

Синтез, ЯМР спектроскопическое исследование α - , β - и γ -циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксизекдизона и их противовоспалительная активность

А. М. Кожанова,^{a,b} Б. И. Тулеуов,^{a@} П. К. Кудабаяева,^a Б. С. Темиргазиев,^a
Т. М. Сейлханов,^c Р. Б. Сейдахметова,^a Л. К. Салькеева,^d С. М. Адекенoв^a

^aАО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», 100009 Караганда, Республика Казахстан

^bМедицинский университет Караганды, 100012 Караганда, Республика Казахстан

^cКокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, 020000 Кокшетау, Республика Казахстан

^dКарагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова, 100026 Караганда, Республика Казахстан

@E-mail: info@phyto.kz

*Из смолевки волжской (*Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex. Spreng. семейства Caryophyllaceae Juss.) впервые выделен 2-дезоксизекдизон-3 β ,14 α ,22R,25-тетрагидрокси-5 β (H)-холест-7-ен-6-он. Методом ЯМР спектроскопии изучено комплексообразование фитозекдистероида с α -, β - и γ -циклодекстринами. По изменению химических сдвигов протонов субстрата и рецепторов установлено, что 2-дезоксизекдизон взаимодействует с α -, β - и γ -циклодекстринами с образованием супрамолекулярных комплексов включения стехиометрического состава 1:1 с входжением кольца А стероидного ядра молекулы субстрата во внутреннюю полость рецептора. Исследована противовоспалительная активность комплексов.*

Ключевые слова: 2-Дезоксизекдизон, циклодекстрины, комплексы включения, спектроскопия ЯМР, противовоспалительная активность.

Synthesis, NMR Spectroscopic Study of α - , β - and γ -Cyclodextrin Inclusion Complexes of 2-Deoxyecdysone and Their Anti-inflammatory Activity

Aizhan M. Kozhanova,^{a,b} Borash I. Tuleuov,^{a@} Perizat K. Kudabayeva,^a
Bakhtiyar S. Temirgazyiev,^a Tulegen M. Seilkhanov,^c Roza B. Seidakhmetova,^a
Lyazat K. Salkeyeva,^d and Sergazy M. Adekenov^a

^aInternational Research and Production Holding «Phytochemistry», 100009 Karaganda, Republic of Kazakhstan

^bKaraganda Medical University, 100012 Karaganda, Republic of Kazakhstan

^cSh. Ualikhanov Kokshetau State University, 020000 Kokshetau, Republic of Kazakhstan

^dE.A. Buketov Karaganda State University, 100026 Karaganda, Republic of Kazakhstan

@Corresponding author E-mail: info@phyto.kz

*2-Deoxyecdysone-3 β ,14 α ,22R,25-tetrahydroxy-5 β (H)-cholest-7-ene-6-one has been isolated from *Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex. Spreng. of Caryophyllaceae Juss. family for the first time. The complex formation of phytoecdysteroid with α -, β - and γ -cyclodextrins has been studied by NMR spectroscopy. Based on the change in the chemical shifts of protons of substrate and receptors, it has been established that 2-deoxyecdysone interacts with α -, β - and γ -cyclodextrins with formation of supramolecular inclusion complexes of 1:1 stoichiometric ratio with the entry of ring A of the steroid nucleus of the substrate molecule into the internal cavity of the receptor. Anti-inflammatory activity of the complexes has been studied.*

Keywords: 2-Deoxyecdysone, cyclodextrins, inclusion complexes, NMR spectroscopy, anti-inflammatory activity.

Введение

Фитоэкдистероиды проявляют гормональную, анаболическую,^[1] спермицидную, фунгицидную, бактерицидную, адаптогенную, психостимулирующую,^[2–5] гипополипидемическую, антисклеротическую, антирадикальную, антиоксидантную, ростстимулирующую^[6–8] активности.

Согласно данным международной базы Ecdybase.org разработано более 335 фармакологических субстанций на основе экдистероидов, но в настоящее время лишь незначительное число средств на их основе имеют статус препаратов, это – Экдистен и Экдифит, а остальные являются биологически активными добавками.^[9]

В настоящее время наиболее перспективным является получение и исследование комплексов включения стероидных соединений с циклодекстринами (ЦД).^[10–12] Повышенный интерес к ЦД-нам обусловлен их циклической структурой и способностью за счет внутренней гидрофобной полости образовывать супрамолекулярные комплексы включения типа хозяин–гость (рецептор–субстрат). Супрамолекулярные комплексы включения ЦД-нов с биологически активными соединениями позволяют увеличивать растворимость последних в воде, снижают токсичность, позволяют переводить жидкие субстанции в твердые, повышают стабильность веществ к окислению и гидролизу.^[13–15]

В настоящее время перспективным синтоном для региоселективной модификации и создания новых субстанций лекарственных веществ является фитоэкдистероид 2-дезоксизон (2-деокси- α -экдизон или 2-ДЕ-3 β ,14 α ,22R,25-тетрагидрокси-5 β (H)-холест-7-ен-6-он,^[16] выделенный из папоротника *Blechnum minus*.^[1,17] Нами впервые проведено стереохимическое и рентгеноструктурное исследование 2-ДЕ, выделенного из смолевки меловой (*Silene cretaceae* Fisch.), произрастающей на территории Казахстана.^[18] Растение сверхконцентрат смолевка волжская (*Silene wolgensis* (Hornem.) Bess. ex. Spreng. семейства *Caryophyllaceae* Juss.) с высоким выходом мажорного фитоэкдистероида экдистерона (1.76 %), превосходящим его содержание в *Serratula coronata* L. семейства *Asteraceae* Dumort (1.5 %) – растительной основы казахстанского адаптогенного препарата «Экдифит» и ранее не исследованной на содержание 2-ДЕ, является перспективным

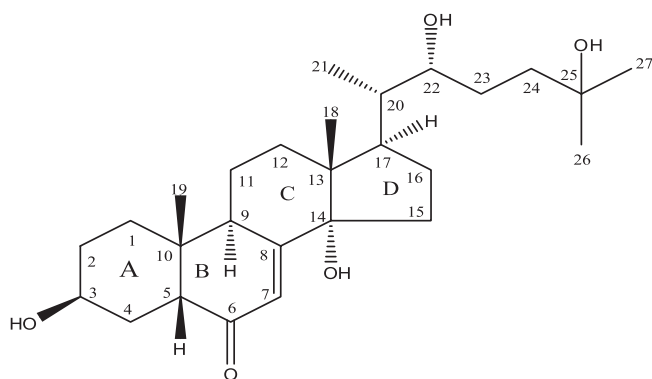


Рисунок 1. 2-Дезоксиэкдизон (3 β ,14 α ,22R,25-тетрагидрокси-5 β (H)-холест-7-ен-6-он).

и альтернативным промышленно значимым видом среди растений флоры Казахстана.

В этой связи 2-ДЕ (1) был выделен из смолевки волжской и выбран для изучения в качестве субстрата супрамолекулярной самосборки комплексов включения с α -, β - и γ -ЦД-нами и для последующего биоскрининга их противовоспалительной активности (Рисунок 1).

Известно, что возможности ¹H ROESY спектроскопии позволили авторам^[14] оценить полноту включения в полость молекулы β -ЦД-на стероидных соединений прогестерона (прегн-4-ен-3,20-диона) и гидрокортизона (11,17,21-тригидрокси-прегн-4-ен-3,20-диона), поэтому метод ЯМР спектроскопии был выбран для изучения супрамолекул 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД-нами.^[19]

В этой связи, представляет интерес получение новых инкапсулированных лекарственных форм 2-ДЕ на основе промышленно доступных α -, β - и γ -ЦД-нов и изучение полученных комплексов включения методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР.

Супрамолекулярные комплексы включения 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД-нами получены взаимодействием эквимолекулярных количеств субстрата с рецепторами в этанольных растворах реагирующих веществ при 50 °С в течение 8 ч с последующим выделением супра-комплексов под вакуумом.

Экспериментальная часть

Синтез

В работе использовали α -, β - и γ -ЦД-ны производства компании Fluka чистотой 99 %. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Jeol JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц на ядрах ¹H и ¹³C, соответственно) в растворе DMSO-*d*₆ при комнатной температуре. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов протонов или атомов углерода DMSO-*d*₆. ИК спектры (KBr) снимали на приборе «AVATAR 360 ESP», УФ спектры – на спектрофотометре Agilent Technologies «CARY 60 UV-Vis».

Выделение 2-деоксиэкдизона (2-ДЕ) из смолевки волжской (Silene wolgensis (Hornem.) Bess.). Надземная часть смолевки волжской была собрана в Нуринском районе, в окрестностях поселка Балыктыкол, Карагандинской области Республики Казахстан в фазу цветения. Видовое название растения определено д.б.н., проф., директором Кузбасского ботанического сада ИЭЧ СО РАН (г. Кемерово, РФ) Куприяновым А.Н. совместно с сотрудниками лаборатории ботаники и биотехнологии МНПХ «Фитохимия». Гербарные образцы хранятся в Гербарном фонде МНПХ «Фитохимия».

2 кг измельченного воздушно-сухого сырья смолевки волжской экстрагировали четырехкратно 96.2 % этиловым спиртом методом мацерации. Экстракт сгущали, разбавляли водой. Полученный экстракт (115 г) обрабатывали 400 мл смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 2:1 с целью удаления гидрофобных компонентов, оставшуюся часть экстрагировали изобутанолом. Изобутанольные экстракты объединяли, изобутанол отгоняли досуха в вакууме. Получили 55 г сиропообразной массы, которую подвергали разделению методом ВЭЖХ [элюент: хлороформ – спирт, 3:1 (фракции 1–22), хлороформ – спирт, 5:1 (фракции 23–50)]. Фракции 1–22, содержащие 2-ДЕ, перекристаллизовывали из этилацетата. Из фракции 23–50 выделили 3.0 г экдистерона (более полярный известный фитоэкдистероид), а из фракции 1–22 – 1.5 г 2-ДЕ (чистота 98,2 %, T_{пл} = 207 °С (этилацетат-

метанол), $[\alpha]_D^{20}$ 66.0 (с 1.0, MeOH). ИК спектр (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3320 (ОН), 2950 ($-\text{CH}_2-$), 1650 (C=O сопр.), 1450, 1200, 1080, 880. УФ спектр (EtOH) λ_{\max} нм: 244 (lg ϵ 4.10).

Получение комплексов включения. Комплексы включения 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД-нами получали взаимодействием эквимолекулярных количеств растворов 2-ДЕ и, соответственно, α -, β - и γ -ЦД-нов. К 0.05 г (0.11 ммоль) 2-ДЕ, растворенного в 3 мл абсолютного этанола, добавляли 0.106 г (0.11 ммоль) α -ЦД, 0.124 г (0.11 ммоль) β -ЦД и 0.142 г (0.11 ммоль) γ -ЦД, растворенных в 4 мл дистиллированной воды. Раствор перемешивали на магнитной мешалке при 50 °С в течение 8 часов. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили в вакуумном шкафу при 40 °С. Комплексы включения 2-ДЕ- α -, β - и γ -ЦД-нов получили в виде белого порошка.

2-ДЕ- α -ЦД. $T_{\text{пл}} = 293\text{--}296$ °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 1030, 1165, 1647 (C=O, сопр.), 2357, 2932 ($-\text{CH}_2-$), 3445 (ОН).

2-ДЕ- β -ЦД. $T_{\text{пл}} = 314\text{--}317$ °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 578, 1030, 1157, 1377, 1655 (C=O, сопр.), 2928 ($-\text{CH}_2-$), 3414 (ОН).

2-ДЕ- γ -ЦД. $T_{\text{пл}} = 350$ °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 1022, 1061, 1377, 1651 (C=O, сопр.), 2365, 2943 ($-\text{CH}_2-$), 3433 (ОН).

Биологические исследования

Эксперименты проводили на 30 белых беспородных крысах обоего пола, исходной массой 200–270 г. Животные находились в стандартных условиях вивария с естественным режимом освещения и свободном доступе к воде и полноценному корму.

Работы с экспериментальными животными проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986).

Противовоспалительное действие изучали на модели острого экссудативного воспаления (перитонит). Антиэкссудативную активность оценивали по объему экссудата, образовавшегося в брюшной полости.

Острую экссудативную реакцию (перитонит) вызывали внутрибрюшинным введением 1 % раствора уксусной кислоты в объеме 1 мл на 100 г массы тела крыс. Через 3 часа животных забивали, вскрывали брюшную полость, собирали экссудат и оценивали его объем.^[20] Исследуемые объекты изучали в дозах 5.25 и 50 мг/кг при пероральном введении в виде крахмальной слизи. Препаратом сравнения служил диклофенак натрия в дозе 25 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество крахмальной слизи. Исследуемые объекты вводили однократно за 1 час до введения 1 % раствора уксусной кислоты.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим U -критерием Манна-Уитни. Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

Спектральные исследования

Спектры ЯМР 2-ДЕ и комплексов 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД-нами сняты в ДМСО- d_6 . Ранее спектры ЯМР 2-ДЕ были идентифицированы в дейтерированных пиридине и метаноле,^[17,21,22] поэтому при определении химических сдвигов ЯМР атомов ^1H и ^{13}C 2-ДЕ

(Таблица 1) в ДМСО- d_6 были использованы данные вышеуказанных работ.

Наложение протонных спектров ЯМР 2-ДЕ не дает идентифицировать все атомы водорода в выбранном нами растворителе. В спектре ПМР в области сильного поля при 0.72–1.03 м.д. проявляются сигналы пяти CH_3 -групп в виде синглетов. В области 1.20–2.00 м.д. отмечено резонирование сигналов CH_2 -групп молекулы 2-ДЕ. Мультиплетный сигнал при 2.21 м.д. можно отнести к протону метиновой группы Н-17, другой метиновый протон Н-9 резонирует при 3.06 м.д. Протон Н-7 фрагмента $-\text{CH}=\text{C}-$ резонирует при 5.58 м.д. Протоны Н-3 и Н-22, находящиеся рядом с гидроксильными группами, проявились в более слабом поле при 3.80 и 3.55 м.д., соответственно.

Использование двумерной спектроскопии ЯМР COSY ($^1\text{H}-^1\text{H}$) и HMQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$), позволяющих установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы показало, что в спектрах COSY ($^1\text{H}-^1\text{H}$) 2-ДЕ наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи алициклических протонов 2-ДЕ с координатами 1.20, 1.63 и 1.63, 1.20; 1.51, 1.80 и 1.80, 1.51; 1.64, 1.97 и 1.97, 1.64; 1.83, 2.22 и 2.22, 1.83 м.д. Из-за наличия множественных наложений близких протонных сигналов однозначную идентификацию кросс-пиков по этим данным провести не удалось. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь с помощью спектроскопии HMQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) были установлены для следующих присутствующих в соединении пар: Н¹⁸-С¹⁸ (0.72, 17.67), Н¹⁹-С¹⁹ (0.81, 24.99), Н²⁶-С²⁶ (1.00, 30.10), Н²⁷-С²⁷ (1.03, 1.20), Н²⁴-С²⁴ (1.21, 42.43), Н⁴-С⁴ (1.64, 32.59), Н¹⁷-С¹⁷ (2.21, 49.83), Н³-С³ (3.81, 63.63) и Н⁷-С⁷ (5.58, 121.29) м.д.

Исследование строения супрамолекулярных комплексов методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C основано на определении разницы в значениях химических сдвигов определенных сигналов в спектрах субстрата (2-ДЕ) и рецепторов (α -, β - и γ -ЦД) в свободном состоянии и в составе комплексов, которая возникает в результате межмолекулярного взаимодействия. Так, по величине химических сдвигов внутренних или внешних протонов ЦД-на можно выявить образование, соответственно, внутренних или внешних комплексов. Изменение химических сдвигов ^1H и ^{13}C в спектрах субстрата позволяет определить направление вхождения последних в полость ЦД-нов.^[23,24]

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C комплексов включения 2-ДЕ с ЦД-нами наблюдаются сигналы протонов и углеродных ядер, относящихся к молекулам субстрата (Таблица 1). В идентифицированных протонах 2-ДЕ существенных изменений в химических сдвигах после комплексообразования с ЦД-нами не наблюдалось. В то же время было зарегистрировано изменение в химических сдвигах протонов Н-3 и Н-5 внутренней циклодестриновой полости по сравнению с соответствующими значениями химических сдвигов исходных α -, β - и γ -циклодекстринов (Таблица 2).

Это свидетельствует о вхождении стероидной молекулы во внутреннюю полость молекул хозяина с образованием супрамолекулярных комплексов включения.

Таблица 1. Значения химических сдвигов ЯМР ^1H и ^{13}C 2-ДЕ в свободном состоянии (δ_0) и в составе комплексов включения (δ).

| № атома С | Группа | δ_0 (^{13}C), м.д. | δ_0 (^1H), м.д. | δ (^1H) в составе комплекса включения, м.д., с | | |
|-----------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|--|-----------------|------------------|
| | | | | α -ЦД-ном | β -ЦД-ном | γ -ЦД-ном |
| 1 | -CH ₂ - | 29.52 | | | | |
| 2 | -CH ₂ - | 28.52 | | | | |
| 3 | >CH-OH | 63.63 | 3.81 | | | |
| 4 | -CH ₂ - | 32.59 | 1.64 | | | |
| 5 | >CH- | 51.13 | | | | |
| 6 | >C=O | 203.15 | – | – | – | – |
| 7 | -CH=C< | 121.29 | 5.58 | 5.57 | 5.58 | 5.58 |
| 8 | >C=C< | 166.17 | – | | | |
| 9 | >CH- | 36.56 | 3.06 м | 3.05 м | 3.07 м | 3.05 м |
| 10 | >C< | 38.42 | – | – | – | – |
| 11 | -CH ₂ - | 20.82 | | | | |
| 12 | -CH ₂ - | 31.60 | | | | |
| 13 | >C< | 49.22 | – | – | – | – |
| 14 | >C< | 83.64 | – | – | – | – |
| 15 | -CH ₂ - | 31.56 | | | | |
| 16 | -CH ₂ - | 21.48 | | | | |
| 17 | >CH- | 49.83 | 2.21 м | 2.22 м | 2.22 м | 2.22 м |
| 18 | -CH ₃ | 17.67 | 0.72 с | 0.71 с | 0.71 с | 0.71 с |
| 19 | -CH ₃ | 24.99 | 0.81 с | 0.80 с | 0.81 с | 0.80 с |
| 20 | >CH- | 42.40 | 1.03 | | | |
| 21 | -CH ₃ | 13.16 | 1.02 | 1.02 | 1.02 | 1.03 |
| 22 | >CH- | 76.20 | 3.55 | | | |
| 23 | -CH ₂ - | 26.60 | | | | |
| 24 | -CH ₂ - | 42.23 | 1.21 | | | |
| 25 | >C< | 69.22 | – | – | – | – |
| 26 | -CH ₃ | 30.10 | 1.00 с | 1.00 с | 1.00 с | 1.00 с |
| 27 | -CH ₃ | 31.20 | 1.03 с | 1.03 с | 1.03 с | 1.03 с |

Таблица 2. Значения химических сдвигов ЯМР ^1H α -, β - и γ -ЦД-нов в свободном состоянии (δ_0) и в составе комплексов (δ).

| № атома Н | α -ЦД | | | β -ЦД | | | γ -ЦД | | |
|-----------|-------------------|-----------------|--|-------------------|-----------------|--|-------------------|-----------------|--|
| | δ_0 , м.д. | δ , м.д. | $\Delta\delta$ ($\delta-\delta_0$), м.д. | δ_0 , м.д. | δ , м.д. | $\Delta\delta$ ($\delta-\delta_0$), м.д. | δ_0 , м.д. | δ , м.д. | $\Delta\delta$ ($\delta-\delta_0$), м.д. |
| 1 | 4.76 | 4.75 | -0.01 | 4.77 | 4.77 | 0 | 4.83 | 4.83 | 0 |
| 2 | 3.22 | 3.23 | 0.01 | 3.27 | 3.28 | 0.01 | 3.30 | 3.30 | 0 |
| 3 | 3.37 | 3.34 | -0.03 | 3.45 | 3.50 | 0.05 | 3.37 | 3.42 | 0.05 |
| 4 | 3.24 | 3.25 | 0.01 | 3.30 | 3.30 | 0 | 3.32 | 3.30 | -0.02 |
| 5 | 3.34 | 3.31 | -0.03 | 3.45 | 3.52 | 0.07 | 3.41 | 3.47 | 0.06 |
| 6 | 3.60 | 3.60 | 0 | 3.57 | 3.58 | 0.01 | 3.58 | 3.57 | -0.01 |

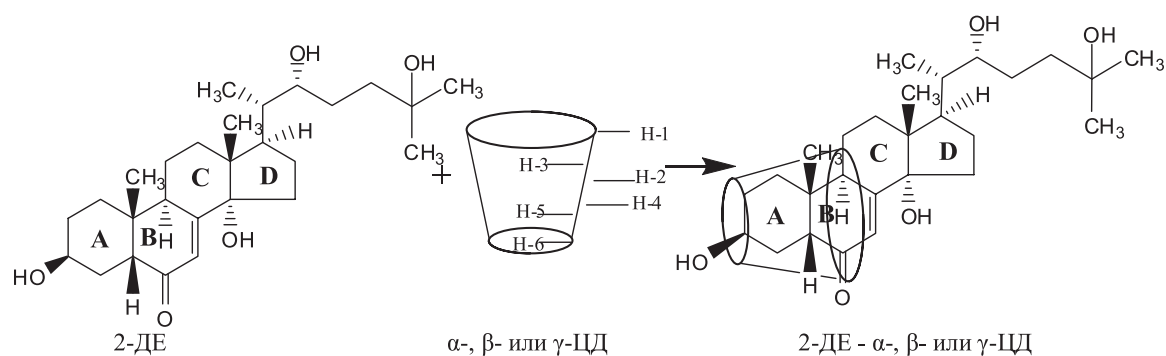


Рисунок 2. Предполагаемая схема включения молекулы 2-ДЕ в полости ЦД-нов.

Стехиометрический состав комплексов включения 1:1 определен, исходя из сопоставления значений интегральных интенсивностей сигналов протонов 2-ДЕ и ЦД-нов в их составе.

Наложение спектров ПМР 2-ДЕ в свободном состоянии и в составе комплексов включения не позволило полностью идентифицировать строение комплексов включения 2-ДЕ с α -, β - и γ -ЦД-нами. Незначительное изменение химических сдвигов протонов метильных групп Н-26, 27, 21 и 18 ($\Delta\delta \leq 0.01$ м.д.) позволяет сделать предположение, что включение молекулы 2-ДЕ в полости молекулы ЦД происходит вхождением фрагмента А молекулы во внутреннюю полость молекул рецептора (Рисунок 2).

Результаты исследования противовоспалительной активности образцов 2-ДЕ, 2-ДЕ- α -ЦД, 2-ДЕ- β -ЦД и 2-ДЕ- γ -ЦД приведены в Таблице 3.

В результате экспериментального исследования выявлено, что у всех исследуемых соединений отсутствует дозовая зависимость для исследуемой противовоспалительной активности, так как наибольший противовоспалительный эффект исследуемых соединений проявлен в дозе 25 мг/кг, в то время как в дозах 50 и 10 мг/кг противовоспалительная актив-

ность исследуемых веществ была ниже, чем у препарата сравнения.

Так, изучаемые соединения 2-ДЕ- α -ЦД, 2-ДЕ- β -ЦД и 2-ДЕ- γ -ЦД в дозе 25 мг/кг уменьшают количество экссудата в сравнении с контрольной группой в 1.3–1.4 раза. Сравнение этих показателей с результатами, полученными в группе животных, принимавших препарат сравнения – диклофенак натрия, выявило сопоставимый эффект.

Таким образом, в эксперименте на модели острого экссудативного воспаления (перитонит) исследуемые вещества 2-ДЕ- α -ЦД, 2-ДЕ- β -ЦД и 2-ДЕ- γ -ЦД в дозе 25 мг/кг обладают достоверной противовоспалительной (антиэкссудативной) активностью, сопоставимой с активностью диклофенака натрия. При этом образец 2ДЕ в дозах 10, 25, 50 мг/кг проявил слабую противовоспалительную активность на модели острой экссудативной реакции.

Выводы

Из надземной части смолевки волжской (*Silene wolgensis* (Hornem.) Bess.) впервые был выделен фито-

Таблица 3. Противовоспалительная активность образцов 2DE, 2-ДЕ- α -ЦД, β -ЦД-2-ДЕ и γ -ЦД-2-ДЕ.

| Вариант опыта | Дозы, мг/кг | Масса животных, г | Количество экссудата, мл |
|-------------------|-------------|-------------------|--------------------------|
| Контроль | – | 293.0 ± 15.4 | 7.0 ± 0.9 |
| Диклофенак натрия | 25 | 319.5 ± 25.9 | 4.4 ± 0.7* |
| | 10 | 260.4 ± 13.2 | 6.8 ± 0.6 |
| 2ДЕ | 25 | 275.3 ± 17.7 | 6.5 ± 1.2* |
| | 50 | 269.8 ± 11.4 | 6.6 ± 0.5 |
| 2ДЕ+ α ЦД | 10 | 239.5 ± 31.5 | 4.9 ± 0.2 |
| | 25 | 246.3 ± 21.7* | 4.7 ± 0.4 |
| | 50 | 242.8 ± 36.4 | 4.9 ± 0.7* |
| β ЦД+2ДЕ | 10 | 240.2 ± 34.3 | 5.0 ± 0.4 |
| | 25 | 232.0 ± 40.6 | 4.2 ± 1.2* |
| | 50 | 238.5 ± 26.1 | 4.8 ± 0.4 |
| γ ЦД+2ДЕ | 10 | 227.0 ± 29.7 | 5.0 ± 0.2 |
| | 25 | 225.3 ± 20.8* | 4.4 ± 0.6* |
| | 50 | 230.5 ± 25.6 | 4.8 ± 0.7* |

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

экистероид 2-дезоксизекдизон-3 β ,14 α ,22R,25-тетрагидрокси-5 β (H)-холест-7-ен-6-он. На его основе взаимодействием с α -, β - и γ -циклодекстринами были получены супрамолекулярные водорастворимые комплексы включения. Их исследование методом спектроскопии ЯМР показало, что образование супрамолекулярных комплексов стехиометрического состава 1:1 происходит с вхождением кольца А стероидного ядра молекулы субстрата во внутреннюю полость циклодекстринов. Результаты скринингового исследования противовоспалительной активности полученных супракомплексов показали, что в исследуемые образцы 2-ДЕ- α -ЦД, 2-ДЕ- β -ЦД и 2-ДЕ- γ -ЦД в дозе 25 мг/кг обладают достоверной противовоспалительной (антиэкссудативной) активностью, сопоставимой с активностью препарата сравнения – диклофенака натрия.

Благодарность. Работа выполнена по грантовому проекту AP05133718 «Синтез, строение и биологическая активность новых водорастворимых производных полиоксистероидов», финансируемого Комитетом науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Список литературы

References

- Ahrem A.A., Kovganko N.V. *Ecdysteroids: Chemistry and Biological Activity*. Minsk, **1989**. p. 265–270 (in Russ.) [Ахрем А.А., Ковганко Н.В. *Экистероиды: Химия и биологическая активность*. Минск.: Наука и техника, **1989**. с. 265–270].
- Bandara R., Jayasinghe L., Karunaratne V. *Phytochem.* **1989**, 1073–1075.
- Ahmad Y.U., Khaliq-uz-zaman S.M., Perveen Ali.S. *Fitoterapia* **1996**, 67, 88–91.
- Syrov V.N., Kurmukov F.G. *Pharmacology and Toxicology [Фармакология и токсикология]* **1976**, 6, 690–693 (in Russ.).
- Mamatkhanov A.U., Yakubov M.R., Syrov V.N. *Chemistry of Natural Compounds [Химия природ. соединений]* **1998**, 2, 188–193 (in Russ.).
- Syrov V.N., Hushbaktova Z.A., Abzalova M.H. *Reports of the Academy of Sciences of the Uzbek SSR [Докл. АН УзССР]* **1983**, 9, 44–45 (in Russ.).
- Osinskaya L.D., Saad L.M., Kholodova Yu.D. *Ukrainian Biochem. J. [Укр. биохим. Журн.]* **1992**, 64(1), 114–117.
- Ramazonov N.Sh., Bobaev I.D., Syrov V.N., Sagdullayev Sh.Sh., Mamatkhanov A.U. *Chemistry, Biology and Technology of Phytoecdysteroids Production*. Tashkent, **2016**. p. 162–176. (in Russ.) [Рамазонов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. *Химия, биология и технология получения фитоэкистероидов*. Ташкент.: Fan va texnologiya, **2016**. с. 162–176].
- Zibareva L.N. *Pharmaceutical Bulletin [Фармацевт. бюллетень]* **2015**, 3–4, 40–48 (in Russ.).
- Rinaldi L., Binello A., Stolle A., Curini M., Cravotto G. *Steroids* **2015**, 98, 58–62.
- Moon J.-Y., Hjung H.-J., Moon M.Y., Chung B.Ch., Choi M.H. *Steroids* **2008**, 73, 1090–1097.
- Forgo P., Vincze I., Kover K.E. *Steroids* **2003**, 68, 321–327.
- Yang R., Chen J.-B., Dai X.-Y., Huang R., Lin J. *Carbohydr. Polym.* **2012**, 89, 89–97.
- Yuan Ch., Jin Zh., Xu X. *Carbohydr. Polym.* **2012**, 89, 492–496.
- Dandawate P.R., Vyas A., Ahmad A., Banerjee S., Deshpande J., Swamy K.V., Jamadar A., Dumhe-Klaire A.C., Padhye S., Sarkar F.H. *Pharm. Res.* **2012**, 29(7), 1775–1786.
- Bobaev I.D., Yusupova U.Yu., Mahmudova M.M., Usmanov D.A., Ramazonov N.Sh. In: *Abstrs. of the 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds*. Tashkent, **2017**. p. 136.
- Chong Y., Galbraith M.N., Horn D.H.S. *Chem. Commun.* **1970**, 18, 1217–1218.
- Tuleuov B.I., Turdybekov K.M., Khabdolda G., Adekenov S.M., Nurkenov O.A., Tuleuova B.K., Kozhanova A.M., Almagambetov A.M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 625–628.
- Temirgazyev B.S., Kucakova K., Baizhigit E.A., Jurasek M., Dzubak P., Hajdуч M., Dolensky B., Drasar P., Tuleuov B.I., Adekenov S.M. *Steroids* **2019**, 147, 37–41.
- Guidelines for Conducting Preclinical Trials of Medicines. Part 1* (Mironov A.N., Ed.) Moscow: Grif and K, **2012**. p. 944. (in Russ.) [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая (Миронов А.Н., ред.) М.: Гриф и К., **2012**. с. 944].
- Hetru C., Luu B., Hoffmann J.A. *Methods Enzymol.* **1985**, 111, 411–419.
- Isaac R.E., Rose M.E., Rees H.H., Goodwin T.W. *Biochem. J.* **1983**, 213, 533–541.
- Nowakowski M., Ejchart A. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2014**, 79, 337–342.
- Maheshwari A., Sharma M., Sharma D. *J. Inclusion Phenom. Macrocycl. Chem.* **2013**, 77, 337–342.

Received 01.06.2020

Accepted 22.07.2020