (COOH), 174,0 (C1'), 179,9 (C28)	0,76, 0,81, 0,82, 0,83, 0,90, 0,95, 1,04 (7с, 21H, 7CH ₃), 1,05 – 1,90 (м, CH ₂ , CH), 3,50 (с, 1H, H19), 7,43 – 7,52, 8,18 – 8,23 и 8,26 – 8,30 (все м, 4H, H _{аром.})

Таблица 3
Противовирусная активность соединений Iб, IIб, IIIб

Соединение	Вирус гриппа		Вирус простого герпеса		Вирус ЕСНО6	
	EC ₅₀ μM	МПК/EC ₅₀	EC ₅₀ μM	МПК/EC ₅₀	EC ₅₀ μM	МПК/EC ₅₀
Iб	2,17	392,16	81,56	1,30	4,19	6,09
IIб	> 25,84	< 1	31,32	6,60	36,84	11,22
IIIб	150,54	2,83	160,07	2,66	133,10	1,60

Обозначения: МПК — максимально переносимая концентрация; EC₅₀ — среднеэффективная концентрация

Таблица 4
Противоязвенная активность соединения Iб

Соединение	Доза, мг/кг	Среднее число деструкций, вызванных	
		индометацином	ацетилсалициловой кислотой
Iб (n = 6)	50	21,0 ± 3,57	20,5 ± 1,15
Вентер (n = 6)	20	12,0 ± 0,68*	12,5 ± 0,85*
Контроль (n = 6)		28,7 ± 2,73	20,0 ± 1,26

* P ≤ 0,05 по сравнению с контролем.

ние Iб в дозе 50 мг/кг и известный антацидный препарат вентер в дозе 20 мг/кг вводили перорально до воспроизведения язв [11, 12]. О противоязвенной активности судили по уменьшению количества деструкции слизистой оболочки.

Влияние соединения Iб на функциональное состояние печени при CCl₄-гепатите у крыс изучали на 24 белых беспородных крысах массой 180 – 200 г. Экспериментальный гепатит вызывали подкожным введением 50 % масляного раствора тетрахлорметана в дозе 0,4 мл/100 г в течение 4 дней [13]. Соединение Iб и известный гепатопротектор карсил вводили в течение 7 дней перорально в дозе 50 мг/кг использовали [14]. Функциональное состояние печени оценивали по желчсекреторной (в мг/мин на 100 г) и желчевыделительной (мг на 100 г за 4 ч) функциям согласно [15].

Статистическую обработку результатов проводили с определением достоверности различий по критерию Стьюдента.

Таблица 5
Желчегонное действие соединения Iб при тетрахлорметановом гепатите у крыс

Соединение	Доза, мг/кг	Количество желчи (мг/мин/100 г)	Общее количество желчи за 4 ч, мг/100 г
Iб	50	2,9 ± 0,93	696,0 ± 55,6*
Карсил	50	3,75 ± 0,14*	902 ± 34*
Контроль	–	1,87 ± 0,34	448,8 ± 40,3

* — P ≤ 0,05 по сравнению с контролем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и БРФФИ (проекты № 01-03–33131, № 02-03–81007, 602P-016).

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Y. Ryu, S. U. Choi, C. O. Lee, et al., *Arch. Pharm. Res.*, **17**, 375 – 377 (1994).
2. G. Kweifio-Okai, B. Field, B. A. Rumble, et al., *Drug Dev. Res.*, **35**, 137 – 141 (1995).
3. Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11**, 183 – 185 (2001).
4. Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**(9), 1387 – 1390 (2000).
5. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорганическая химия*, **28**(6), 543 – 550 (2002).
6. J. S. Alves, J. C. M. de Castro, M. O. Freire, et al., *Magn. Res. Chem.*, **38**, 201 – 206 (2000).
7. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, В. В. Поройков и др., *Биоорганическая химия*, **26**, 215 – 223 (2000).
8. О. Б. Флехтер, Л. Р. Нигматуллина, Л. А. Балтина и др., *Хим-фарм. журн.*, **36**(9), 26 – 28 (2002).
9. О. Б. Флехтер, Л. Р. Нигматуллина, Л. Т. Карачурина и др., *Хим-фарм. журн.*, **34**(11), 17 – 20 (2000).
10. Е. И. Бореко, Н. И. Павлова, Г. В. Зайцева, И. А. Михайлопуло, *Вопр. вирусол.*, № 5, 40 – 42 (2001).
11. Т. В. Оболенцева, Я. И. Ходжай, Ю. Б. Ларьяновская, *Бюл. эксп. биол. и мед.*, **77**(3), 39 – 41 (1974).
12. С. В. Аничков, И. С. Заводская, *Фармакотерапия язвенной болезни*, Медицина, Ленинград (1965), сс. 27 – 30.
13. Н. П. Скакун, С. Ф. Ковальчук, *Фармакол. и токсикол.*, **50**(3), 97 – 99 (1987).
14. Х. М. Насыров, Л. С. Чепурина, Р. М. Киреева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **58**(6), 60 – 63 (1995).
15. Н. П. Скакун, А. Н. Олейник, И. Т. Пиллурин, *Тез. Всесоюзного совещания "Биоантиоксидант"*, Черногловка (1983), сс. 131 – 132.

Поступила 11.03.03.