

ТРИТЕРПЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ*



М.Н. Горбунова,
Институт технической химии
УрО РАН



Г.Ф. Крайнова,
Институт технической химии
УрО РАН

Представлены известные к настоящему времени многочисленные примеры химической модификации бетулина и бетулиновой кислоты и их биологической активности. Показана актуальность получения терпенсодержащих полимерных конструкций для повышения водорастворимости терпеноидов.

Ключевые слова: бетулин, бетулиновая кислота, радикальная полимеризация, сополимеры, водорастворимость, биологическая активность.

Перспективное направление современной медицинской химии – поиск новых сырьевых источников и оригинальных путей трансформации известных низкомолекулярных природных метаболитов для получения эффективных лекарственных препаратов. Наиболее значимые результаты в этой области достигнуты при использовании терпеноидов растительного происхождения. Так, разнообразные производные с широким спектром биологической активности (включая противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, иммуномодулирующую, антибактериальную) получены в результате химических и биокаталитических превращений лупанового тритерпеноида бетулина и его доступного производного бетулиновой кислоты.

Бетулин обладает способностью бло-

кировать активность топоизомеразы II в концентрациях, сравнимых с известным ингибитором этопозидом. Проявляет умеренное, но явно выраженное ингибирующее действие в отношении пролиферации клеток V162F2 путем индукции апоптоза. Бетулин в концентрации 6,1 мкг/мл на 50 % ингибирует репликацию вируса ВИЧ-1 при индексе селективности $SI = 1,4$. Обнаружена туберкулостатическая активность бетулина, проявляющаяся в ингибировании микобактерий. Изучение цитотоксической активности самого бетулина позволило констатировать невысокий уровень его эффективности в отношении опухолевых клеток, в то время как его производное – бетулиновая кислота – признана наиболее перспективным противоопухолевым агентом в отношении клеток глиобластом, медуллабластом и меланом, механизм

* Исследования выполнены при финансовой поддержке гранта РФФИ № 11-03-96003-р_урал-а.

действия которого связан с индукцией апоптоза, или программируемой смертью опухолевых клеток.

Препарат на основе бетулиновой кислоты с антимеланомной активностью включен в перечень Программы RAID Национального института рака США и в настоящее время проходит стадию клинических испытаний на человеке [1]. Кроме того, показано, что бетулиновая кислота проявляет высокую эффективность, направленную против роста клеток меланомы при уменьшении $pH < 6,8$. Бетулиновая кислота продемонстрировала подавление *in vitro* ферментативной активности аминопептидазы N ($IC_{50} = 7,3 \pm 1,4 \mu M$). Аминопептидаза N тесно связана с компонентами внеклеточного матрикса, ее ингибирование предотвращает инвазию меланомы в основную мембрану и, тем самым, метастазирование. Таким образом, бетулиновая кислота вызывает противоопухолевый эффект через митохондриальный путь.

Показано, что бетулиновая кислота (в дозе 50–500 мг на грамм косметического средства) оказывает профилактическое и лечебное действие в отношении УФ-индуцированного рака кожи, уменьшает признаки целлюлита и стимулирует синтез коллагена, улучшая общее состояние и предотвращая признаки старения кожи – морщины и пигментацию, вызванные солнечным светом. Бетулиновая кислота и ее производные образуют на сегодняшний день новый класс ВИЧ-ингибиторов, блокирующих фазу слияния вируса с клеткой [2]. Следует отметить, что сама бетулиновая кислота проявляет весьма умеренную противовирусную активность в отношении ВИЧ-1 ($EC_{50} = 1,4 \mu M$), но в качестве высокоэффективных анти-ВИЧ агентов выступают ее химические модификанты, например, ω -аминоалкановые амиды, проявившие анти-ВИЧ активность на уровне наномолярных концентраций [3].

Благодаря уникальному строению пентациклические тритерпенового остова

бетулин и его природный модификант бетулиновая кислота являются многоцелевой основой для синтеза разнообразных тритерпеновых производных с высоким уровнем противоопухолевой и противовирусной активности.

Модифицированные производные бетулиновой и дигидробетулиновой кислот являются сильнодействующими противовирусными (анти-ВИЧ) препаратами [4]. Диметилглутаровый и 3', 3'-диметилсукцинилэфир бетулиновой кислоты демонстрируют повышенную активность, например, 3-O-(3', 3'-диметилсукцинил)бетулиновая кислота проявляет величину EC_{50} менее чем $1,7 \times 10^{-5} \mu M$. При этерификации С-3 атома бетулина янтарной кислотой было получено соединение, ингибирующее активность ВИЧ-1. Гликопептид глицеризиновой кислоты с глицил-L-фенилаланином обладает анти-ВИЧ активностью, ингибируя накопление вирусспецифического белка, и является менее токсичным веществом ($CD_{50} = 250 \text{ мкг/мл}$), чем известный анти-ВИЧ препарат азидотимидин (АЗТ) [5]. Препарат ST-4, который представляет собой новый тритерпеноид даммаранового типа, может быть использован в производстве средств для лечения герпеса [6]. Олеанановые тритерпеноиды, в частности замещенные производные глицерризовой кислоты, активны в отношении различных ДНК- и РНК-вирусов, а также ретровирусов [7, 8].

В США было запатентовано несколько способов противовирусного лечения, при котором используется смесь различных фракций крови с одним или несколькими глицерризиновыми тритерпеноидными соединениями [9–13]. Терпеновые и тритерпеновые фрагменты могут входить в состав комплексных противовирусных препаратов, содержащих, помимо них, одно или несколько известных средств для лечения СПИДа или стимуляторы иммунитета [14, 15]. Описаны случаи проявления у тритерпеновых соединений одновременно и противовирусной

(анти-ВИЧ), и иммуностимулирующей активности, например, N'-{N-[3-оксо-лупан-28-оил]-9-аминононаноил}-3-амино-3-фенил-пропи-оная кислота и ее соли [16], или N'-{N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминононаноил}-3-амино-3-фенилпропионая кислота, демонстрирующая иммуностимулирующую и противовирусную (анти-ВИЧ и противогерпесную) активность [17]. 3,28-Ди-О-никотинат бетулина является малотоксичным веществом, обладает выраженной гепатопротекторной активностью, превосходящей эффект бетулина и силибора, сочетающейся с анти-ВИЧ активностью [18]. Синтезированное реакцией циклизации по Робинсону из бетулоновой кислоты и окиси мезитила новое производное лупена 20(29)-лупен-(2,3:3,4)-5,5-диметилгексен-2-он-28-овая кислота проявляет коагуляционную активность в сочетании с низкой токсичностью [19].

Проявляемая антибактериальная активность позволяет использовать эфиры пентациклических тритерпеноидов в дерматологии для лечения экземы и псориаза [20]. В большинстве случаев диацильные производные бетулина, например 3- и 28-моноацильные и 3,28-диацильные производные бетулина, обладают высоким уровнем анти-ВИЧ активности *in vitro*. При этом гидрированные аналоги, как правило, более активны – например, 3-О-глутарилпроизводное дигидробетулина активнее применяемого в анти-ВИЧ терапии препарата Зидовудина, а также ранее изученных тритерпеновых производных [21], в том числе препарата 2-й

стадии клинических исследований Беверимата (РА-457) – 3-О-(3,3-диметилсукцинил)бетулиновой кислоты (табл. 1).

По результатам тестирования 3-О-фталатов бетулина в отношении опухолевых клеток с помощью МТТ–теста выявлено, что их цитотоксичность превышает такую бетулиновой кислоты и относительно неактивного бетулина [22].

Таким образом, описаны многочисленные примеры химической модификации бетулина и бетулиновой кислоты преимущественно по С(3), С(28) и С(30) углеродным центрам. Значительно реже проводятся исследования, связанные с изменением карбоциклического остова данных соединений, хотя в литературе достаточно примеров, когда изменения, связанные с перестроением или расщеплением колец полициклического остова тритерпеноидов, позволили получить более активные производные по сравнению с исходными соединениями.

Синтетические А-секотритерпеноиды представлены в основном производными, фрагментированными по С(3)-С(4) и С(2)-С(3) углеродным связям кольца А. Синтез 2,3-секотритерпеноидов основан на фрагментации по Бекману α-гидроксиксимонов бетулина и его производных с образованием соответствующих 2,3-секоальдегидонитрилов [23, 24]. Использование данных секоплатформ представляется наиболее перспективным ввиду наличия в структуре молекулы как минимум пяти положений для дальнейшей модификации. При этом сочетание противовирусной активности ВИЧ-герпес/ВИЧ-грипп и

Таблица 1

Анти-ВИЧ-активность ацилированных производных бетулина и бетулиновой кислоты

Соединение	EC ₅₀ /μМ	IC ₅₀ /μМ	Терапевтический индекс
Бетулиновая кислота	1,4	12,9	9,2
3-О-(3,3-диметилсукцинил)-бетулиновая кислота	<0,00035	7,0	>20 000
3,28-О-(3,3-диметилглутарил)бетулин	0,00066	14,2	21 515
3-О-(3,3-диметилсукцинил)-28-О-3-О-(2,2-диметилсукцинил)бетулин	0,00087	36,9	42 400
3-О-глутарилдигидробетулин	0,00002	23,59	1 120 000
Зидовудин	0,045	1 873	41 622

более гидрофильная природа А-секотри-терпеноидов обуславливает их принципиальное преимущество перед препаратами известных производных бетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот [25]. Так, в [26] изучена активность 2,3-секо-производных бетулоновой кислоты в отношении вирусов герпеса простого I типа и вирусов гриппа А. Подавляющая размножение вируса на 50 % концентрация (EC_{50}) полученных секопроизводных оказалась сравнима с вирусингибирующей активностью бетулиновой и бетулоновой кислот, но сохраняется достаточно высокая токсичность, препятствующая внедрению препаратов в клиническую практику. Решением проблемы токсичности является дальнейшая функционализация исходной 2,3-секотри-терпеновой платформы: получение амидных и сложноэфирных конъюгатов, гидразидов, гидразонов, внутри- и межмолекулярная конденсация.

Примером успешной модификации служит ацетилгидразон 1-циано-19 β ,28-эпокси-2,3-секо-18 α -олеан-3-оля, проявляющий ингибирующую активность в отношении вируса везикулярного стоматита штамм «Индиана». Показатели CD_{50} и минимальной подавляющей концентрации данного соединения составляют 31,25 и 1,95 соответственно и, следовательно, оно в 6 раз менее токсично, чем бетулиновая кислота. Среднеэффективная концентрация ID_{50} запатентованного ацетилгидразона (0,0001589 мкг/мл) значительно превышает аналогичные показатели известного препарата интерферона ($ID_{50} = 0,689$ мкг/мл) и бетулиновой кислоты ($ID_{50} = 62,55$ мкг/мл). Таким образом, уровень его противовирусной активности значительно превосходит показатели анти-ВВС активных интерферона и бетулиновой кислоты [24].

Основная проблема противовирусной терапии – развитие лекарственной устойчивости и, как следствие, снижение эффективности препаратов. Известно, что любой из применяемых в терапии ВИЧ и

СПИДа лекарственных препаратов эффективен не более двух лет. Скрытая проблема – узкий спектр специфических противовирусных препаратов и, следовательно, их высокая стоимость, значительно возрастающая в условиях развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний, среди которых наиболее часто встречаемые – вирусы герпеса и гриппа.

Достижения современной медицинской химии свидетельствуют, что наиболее перспективным источником для разработки противовирусных лекарственных средств являются природные соединения, в частности представители класса тритерпеноидов. Однако для многих из них характерны побочные эффекты, обусловленные цитотоксическим действием в отношении здоровых клеток. Не менее актуальная проблема при внедрении препаратов на основе тритерпеновых производных в практику – их низкая растворимость в биологических жидкостях, в связи с чем существует проблема их введения и адресной доставки, а также высокая скорость выведения из организма и, как следствие, необходимость создания в организме высокой дозы дорогостоящего препарата [27]. Растворимость – важный физико-химический фактор, влияющий на адсорбцию лекарств и, как результат, на их терапевтический эффект. Среди новых химических препаратов около 40 % лекарств липофильные и не имеют успеха на рынке из-за низкой степени водорастворимости. Поэтому повышение растворимости лекарственных препаратов – внеочередная задача медицинской химии. Применение водорастворимых полимерных матриц способствует повышению водорастворимости терпеноидов и, таким образом, упрощает способ их введения, в полной мере реализуя биологическую активность низкомолекулярного лекарственного вещества. Так, в отношении вируса герпеса простого полимерное производное бетулоновой кислоты активно в концентрации по тритерпеноиду 17 мкг/мл, а для бетулоновой кислоты – 150 мкг/мл [28].

Известно, что реакции сополимеризации позволяют широко модифицировать свойства высокомолекулярных соединений, вследствие чего они приобретают все большее практическое значение. Вовлечение новых мономеров в реакции сополимеризации представляет неоспоримый интерес. Это позволяет, с одной стороны, выявить характер влияния функциональных групп на реакционную способность виниловых соединений, с другой – приводит к синтезу большого числа разнообразных сополимеров с новыми практически ценными свойствами. Поэтому разработка эффективных методов синтеза новых биологически активных агентов на основе полифункциональных сополимеров является актуальной.

Для введения тритерпеноидов в солюбилизующие полимерные матрицы мы применили подход, основанный на первичном получении терпенсодержащего мономера, который затем вводится в ра-

дикальную сополимеризацию. В качестве стартового соединения использовали бетулин, полученный по методике [29].

Взаимодействием бетулина с малеиновой кислотой в присутствии ДЦК при комнатной температуре был получен 28-О-малеат бетулина (МБ) (рис. 1).

Исследования показали, что малеат бетулина остается практически инертным при гомополимеризации, но вступает в присутствии радикальных инициаторов в реакции сополимеризации с N-винилпирролидоном (ВП), акрилонитрилом (АН), винилацетатом (ВА) (рис. 2).

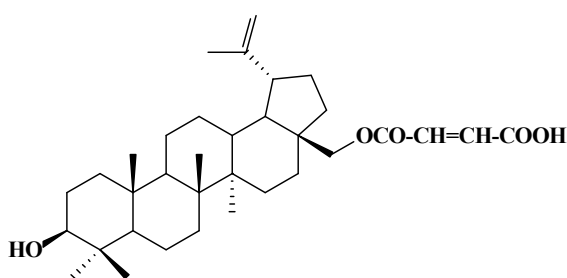


Рис. 1. 28-О-малеат бетулина

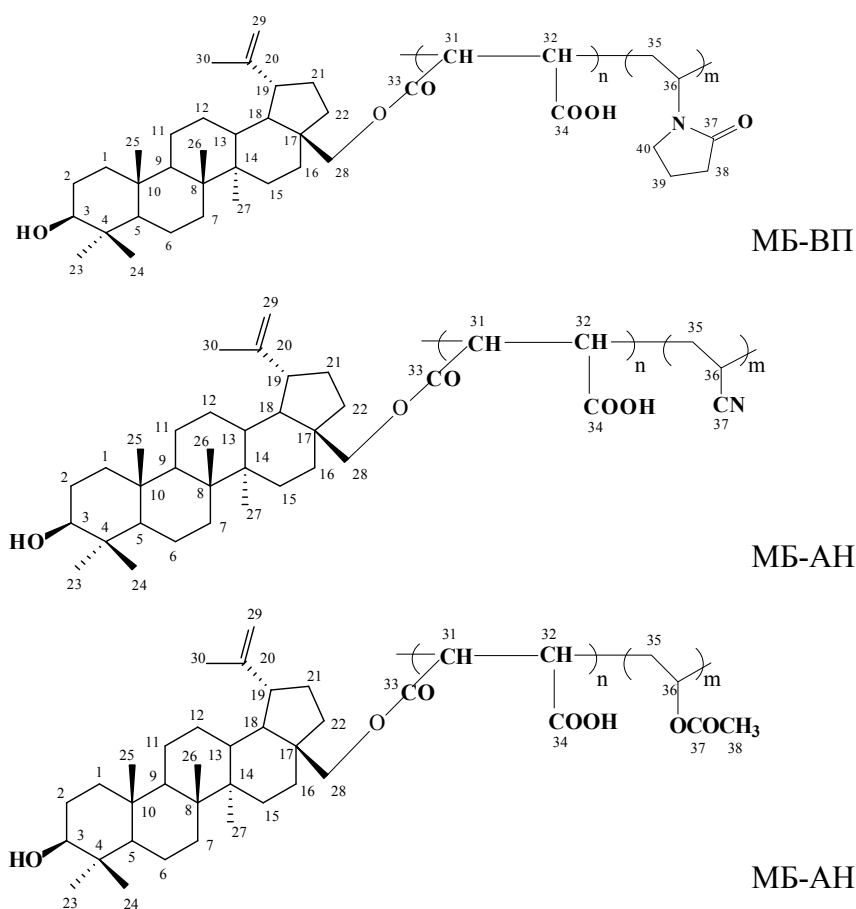


Рис. 2. Соплимеры МБ

Исследования сополимеризации МБ с ВП и АН показали, что образующиеся сополимеры имеют статистическое распределение сомономерных звеньев в макромолекуле, при сополимеризации с АН наблюдается высокая тенденция мономерных звеньев к чередованию.

Зависимость состава сополимеров МБ с ВП и АН от состава исходных смесей, представленная на рис. 3, показывает, что при сополимеризации МБ с ВП на кривой

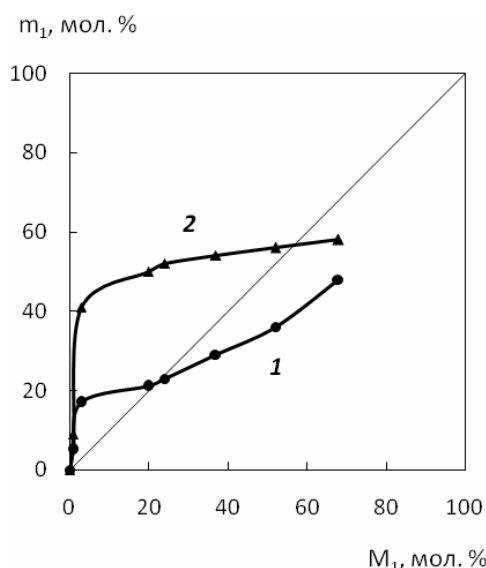


Рис. 3. Зависимость состава сополимеров МБ (M_1) с ВП (1) и АН (2) от состава исходной смеси мономеров при полимеризации в хлороформе. M_1 и m_1 – мольные доли МБ в исходной смеси и в сополимере соответственно. $[M_1 + M_2] = 5,7$ моль/л, $[ДАК] = 0,13$ моль/л, $T = 70$ °С

состава сополимера имеется «казеотропная точка», состав сополимера соответствует составу исходной мономерной смеси в области 20 мол% МБ. При сополимеризации МБ с акрилонитрилом в интервале концентраций 20–70 мол% МБ образуются сополимеры практически постоянного эквивалентного состава.

Данные по сополимеризации МБ с ВА показывают, что наблюдаются низкие скорости реакции сополимеризации (табл. 2). Так, при проведении сополимеризации в течение 10 часов выход сополимера не превышает 6 %.

Значения эффективных констант сополимеризации МБ (M_1) с ВП и АН представлены в табл. 3. Полученные данные свидетельствуют, что при сополимеризации МБ с АН наблюдается высокая тенденция мономерных звеньев к чередованию ($r_1 r_2 = 0,003$).

При увеличении содержания МБ в исходной мономерной смеси в сополимеризационных системах МБ-ВП и МБ-АН значения скорости сополимеризации незначительно снижаются. Зависимости начальной скорости сополимеризации МБ с ВП и АН (см. рис. 4) показывают, что скорость сополимеризации МБ с АН выше, чем с ВП.

Сополимеры МБ с ВП, АН и ВА растворимы в хлороформе, ДМСО, ДМФА и

Таблица 2

Сополимеризация МБ (M_1) с винилацетатом в хлороформе. $[M_1 + M_2] = 5,7$ моль/л, $[ДАК] = 0,13$ моль/л

Состав исходной смеси, M_1 / M_2	$T, ^\circ C$	$t, ч$	Выход, %	Состав сополимера, M_1 / M_2	$V \cdot 10^4$, моль/л·с
3/97	70	6	3,1	52/48	0,082
5/95	80	2	1,1	-	0,087
10/90	70	6	3,6	63/37	0,095
20/80	70	7	5,8	-	0,130
50/50	80	10	6,0	71/29	0,095

Таблица 3

Значения эффективных констант сополимеризации МБ с ВП и АН (M_2) при сополимеризации в хлороформе (ДАК, 70 °С)

Мономеры M_2	r_1	r_2	$r_1 r_2$	r_2 / r_1
ВП	$0,16 \pm 0,020$	$0,68 \pm 0,20$	0,109	4,25
АН	$0,01 \pm 0,001$	$0,25 \pm 0,08$	0,003	25,0

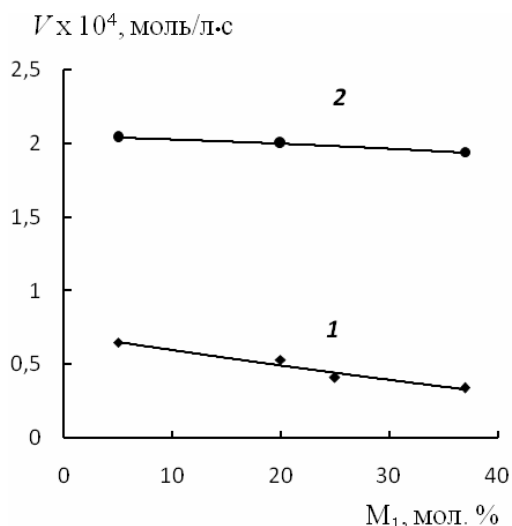


Рис. 4. Зависимость начальной скорости сополимеризации МБ (M₁) с ВП (1) и АН (2) от состава исходной смеси мономеров.

Хлороформ, [M₁ + M₂] = 5,7 моль/л,
[ДАК] = 0,13 моль/л, T = 70 °C

не растворяются в воде, диэтиловом эфире, ацетоне, ТГФ, этилацетате, бензоле и других органических растворителях.

Библиографический список

1. Selective oxidation of betulin for the preparation of betulinic acid, an antitumoral compound / A. Pichette, H. Liu, C. Roy, S. Tanguay, F. Simard, S. Lavoie // Synth. Commun. – 2004. – Vol. 34. – № 21. – P. 3925–3937.
2. Anti-AIDs agents, II. Betulinic acid and Platanic acid as anti-HIV principles from SyzgiumClaviflorum, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids / T. Fujioka, Y. Kashiwada, R.E. Kilkuskie, L.M. Cosentino, L.M. Ballas, J.B. Jiang, W.P. Janzen, I.-S. Chen, K.-H. Lee // J. Nat. Prod. – 1994. – № 57. – P. 243–247.
3. Betulinic acid derivatives: a new class of specific inhibitors of human immunodeficiency virus type 1 entry / F. Soler, C. Poujade, M. Evers, J. C. Carry, Y. Henin, A. Bousseau, T. Huet, R. Pauwels, E. De Clercq, J.F. Mayaux, J.B. Le Perq, N. Dereu // J. Med. Chem. – 1996. – № 39. – P. 1069–1083.
4. Betulinic acid and dihydrobetulinic acid derivatives and uses therefore: pat. 5679828 US / K. Lee, Y. Kashiwada, F. Hashimoto, L.M. Cosentino, M. Manak. – Оpubл. 21.10.1997.
5. Гликопептид глицирризиновой кислоты с глицил-L-фенилаланином, проявляющий анти-ВИЧ-1-активность: пат. 2315058 Рос. Федерация / Л.А. Балтина, О.А. Плясунова, Л.А. Балтина, А.Г. Покровский, Г.А. Толстиков. – Оpubл. 20.01.2008, бюл. № 2.
6. Panax notoginseng saponins ST-4, and medicinal composition, preparation and use thereof: pat. 101323635 CN / Z. Yingjun, W. Yifei, L. Pengying, P. Ying, Y. Chongren, W. Dong. – Оpubл. 17.12.2008.
7. New glycyrrhizic acid derivative having antiviral activity: pat. 6345748 JP / Y. Baba, T. Kakiue, Y. Ishiwatari, H. Kimura, K. Baba, H. Inagaki, S. Taschimo. – Оpubл. 20.12.1994.
8. Antiviral agent comprising glycyrrhizic acid derivative as active ingredient: pat. 4352755 JP / M. Kurono, Y. Ishiwatari, S. Yokochi, K. Asano, T. Mitani, T. Kakiue, N. Iwata, Y. Isogawa, Y. Baba, H. Owaki, K. Sawai. – Оpubл. 07.12.1992.
9. Blood plasma antiviral process and composition: pat. 5186945 US / E. Shanbrom, L. Liane, A. Santa. – Оpubл. 16.02.1993.
10. Albumin enhanced antiviral blood product treatment and product produced: pat. 5128150 US / E. Shanbrom, L. Liane, A. Santa. – Оpubл. 07.07.1992.
11. Enhanced blood product antiviral process and product produced: pat. 5128149 US / E. Shanbrom. – Оpubл. 07.07.1992.

Исследование цитотоксической активности сополимеров МБ показало, что сополимер МБ с ВА проявляет более высокую активность в отношении культуры рабдомиосаркомы RD TE32 по сравнению с малеатом бетулина (табл. 4).

Таблица 4

Цитотоксическая активность сополимеров МБ в отношении клеток рабдомиосаркомы RD TE32

Соединение	Концентрация соединения, которая вызывает гибель 50 % клеток (IC ₅₀), мкМ
МБ	178,58±11,28
Сополимер МБ-ВП	245,05±35,54
Сополимер МБ-АН	336,47±145,90
Сополимер МБ-ВА	152,10±14,90

Таким образом, полученные полимерные ансамбли могут рассматриваться в качестве платформы для разработки новых водо- и органорастворимых биологически активных агентов.

12. Antiviral blood sampling process and apparatus: pat. 5156973 US / *E. Shanbrom, L. Liane, A. Santa.* – Оpubл. 20.10.1992.
13. Antiviral inhalation therapy: pat. 4933169 US / *E. Shanbrom.* – Оpubл. 12.06.1990.
14. Terpenic composition useful as antimicroorganism or antiviral agent, comprises a cyclic terpenic compound and an organic substance forming carrier: pat. 2908660 FR / *A.H. Mannarini.* – Оpubл. 23.05.2008.
15. Acylated betulin and dihydrobetulin derivatives, preparation thereof and use thereof: pat. 6172110 US / *K.-H. Lee, I.-C. Sun, H.-K. Wang, L.M. Cosentino.* – Оpubл. 09.01.2001.
16. N'-{n-[3-оксо-лупан-28-оил]-9-аминононаноил}-3-амино-3-фенилпропионовая кислота и ее соли как противовирусные и иммуностимулирующие агенты: пат. 2317996 Рос. Федерация / *У.М. Джемилев, Г.А. Толстиков, А.Г. Покровский, Н.Ф. Салахутдинов, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц.* – Оpubл. 27.02.2007, бюл. № 6.
17. N'-{n-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминононаноил}-3-амино-3-фенилпропионовая кислота, обладающая иммуностимулирующей и противовирусной активностью: пат. 2211843 Рос. Федерация / *Г.А. Толстиков, Н.И. Петренко, Н.В. Еланцева, Э.Э. Шульц, О.А. Плясунова, Т.Н. Ильичева, О.А. Борисова, Т.Р. Проняева, А.Г. Покровский.* – Оpubл. 25.01.2002.
18. 3,28-ди-О-никотинат бетулина, проявляющий гепатопротекторную и анти-ВИЧ активность: пат. 2174982 Рос. Федерация / *О.Б. Флехтер, Л.Т. Карачурина, О.А. Плясунова, Л.Р. Нигматуллина, Л.А. Балтина, А.Г. Покровский, В.А. Давыдова, Ф.С. Зарудий, Ф.З. Галин, Э.Э. Шульц, Г.А. Толстиков.* – Оpubл. 20.10.2001.
19. 20(29)-лупен-[(2,3:3,4)-5,5-диметилгексен-2-он]-28-овая кислота, обладающая коагуляционной активностью: пат. 2067584 Рос. Федерация / *Э.Т. Оганесян, А.В. Погребняк, М.Н. Ивашев.* – Оpubл. 10.10.1996.
20. Ultramicro-emulsions of spontaneously dispersible concentrates containing antitumorally, antivirally and antiparasitically active esters of pentacyclic triterpenes: pat. 9832443 WO / *C. Eugster, C.H. Eugster.* – Оpubл. 30.07.1998.
21. 3,28-Di-O-(dimethylsuccinyl)-betulin isomers as anti-HIV agents / *Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro, T. Nagao, H. Okabe, L.M. Cosentino, K. Fowke, K.H. Lee* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – № 11. – P. 183–185.
22. Synthesis of phthalates of betulinic acid and betulin with cytotoxic activity / *M. Kvasnica, J. Sarek, E. Klinotova, P. Dzubak, M. Hajdich* // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 10. – № 13. – P. 3447–3454.
23. Синтез лупановых и 19 β ,28-эпокси-18 α -олеанановых 2,3-секопроизводных на основе бетулина / *И.А. Толмачева, А.В. Назаров, О.А. Майорова, В.В. Гришко* // *Химия природных соединений.* – 2008. – № 5. – С. 491–494.
24. 2,3-Секо-производные бетулиновой кислоты: пат. 2429227 Рос. Федерация / *В.В. Гришко, И.А. Толмачева, Н.В. Галайко, В.Н. Стрельников, Л.В. Волкова, Е.Н. Перевозчикова, С.А. Пестерева, А.В. Казьянин.* – Оpubл. 20.09.2011, бюл. № 26.
25. Лупановые А-секотритерпеноиды, проявляющие противовирусную активность: пат. 2470003 Рос. Федерация / *И.А. Толмачева, В.В. Гришко, Е.В. Игошева, Е.И. Бореко, В.Ф. Еремин, И.И. Кучеров, О.В. Савинова.* – Оpubл. 20.12.2012, бюл. № 35.
26. 2,3-Секо-производные бетулоновой кислоты: пат. 2410390 Рос. Федерация / *И.А. Толмачева, В.В. Гришко, Е.И. Бореко, О.В. Савинова, Н.И. Павлова.* – Оpubл. 27.01.2011, бюл. № 3.
27. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы II Полусинтетические производные лупана / *Т.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, Г.А. Толстиков, А.Г. Толстиков, О.Б. Флехтер* // *Биоорганическая химия.* – 2006. – Т. 32. – № 3. – С. 291–307.
28. Полимерные водорастворимые производные тритерпеноидов и способ их получения: пат. 2253657 Рос. Федерация / *О.В. Назарова, А.Д. Зорина, Е.Ф. Панарин, О.И. Киселев, С.Н. Боков, В.Г. Платонов, А.В. Слита, В.В. Зарубаев, Е.В. Афанасьева.* – Оpubл. 10.06.2005, бюл. № 16.
29. Получение бетулиновой кислоты из экстракта бетулина. Противовирусная и противовоспалительная активность некоторых родственных терпеноидов / *О.Б. Флехтер, Л.Р. Нигматуллина, Л.А. Балтина, Л.Т. Карачурина, Ф.З. Галин, Ф.С. Зарудий, Г.А. Толстиков, Е.И. Бореко, Н.И. Павлова, С.Н. Николаева, О.В. Савинова* // *Хим.-фарм. журн.* – 2002. – Т. 36. – № 9. – С. 26–28.

**TRITERPENE-CONTAINING POLYMER STRUCTURES: SYNTHESIS
AND BIOLOGICAL ACTIVITY**

M.N. Gorbunova, G.F. Krainova

The research paper features the presently known numerous examples of chemical modification of betulin and betulinic acid and their biological activity. It shows the relevance of terpene-containing polymer structures to increase the water solubility of terpenoids.

Keywords: Betulin, betulinic acid, radical polymerization, copolymers, water-solubility, biological activity.

Сведения об авторах

Горбунова Марина Николаевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Институт технической химии УрО РАН (ИТХ УрО РАН), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3;
e-mail: mngorb@newmail.ru

Крайнова Гульназ Фаизовна, кандидат химических наук, научный сотрудник, ИТХ УрО РАН;
e-mail: Gulja.perm@mail.ru

Материал поступил в редакцию 12.05.2014 г.