

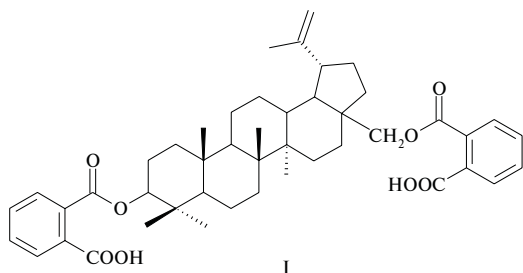
Л. Т. Карачурина, Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, О. Б. Флехтер,
Ф. З. Галин

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ПРОТИВОЯЗВЕННЫЕ СВОЙСТВА БИСГЕМИФТАЛАТА БЕТУЛИНА

Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа

Лупановые тритерпеноиды (бетулин и его производные) обладают гепатопротекторным, желчегонным, противомикробным, противогрибковым и противоопухолевым действием [1–3]. Производные бетулиновой кислоты относительно недавно идентифицированы как новый класс потенциально селективных ингибиторов ВИЧ-1 [4]. Анализ литературных данных показывает, что наиболее перспективным является поиск высокоактивных соединений в ряду лупановых производных со сложноэфирной и амидной связью. В этом направлении нами был осуществлен синтез ряда сложных эфиров, в частности, бисциннамата, бисгемисукцината, бисгемифталата бетулина и др., показана их гепатопротекторная активность [5]. Исследованы фармакологические свойства 3,28-ди-О-никотината бетулина [6].

Целью данной работы было исследование противовоспалительных и противоязвенных свойств бисгемифталата бетулина (I).



Методы исследований

Противоязвенное действие изучали на белых беспородных крысах массой 180–220 г на моделях экспериментальных язв желудка, вызванных индометацином, ацетилсалициловой кислотой, этанолом, криогенным воздействием. Острые повреждения слизистой оболочки желудка вызывали внутрибрюшинным вве-

дением индометацина в дозе 20 мг/кг, ацетилсалициловой кислоты перорально дважды по 150 мг/кг [7], 60 % этанола в 150 мМ растворе соляной кислоты в объеме 1 мл на 200 г животного [8]. Соединение I вводили в желудок через зонд за 1 ч до воспроизведения язв в дозе 20 мг/кг (оказывающей гепатозащитное действие при токсическом поражении печени тетра-хлорметаном). В качестве препаратов сравнения использовали известные противоязвенные препараты вен-тер и омез в дозе 20 и 10 мг/кг соответственно. Лечебное действие изучали у наркотизированных нембу-талом крыс на модели язв, вызванных введением 70 % раствора этилового спирта в подсерозную оболочку желудка в объеме 0,05 мл [9]. Соединение I начинали вводить через сутки после операции в желудок через зонд в течение 10 суток. Криогенное повреждение слизистой оболочки желудка вызывали путем аппликации к стенке пилорической части желудка охлажден-ного в жидком азоте металлического стержня диа-метром 7 мм в течение 10 с. Соединение I вводили с 5-го по 15-й дни в терапевтической дозе [10]. О проти-воязвенной активности судили по уменьшению коли-чества деструкций слизистой оболочки и средней пло-щади заживающих язв.

Изучение противовоспалительной активности про-водили на моделях асептических артритов, вызванных 3 % раствором формалина и 1 % раствором каррагени-на, которые вводили в объеме 0,05 мл под апоневроз правой стопы мышей. Соединение I вводили через зонд в желудок за 1 ч до воспроизведения отека, а так-же через 1 и 2 ч после инъекции флогогенов [11]. В качестве препарата сравнения использовали ортофен в дозе 8 мг/кг. О противовоспалительной активности судили по степени подавления воспалительного отека.

Обработку полученных результатов проводили с подсчетом средней арифметической и доверительных

Т а б л и ц а 1

Противоязвенное действие бисгемифталата бетулина

Соединение (n = 6)	Доза, мг/кг	Среднее число деструкций слизистой оболочки желудка, вызванных:			Средняя площадь (мм ²) язв, вызванных:	
		индометацином	ацетилсалициловой кислотой	этанолом	этанолом	жидким азотом
I	20	25,0 ± 1,42	9,60 ± 0,85	2,80 ± 1,05*	8,89 ± 0,67*	5,36 ± 0,53*
Вентер	20	17,8 ± 0,86*	–	0,67 ± 0,17*	11,6 ± 0,93*	5,36 ± 0,80*
Омез	10	19,5 ± 0,50	7,25 ± 0,64*	–	–	–
Контроль		26,6 ± 2,89	11,2 ± 0,48	8,83 ± 1,87	18,4 ± 1,18	7,99 ± 0,93

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2
Противовоспалительная активность бисемифталата бетулина

Соединение (n = 7)	Доза, мг/кг	Средний % отека лапок при воспалении, вызванном:	
		формалином	каррагенином
I	20	46,0 ± 4,20*	47,9 ± 3,35*
Ортофен	8	38,5 ± 2,28*	38,7 ± 2,75*
Контроль		64,8 ± 3,99	61,3 ± 4,68

* p < 0,05 по сравнению с контролем.

границ. Достоверность различий оценивали по *t*-критерию Стьюдента при $p < 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение

Установлено, что соединение I оказывает защитное действие (уменьшает число деструкций слизистой оболочки желудка) на модели язв, вызванных ацетилсалициловой кислотой, эффективно предотвращает образование геморрагий на этаноловой модели поражения желудка, хотя на индометациновой модели соединение I неэффективно (табл. 1).

На моделях хронических язв, вызванных этанолом или криогенным воздействием, многократное введение соединения I приводит к достоверному уменьшению площади язвенного дефекта (табл. 1).

Показано также, что соединение I оказывает противовоспалительное действие на моделях воспаления, вызванных субплантарным введением каррагенина и формалина (табл. 2).

Острая токсичность (ЛД₅₀) соединения I, вычисленная по Литчфилду-Уилкоксоу, при введении в желудок бодрствующим мышам равна 5,5 (4,9 ÷ 6,16) г/кг. По сравнению с ортофеном, соединение в 4,6 раза менее токсично, и относится к IV классу малотоксичных веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 00-03-81174, № 01-03-33131, № 02-03-81007).

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Н. Кислицын, *Химия древесины*, № 3, 3 – 28 (1994).
2. Ю. К. Василенко, В. Ф. Семенченко, Л. М. Фролова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **56**(4), 53 – 55 (1993).
3. S. Fulda, I. Jeremias, H. H. Steiner, et al., *Int. J. Cancer*, **82**, 435 – 441 (1999).
4. M. Evers, C. Poujade, F. Soler, et al., *J. Med. Chem.*, **39**(5), 1056 – 1068 (1996).
5. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, В. В. Поройков и др., *Биоорган. химия*, **26**(3), 215 – 223 (2000).
6. О. Б. Флехтер, Л. Т. Карачурина, Л. Р. Нигматуллина и др., *Биоорган. химия*, № 6, 520 – 525 (2002).
7. Т. В. Оболенцева, Я. И. Ходжай, Ю. Б. Ларьяновская, *Бюл. экспер. биол. и мед.*, **77**(3), 39 – 41 (1974).
8. Б. Б. Кузьмицкий, М. А. Мизуло, В. Н. Романова и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **55**(6), 27 – 28 (1992).
9. С. В. Аничков, И. С. Заводская, *Фармакотерапия язвенной болезни*, Медицина, Ленинград (1965), сс. 27 – 30.
10. В. А. Вертелкин, В. Ю. Голофеевский, Н. Ф. Стефанюк и др., *Пат. физиол.*, № 2, 77 – 78 (1987).
11. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоров'я, Киев (1975), сс. 204 – 216.
12. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медгиз, Ленинград (1963).

Поступила 25.03.02