

BULLETIN OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 1991-3494

Volume 4, Number 356 (2015), 115 – 118

**STUDY OF TOXIC PROPERTIES  
AND ANTI-TUMOR EFFECTS  
OF DITERPENE LACTONE AND ISOFLAVONE**

**K. D. Rakhimov**

**Keywords:** anti-tumor activity, diterpene lactones, isoflavones.

**Abstract.** The paper provides study findings proving the anti-tumor properties of new derivatives of oxy- and isoflavones and their modifications and diterpene lactone betolide against original and drug resistant tumors.

УДК 615.1/.4(075)

**ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ  
АКТИВНОСТИ ДИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА И ИЗОФЛАВОНА**

**К. Д. Рахимов**

АО КазМУНО, Алматы, Казахстан

**Ключевые слова:** противоопухолевая активность, дитерпеновые лактоны, изофлавоны.

**Аннотация.** В работе приведены результаты исследований, свидетельствующие о наличии противоопухолевых свойств в отношении исходных и лекарственно резистентных опухолей у новых производных окси- и изофлавонов и продуктов их модификации, а также дитерпеновых лактонов бетолида.

Известно, что некоторые дитерпеновые лактоны обладают противоопухолевой активностью. Так, вернолепин в дозах 2-50 мкг/мл подавляет рост опухолей на 80% [1]. Цитостатические свойства отмечены у элифантина и элефантопина из *Elephantopus elatus* макроциклического дитерпеноида этрофана, из *Jatropha gossypiifolia elatus* квасиноидов, из *Brucea antidyseenteica* Mill [2] алантолактонов из *Inula helentum* [3].

Характерным структурным фрагментом этих веществ являются сопряженная группа  $C=C-C=O$ .

В связи с этим совместно с Институтом химических наук АН КазССР, ныне Институт химических наук им. А.Б. Бектурова - генеральный директор Е.Е. Ергожин, лауреат Государственной премии в области науки и техники, Заслуженный деятель науки и Заслуженный изобретатель Республики Казахстан, академик НАН РК, доктор химических наук, профессор, (Г.К. Никонов, Н.А. Артамонова, Г.И. Кротова и др.) изучали лактоны с этим фрагментом- дитерпеновый лактон бетолид из бетоники лекарственной- *Betonica abdicinalis* L. [4, 15] и сесквитерпеновый лактон лигуляренолид из бузульника крупнолистного *Ligularia*.

В ходе этой работы были исследованы как исходные вещества, так и продукты их модификаций. Результат исследований приводим ниже.

Как видно из приведенных данных, исходный фуроэремофиланолид обладает невысокой токсичностью и противоопухолевой активностью. Введение в молекулу второго лактонного кольца, карбонил которого находится в конъюгированном положении, с образованием полуацидального гидроксила, существенно повышают его противоопухолевую активность.

Метилирование этого гидроксила, получение натриевой соли вызывает достоверное ингибирование роста ЛСП (74-77%,  $P < 0,01-0,5$ ), КСУ (80-88%,  $P < 0,05-0,002$ . С 45 (70-90%,

$P < 0,01-0,001$ , Р-І (69-80%,  $P < 0,05$ ), С 180(71-80%,  $P < 0,05$ ), а также ЛСП, резистентной к проспидину ( 70-76%,  $P < 0,05$ ), к лейкоэфдину (60-66%,  $P < 0,05$ ), незначительное – С 37 (31-40%,  $P < 0,01$ ), К. Герена 43-50%,  $P < 0,05$ ) [15].

Из всех производных натриевая соль обладала хорошей растворимостью в воде, проявляла высокую противоопухолевую активность и была защищена авторской заявкой [5]. Дитерпеновый лактон бетолид, имеющий полуацетальный гидроксил и два сопряженных карбонила, уже в исходной структуреоказал ингибирующий эффект на исходные варианты перевиваемых опухолей, аналогичный производным натриевой соли, но в отличии от последних к дитерпеновому лактону бетолида проявилась повышенная чувствительность лимфосаркомой Плисса, резистентной к рубомицину ( 80%,  $P < 0,05$  ), проспидину (74%, $P < 0,01$  ) и лейкоэфдину (67% торможение,  $P < 0,05$ ) исходного ЛСП-29%. Данный препарат защищен авторским свидетельством. Ацетилирование его полуацетального гидроксила привело к снижению противоопухолевой активности.

Изофлавоны. Богатым источником их являются плоды маклюры оранжевой (*Maklura aurantiaca* Nutt).

В них содержится осайин ( $R_1=R_2=O\text{H}, R_3=\text{H}$ ) и помиферин ( $R_1=R_2=R_3=\text{OH}$ ) [6]. Они как и отвар плодов маклюры, проявляют противоопухолевую активность в эксперименте [6]. Учитывая плохую растворимость осайина и помиферина даже в органических растворителях, в результате модификаций получен ряд водорастворимых производных, которые явились объектом наших исследований [7,8,9,10,15].

Острую и хроническую токсичность 2%-ных водных растворов и в растворе диметилсульфоксида (ДМСО) изофавон изучали на интактных беспородных мышах и крысах. Они малотоксичны при внутрибрюшинном введении.  $\text{LD}_{50}$  в пределах 860-880 мг\кг.

Максимально переносимые дозы (МПД) при ежедневном внутрибрюшинном введении в течение 5-10 дней составляли 30-70 мг/кг для мышей и 45-80 мг/кг для крыс. В этих дозах не наблюдали токсического действия на животных. При вскрытии забитых в конце опыта животных патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено.

Противоопухолевую активность новых соединений испытывали при ежедневном внутрибрюшинном введении в названных выше концентрациях и растворителях в течении 5-10 дней в МПД. Показано, что метилирование фенольных гидроксилов в осайине при  $R_1$  и  $R_2$  не вызывает изменение его активности, но значительно (до 10 и 20% гибели животных соответственно) увеличивает токсичность.

Ацетилирование этих же гидроксилов приводит к увеличению противоопухолевой активности, притом замещение в положении  $C_4$  – OH скозы оказывается более существенно. Однако введение второй ацетильной группы в положении  $C_5$ -OH на активности практически не отражалось в сравнении с моноацетатом [11].

Нами установлено, что введение в положение 4' молекулы изофлавона остатка янтарной кислоты позволило получить соединение, обладающее высокой противоопухолевой активностью [12, 15].

Наиболее активным с широким спектром противоопухолевого действия из производных осайина оказался 4'-моносукцинат: рост саркомы 45, резистентной к сарколизину, проспидину, 5-фторурацилу, тормозился на 75-90%, лимфосаркомы Плисса, устойчивой к проспидину и рубомицину -76-88%.

Испытана нами противоопухолевая активность изоосайина, линейного изомера осайина-сканденона и кетона, полученных в результате раскрытия пиронового кольца, растворимые в ДМСО. Выявили что удаление двойной связи (в изоосайине) ведет к потере активности, у кетона и линейного изомера она сохраняется [13,8].

С целью изучения водорастворимых форм осайина были синтезированы его аминопроизводные. Сульфопроизводные в виде калиевых и натриевых солей, аминопроизводные в виде виннокислой соли растворимы в воде. Нами установлено, что водорастворимые производные осайина обладают значительной противоопухолевой активностью, особенно в отношении лимфосаркомы Плисса (ЛСП ), резистентной к проспидину, лейкоэфдину, рубомицину (79-90% торможения), саркомы 45, резистентной к проспидину [14,15].

В результате эксперимента отмечено, что помиферин обладает более высоким ингибирующим действием, нежели осайин. Водорастворимые его производные показали выраженную противоопухолевую активность как на исходных, так и на лекарственно резистентных вариантах опухолей [16, 17].

Таким образом, результаты проведенных научных исследований свидетельствуют о наличии противоопухолевых свойств в отношении исходных и лекарственно резистентных опухолей у новых производных окси- и изофлавонов и продуктов их модификации, а также дитерпеновых лактонов бетолида.

Потенциальными противоопухолевыми соединениями среди изученных производных оксифлавона и изофлавона являются смесь сульфокислот мирицетина с альбумином, диамино-производные осайина и кетона помиферина. Они были рекомендованы для предклинического исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Monroe E.W., Wani M.C., Harold T. Isolation and chemical characterization of antitumor agents from plants // Cancer Treat. Reports. – 1976. – Vol.60, № 8. – P.1011-1030.
- [2] Горяев М.И., Шарипова Ф.С. Растения, обладающие противоопухолевой активностью. – Алма-Ата: Наука, 1983. – 169с.
- [3] Луговская С.А., Плеханова Н.В. и др. Алантолактон и изоалантолактон из корней девясила высокого//Авт. свидет. СССР №577034, 1977.
- [4] Никонов Г.К., Абдыкалыкова К.А., Ельчибекова Л.А., Рахимов К.Д., Никонова Л.П. Натриевая соль 8 β-гидроксизеремофила-7(II)-ЕН-12,8 α, 14 β, 6λ-дихида, обладающая противоопухолевой активностью// Авт. свидет. СССР №159448, 1990.
- [5] Ганенко Т.В., Исаев М.И., Луцкий В.Н., Семенов А.А., Абдуллаев Н.Д., Абубакиров Н.К. Тriterpenовые гликозиды и их генины из Thalictrum foetidum L.III// Строение циклофосфатозид. А// Химия природ. соедин. – 1986. – I. С66-71.
- [6] Шварев И.Ф., Цеткин А.Л., Никольская Б.С., Никонов Г.К. Экспериментальное изучение противоопухолевой активности осайины//Вопр. онкологии, 1966. – Т. XII. - 3. – С.64-66
- [7] Артамонова Н.А., Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Кротова Г.И. Дигартрат 5,4-ди (диэтиламиноэтокси)-6(3,3-диметилаллил)-7,8,5",6"-2",2" -диметилпирано – изофлавона, обладающий противоопухолевой активностью//Авт. свидет. СССР №4689236/04, 1989.
- [8] Никонов Г.К., Артамонова Н.А., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. 2,2-диметил-5,7-диокси-6(п-оксиенил-ацетил)-8-изопент-2-енилхромен, обладающий противоопухолевой активностью//Авт. свидет. СССР № 1162192, 1985.
- [9] Никонов Г.К., Артамонова Н.А., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. 2,2-диметил-5,7-диокси-6(3,4-диоксифенил-ацетил)-8-изопент-2-енилхромен, обладающий противоопухолевой активностью//Авт. свидет. СССР № 1269468, 1986.
- [10] Пинчук В.Г., Валицкий К.П. Некоторые механизмы метастазирования и факторы антиметастатической резистентности//Эксперим. Онкология. – 1988. – Т.10. - №3. – С. 22-24.
- [11] Артамонова Н.А., Рахимов К.Д., Никонов Г.К., Верменичев С.М. О взаимосвязи структуры и противоопухолевой активности в ряду пренилированных изофлавонов//Химиотерапия опухолей в СССР. ДСП. М., 1987. – Вып. 50. – С.173-176.
- [12] Никонов Г.К., Артамонова Н.А., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. 4'-моносукинат-5-окси-6(3,3-диметилаллил)-7,8,5",6"-2",2" -диметилпирано-изофлавон, обладающий противоопухолевой активностью//Авт. свидет. СССР №1496224, 1989.
- [13] Артамонова Н.А., Никонов Г.К. Изофлавоны плодов *maclura aurantica* nutt// У Всесоюзный симпозиум по фенольным соединениям. Таллин, 1987. – Секция Б. – 4с.
- [14] Никонов Г.К., Артамонова Н.А., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. 2,2-диметил-5,7-диокси-6(3,4-диоксифенил-ацетил)-8-изопент-2-енилхромен, обладающий противоопухолевой активностью//Авт. свидет. СССР № 1269468, 1986.
- [15] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей. Дисс. док. мед. наук. Москва. 1991. С.455.
- [16] Рахимов К.Д., Сатыбалдиева Ж.А., Суходеева Г.С. и др. «Руководство по работе с лекарственными растениями». – Алматы. – 1999. С.232.
- [17] Рахимов К.Д. Фармакология оку құралы. Алматы, 2014 – 554 Б.

#### REFERENCES

- [1] Monroe E.W., Wani M.C., Harold T. Isolation and chemical characterization of antitumor agents from plants // Cancer Treat. Reports. – 1976. – Vol.60, № 8. – P.1011-1030.
- [2] Goryaev M.I., Sharipova F.S. Plants with anti-tumor effect - Alma-Ata: Science, 1983. – P. 169.
- [3] Lugovskaya S.A., Plekhanova N.V. and colleagues. Alantolactone and isoalantolactone from Elecampane root // USSR inventor's certificate №577034, 1977.
- [4] Nikonov G.K., Abdykalykova K.A., Elchibekova L.A., Rakhimov K.D., Nikonova L.P. 8 β-hydroxyeremophile-7(II)-EN-12,8 α, 14 β, 6λ-dihalide sodium salt with anti-tumor effect // USSR inventor's certificate №159448, 1990.

- [5] Ganenko T.V., Issaev M.I., Lutsky V.N., Semenov A.A., Abdullayev N.D., Abubakirov N.K. Triterpene glycosides and their genins from Thalictrum foetidum L.III// Cyclophosphatozyde structure. A// Chemistry of natural compounds. - 1986. - I. P.66.-71.
- [6] Shvarev I.F., Zetkin A.L., Nikolsky B.S., Nikonov G.K. Experimental study of anti-tumor activity of ossain // Cancer issues, 1966. – Vol. XII. - 3 - P.64-66
- [7] Artamonova N.A., Nikonov G.K., Rakhimov K.D., Krotova G.I. 5,4-di (diethylaminoethoxy)-6 (3,3-dimethylallyl)-7,8:5",6"- (2",2"- dimetilpirano)-isoflavone ditartarate with anti-tumor effect // USSR inventor's certificate №4689236 / 04, 1989.
- [8] Nikonov G.K., Artamonova N.A., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. 2,2- dimethyl-5,7-dioxy-6(p-oxyphenylacetyl)-8-isopent-2-enylchromene with anti-tumor effect // USSR inventor's certificate № 1162192, 1985.
- [9] Nikonov G.K., Artamonov N.A., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. 2,2- dimethyl-5,7-dioxy-6(p-oxyphenylacetyl)-8-isopent-2-enylchromene with anti-tumor effect // USSR inventor's certificate № 1269468, 1986.
- [10] Pinchuk V.G., Valitsky K.P. Some mechanisms of metastasis and antimetastatic resistance factors // Exper. Oncology. - 1988. - Vol.10. - №3. - P. 22-24.
- [11] Artamonova N.A., Rakhimov K.D., Nikonov G.K., Vermenichev S.M. About interrelation between the structure and antitumor activity in a series of prenylated isoflavones // Tumor chemotherapy in the USSR. DSP. M., 1987. - Vol. 50. - P.173-176.
- [12] Nikonov G.K., Artamonova N.A., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. 4'-monosuccinate-5-oxy-6 (3,3-dimethylallyl)-7,8:5",6"(2",2"- dimetilpirano) -izoflavone with antitumor effect // USSR inventor's certificate №1496224, 1989.
- [13] Artamonova N.A., Nikonov G.K. Isoflavones from maclura aurantica nutt // V Union Symposium dedicated to phenolic compounds. Tallinn, 1987. - Section B – P. 4.
- [14] Nikonov G.K., Artamonova N.A., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. 2,2- dimethyl-5,7-dioxy-6(3,4-dioxyphenylacetyl)-8-isopent-2-enylchromene with anti-tumor effect // USSR inventor's certificate № 1269468, 1986.
- [15] Rakhimov K.D. New natural compounds in chemotherapy against drug resistant tumors. Thesis of Dr.scient.med. Moscow. 1991. P.455.
- [16] Rakhimov K.D., Satybaldieva Zh.A., Sukhodeyeva G.S. and colleagues, Guide to apply medicinal plants. - Almaty. - 1999. P.232.
- [17] Rakhimov K.D. Pharmacology teaching tools. Almaty, 2014 – P.554.

## ДИТЕРПЕНДІ ЛАКТОН ЖӘНЕ ИЗОФЛАВОННЫҢ ҮЙТТЫЛЫҒЫ МЕН ІСІККЕ ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

К. Д. Рахимов

**Тірек сөздер:** ісікке қарсы белсенділік, дитерпен лактондары, изофлавондар.

**Аннотация.** Жұмыста жаңа өндірілген окси- және изофлавондардың және олардың модификацияларының өнімдерінің, сонымен қоса бетолидтің дитерпенді лактондарының ісікке қарсы, сонын ішінде дөрігे резистентті ісіктеге қарсы қасиеттерін дәлелдейтін зерттеу нәтижелері көрсетілген.

Поступила 22.05.2015 г.

BULLETIN OF NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ISSN 1991-3494

Volume 4, Number 356 (2015), 118 – 122

## VOLUME MATERIAL FOR SPINTRONICS ON BASIS OF INTERMETALLIDE $\text{Co}_5\text{Zn}_{21}$

Y. A. Ryabikin, O. V. Zashkvara, V. V. Klimenov, A. T. Isova, S. J. Tokmoldin

Institute of Physics and Technology, LLP, Almaty, Kazakhstan.  
E-mail: yuar-39@mail.ru

**Keywords:** intensity, solid, cell, semiconductor, resistivity.

**Abstract.** The increase of the amount of information without losing speed transmission has always been the most important task of solid state physics. In this regard, in recent years intensively developing new solid-state