

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДИВИДУАЛЬНОГО АЛКАЛОИДА АЙМАЛИЦИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ БАРВИНКА РОЗОВОГО

Мусаева Ш.Н.¹, Джалилова Н.Р., Назирова Я.К.², Арипова С.Ф., Адизов Ш.М.³,
Шарипов А.Т.⁴

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии МЗ РУЗ, Узбекистан, 100179, Ташкент, Алмазарский район, ул.Фараби, 383.

²УзКФИТИ при Агентстве по развитию фармацевтической отрасли МЗ РУЗ, Узбекистан, 100084, Ташкент, Ю.-Абадский район, ул. Ч.Айтматова 1 А, e-mail: ynk3061@mail.ru

³Институт химии растительных веществ АН РУЗ им. акад.С.Юнусова, Узбекистан, 100170, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 77, e-mail: salima_aripova@mail.ru.

⁴Ташкентский фармацевтический институт, Узбекистан, 100015, Ташкент, Мирабадский район, ул. Ойбек, 45

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10683543>

Аннотация

Из надземной части катарантуса розового выделены 10 винкаалкалоидов, два из которых были впервые изучены: алстонин, 19-S-виндолинин, виндолинин, таберсонин, аймалицин, 11-метоксивиндолин, катарантин и серпентин из водного или метанольного экстрактов. Необходимо проведение сравнительного анализа в контексте специфической активности по отношению контрольным образцам. Данное исследование посвящено изучению противоопухолевой активности индивидуального алкалоида- аймалицина и его комбинаций, выделенного из надземной части *Vinca rosea*.

Ключевые слова : надземная часть барвинка розового, индольные алкалоиды, аймалицин, специфическая активность, цитотоксический индекс.

Актуальность: индольные алкалоиды обладают цитостатическим действием и применяются для лечения: лимфом, болезни Ходжкина (лимфогранулематоз) при третьей и четвёртой стадиях, саркомы Капоши, болезни Леттерера-Сиве, хорионкарциномы, резистентной к другим химиотерапевтическим препаратам, нейробластомы, резистентной к гормональной терапии, неоперабельного рака молочной железы, тяжёлых форм грибвидного микоза, миеломной болезни, герминогенных опухолей яичка и яичников, рака почки, мочевого пузыря, носоглотки, лёгкого. Нами проводятся исследования по соответствию специфической активности представителей индольного ряда, содержащихся в составе растительного сырья Барвинка розового в рамках прикладного проекта ФЗ-202007215- «Разработка технологии производства противоопухолевых препаратов, полученных на основе растительного сырья *Catharantus roseus*».

Цель исследований: определение специфической активности отдельных алкалоидов индольного ряда, в частности аймалицина, содержащегося в надземной части *Vinca rosea*.

Методы исследования: для проведения исследований были использованы беспородные мыши, массой 20-22 г. содержащихся в пластмассовых клетках (по 6 в клетке) при стандартизированных условиях относительной влажности (50-60%), температуры (22 °C) и светового режима (по 12 ч темноты и света), трипановый синий, солевой раствор, питательную среду RPMI1640, 10%-ую телячью эмбриональную сыворотку (ТЭС). Асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ), животная модель опухоли молочной железы, представляющая собой быстрорастущее недифференцированное злокачественное новообразование с очень агрессивным поведением, которая способна расти почти у всех видов мышей и часто используется в исследованиях рака [1]. Мыши

получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с лабораторными животными проводились в строгом соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным (Всемирная Медицинская Ассоциация, Эдинбург, 2000 г.). Все операции при работе с ростовыми средами и препаратами проводили в стерильных условиях с использованием ламинарного бокса. Буферы были приготовлены на бидистиллированной воде, отфильтрованы через мембранные фильтры (0,22 мкм «Millipore», Германия) и автоклавированы при 1,2 атм 30 мин. Стеклянная посуда перед использованием предварительно стерилизована при 160°C в течение 120 мин.

Основные результаты: Подсчёт живых и мёртвых клеток с помощью окраски трипанового синего показал, что в контроле подавляющее большинство клеток были живыми (96/100 клеток) (табл. 1). После инкубации клеток с аймалицина и его комбинации + ФР1-10 в концентрации 1 мМ в течение 30 мин количество живых клеток уменьшилось до 20/100, а количество мёртвых клеток выросло до 80/100. При использовании аймалицина второй концентрации количество живых клеток уменьшилось до 85/100, а количество мёртвых клеток выросло до 15/100, аймалицина и его комбинации + ФР1-10 количество живых клеток уменьшилось до 91/100, а количество мёртвых клеток выросло до 9/100.

При использовании аймалицина и его комбинации+ ФР15-19 в концентрации 1 мМ количество живых клеток уменьшилось до 29/100, а количество мёртвых клеток выросло до 71/100, в 0,5 дозе количество живых клеток уменьшилось до 67/100, а количество мёртвых клеток выросло до 33/100. Это указывает на то, что соединения аймалицина и его комбинации проявляют цитотоксические свойства в этих концентрациях, аймалицина и его комбинации ФР1-10 цитотоксический индекс составляет в среднем 20%, а аймалицина и его комбинации ФР15-19 цитотоксический индекс составляет в среднем 70%.

Таблица 1. Определение цитотоксичности аймалицина и его комбинации на клетках асцитной карциномы Эрлиха

Группы	Общее количество клеток	доза 0,5 мМ		доза 1 мМ		Цитотоксический индекс, %
		Количество живых клеток	Количество мёртвых клеток	Количество живых клеток	Количество мёртвых клеток	
Аймалицин	100	85	15	80	20	20
аймалицин + ФР1-10,	100	91	9	80	20	20
аймалицин + ФР15-19	100	67	33	29	71	71
контроль	100	91	9	-	-	9,0

Выводы: По окончании проведенного исследования наблюдалось в группе аймалицин + ФР15-19 значительное снижение процента жизнеспособности опухолевых клеток, а также повышению их агрегационных свойств благодаря воздействию аймалицина и его комбинации различных концентраций. Аймалицина и его комбинации требует дальнейшего изучения в качестве нового фармацевтического средства для профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Список литературы:

1. Aldubayan, M. A., Elgharabawy, R. M., Ahmed, A. S., Tousson, E. Antineoplastic Activity and Curative Role of Avenanthramides against the Growth of Ehrlich Solid Tumors in Mice // Oxidative medicine and cellular longevity. 2019, 5162687. doi.org/10.1155/2019/5162687.
2. Avelar-Freitas, B. A., Almeida, V. G., Pinto, M. C., Mourão, F. A., Massensini, A. R., Martins-Filho, O. A., Rocha-Vieira, E., & Brito-Melo, G. E. Trypan blue exclusion assay by flow cytometry // Brazilian journal of medical and biological research. 2014, 47(4). P. 307–315. doi.org/10.1590/1414-431X20143437.
3. Strober W. Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability // Current protocols in immunology. 2015, 111, A3.B.1–A3.B.3. doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111.
4. Tsibranska S, Ivanova A, Tcholakova S and Denkov N (2017) Self-Assembly of Escin Molecules at the Air-Water Interface as Studied by Molecular Dynamics. *Langmuir* 33:8330-8341.