

Хомидов Иномидин Илмидинович
кандидат химических наук, доцент
Андижанский государственный медицинский институт
Узбекистан, г. Андижан

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЛОДОВ РАСТЕНИЯ УНАБИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

Аннотация: Растение *Ziziphus jujuba*, в народе называемое унаби, является питательным и лечебным. Его используют в народной медицине с давних времен. К сожалению, рак становится одним из самых распространенных заболеваний. В последние годы в плодах унаби были обнаружены вещества, используемые при лечении рака. Они относятся к классу тритерпеновых органических кислот. В статье анализируются исследования противоракового действия этих веществ.

Ключевые слова: унаби, *Ziziphus jujuba*, белок, углевод, сахар, микроэлементы, органические кислоты, онкология, опухоли, тритерпеновые кислоты, урсолин, олеаниол, бетулин.

Khamidov Inomidin
PhD of Chemistry, Andijan Region State Medical Institute,
Uzbekistan, Andijan

THE CHEMICAL COMPOSITION OF UNABI PLANT FRUITS AND THEIR APPLICATION IN THE TREATMENT OF TUMORS

Abstract: The plant *Ziziphus jujuba*, popularly called unabi, is nutritious and medicinal. It has been used in folk medicine since ancient times. Unfortunately, cancer is becoming one of the most common diseases. In recent years, substances used in the treatment of cancer have been found in unabi fruits. They belong to the class of triterpene organic acids. The article analyzes studies of the anticancer effects of these substances.

Key words: unabi, *Ziziphus jujuba*, protein, carbohydrate, sugar, microelements, organic acids, oncology, tumors, triterpene acids, ursoline, oleaniol, betulin.

Введение. Плоды растения зизифуса, известного в узбекском народе как чилонжийда, по химическому составу богаты биологически активными веществами, среди которых большое значение имеют тритерпеновые органические кислоты в связи с их применением при различных формах рака [1].

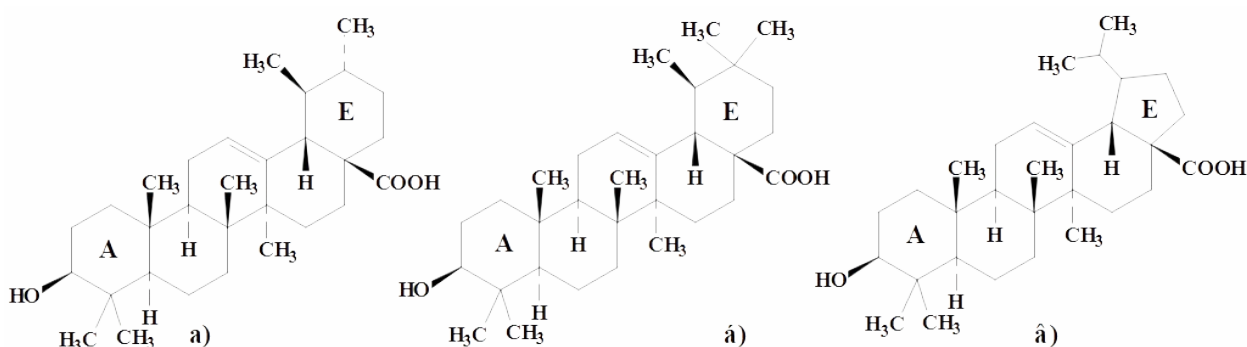
К сожалению, в наши дни рак становится одним из самых распространенных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 10 миллионов случаев рака. Химиотерапия остается основным методом лечения рака, несмотря на множество побочных эффектов. Предложенные учеными методы недороги, имеют мало побочных эффектов, эффективны благодаря использованию растений и указывают на то, что они являются перспективным методом лечения рака. Органические кислоты тритерпеновой природы существуют в виде свободных кислот или гликонов. Их физиологические эффекты широки и, как и сапонины,

обладают противовоспалительным, антимикробным, гепатопротекторным и антиоксидантным действием. В последние годы их способность бороться с опухолями привлекла внимание ученых [2].



1-рисунок. Растения унаби: *Ziziphus jujuba* и его плоды.

Обсуждения результатов исследований. В 2009 г. Гуо и др. выделили из сушеных плодов унаби 10 органических кислот тритерпеновой природы: сеанотин, альфит, зизибераналь, зизибераналин, эписеанотин, сеанотен, бетулин, олеанолин, урсолин и зизибереналиновую кислоты. Среди них 3 органические кислоты – урсолиновая (2-рисунок, а), олеанолиновая (2-рисунок, б) и бетулиновая (2-рисунок, в) кислоты активно участвуют при апоптозе. Дефекты апоптоза или запрограммированной гибели клеток играют важную роль в различных физиологических и патологических процессах и тесно связаны с многостадийным процессом роста и развития опухоли. Таким образом, одним из важных механизмов противоопухолевых свойств биологически активных веществ является модуляция апоптоза.



2-рисунок. Противораковые вещества плодов унаби: а) урсолиновая кислота, б) олеаноловая кислота в) бетулиновая кислота.

Группа иранских ученых также отметили, что унаби может эффективно использоваться при лечении опухолевых заболеваний. Исследования показали, что тритерпеновые органические кислоты, такие как урсолин, олеанолин и бетулин, содержащиеся в плодах унаби, проникают в опухолевые клетки и выделяют токсичные

вещества, останавливая рост и развитие опухолей и приводит в дальнейшем их гибелью [3].

Китайские ученые обнаружили, что урсоловая кислота вызывает процесс гибели клеток – апоптоз. Ими доказано, что активность апоптоза и снижение жизнеспособности клеток гепатобластов HepG2 в организме человека зависят от концентрации урсоловой кислоты и времени. Фрагментация ДНК и активация фермента каспазы-3 наблюдались при введении урсоловой кислоты в концентрации 30 мкм (микромоль/л).

Другая группа ученых изучали влияние урсоловой кислоты на опухолевые клетки молочной железы как *in vivo*, так и *in vitro*. Мышам в постменопаузе (период от последней менструации до полного прекращения функции яичников, т. е. начало старения длительностью 5 лет) в течение 8 недель вводили 0,05%, 0,10% и 0,25% раствор урсоловой кислоты, давали смешанный корм. Через 3 недели после начала эксперимента мышам вводили специальные опухолевые клетки молочной железы, отмеченные MMTV-Wnt-1.

Кроме того, параллельно *in vitro* наблюдалось, что ингибирующее свойство урсоловой кислоты в отношении роста особых опухолевых клеток молочных желез с маркировкой WA4 увеличивается с течением времени. При этом концентрации урсоловой кислоты 25 мкм и 50 мкм оказались наиболее эффективными в ингибировании деления и размножения опухолевых клеток WA4, что полностью подтвердило результаты экспериментов, проведенных *in vivo* на мышах.

В эксперименте *in vivo* все дозы урсоловой кислоты были эффективны в ингибировании пролиферации опухолевых клеток, но образец с концентрацией 0,10% оказался более эффективным в уменьшении конечного размера опухолевых клеток. В заключение можно сказать, что модуляция ферментов фосфатидилинозитол-3-киназы и митоген-активируемых протеинкиназ в клеточных сигнальных путях, присутствующих в структуре урсоловой кислоты, влияет на выживаемость клеток и апоптоз. То есть при строении этих ферментов в структуре урсоловой кислоты появляются активные группы со склонностью к реакции, функция ферментов по воспроизводству опухолевых клеток снижается, и опухолевые клетки начинают погибать.

И урсоловая, и олеолиновая кислоты представляют собой органические кислоты тритерпенового типа, которые довольно распространены в природных объектах и считаются очень схожими по строению, различаясь лишь расположением метильных групп в группе E.

Китайский профессор Дж. Ли и его коллеги изучали действие тритерпеновых кислот - урсоловой и олеанолиновой кислот на рост опухолевых клеток в толстой кишке человека. Исследования показали, что при обработке опухолей толстой кишки

растворами урсоловой и олеаноловой кислот с концентрацией 60 мкм/л в течение 24–72 часов количество мертвых клеток резко увеличивалось, а деление опухолевых клеток снижалось до 30 мкм/л. Анализ клеточных популяций методом проточной цитометрии показал, что концентрация урсоловой кислоты 30 мкм/л и концентрация олеаноловой кислоты 60 мкм/л накапливались в опухолевых клетках толстой кишки в течение 36 и 72 часов соответственно, а позже их концентрация снижалась, а эффект усиливался [4].

Также в 2010 году М.Х.Шу и соавторы подтвердили в своих экспериментах, что урсолиновая и олеанолиновая кислоты подавляют рост опухолевых клеток печени человека. По их словам, эффективное воздействие оказывают образцы кислот с концентрацией 100 мкм/л и 75 мкм/л соответственно. Урсолиновая и олеанолиновая кислоты увеличивают проницаемость пор в митохондриях, что создают условие перехода в цитоплазму таких активаторов, как цитохром С, который активирует фермент каспазу, а затем активировать ферменты каспазу-3 и каспазу-9. В результате опухолевые клетки погибают – апоптоз. По мнению ряда других ученых урсолиновая и олеаноловая кислоты эффективны в отношении лейкозных клеток HL-60, опухолевых клеток меланомы B16F10 и опухолевых клеток молочной железы MCF-7. Они обладают свойствами, индуцирующими апоптоз в клетках опухоли простаты.

Другая пентациклическая тритерпеновая кислота - бетулиновая кислота (2-рисунок, в), которая избирательно токсична на мышинных моделях опухолей меланомы человека (кожа с низким содержанием меланина) и в нейроэктодермальных опухолевых клетках (голова, шея, нос). Она ингибирует апоптоз-индуцирующий эффект в нейроэктодермальных клетках за счет активации фермента каспазы.

В исследованиях ученых под руководством Э.Зельцера бетулиновая кислота вызывала апоптоз опухолевых клеток меланомы человека. Установлено, что данный эффект бетулиновой кислоты аддитивно сочетается с эффектом лучевой терапии больного. Однако механизм действия этих двух методов различен. По мнению ученых, эффект бетулиновой кислоты был более выражен в клетках меланомы человека, чем в здоровых клетках. Эти же ученые также установили, что токсическое действие бетулиновой кислоты на клетки меланомы усиливается в присутствии винкристина, то есть бетулиновая кислота является синергистом лекарственного препарата винкристина.

Результаты несколько других исследований показали, что бетулиновая кислота, как и урсолиновая и олеанолиновая кислоты, обладает противоопухолевой активностью при лейкемии, раке толстой кишки, легких, простаты, головного мозга и шеи, а также раке матки. А.А.Дамле и др. изучали действие бетулиновой кислоты на опухоли молочных желез у мышей. Они заявили, что у мышей, получавших бетулиновую кислоту в дозе 50

мг/кг и 100 мг/кг, наблюдалось уменьшение размера опухолевых клеток на 52% и 77% соответственно. Ученые связывают этот эффект с замедлением ангиогенеза (процесса образования новых кровеносных сосудов, происходящего при раке), пролиферации (деление клеток) и инвазии (повреждение клеток инородным веществом) у мышей после введения бетулиновой кислоты [5].

Заключение. Плоды унаби содержат сравнительно большое количество ненасыщенных жирных кислот и их эфиров, биогенных элементов, таких как Mg, P, Ca, K, Si, Sr, Fe, Mn, B, Cu, имеющих большое значение для организма. Учитывая наличие противоопухолевых тритерпеновых органических кислот, таких как урсолиновой, олеанолиновой и бетулиновой кислот, предложено разработать и внедрить в практику пищевую добавку, предотвращающую и помогающую в лечении рака, на основе плодов унаби.

Литература

1. Асқаров И.Р. // Сирли табобат // Т.: “Fan va texnologiyalar nashriyot-manbaa uyi”, 2021 йил
2. Romero C, García A, Medina E, Ruíz-Méndez V, Castro A, Brenes M. // Triterpenic acids in table olives // Food Chem 2010;118:670-4.
3. Zoya Tahergorabi, Mohammad Reza Abedini et all. // "Ziziphus jujuba": A red fruit with promising anticancer activities // Pharmacogn Rev., 2015 Jul-Dec;9(18):99-106. doi: 10.4103/0973-7847.162108.
4. Li J, Guo WJ, Yang QY. // Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human colon carcinoma cell line HCT15 // World J Gastroenterol 2002;8:493-5.
5. Damle AA, Pawar YP, Narkar AA. // Anticancer activity of betulinic acid on MCF-7 tumors in nude mice // Indian J Exp Biol 2013;51:485-91.