

УДК 615.277.3.038:544:678.029:547.917:674.032.14:615.31

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕХАНООБРАБОТАННОГО АРГЛАБИНА И ЕГО МЕХАНОКОМПЗИТОВ НА ОСНОВЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА

© *Н.А. Неверова*^{1*}, *А.Н. Жабаяева*², *А.А. Левчук*¹, *В.А. Бабкин*¹, *А.Р. Бейсенбаев*², *Л.И. Ларина*¹,
*А.Н. Сапожников*³, *С.М. Адекенов*²

¹ *Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения
Российской академии наук, ул. Фаворского, 1, Иркутск, 664033 (Россия),
e-mail: nadya_neverova@irioch.irk.ru*

² *АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,
ул. М. Газалиева, 4, 100009, Караганда (Республика Казахстан),
e-mail: arglabin@phyto.kz*

³ *Институт геохимии им. А.П. Виноградова Сибирского отделения РАН,
ул. Фаворского, 1а, Иркутск, 664033 (Россия), e-mail: sapozh@igc.irk.ru*

На протяжении последних десятилетий исследователи все чаще обращаются к природным соединениям и препаратам, создаваемым на их основе. Большой интерес вызывают биологически активные терпеноиды, в частности, природные сесквитерпеновые лактоны. Одним из богатых источников этих соединений растения рода *Artemisia*, представителем которого является полынь гладкая *Artemisia glabella* Kar et Kir., произрастающая на территории Центрального Казахстана. При изучении химического состава полыни гладкой выделено новое биологически активное соединение арглабин, обладающее противоопухолевыми и радиосенсибилизирующими свойствами. Противоопухолевый препарат «Арглабин» применяется в онкологических клиниках Республики Казахстан, Российской Федерации, Узбекистана, Республики Грузии, Беларуси, Кыргызстана и Таджикистана в комплексной терапии опухолей молочной железы, легких, печени и др. Цель данной работы – изучение физико-химических свойств механообработанного арглабина и его смеси с листовичным водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном, полученной механохимическим путем. По данным ИК, УФ и ЯМР ¹³C спектроскопии, длительная механохимическая обработка не приводит к изменению химического состава молекул арглабина. Все полученные спектры идентичны спектрам исходного (не механообработанного) арглабина. С помощью рентгенографического анализа показано, что в механокомпозитах арглабина с арабиногалактаном разупорядочение кристаллической структуры арглабина не наблюдается и его молекулярное диспергирование в матрице полисахарида не происходит.

Ключевые слова: арглабин, арабиногалактан, механохимическая обработка, механокомпозиты, ЯМР спектроскопия, рентгенографический анализ.

Введение

На протяжении последних десятилетий проблема снижения токсичности и повышения селективности противоопухолевых лекарственных веществ остается особенно актуальной. Исследователи все чаще обращаются к природным соединениям и препаратам, создаваемым на их основе.

Большой интерес вызывают биологически активные терпеноиды, в частности, природные сесквитерпеновые лактоны. Одним из богатых источников этих соединений считаются растения рода *Artemisia*, представителем которого является полынь гладкая *Artemisia glabella* Kar et Kir., произрастающая на территории Центрального Казахстана [1–3]. При изучении химического состава полыни гладкой

Неверова Надежда Анатольевна – научный сотрудник,
кандидат химических наук, тел./факс: (3952) 51-14-27,
e-mail: nadya_neverova@irioch.irk.ru

Жабаяева Анара Ниханбаевна – заведующая лабораторией
технологии фитопрепаратов, кандидат фармацевтических
наук, e-mail: arglabin@phyto.kz

новых лактоны. Одним из богатых источников этих соединений считаются растения рода *Artemisia*, представителем которого является полынь гладкая *Artemisia glabella* Kar et Kir., произрастающая на территории Центрального Казахстана [1–3]. При изучении химического состава полыни гладкой

Окончание на С. 106.

* Автор, с которым следует вести переписку.

установлено количественное содержание сесквитерпеновых лактонов и выделено новое биологически активное соединение арглабин (АРГЛ) [4], фармакологическое изучение которого выявило его противоопухолевые и радиосенсибилизирующие свойства [5, 6]. Кроме выраженных противоопухолевых свойств арглабин и его производные обладают антибактериальными, противогрибковыми и иммуномодулирующими свойствами [7, 8].

Арглабин [1(10) β -эпокси-5,7 α (H),6 β (H)-гвай-3(4),11(13)-диен-12,6-олид] относится к сесквитерпеновым γ -лактонам гваянового типа и имеет в своей структуре, кроме γ -лактонного кольца, эпоксидную группу и олефиновую связь в цикле (рис. 1). Соединение практически не растворимо в воде.

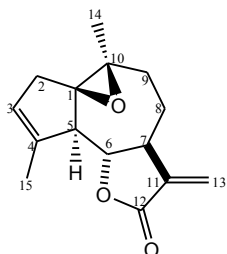


Рис. 1. Структурная формула сесквитерпенового лактона арглабина [9]

После аминирования арглабина диметиламином, дальнейшей обработкой газообразным HCl и лиофилизацией получают противоопухолевый препарат «Арглабин» [10], который применяется в комплексной терапии опухолей молочной железы, легких, печени и др. [11-14]. Для устранения недостатков и повышения эффективности лекарственных препаратов предложена модификация их полимерами; при этом природные полимеры имеют существенные преимущества перед синтетическими [15]. Одним из наиболее перспективных для модификации лекарственных веществ (ЛВ) является арабиногалактан (АГ) – водорастворимый полисахарид из древесины лиственницы [16]. Полимерная природа арабиногалактана, водорастворимость, проницаемость через клеточные мембраны позволяет существенно расширить фармакокинетические возможности имобилизованных на его матрице лекарственных средств – повысить био-

доступность, изменить распределение в организме, пролонгировать действие и увеличить их избирательность, а также в ряде случаев уменьшить токсичность. При этом может наблюдаться усиление терапевтического действия фармакона [17, 18]. Более высокая эффективность АГ по сравнению с другими полисахаридами при модификации ЛВ, вероятно, обусловлена его способностью взаимодействовать с асиалогликопротеиновыми рецепторами печени, что обеспечивает адресную доставку ЛВ к тканям и органам человека [19].

Значительными преимуществами по сравнению с химической модификацией ЛВ полисахаридами обладает механохимический способ, позволяющий получать целевые продукты без участия растворителей, в одну технологическую стадию [17]. Сведений о механообработанном арглабине и его физико-химических свойствах в литературе не найдено.

Цель работы – изучение физико-химических свойств механообработанного арглабина и его смеси с арабиногалактаном, полученной механохимическим путем.

Экспериментальная часть

Для исследований использовали опытно-промышленный образец лиственничного АГ (Арабиногалактан, ТУ 9363-041-64843061-12), предоставленный ООО ИНПФ «Химия древесины» (Иркутск), дополнительно очищенный переосаждением из воды в этанол (ММ 20130 Да). Субстанция арглабина (т. пл. 101–104 °С) была предоставлена АО «МНПХ «Фитохимия» (Республика Казахстан, Караганда). Арглабин выделяли из растения *Artemisia glabella* Kar et Kir. семейства *Asteraceae* Dumort. (Сложноцветные). Место сбора – с. Березняки, Бухар-Жырауского района, Карагандинской области.

Механообработку проводили в валковой мельнице МЛ-1м с барабаном объемом 150 мл. В качестве мелющих тел использовали шары из нержавеющей стали диаметром 9 мм, загрузка 236 г. Ускорение мелющих тел – 1 g (свободное падение). Общая загрузка компонентов обрабатываемой смеси составляла 5.5–6 г при соотношении АРГЛ : АГ 1 : 5; 1 : 10 и 1 : 15, продолжительность механической обработки 4, 8, 12, 16 и 20 ч. Растворимость полученных композитов в воде определяли согласно Государственной фармакопее РФ (XII изд., вып. 1).

Левчук Алексей Александрович – научный сотрудник, кандидат технических наук, e-mail: levchuk@irioch.irk.ru

Бабкин Василий Анатольевич – заведующий лабораторией химии древесины, доктор химических наук, профессор, e-mail: babkin@irioch.irk.ru

Бейсенбаев Алмас Рашидович – младший научный сотрудник, e-mail: arglabin@phyto.kz

Ларина Людмила Ивановна – ведущий научный сотрудник, доктор химических наук, e-mail: larina@irioch.irk.ru

Сапожников Анатолий Николаевич – старший научный сотрудник, кандидат физико-математических наук, e-mail: sapozh@igc.irk.ru

Адекенов Сергазы Мынжасарович – председатель правления, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, доктор химических наук, профессор, e-mail: arglabin@phyto.kz

Спектры ЯМР ^{13}C , образцов регистрировали на спектрометрах Bruker DPX 400 и AV 400 с рабочей частотой 100.61 МГц при 298 К (растворитель – CDCl_3). ИК спектры регистрировали в таблетках с КВг на спектрофотометре Specord 75 IR в интервале $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$. УФ спектры 0.02% спиртовых растворов образцов получены на спектрометре Perkin Elmer UV/VIS в области 190–300 нм (толщина слоя – 10 мм).

Средние молекулярные массы АГ в механокомпозитах определяли методом гелепроникающей хроматографии с помощью хроматографической системы Agilent 1260 в 0.1 М растворах LiNO_3 при концентрации образцов 1 мг/мл; калибровка по декстранам с молекулярной массой 25, 12, 5 кДа и D-галактозе. Рентгенографический анализ (РА) осуществляли на автодифрактометре D8 Advance, Cu-излучение, 40 kV, 40 mA, зеркало Гёбеля. Расчет дифрактограмм выполняли с помощью комплекса программ EVA.

Обсуждение результатов

В ИК-спектре исходного (не механообработанного) арглабина (рис. 2а) наблюдаются полосы поглощения при 1766 и 1654 см^{-1} , принадлежащие колебаниям связей $\text{C}=\text{O}$ γ -лактонного цикла и $\text{C}=\text{C}$ соответственно, и при $1154\text{--}1064\text{ см}^{-1}$ ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 3040 , 1254 , 929 см^{-1} (эпоксидный цикл), что соответствует литературным данным [20].

ИК-спектры всех механообработанных во времени образцов арглабина (рис. 2б) идентичны ИК-спектру исходного арглабина.

В УФ-спектре исходного арглабина и спектрах механообработанного арглабина во времени (рис. 3) имеется максимум поглощения при 197 ± 2 нм, характеризующий экзоциклический метилен в сопряжении с карбонилем γ -лактонного цикла, что подтверждается литературными данными [9].

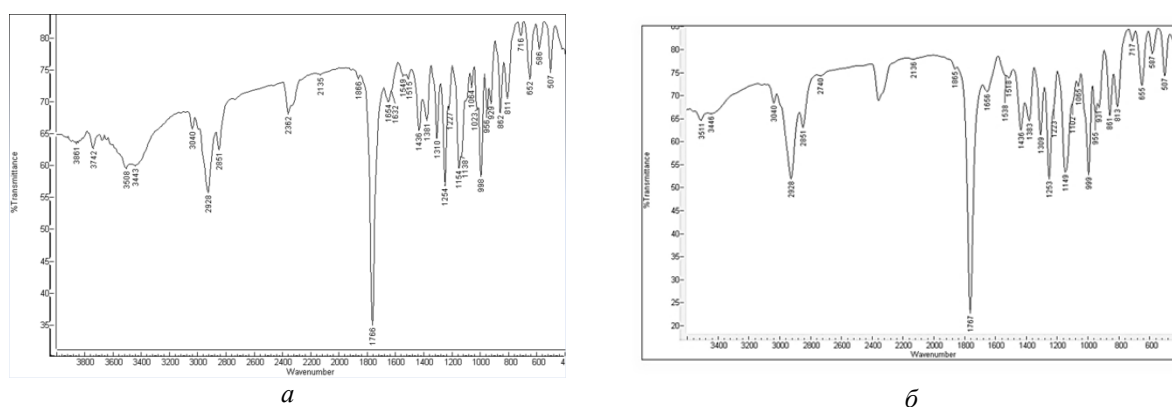


Рис. 2. ИК-спектр исходного арглабина (а) и арглабина, механообработанного в течение 20 ч (б)

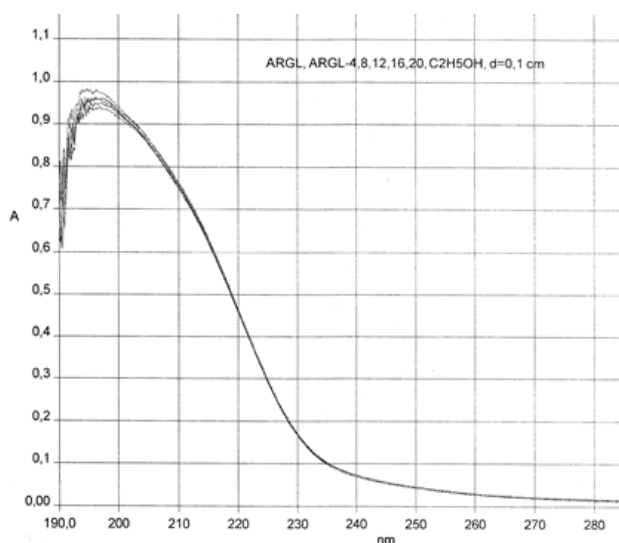


Рис. 3. УФ-спектры исходного арглабина и его механообработанных (4, 8, 12, 16 и 20 ч) образцов

В спектре ЯМР ^{13}C арглабина (рис. 4а) присутствуют сигналы: карбонильного углерода С-12 при 170.45 м.д., С-4 при 140.55 м.д., С-11 при 139.15 м.д., С-3 при 124.95 м.д., С-13 при 118.30 м.д., С-6 при 82.92 м.д., углерод С-10 при 72.52 м.д., С-1 при 62.70 м.д., С-5 при 52.84 м.д., С-7 при 51.05 м.д., С-9 при 39.73 м.д., С-8 при 33.47 м.д., С-14 при 22.81 м.д., С-2 при 21.47 м.д. и С-15 при 18.29 м.д. Эти данные сопоставимы с литературными [1–3]. Углеродный спектр ЯМР арглабина (рис. 4б) максимально механообработанного по времени полностью совпадает с исходным спектром ЯМР ^{13}C арглабина.

Механообработку смеси арглабина и арабиногалактана проводили в «мягких» условиях, при которых степень деструкции макромолекул АГ минимальна [21]. Исходный арглабин практически не растворим в воде, после механообработки его растворимость повышалась незначительно. Механокомпозиты арглабина с АГ малорастворимы. Увеличение доли полисахарида в смеси АРГЛ-АГ повышало растворимость механокомпозита, но незначительно (табл. 1, образец 2). По данным ВЭЖХ, средняя молекулярная масса и степень полидисперсности (M_w / M_n) макромолекул АГ после механообработки практически не изменялась (табл. 1). Однако с увеличением времени обработки (табл. 1, образцы 4–6) на ВЭЖ-хроматограммах появляется еще один пик – олигомера. Как показано нами ранее [17], это может быть связано с частичной деструкцией макромолекул полисахарида.

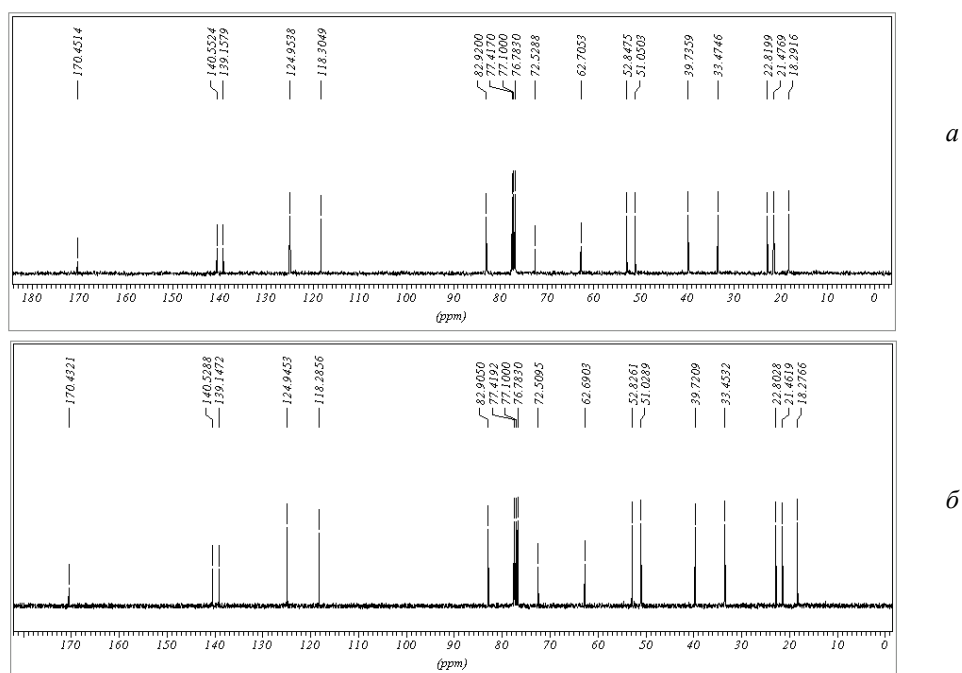


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C исходного арглабина (а) и механообработанного арглабина в течение 20 ч (б)

Таблица 1. Получение механокомпозитов арглабина с АГ и их свойства

Образец	Соотношение АРГЛ/АГ	Продолжительность механообработки, ч	Растворимость, г/л	ММ	M_w / M_n
АГ	–	–	–	20130	1.44
АРГЛ	–	–	0.47	–	–
АРГЛ	–	4	–	–	–
АРГЛ	–	8	–	–	–
АРГЛ	–	12	0.88	–	–
АРГЛ	–	16	–	–	–
АРГЛ	–	20	0.90	–	–
1	1 : 10	4	1.58	19990	1.74
2	1 : 15	4	2.08	20035	1.71
3	1 : 10	8	1.25	19830	1.54
4	1 : 10	12	1.11	20010	1.49
				925	1.12
5	1 : 10	16	1.18	19920	1.73
				405	1.07
6	1 : 10	20	1.26	19760	1.75
				380	1.13

Состояние кристаллической фазы арглабина оценивали методом рентгенографического анализа (рис. 5а, б) по одной из наиболее сильных дифракционных линий порошковой дифрактограммы вещества с межплоскостным расстоянием $d=6.628 \text{ \AA}$. Арабиногалактан является рентгеноаморфным веществом [22].

Согласно данным РА, у исходного арглабина полуширина (FWHM) наиболее интенсивного пика равна 0.153° (рис. 5б, табл. 2). Известно, что чем совершеннее структура, тем больше области когерентного рассеяния, тем уже линии на рентгенограмме и тем меньше полуширина линии [23, 24]. После механообработки образцов наблюдается уменьшение размера частиц арглабина, что следует из увеличения полуширины пика. Кроме увеличения полуширины рефлекса в механообработанных образцах незначительно уменьшается и их межплоскостное расстояние от 6.628 до 6.621 \AA (рис. 5б).

Согласно данным таблицы 2, уменьшение размера частиц арглабина происходит после механообработки в течение 4 ч и далее размер частиц менялся незначительно, т.е. механообработка арглабина в течение длительного времени не приводит к полному разрушению его кристаллической решетки.

На рисунке 6 представлены дифрактограммы механокомпозитов арглабина с АГ, где также видно, что разрушение кристаллической решетки лекарственного вещества и его молекулярное диспергирование в матрице полисахарида не происходит, вероятно, этим можно объяснить и практически отсутствие увеличения растворимости арглабина.

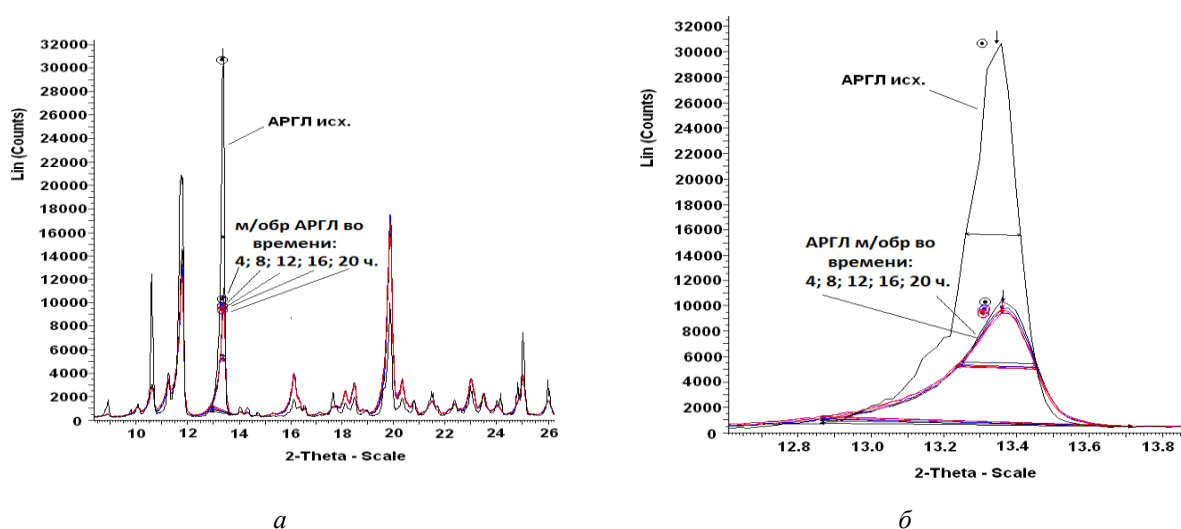


Рис. 5. Дифрактограммы исходного арглабина и механообработанного во времени

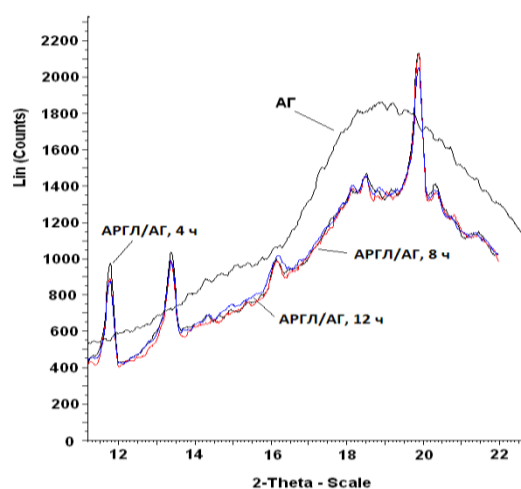


Рис. 6. Дифрактограммы механокомпозитов арглабина с АГ

Таблица 2. Изменение полуширины пика арглабина и его механообработанных образцов

Продолжительность механообработки арглабина, ч	FWHM, °
—	0.153
4	0.207
8	0.215
12	0.209
16	0.221
20	0.223

Выводы

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. С помощью физико-химических методов исследования показано, что при длительной механообработке изменения в структуре арглабина не происходит. Все спектральные данные (ИК, УФ, ЯМР ^{13}C) идентичны таковым исходного (не механообработанного) арглабина.

2. Получены механокомпозиты арглабина с полисахаридом арабиногалактаном. Установлено, что в процессе механообработки не наблюдается разупорядочение кристаллической структуры арглабина и его молекулярное диспергирование в матрице полисахарида не происходит.

Основные результаты исследования получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

1. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата, 1987. 270 с.
2. Адекенов С.М., Куприянов А.Н., Кагарлицкий А.Д. Структурные особенности сесквитерпеновых лактонов и систематика рода *Artemisia* L. // Вестник АН Каз.ССР. 1986. С. 52–62.
3. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. Алма-Ата, 1990. 188 с.
4. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д., Куприянов А.Н. Арглабин новый сесквитерпеновый лактон из *Artemisia glabella* Kar.et Kir. // Химия природных соединений. 1982. №5. С. 655–656.
5. Адекенов С.М. Оригинальный препарат арглабин. Перспективы фармакологических исследований и применение в клинике // Российский биотерапевтический журнал. 2006. Т. 5, №1. С. 39–42.
6. Adekenov S.M. Chemical modification of arglabin and biological activity of its new derivatives // Fitoterapia. 2016. Vol. 110. Pp. 196–205. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.11.018
7. Adekenov S.M., Dairov A.K., Spiwok V., Seydakhmetova R.B. Molecular docking of arglabin and its derivatives and their biological activity // Czech Chem. Soc. Symp. Ser. 2015. N13. Pp. 185–195.
8. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Mitchell P.T., Kishkentaeva A.S., Shaimerdenova Z.R., Atazhanova G.A., Adekenov S.M., Quinn M.T. The natural sesquiterpene lactones arglabin, grosheimin, agracin, parthenolide, and estafiatin inhibit T cell receptor (TCR) activation // Phytochemistry. 2018. Vol. 146. Pp. 36–46. DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.11.010
9. Турдыбеков К.М., Фазылова А.С., Адекенов С.А. Строение арглабина // Химия природных соединений. 1998. Спец. выпуск. С. 8–9.
10. Patent 6242617B1 (USA) 05.06.2001; European Patent 2069357, 26.08.2015; Eurasian Patent 015557, 30.08.2011; Patent China ZL200680055852.4, 26.12.2012. Method and device for production of lyophilized hydrochloride-1 β , 10 β -epoxy-13-dimethylamino-guaia-3(4)-en-6,12-olide / S.M. Adekenov.
11. Регистрационные удостоверения Республики Казахстан РК-ЛС-5 № 022733 от 30.01.2017, Российской Федерации ЛС-001578 от 15.11.2011, Республики Беларусь №10176/13 от 03.12.2013, Кыргызской Республики KG 1.4.039.04732-2017 от 18.01.2017, Грузии DA N R-001007 от 03.02.2006, Узбекистана Б-250-95 № 14609 от 03.04.2009, Таджикистана ЛС№001610 от 14.09.2004.
12. Жумакаева А.М., Омарова И.М., Рахимов К.Д., Сычев Д.А., Адекенов С.М. Метаболизм гидрохлорида диметиламиноарглабина и перспективы персонализированной терапии рака молочной железы // Онкология и радиология Казахстана. 2017. Спецвыпуск. С. 84.
13. Жангабылов Н.С., Дедерер Л.Ю., Горбачева Л.Б., Васильева С.В., Терехов А.С., Адекенов С.М. Влияние сесквитерпенового лактона арглабина на синтез ДНК в клетках лейкоза P388 *in vivo* // Химико-фармацевт. журнал. 2004. Т. 38, №12. С. 8–10.
14. Адекенов С.М. Новый лекарственный препарат «Арглабин» в онкологии. Фармакологические и клинические исследования // 4-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием MedChem Russia. Екатеринбург, 2019. С. 139.
15. Gaikwad D.T., Khandare J., Dhawale S., Bobe K. R., Gavitre B. B., Kulkarni V. S., Patil M. D., Khade T.S., Gaikwad U.T. Research Polymer Drug Conjugates: Recent Achievements // Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2011. Vol. 2, no. 2. Pp. 200–208.
16. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования // Химия растительного сырья. 2003. №1. С. 27–37.
17. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Толстиков Г.А., Поляков Н.Э., Неверова Н.А., Медведева Е.Н., Бабкин В.А. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых межмолекулярных комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Известия РАН. Сер. Хим. 2008. №6. С. 1274–1282.
18. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Толстиков Г.А. Механохимическое получение и свойства водорастворимых межмолекулярных комплексов полисахаридов и бета-циклодекстрина с лекарственными веществами // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. №6. С. 719–728.
19. Groman E.V., Enriquez P.M., L. Jung Chu et al. Arabinogalactan for hepatic drug delivery // Bioconjugate Chem., 1994. N5. Pp. 547–556.

20. Абуляисова Л.К., Адекенов С.М. Квантово-химический анализ молекулярной структуры и колебательного спектра арглабина // Журнал структурной химии. 2015. Т. 56, №5. С. 922–930.
21. Медведева Е.Н., Неверова Н.А., Федорова Т.Е., Бабкин В.А., Метелева Е.С., Душкин А.В., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В. Структурные превращения арабиногалактана из лиственницы сибирской при механохимической обработке и биологические свойства продуктов // Химия растительного сырья. 2009. №3. С. 49–56.
22. Феоктистова Л.П., Сапожников А.Н., Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А. Рентгенографическое исследование железосодержащих производных арабиногалактана // Журнал прикладной химии. 2002. Т. 75, вып. 12. С. 1951–1954.
23. Гинье А. Рентгенография кристаллов. М., 1961. 604 с.
24. Липсон Г., Стипл Г. Интерпретация порошковых рентгенограмм. М., 1972. 384 с.

Поступила в редакцию 11 июля 2019 г.

После переработки 10 октября 2019 г.

Принята к публикации 11 октября 2019 г.

Для цитирования: Неверова Н.А., Жабаяева А.Н., Левчук А.А., Бабкин В.А., Бейсенбаев А.Р., Ларина Л.И., Сапожников А.Н., Адекенов С.М. Исследование физико-химических свойств механообработанного арглабина и его механоконструктов на основе арабиногалактана // Химия растительного сырья. 2019. №4. С. 105–112. DOI: 10.14258/jcrpm.2019046259

Neverova N.A.^{1}, Zhabayeva A.N.², Levchuk A.A.¹, Babkin V.A.¹, Beisenbaev A.R.², Larina L.I.¹, Sapozhnikov A.N.³, Adekenov S.M.² STUDY OF THE PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF MECHANICALLY TREATED ARGLABIN AND ITS MECHANOCOMPOSITES BASED ON ARABINOGALACTAN*

¹ *Irkutsk Institute of Chemistry A.E. Favorsky Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Favorsky, 1, Irkutsk, 664033 (Russia), e-mail: nadya_neverova@irioch.irk.ru*

² *International Research and Production Holding "Phytochemistry", st. M. Gazaliev, 4, 100009, Karaganda (Republic of Kazakhstan), e-mail: arglabin@phyto.kz*

³ *Institute of Geochemistry A.P. Vinogradov Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, st. Favorsky, 1a, Irkutsk, 664033 (Russia), e-mail: sapozh@igc.irk.ru*

Over the past decades, researchers have increasingly turned to natural compounds and preparations created on their basis. Biologically active terpenoids, in particular, natural sesquiterpene lactones, are of great interest. One of the rich sources of these compounds is a plant of the genus *Artemisia*, whose representative is wormwood *Artemisia glabella* Kar et Kir., Growing on the territory of Central Kazakhstan. In the study of the chemical composition of wormwood, a new biologically active compound, sesquiterpenic lactone arglabin, with antitumor and radiosensitizing properties has been isolated. The antitumor drug "Arglabin" is used in oncological clinics of the Republic of Kazakhstan, the Russian Federation, Uzbekistan, the Republic of Georgia, Belarus, Kyrgyzstan and Tajikistan in the complex therapy of tumors of the breast, lung, liver, etc. The purpose of this work is to study the physicochemical properties of mechanically treated arglabin and its mixture with a larch water-soluble polysaccharide arabinogalactan, obtained by mechanochemical means. According to IR, UV and NMR ¹³C spectroscopy, long-term mechanochemical treatment does not lead to a change in the chemical composition of arglabin molecules. All the spectra obtained are identical to the spectra of the initial (not mechanically treated) arglabin. Using X-ray analysis, it was shown that in the mechanocomposites of arglabin with arabinogalactan there is no disordering of the crystal structure of arglabin and its molecular dispersion in the polysaccharide matrix does not occur.

Keywords: arglabin, arabinogalactan, mechanochemical treatment, mechanical composites, NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis.

* Corresponding author.

References

1. Kagarlitskiy A.D., Adekenov S.M., Kupriyanov A.N. *Seskviterpenovyye laktony rasteniy Tsentral'nogo Kazakhstana*. [Sesquiterpene plant lactones of Central Kazakhstan]. Alma-Ata, 1987, 270 p. (in Russ.).
2. Adekenov S.M., Kupriyanov A.N., Kagarlitskiy A.D. *Vestnik AN Kaz.SSR*, 1986, pp. 52–62. (in Russ.).
3. Adekenov S.M., Kagarlitskiy A.D. *Khimiya seskviterpenovykh laktonov*. [Chemistry of sesquiterpene lactones]. Alma-Ata, 1990. 188 p. (in Russ.).
4. Adekenov S.M., Mukhametzhano M.N., Kagarlitskiy A.D., Kupriyanov A.N. *Khimiya prirodnikh soyedin.*, 1982, no. 5, pp. 655–656. (in Russ.).
5. Adekenov S.M. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 39–42. (in Russ.).
6. Adekenov S.M. *Fitoterapia*, 2016, vol. 110, pp. 196–205. DOI: 10.1016/j.fitote.2015.11.018
7. Adekenov S.M., Dairov A.K., Spiwok V., Seydakhmetova R.B. *Czech Chem. Soc. Symp. Ser.*, 2015, no. 13, pp. 185–195.
8. Schepetkin I.A., Kirpotina L.N., Mitchell P.T., Kishkentaeva A.S., Shaimerdenova Z.R., Atazhanova G.A., Adekenov S.M., Quinn M.T. *Phytochemistry*, 2018, vol. 146, pp. 36–46. DOI: 10.1016/j.phytochem.2017.11.010
9. Turdybekov K.M., Fazylova A.S., Adekenov S.A. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 1998, special issue, pp. 8–9. (in Russ.).
10. Patent 6242617B1 (USA) 05.06.2001; European Patent 2069357, 26.08.2015; Eurasian Patent 015557, 30.08.2011; Patent China ZL200680055852.4, 26.12.2012.
11. Registration certificates of the Republic of Kazakhstan PK–JIC–5 №022733, 30.01.2017; Russian Federation JIC–001578, 15.11.2011; Republic of Belarus №10176/13, 03.12.2013; Kyrgyz Republic KG 1.4.039.04732–2017, 18.01.2017; Georgia DA N R–001007, 03.02.2006, Uzbekistan B–250–95 № 14609, 03.04.2009; Tajikistan JIC №001610, 14.09.2004. (in Russ.).
12. Zhumakayeva A.M., Omarova I.M., Rakhimov K.D., Sychev D.A., Adekenov S.M. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana*, 2017, special issue, pp. 84. (in Russ.).
13. Zhangabylov N.S., Dederer L.YU., Gorbacheva L.B., Vasil'yeva S.V., Terekhov A.S., Adekenov S.M. *Khimiko–farmatsevt. zhurnal*, 2004, vol. 38, no. 12, pp. 8–10. (in Russ.).
14. Adekenov S.M. *4 Rossiyskaya konferentsiya po meditsinskoy khimii s mezhdunarodnym uchastiyem MedChem Russia*. [4th Russian Conference on Medical Chemistry with International Participation MedChem Russia]. Yekaterinburg, 2019, pp. 139. (in Russ.).
15. Gaikwad D.T., Khandare J., Dhawale S., Bobe K. R., Gavitre B. B, Kulkarni V. S., Patil M. D., Khade T.S., Gaikwad U.T. *Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 200–208.
16. Medvedeva Ye.N., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2003, no. 1, pp. 27–37. (in Russ.).
17. Dushkin A.V., Meteleva Ye.S., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A., Polyakov N.E., Neverova N.A., Medvedeva Ye.N., Babkin V.A. *Izvestiya RAN. Ser. Khim.*, 2008, no. 6, pp. 1274–1282. (in Russ.).
18. Dushkin A.V., Meteleva Ye.S., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2010, no. 6, pp. 719–728. (in Russ.).
19. Groman E.V., Enriquez P.M., L. Jung Chu et al. *Bioconjugate Chem.*, 1994, no. 5, pp. 547–556.
20. Abulyaisova L.K., Adekenov S.M. *Zhurnal strukturnoy khimii*, 2015, vol. 56, no. 5, pp. 922–930. (in Russ.).
21. Medvedeva Ye.N., Neverova N.A. Fedorova T.Ye., Babkin V.A., Meteleva Ye.S., Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2009, no. 3, pp. 49–56. (in Russ.).
22. Feoktistova L.P., Sapozhnikov A.N., Aleksandrova G.P., Medvedeva S.A., Grishchenko L.A. *Zhurnal prikladnoy khimii*, 2002, vol. 75, issue 12, pp. 1951–1954. (in Russ.).
23. Gin'ye A. *Rentgenografiya kristallov*. [Crystal X-ray]. Moscow, 1961, 604 p. (in Russ.).
24. Lipson G., Stipl G. *Interpretatsiya poroshkovykh rentgenogramm*. [Interpretation of powder x-ray]. Moscow, 1972, 384 p. (in Russ.).

Received July 11, 2019

Revised May 10, 2019

Accepted October 11, 2019

For citing: Neverova N.A., Zhabayeva A.N., Levchuk A.A., Babkin V.A., Beisenbaev A.R., Larina L.I., Sapozhnikov A.N., Adekenov S.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, no. 4, pp. 105–112. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprpm.2019046259.