

УДК 615.322

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ КОМПОНЕНТОВ ПРИРОДНОГО АКТИВАТОРА
ТЕЛОМЕРАЗЫ – МОЛОЧАЯ ПРИЗЕМИСТОГО
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Березуцкий М. А.

д.б.н., профессор,

Саратовский государственный медицинский университет

им. В. И. Разумовского,

Саратов, Россия

Белоногова Ю.В.

к.б.н., доцент,

Саратовский государственный медицинский университет

им. В. И. Разумовского,

Саратов, Россия

Комарова Е.Э.

ассистент,

Саратовский государственный медицинский университет

им. В. И. Разумовского,

Саратов, Россия

Синичкина О.В.

к.б.н., доцент,

Саратовский государственный медицинский университет

им. В. И. Разумовского,

Саратов, Россия

Аннотация

В статье приводится краткий обзор литературы по экспериментальному исследованию биологической активности компонентов природного активатора теломеразы – молочая приземистого (*Euphorbia humifusa* Wild.). Этилацетатная фракция экстракта и пренилированный халкон – паратокарпин E, выделенные из этого растения, проявили противоопухолевую активность, а флавоноиды – противовоспалительное и вазорелаксантное действие. 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид показал хороший противогриппозный эффект против нескольких штаммов сезонного гриппа. Причем, механизм действия этого вещества принципиально отличался от механизмов действия других противогриппозных препаратов. Комплекс веществ из *E. humifusa* подавляет развитие патогенных для человека грибов *Trichophyton rubrum* и *T. mentagrophytes*.

Ключевые слова: молочай приземистый, *Euphorbia humifusa* Wild., биологическая активность, активация теломеразы.

***THE EXPERIMENTAL RESEARCHES OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE
COMPONENTS OF NATURAL TELOMERASE ACTIVATOR – EUPHORBIA
HUMIFUSA WILD.***

(REVIEW)

Berezutsky M.A.

doctor of biology, professor,

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russia

Belonogova Yu.V.

candidate of biology, assistant professor,

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russia

Komarova E.E.

assistant,

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russia

Sinichkina O.V.

candidate of biology, assistant professor,

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

Saratov, Russia

Abstract

The short literature review about experimental study of the biological activity of the components of natural telomerase activator – *Euphorbia humifusa* Wild. is given in the article. The ethyl acetate fraction and prenylated chalcone – paratocarpin E, which were extracted from such plant, demonstrated antineoplastic activity, as well the flavonoids – the anti-inflammatory and vasorelaxant activity have shown. The 1,3,4,6-tetra-O-galloyl- β -D-glucopyranoside demonstrated good effect against few strains of seasonal flu and the mechanism of its action has the fundamental differences from others flu drugs. The complex of substances from *E. humifusa* inhibit the growth of human pathogenic fungi *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes*.

Keywords: *Euphorbia humifusa* Wild., biological activity, telomerase activation.

Современный этап развития фармацевтики и медицины характеризуется интенсивным экспериментальным изучением химического состава,

биологической активности и терапевтического потенциала лекарственных растений, которые используются в традиционной медицине Китая, Индии и других стран на протяжении нескольких тысячелетий [2, 4]. Особый интерес в этом отношении представляют экспериментальные и клинические исследования лекарственных растений, которые, по данным традиционной медицины, обладают геропротекторными и антивозрастными эффектами.

В настоящее время одной из важнейших причин старения человека считается уменьшение длины теломер. Этот процесс можно затормозить путем активации теломеразы при помощи экзогенных химических соединений [3, 10]. Экспериментально показано, что не менее 12 растений традиционной китайской медицины содержат химические вещества, активирующие теломеразу [11]. Среди них - молочай приземистый - *Euphorbia humifusa* Wild. В опытах на старых мышах воздействие суммы флавоноидов этого растения на клетки половых органов и мозга животных привело к активизации в них теломеразы; также был отмечен выраженный антиоксидантный эффект [5]. В связи с перспективами возможного практического использования *E. humifusa* как активатора теломеразы особый интерес представляет информация о современных экспериментальных исследованиях других видов биологической активности компонентов этого растения.

М. приземистый – однолетнее травянистое растение семейства молочайных (Euphorbiaceae). Вид иногда включают в род *Chamaesyce* S.F. Gray. Естественный ареал *E. humifusa* простирается от Кавказа до Востока Азии; как заносный вид встречается в Средиземноморье, Малой Азии, Центральной и Восточной Европе. Произрастает в полупустынях, в населенных пунктах, в посевах, вдоль дорог [1]. В китайской традиционной медицине *E. humifusa* на протяжении нескольких тысячелетий применяется при гепатите, бактериальной дизентерии, энтерите [15]. В традиционной корейской медицине

E. humifusa используется для лечения диареи, желтухи, дизентерии, энтерита, диабета и астмы [13, 14].

Экспериментальные исследования последних лет подтвердили разнообразную биологическую активность компонентов *E. humifusa*. В частности, была выявлена противоопухолевая активность данного растения в отношении рака молочной железы. Этилацетатная фракция экстракта *E. humifusa* в концентрации 5 мкг/мл показала антиметастатический эффект на линии метастатического рака молочной железы человека MDA-MB-231 [12]. При этом наблюдалось ингибирование миграции, инвазии и экспериментальных метастазов клеток MDA-MB-231. Исследования позволили установить, что механизм действия *E. humifusa* заключается в подавлении TNF α -индуцированной экспрессии мРНК MMP-9 в клетках рака молочной железы. На молекулярном уровне механизм проявляется в ингибировании активности промотера гена MMP-9. Было также установлено, что этилацетатная фракция экстракта *E. humifusa* ингибирует NF- κ B-регулируемую транскрипцию генов.

Пренилированный халкон – паратокарпин E, выделенный из *E. humifusa*, продемонстрировал значительную цитотоксичность (IC₅₀ при 19,6 μ M) в отношении клеток линии MCF-7 (инвазивная аденокарцинома протоков молочной железы человека) [7]. Обработка клеток MCF-7 паратокарпином E приводила к типичным апоптотическим признакам за счет увеличения экспрессии активированной каспазы-8 и -9 и расщепления PARP. Паратокарпин E также изменял экспрессию Bax и Bcl-2, приводя к высвобождению цитохрома c из митохондрий в цитозоль, что указывает на инициацию митохондриально-опосредованного апоптоза. Кроме того, паратокарпин E увеличивал MDC-позитивные аутофагические вакуоли, соотношение уровней белка Беклин-1 в LC3-II / LC3-I, но при этом уменьшал экспрессию p62, что указывает на сильные проаутофагические эффекты паратокарпина E в клетках MCF-7.

Апоптоз клеток MCF-7 осуществлялся в результате активации пути передачи сигналов p38 и JNK при одновременном ингибировании пути Erk.

Флавоноиды *E. humifusa* обладают противовоспалительной активностью. Они ингибировали ферментативную активность эпоксидгидролазы. В эксперименте на макрофагальных клетках линии RAW 264.7 ингибировали выработку оксида азота и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) со значениями IC₅₀ в диапазоне от 11,1 \pm 0,9 до 45,3 \pm 1,6 μ M [9].

Химические компоненты *E. humifusa* в экспериментах показали также хорошее вазорелаксантное действие. Воздействие суммой флавоноидов данного растения на изолированную аорту крысы вызывало зависимую от концентрации вазорелаксацию [15]. Максимальная релаксация была отмечена при концентрации флавоноидов 100 мкг / мл. Механизм вазорелаксации осуществлялся через эндотелий-зависимый путь NO-cGMP посредством активации передачи сигналов PI3K / Akt- и Ca²⁺ + -eNOS-NO. Кроме того, было отмечено активация флавоноидами *E. humifusa* передачи сигналов NO-растворимой гуанилатциклазы-cGMP-протеинкиназы G ослабляет клетки гладких мышц сосудов посредством ингибирования активности Ca²⁺ + -канала L-типа. Этилацетатная фракция *E. humifusa* также индуцировали вазорелаксацию в эксперименте на аорте крысы в зависимости от концентрации [14]. Кроме того, этилацетатная фракция снижала систолическое артериальное давление и частоту сердечных сокращений у крыс в зависимости от концентрации. Вортманнин, тетраэтиламмоний, ибериотоксин и харибдотоксин ослабляли полученную в данном эксперименте вазорелаксацию.

В настоящее время особенно актуальна разработка противогриппозных препаратов с новыми противовирусными механизмами, так как быстрая мутация вирусов ведет к появлению штаммов, устойчивых к лекарствам. Экспериментальные исследования показали [6], что *E. humifusa* в своем составе имеет химические компоненты, которые обладают потенциалом в качестве

нового противогриппозного терапевтического средства с таким новым механизмом действия. В частности, вещество 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид, выделенное из этого растения, показало хорошее ингибирующее действие против штаммов сезонного гриппа A/California/07/2009 (H1N1), A/Perth/16/2009 (H3N2) и B/Florida/04/2006. Причем, механизм действия этого вещества отличался от механизмов действия противогриппозных препаратов, одобренных Американским управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA). В отличие от других препаратов, которые ингибируют высвобождение или проникновение вируса, 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопиранозид приводит к нарушению процесса сборки новых вирусов. Анализ показал, что данное вещество значительно ингибирует экспорт вирусного рибонуклеопротеина (vRNP) из ядра в цитоплазму на ранних стадиях инфекции, что и приводит к нарушению сборки вирионов потомства. Кроме того, вызванная гриппом активация сигнального пути Akt подавлялась 1,3,4,6-тетра-О-галлоил-β-D-глюкопиранозидом дозозависимым образом.

Химические компоненты *E. humifusa* показали также антифунгальный эффект [8]. В эксперименте они ингибировали развитие грибков *Trichophyton rubrum* (является наиболее частой причиной грибковых инфекций ногтей, паховой эпидермофитии и стригущего лишая по всему миру) и *T. mentagrophytes* (второй по частоте возбудитель микозов человека).

Таким образом, экспериментальные исследования последних лет показали, что химические компоненты, содержащиеся в *E. humifusa*, помимо эффекта активации теломеразы, обладают противоопухолевой и противовоспалительной активностью, вазорелаксантами, противогриппозным и антифунгальным действием.

Библиографический список:

1. Гельтман Д.В. Род Молочай – *Euphorbia* / Д.В. Гельтман // Флора Восточной Европы. - 1996. - Т. 9. - С. 262-287.
2. Дурнова Н.А. Использование лекарственного сырья солодки (*Glycyrrhiza* L., Fabaceae) в тибетской традиционной медицине / Н.А. Дурнова, М.А. Березуцкий, А.А. Оглезнева и др. // Бюллетень Ботанического сада Саратовского государственного университета. - 2017. - Т. 15. - № 1. - С. 44-49.
3. Максимов В.Н. Длина теломер лейкоцитов как маркер старения и фактор риска развития возрастзависимых заболеваний у человека / В.Н. Максимов, С.К. Малютина, П.С. Орлов и др. // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 5. С. 702-708.
4. Сигарёва Л.Е. Достижения индийской медицины и фармакологии в исследовании терапевтического потенциала мари белой / Л.Е. Сигарёва, М.А. Березуцкий, Т.А. Андропова и др. // EUROPEAN RESEARCH. Сборник статей XII Международной научно-практической конференции. - 2017. - С. 259-262.
5. Cao R.Z. Effect of total flavonoids of herba euphorbiae humifusae on the expression of telomerase activity in aged mice / R.Z. Cao, Y.C. Wei, G.W. Zhang et al. // West China Journal of Pharmaceutical Sciences.- 2011. Vol. 2. - P. 189–190.
6. Chang S.Y. A natural component from *Euphorbia humifusa* Willd displays novel, broad-spectrum anti-influenza activity by blocking nuclear export of viral ribonucleoprotein / S.Y. Chang, J.H. Park, Y.H. Kim et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2016. - Vol. 471. - № 2. - P. 282-289.
7. Gao S. Growth inhibitory effect of paratocarpin E, a prenylated chalcone isolated from *Euphorbia humifusa* Wild., by induction of autophagy and apoptosis in human breast cancer cells / S. Gao, D. Sun, G. Wang et al. // Bioorganic Chemistry. - 2016. - Vol. 69. - P. 121-128.

8. Li Z. Grey relational analysis on fingerprint characteristics of different eluted parts of *Euphorbia humifusa* and antifungal effect / Z. Li, L. Zhou, G. Dawuti et al. // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. - 2012. - Vol. 37. - № 5. - P. 580-584.
9. Luyen B.T. Anti-inflammatory components of *Euphorbia humifusa* Willd. / B.T. Luyen, B.H. Tai, N.P. Thao et al. // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2014. - Vol. 24. - № 8. - P. 1895-1900.
10. Mariani E. Telomere length and telomerase activity: effect of ageing on human NK cells / E. Mariani, A. Meneghetti, I. Formentini et al. // Mechanisms of Ageing and Development. 2003. Vol. 124. № 4. P. 403-408.
11. Shen C.Y. Anti-ageing active ingredients from herbs and nutraceuticals used in traditional Chinese medicine: pharmacological mechanisms and implications for drug discovery / C.Y. Shen, J.G. Jiang, L. Yang et al. // British Journal of Pharmacology. 2017. Vol. 174. № 11. P. 1395-1425.
12. Shin S.Y. *Euphorbia humifusa* Willd exerts inhibition of breast cancer cell invasion and metastasis through inhibition of TNF α -induced MMP-9 expression / S.Y. Shin, C.G. Kim, Y.J. Jung et al. // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2016. Vol. 16. № 1. P. 413.
13. Tian Y. Anti-HBV active flavone glucosides from *Euphorbia humifusa* Willd / Y. Tian, L.M. Sun, X.Q. Liu et al. // Fitoterapia. 2010. Vol. 81. № 7. P. 799–802.
14. Wang T.T. Vasorelaxant action of an ethylacetate fraction of *Euphorbia humifusa* involves NO-cGMP pathway and potassium channels / T.T. Wang, G.H. Zhou, J.H. Kho et al. // Journal of Ethnopharmacology. 2013. Vol. 148. № 2. P. 655–663.
15. Wang T.T. Mechanisms of vasorelaxation induced by total flavonoids of *Euphorbia humifusa* in rat aorta / T.T. Wang, Z.Q. Zhou, S. Wang, et al. // Journal of Physiology and Pharmacology. 2017. Vol. 68. № 4. P. 619-628.

Оригинальность 94%