

## Синтез, ЯМР спектроскопическое исследование $\alpha$ -, $\beta$ - и $\gamma$ -циклодекстриновых комплексов включения 2-дезоксизекдизона и их противовоспалительная активность

А. М. Кожанова,<sup>a,b</sup> Б. И. Тулеуов,<sup>a@</sup> П. К. Кудабаяева,<sup>a</sup> Б. С. Темиргазиев,<sup>a</sup>  
Т. М. Сейлханов,<sup>c</sup> Р. Б. Сейдахметова,<sup>a</sup> Л. К. Салькеева,<sup>d</sup> С. М. Адекенов<sup>d</sup>

<sup>a</sup>АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», 100009 Караганда, Республика Казахстан

<sup>b</sup>Медицинский университет Караганды, 100012 Караганда, Республика Казахстан

<sup>c</sup>Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, 020000 Кокшетау, Республика Казахстан

<sup>d</sup>Карагандинский 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 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22R,25-тетрагидрокси-5 $\beta$ (H)-холест-7-ен-6-он. Методом ЯМР спектроскопии изучено комплексообразование фитозекдистероида с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами. По изменению химических сдвигов протонов субстрата и рецепторов установлено, что 2-дезоксизекдизон взаимодействует с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринами с образованием супрамолекулярных комплексов включения стехиометрического состава 1:1 с вхождением 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 $\alpha$ -, $\beta$ - and $\gamma$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes of 2-Deoxyecdysone and Their Anti-inflammatory Activity

Aizhan M. Kozhanova,<sup>a,b</sup> Borash I. Tuleuov,<sup>a@</sup> Perizat K. Kudabayeva,<sup>a</sup>  
Bakhtiyar S. Temirgazyev,<sup>a</sup> Tulegen M. Seilkhanov,<sup>c</sup> Roza B. Seidakhmetova,<sup>a</sup>  
Lyazat K. Salkeyeva,<sup>d</sup> and Sergazy M. Adekenov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>International Research and Production Holding «Phytochemistry», 100009 Karaganda, Republic of Kazakhstan

<sup>b</sup>Karaganda Medical University, 100012 Karaganda, Republic of Kazakhstan

<sup>c</sup>Sh. Ualikhanov Kokshetau State University, 020000 Kokshetau, Republic of Kazakhstan

<sup>d</sup>E.A. Buketov Karaganda State University, 100026 Karaganda, Republic of Kazakhstan

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

2-Deoxyecdysone-3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22R,25-tetrahydroxy-5 $\beta$ (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  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -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  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -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.

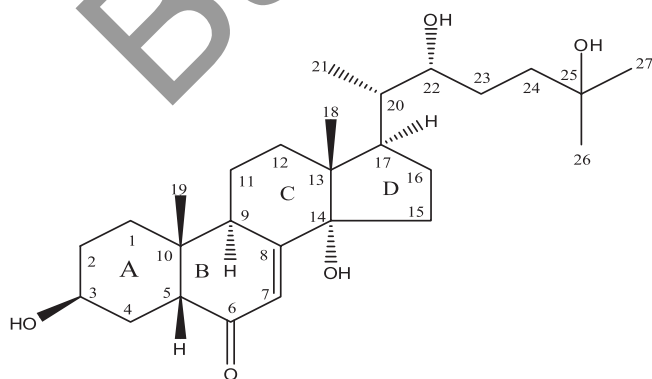
## Введение

Фитоэкдистероиды проявляют гормональную, анаболическую,<sup>[1]</sup> спермицидную, фунгицидную, бактерицидную, адаптогенную, психостимулирующую,<sup>[2–5]</sup> гипополипидемическую, антисклеротическую, антирадикальную, антиоксидантную, ростстимулирующую<sup>[6–8]</sup> 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.<sup>[9]</sup>

В настоящее время наиболее перспективным является получение и исследование комплексов включения стероидных соединений с циклодекстринами (ЦД).<sup>[10–12]</sup> 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.<sup>[13–15]</sup>

В настоящее время перспективным синтоном для региоселективной модификации и создания новых субстанций лекарственных веществ является фитоэкдистероид 2-дезоксизекдизон (2-дезоксид- $\alpha$ -экизон или 2-ДЕ-3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22R,25-тетрагидрокси-5 $\beta$ (H)-холест-7-ен-6-он,<sup>[16]</sup> выделенный из папоротника *Blechnum minus*.<sup>[1,17]</sup> Нами впервые проведено стереохимическое и рентгеноструктурное исследование 2-ДЕ, выделенного из смолвки меловой (*Silene cretaceae* Fisch.), произрастающей на территории Казахстана.<sup>[18]</sup> Растение сверхконцентрат смолвка 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-Дезоксиэкизон (3 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22R,25-тетрагидрокси-5 $\beta$ (H)-холест-7-ен-6-он).

и альтернативным промышленно значимым видом среди растений флоры Казахстана.

В этой связи 2-ДЕ (I) был выделен из смолвки волжской и выбран для изучения в качестве субстрата супрамолекулярной самосборки комплексов включения с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нами и для последующего биоскрининга их противовоспалительной активности (Рисунок 1).

Известно, что возможности <sup>1</sup>H ROESY спектроскопии позволили авторам<sup>[14]</sup> оценить полноту включения в полость молекулы  $\beta$ -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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нами.<sup>[19]</sup>

В этой связи, представляет интерес получение новых инкапсулированных лекарственных форм 2-ДЕ на основе промышленно доступных  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нов и изучение полученных комплексов включения методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР.

Супрамолекулярные комплексы включения 2-ДЕ с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-ны производства компании Fluka чистотой 99 %. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C записывали на спектрометре Jeol JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц на ядрах <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, соответственно) в растворе DMSO-*d*<sub>6</sub> при комнатной температуре. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов протонов или атомов углерода DMSO-*d*<sub>6</sub>. ИК спектры (KBr) снимали на приборе «AVATAR 360 ESP», УФ спектры – на спектрофотометре Agilent Technologies «CARY 60 UV-Vis».

*Выделение 2-дезоксизекдизона (2-ДЕ) из смолвки волжской (Silene wolgensis (Hornem.) Bess.).* Надземная часть смолвки 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 смолвки волжской экстрагировали четырехкратно 96.2 % этиловым спиртом методом мацерации. Экстракт сгущали, разбавляли водой. Полученный экстракт (115 г) обрабатывали 400 мл смеси петroleйного 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 подвергли 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 %),  $T_{\text{пл}}$  = 207 °С (этилацетат-

метанол),  $[\alpha]_D^{20}$  66.0 (с 1.0, MeOH). ИК спектр (KBr)  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 3320 (ОН), 2950 (-CH<sub>2</sub>-), 1650 (C=O сопр.), 1450, 1200, 1080, 880. УФ спектр (EtOH)  $\lambda_{\max}$  нм: 244 (lgε 4.10).

**Получение комплексов включения.** Комплексы включения 2-ДЕ с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нами получали взаимодействием эквимолекулярных количеств растворов 2-ДЕ и, соответственно,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нов. К 0.05 г (0.11 ммоль) 2-ДЕ, растворенного в 3 мл абсолютного этанола, добавляли 0.106 г (0.11 ммоль)  $\alpha$ -ЦД, 0.124 г (0.11 ммоль)  $\beta$ -ЦД и 0.142 г (0.11 ммоль)  $\gamma$ -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- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нов получили в виде белого порошка.

**2-ДЕ- $\alpha$ -ЦД.**  $T_{пл} = 293\text{--}296$  °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr)  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 1030, 1165, 1647 (C=O, сопр.), 2357, 2932 (-CH<sub>2</sub>-), 3445 (ОН).

**2-ДЕ- $\beta$ -ЦД.**  $T_{пл} = 314\text{--}317$  °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr)  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 578, 1030, 1157, 1377, 1655 (C=O, сопр.), 2928 (-CH<sub>2</sub>-), 3414 (ОН).

**2-ДЕ- $\gamma$ -ЦД.**  $T_{пл} = 350$  °С (этилацетат-метанол). ИК (KBr)  $\nu_{\max}$  см<sup>-1</sup>: 1022, 1061, 1377, 1651 (C=O, сопр.), 2365, 2943 (-CH<sub>2</sub>-), 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.<sup>[20]</sup> 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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нами сняты в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Ранее спектры ЯМР 2-ДЕ были идентифицированы в дейтерированных пиридине и метаноле,<sup>[17,21,22]</sup> поэтому при определении химических сдвигов ЯМР атомов <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C 2-ДЕ

(Таблица 1) в ДМСО-*d*<sub>6</sub> 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<sub>3</sub>-групп в виде синглетов. В области 1.20–2.00 м.д. отмечено резонирование сигналов CH<sub>2</sub>-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 –CH=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 (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) и HMQC (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C), позволяющих установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы показало, что в спектрах COSY (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>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 (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) были установлены для следующих присутствующих в соединении пар: Н<sup>18</sup>-С<sup>18</sup> (0.72, 17.67), Н<sup>19</sup>-С<sup>19</sup> (0.81, 24.99), Н<sup>26</sup>-С<sup>26</sup> (1.00, 30.10), Н<sup>27</sup>-С<sup>27</sup> (1.03, 1.20), Н<sup>24</sup>-С<sup>24</sup> (1.21, 42.43), Н<sup>4</sup>-С<sup>4</sup> (1.64, 32.59), Н<sup>17</sup>-С<sup>17</sup> (2.21, 49.83), Н<sup>3</sup>-С<sup>3</sup> (3.81, 63.63) и Н<sup>7</sup>-С<sup>7</sup> (5.58, 121.29) м.д.

Исследование строения супрамолекулярных комплексов методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C основано на определении разницы в значениях химических сдвигов определенных сигналов в спектрах субстрата (2-ДЕ) и рецепторов ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -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 <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C в спектрах субстрата позволяет определить направление вхождения последних в полость ЦД-нов.<sup>[23,24]</sup>

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -циклодекстринов (Таблица 2).

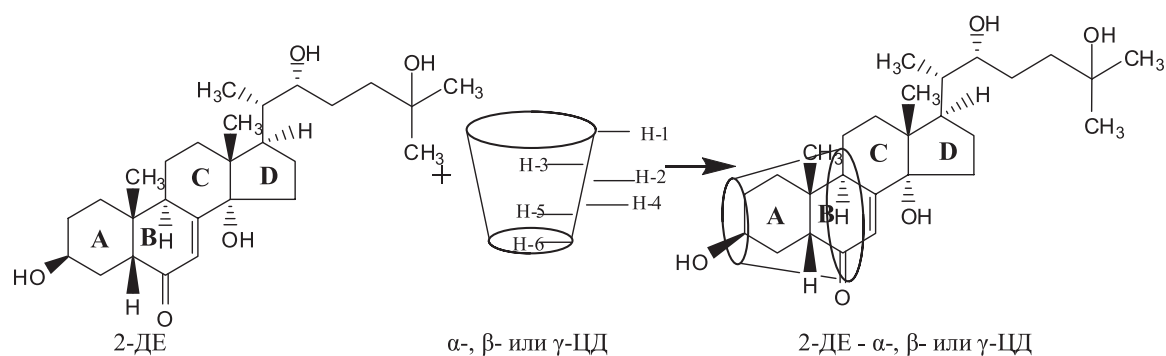
Это свидетельствует о вхождении стероидной молекулы во внутреннюю полость молекул хозяина с образованием супрамолекулярных комплексов включения.

**Таблица 1.** Значения химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  2-ДЕ в свободном состоянии ( $\delta_0$ ) и в составе комплексов включения ( $\delta$ ).

№ атома С	Группа	$\delta_0$ ( $^{13}\text{C}$ ), м.д.	$\delta_0$ ( $^1\text{H}$ ), м.д.	$\delta$ ( $^1\text{H}$ ) в составе комплекса включения, м.д., с		
				$\alpha$ -ЦД-ном	$\beta$ -ЦД-ном	$\gamma$ -ЦД-ном
1	$-\text{CH}_2-$	29.52				
2	$-\text{CH}_2-$	28.52				
3	$>\text{CH}-\text{OH}$	63.63	3.81			
4	$-\text{CH}_2-$	32.59	1.64			
5	$>\text{CH}-$	51.13				
6	$>\text{C}=\text{O}$	203.15	–	–	–	–
7	$-\text{CH}=\text{C}<$	121.29	5.58	5.57	5.58	5.58
8	$>\text{C}=\text{C}<$	166.17	–			
9	$>\text{CH}-$	36.56	3.06 м	3.05 м	3.07 м	3.05 м
10	$>\text{C}<$	38.42	–	–	–	–
11	$-\text{CH}_2-$	20.82				
12	$-\text{CH}_2-$	31.60				
13	$>\text{C}<$	49.22	–	–	–	–
14	$>\text{C}<$	83.64	–	–	–	–
15	$-\text{CH}_2-$	31.56				
16	$-\text{CH}_2-$	21.48				
17	$>\text{CH}-$	49.83	2.21 м	2.22 м	2.22 м	2.22 м
18	$-\text{CH}_3$	17.67	0.72 с	0.71 с	0.71 с	0.71 с
19	$-\text{CH}_3$	24.99	0.81 с	0.80 с	0.81 с	0.80 с
20	$>\text{CH}-$	42.40	1.03			
21	$-\text{CH}_3$	13.16	1.02	1.02	1.02	1.03
22	$>\text{CH}-$	76.20	3.55			
23	$-\text{CH}_2-$	26.60				
24	$-\text{CH}_2-$	42.23	1.21			
25	$>\text{C}<$	69.22	–	–	–	–
26	$-\text{CH}_3$	30.10	1.00 с	1.00 с	1.00 с	1.00 с
27	$-\text{CH}_3$	31.20	1.03 с	1.03 с	1.03 с	1.03 с

**Таблица 2.** Значения химических сдвигов ЯМР  $^1\text{H}$   $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нов в свободном состоянии ( $\delta_0$ ) и в составе комплексов ( $\delta$ ).

№ атома Н	$\alpha$ -ЦД			$\beta$ -ЦД			$\gamma$ -ЦД		
	$\delta_0$ , м.д.	$\delta$ , м.д.	$\Delta\delta$ ( $\delta-\delta_0$ ), м.д.	$\delta_0$ , м.д.	$\delta$ , м.д.	$\Delta\delta$ ( $\delta-\delta_0$ ), м.д.	$\delta_0$ , м.д.	$\delta$ , 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  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -ЦД-нами. Незначительное изменение химических сдвигов протонов метильных групп H-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- $\alpha$ -ЦД, 2-ДЕ- $\beta$ -ЦД и 2-ДЕ- $\gamma$ -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- $\alpha$ -ЦД, 2-ДЕ- $\beta$ -ЦД и 2-ДЕ- $\gamma$ -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- $\alpha$ -ЦД, 2-ДЕ- $\beta$ -ЦД и 2-ДЕ- $\gamma$ -ЦД в дозе 25 мг/кг обладают достоверной противовоспалительной (антиэкссудативной) активностью, сопоставимой с активностью диклофенака натрия. При этом образец 2-ДЕ 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- $\alpha$ -ЦД,  $\beta$ -ЦД-2-ДЕ и  $\gamma$ -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+ $\alpha$ 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*
$\beta$ 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
$\gamma$ 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 $\beta$ ,14 $\alpha$ ,22R,25-тетрагидрокси-5 $\beta$ (H)-холест-7-ен-6-он. На его основе взаимодействием с  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -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- $\alpha$ -ЦД, 2-ДЕ- $\beta$ -ЦД и 2-ДЕ- $\gamma$ -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 12<sup>th</sup> 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., Hajduch 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