

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 4, Number 316 (2016), 55 – 58

**STUDY OF ANTITUMOR ACTIVITY
OF GROUPS PHYTOPREPARATIONS FENOLTERPENOIDS****K. D. Rakhimov**

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: kdrakhimov@inbox.ru

Key words: Pliss lymphosarcoma, Guerin's carcinoma, carcinosarcoma Waller , C 180 , anticancer drugs**Abstract.** Anti-tumor activity of fenolterpenoidos was studied in linear white mice and outbred rats with initial and drug-resistant variants of transplanted tumors. Drupanol showed significant antitumor activity in the experiment.

УДК 615.1.4 (175)

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ
ФИТОПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ ФЕНОЛТЕРПЕНОИДОВ****К. Д.Рахимов**

АО «КазМУНО», Алматы, Республика Казахстан

Ключевые слова: лимфосаркома Плисса, карцинома Герена, карциносаркома Уоллера, C 180, противоопухолевые препараты.**Аннотация.** Противоопухолевая активность фенолтерпеноидов изучали на линейных мышах и белых беспородных крысах с исходными и с лекарственно резистентными вариантами перевиваемых опухолей. Друпанол показал значительную противоопухолевую активность при эксперименте.

Под фенолтерпеноидами понимают вещества, содержащие в своей молекуле ароматическое ядро, связанное с пренильными заместителями. В группу природных фенолтерпеноидов входит большое число соединений (фенолов, кумаринов, флаваноидов и др.). Вещества этого типа широко распространены среди растений флоры Казахстана и Средней Азии. Многие полифенолы обладают противоопухолевой активностью [1, 2, 13].

Специфика структуры фенолтерпеноидов обуславливает их биологические свойства. Полярные фрагменты молекул – фенольные гидроксильные группы – придают им гидрофильные, а пренильные цепи – липофильные свойства. При контакте с клетками макро-и микроорганизмов они распределяются таким образом, что терпеноидные части молекулы проникают в липидную оболочку мембран, а фенольные остаются в водной фазе. Это определяет их избирательное взаимодействие с различными акцепторами, влияет на проницаемость мембран.

Мы исследовали несколько веществ этого типа и продуктов их модификации. Друпанол-меротерпен из плодов псоралеи костянковой – *Psoralea drupaseae*, применяющийся при лечении витилиго [9]. Имеет строение *n*-(3,7-диметил-3-винилокта-1,6-диенил)-фенола (1) [3, 11, 12, 22].

Острая токсичность фенолтерпеноидов изучалась в виде 1 и 2%-ных растворов диметилсульфоксида (ДМСО) и водных на интактных крысах обоего пола при однократном внутривентральном введении. ЛД₅₀ для мышей составила 540÷570-920÷960 мг/кг, для крыс 640÷690-1030÷1080 мг/кг. Основная гибель животных от непереносимых доз начинается через 2–15 минут и происходила 1–3 сутки, но отдельные мыши и крысы погибали и на 6–10 дни опыта.

Дозы препарата, от которых погибали белые беспородные мыши – самки, мыши линии С₅₇В₁ и сроки гибели самок как беспородных, так и линейных мышей близки к таковым самцов. Поэтому следует считать расчетные токсические дозы одинаковыми для беспородных и линейных мышей-самцов и самок.

Перед гибелью у мышей отметили взъерошенность шерсти, урежение дыхания и общее угнетение. На вскрытии павших от токсических доз животных обнаружили полнокровие внутренних органов, очаговые кровоизлияния в легкие, печень, отек тканей. Вследствие венозного полнокровия печень у животных приобретала зернистый вид, стертость рисунка. Эти изменения явились следствием расстройства крово-и лимфообращения (венозное полнокровие, отеки). На фоне этих изменений, происходила гибель животных.

Хроническая токсичность фенолтерпеноидов в опытах на животных с перевиваемыми опухолями максимально переносимые дозы (МПД) в 1 и 2% водных растворах и в ДМСО при ежедневном внутривентральном введении составляли 40 и 100 мг/кг для мышей и 55 и 120 мг/кг крыс. В этих дозах не наблюдали выраженного токсического действия на животных и их гибель. При вскрытии забитых в конце опыта животных видимых изменений со стороны внутренних органов не выявили.

Противоопухолевая активность фенолтерпеноидов изучалась на мышах линии СВА. С₅₇В₁ и белых беспородных крысах линии Август и белых беспородных с исходными и с лекарственно резистентными вариантами перевиваемых опухолей.

Друпанол в МПД значительно тормозил рост К. Герена (80%, P < 0,05), Карциносаркома Уоллера (КСУ) (77%, P < 0,01), ЛСП (66%, P < 0,05), С 180 (60%, P < 0,05). Он обладал выраженным противоопухолевым действием в отношении лимфосаркомы Плисса (ЛСП), резистентной к проспидину (86%, P < 0,01). Остальные опухолевые штаммы были малочувствительными.

Были изучены близкие по структуре к друпанолу меротерпены, выделенные из плодов псоралей, оксидрупанол (№6) и дегидродрупанол (№ 7) – [3, 8, 14]. Они достоверно ингибировали рост К. Герена (52–82%, P < 0,05), КСУ (67–77%, P < 0,05), солидной опухоли Эрлиха (62–84%, P < 0,02), Са-755 (50–68%, P < 0,05), ЛСП (62–66%, P < 0,01) и ее резистентного варианта к рубомицину (60–80%, P < 0,01), проспидину (69–72%, P < 0,05), С 45, резистентной к рубомицину (80%, P < 0,05), 5-фторурацилу (72%, P < 0,01). Более эффективными как на исходном, так и на лекарственно резистентных вариантах опухолей оказался оксидрупанол.

Выявлена умеренная противоопухолевая активность у фенолтерпеноида друпанина (№ 8), содержащегося в том же растении и имеющем более простое строение, чем друпанол, оксидрупанол и дегидродрупанол.

Фенолтерпеноиды плодов псоралеи костянской представляют собой маслообразные очень лабильные жидкости, которые при хранении разрушаются. Стабилизировать их удалось путем получения производных, например, ацетата и моносукцината друпанола. В процессе ацетилирования друпанола наряду с его ацетатом образуется димер (№ 9), имеющий строение [1, 9, 14, 18].

Ациальные производные друпанола являются устойчивыми соединениями, однако их противоопухолевая активность была слабой. Кроме того, эти производные растворимы только в органических растворах и применять их можно в растворе ДМСО.

Поэтому на основе друпанола химиками получены его водорастворимые производные: аминодрупанол и сульфодрупанол, которые показали значительную противоопухолевую активность [20], особенно на лекарственно резистентных вариантах. Аминодрупанол рекомендован для углубленного предклинического изучения по результатам целенаправленного поиска.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Рахимов К.Д. Новые природные соединения в химиотерапии лекарственно резистентных опухолей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – С. 455.
- [2] 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. – № 50. – С. 173-176.
- [3] Рахимов К.Д. Фармакологическое изучение природных соединений Казахстана. – 1999. – С. 270.
- [4] Рахимов К.Д. Фармакология құпиялары. – Алматы, 2012. – С. 53.

- [5] Кулик Г.И., Король В.И., Пелькис Ф.П. и др. Особенности реакции организма на длительную химиотерапию противоопухолевым препаратом // *Материалы IV Всесоюзной конференции*. – Вильно, 1984. – С. 224-226.
- [6] Верменичев С.М., Кабиев О.К., Пашина Л.Т., Бикбулатова Т.Н., Чумбалов Т.К. О противоопухолевом действии конденсированных и гидролизуемых дубильных веществ // *Бюллетень информации по лекарственной терапии опухолей*. – Будапешт, 1979. – 3. – Т. V. – С. 59-64.
- [7] Кабиев О.К., Балмуханов С.Б. Природные фенолы – перспективный класс противоопухолевых и радиопотенцирующих соединений. – М.: Медицина, 1975. – С. 188.
- [8] Артомонова Н.А., Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Верменичев С.М. Фенольное соединения плодов *Psoralea drupacea* Vge. // *Биолог. активные вещества. ДСП*. – Алма-Ата: Наука, 1989. – Ч. 2. – С. 88-98.
- [9] Артомонова Н.А., Никонов Г.К. Пренилированные фенольные соединения // *Современные проблемы фармации*. – Алма-Ата, 1989. – С. 71-72.
- [10] Рахимов К.Д. Новые лекарственные средства химиотерапии опухолей. // В кн. *Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. – М., 1998. – С. 609.
- [11] Рахимов К.Д. Фармакология дәрістері. – Алматы, 2012. – 552 б.
- [12] Монцевичоте-Эрингене Е.В. Изменения иммунобиологических свойств опухолей под влиянием алкилирующих препаратов. – М.: Медицина, 1975. – С. 215.
- [13] Рахимов К.Д. Клиникалық фармакология. – Алматы, 2013. – 406 б.
- [14] Никонов Г.К., Тихонова Л.К., Артомонова Н.А., Верменичев С.М., Рахимов К.Д. Способ выделения (3,7-диметил-3-винил-7-оксоокта-1,4-диенил)-фенола из плодов псоралея костяноковой: Авт. свидет. СССР. № 1205506. – 1985.
- [15] Рахимов К.Д. Фармакология табиғи дәрілер. – Алматы, 2014. – 483 б.
- [16] Адекенов С.М. Достижения и перспективы развития фитохимии // *Труды международной научно-практической конференции*. – Караганда, 2015. – С. 208.
- [17] Барнаулов О.Д., Тармаева З.В., Маничева О.А., Лимаренко А.Ю. Фармакологические свойства препаратов из корней *Euphorbia fischerona* Steud // *Ж. Растительные ресурсы*. – 1982. – Т. XVIII, вып. 3. – С. 395-402.
- [18] Никонов Г.К., Ткачев В.В., Атовмян Л.О., Рахимов К.Д., Кобзарь Л.Я., Верменичев С.М., Зинченко Ч.В. Способ получения противоопухолевого средства // Авт. свидет. СССР № 1520689. – 1989.
- [19] Сергеев А.В., Ревазова Е.С., Денисова С.И., Калопкая О.В., Рьгтенко А.Н., Чистякова Л.П., Иммуномодулирующая и противоопухолевая активность полисахаридов растительного происхождения // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. – 1985. – Т. 12. – С. 741-743.
- [20] Артомонова Н.А., Никонов Г.К., Рахимов К.Д., Кротова Г.И., Верменичев С.М. Соли N-п-(3,7-диметил-3-винил-окта-1,6-диенил)-феноксиптил-диэтиламина, обладающие противоопухолевой активностью // *Положительное решение на авт. свидет. СССР № 4689237/04*. – 1989.
- [21] Семенов А.А. Природные противоопухолевые соединения (структура и механизм действия). – Новосибирск: Наука, 1979. – С. 222.
- [22] Адекенов С.М., Рахимов К.Д., Фитохимию Фитофармакологию Фитотерапия. – Алматы–Караганды, 2015. 523 б.
- [23] *Современные проблемы фитотерапии и травничества / Под научной ред. д. м. н., акад. РАЕН, проф. В. Ф. Корсуна // Материалы 4-го Международного съезда фитотерапевтов и травников*. – М., 2016. – С. 238.

REFERENCES

- [1] Rakhimov K.D. New natural compounds in chemotherapy against drug resistant tumors: Thesis of Dr. scient. med. M., 1991. P. 455 (in Russ.).
- [2] Artamonov N., Rakhimov K.D., Nikonov G.K., Vermenichev S.M. On the relationship between structure and anti-tumor activity in a series of prenylated isoflavones // *Chemotherapy of tumors in the USSR*. M., 1987. N 50. P. 173 (in Russ.).
- [3] Rakhimov K.D. Pharmacological research of natural compound of Kazakhstan. Almaty, 1999. P. 270 (in Russ.).
- [4] Rakhimov K.D. The secrets of pharmacology. Almaty, 2012. P. 536 (in Kaz.).
- [5] Kulik G.T., Corol V.I. Pelkys F.P and collegus. Features body's response to prolonged chemotherapy with antitumor drugs. Materials of IV All-Union conference. Vilnos, 1984. P. 224-226 (in Russ.).
- [6] Vermenichev S.M., Kabiyeu O.C., Pashinina L.T., Bikbulatova T.N., Chumbalov T.K. On the anti-tumor action of condensed and hydrolysable tanning substances // *Information Bulletin on drug therapy of tumors*. Budapest–Moscow, 1979. 3. TW. P. 59-64 (in Russ.).
- [7] Kabiyeu D.C., Balmuhanov S.B. Natural phenolics – a promising class of anticancer and radiopotential compounds. M.: Medicine, 1975. P. 188 (in Russ.).
- [8] Artomonova N.A., Nikonov G.K., Rakhimov K.D., Vermenichev S.M. Phenolic compounds fruits *Psoralea drupacea* Vge. // *Biolog. active substance*. Alma-Ata: Science, 1989. Part 2. P. 88-98 (in Russ.).

- [9] Artomonova N.A., Nikonov G.K. Prenylated phenolic compounds // Modern problems of pharmacy. Almaty, 1989. P. 71 (in Russ.).
- [10] Rakhimov K.D. New drugs at tumor chemotherapy. Russian national congress "Human and drug". M., 1998. P.609 (in Russ.).
- [11] Rakhimov K.D. The lecture of pharmacology. Almaty, 2012. P. 552 (in Kaz.).
- [12] Montsevichyute-Eringene E.V. Changes immunobiological properties of tumors under the influence of alkylating agents. M.: Medicine, 1975. P. 215 (in Russ.).
- [13] Rakhimov K.D. Clinical pharmacology. Almaty, 2013. P. 406 (in Kaz.). [14] Nikonov G.K., Tikhonov L.K., Artomonova N.A., Vermenichev S.M., Rakhimov K.D. A method for isolating (3,7-dimethyl-3-vinyl-7-oksiokta-1,4-dienyl)-phenol from fruits psoralea stone berry. Certificate of authorship. The USSR. № 1205506. 1985 (in Russ.).
- [15] Rakhimov K.D. Pharmacology natural drugs. Almaty, 2014. P. 483 (in Kaz.).
- [16] Adekenov S.M. "Achievements and prospects for the Development of Phytochemistry" proceedings of the International Research and Practice Conference. Karaganda, 2015. P. 208 (in Engl.).
- [17] Barnaulov O.D., Tarmaeva Z.V., Manicheva O.A., Limarenko A.Y. The pharmacological properties of drugs from the roots of *Euphorbia fischerona* steud // Zh. Rastitelnye resources. 1982. Vol. XVIII, vyp. 3. P. 395-402 (in Russ.).
- [18] Nikonov G.K., Tkachev V.V., Atovmian L.O., Rakhimov K.D., Kobzar L.Y., Vermenich S.M., Zinchenko Ch.V. A process for preparing an antitumor agent Avt. svidet. USSR № 1520689, 1989 (in Russ.).
- [19] Sergeyev A.V., Revazova E.S., Denisova S.I., Kalotskaya O.V., Rytenko A.N., Chistyakova L.P. Immunomodulatory and antitumor activity of plant polysaccharides // Exper. Biology and medicine. 1985. TS. 12. P. 741-743 (in Kaz.).
- [20] Artomonova N.A., Nikonov G.K., Rakhimov K.D., Krotov G.I., Vermenich S.M. salts N-π-(3,7-dimethyl-3-vinyl-octa-1,6-dienyl)-phenocsyethyl-diethylamyn, possess anti-tumor activity // A positive decision on certificate of authorship. USSR № 4689237/04. 1989 (in Russ.).
- [21] Semenov A.A. Natural antineoplastic compound (structure and mechanism of action). Novosibirsk: Nauka, 1979. P. 222 (in Russ.).
- [22] Rakhimov K.D., Adekenov S.M. Phytochemistry Phytopharmacology Phytotherapy. Almaty-Karaganda, 2015. P. 538 (in Kaz.).
- [23] Under the scientific editorship of Doctor of Medicine, Academy of Russian Natural Sciences, prof. V. F. Korsun Modern problems of phytotherapy and herbalism. Proceedings of the 4th International Congress phytotherapeutists and herbalists. Moscow. 2016. P. 238 (In Russ)

ФЕНОЛТЕРПЕНОИДТАР ТОБЫ ФИТОПРЕПАРАТТАРЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

Қ. Д. Рахимов

«ҚМУББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан

Түйін сөздер: Плисс лимфосаркомасы, Герен карциномасы, Уоллер карциносаркомасы, С 180, қатерлі ісікке қарсы препараттар.

Аннотация. Фенолтерпеноидтардың қатерлі ісікке қарсы белсенділігі ісік қайта егілген дәріге бастапқы тұрақты нұсқасы бар линиялы тышқандарда және ақ түрсіз кеміргіштерде анықталды. Тәжірибе кезінде дру-панол қатерлі ісікке қарсы айқын әсер көрсетті.

Поступила 04.05.2016 г.