Хавдрын болон хэвийн эсийн өсгөвөрт апигенин-7-О болон 6-С-глюкозидын үзүүлэх нөлөөг харьцуулан судалсан нь

О.Энххишиг[1], Н.Шижир[2], Э.Уугангэрэл[3,4], Д.Энхмаа[3,4], О.Эрдэнэзаяа[2,4]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль
[2]АШУҮИС, Био-АС, Анатомийн тэнхим
[3]АШУҮИС, Био-АС, Анагаахын химийн тэнхим
[4]АШУҮИС, Био-Анагаахын хүрээлэн
Цахим шуудан: oenkhhishig@gmail.com, Утас: 99139667

Түлхүүр үг:

RAW264.7
MTT
Хавдрын эс
Макрофаг
Апигенин-7-О -глюкозид
Апигенин-6-С -глюкозид

Товч утга:

Үндэслэл: Судлаачдын тэмдэглэсэнээр хавдрын эсрэг эмийн бодисын 60% нь ургамлын гаралтай байдаг бөгөөд сонгомлоор хавдрын эсийн өсөлтийг дарангуйлах эмийн бодисын судалгаа эрчимтэй хийгдэсээр байгааг дурьджээ. Апигенин-7-О-глюкозид нь үрэвслийн эсрэг, исэлдэлтийн эсрэг, апигенин-6-С-глюкозид хавдрын эсрэг үйлдэлтэй талаар мэдээлэл байгаа боловч эдгээрийг хавдрын ба хэвийн эсийн өсгөвөрт харьцуулан судалсан баримт хомс байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон. **Зорилго:** Хавдрын RAW264.7 лейкемийн эс ба хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсгөвөрт апигенин-7-О болон 6-С-глюкозидын үзүүлэх нөлөөг харьцуулан судлалаа. **Арга, аргачлал:** Тус судалгааг харьцуулсан туршилт судалгааны загварын дагуу vitro орчинд хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эс болон хавдрын RAW 264.7 эсийн өсгөвөрт харьцуулан судлав. Дэгжин шиваантиг (*Pyrethtum pulchrum*) ургамлаас цэврээр нь ялган авсан Апигенин-7-О (A7O) болон апигенин-6-С-глюкозидыг (A6C) диметилсульфоксидод уусгаж туршилтад хэрэглэв. Эдгээр бодисын дараалсан тунгаар эсэд үйлчилж 24 цагийн дараа эсийн өсгөвөрт үзүүлэх нөлөөг MTT урвалжаар амьд эсийн харьцангуй үзүүлэлтийг тооцлон гаргасан. Эсийн өсгөврийг 50% саатуулах идэвх IC50-ийг онлайн тооцоолуураар бодсон бөгөөд хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол индекс (Selectivity Index -SI)-ийг тооцохдоо хавдрын эсийн өсгөврийг саатуулах IC50-ийг анхдагч хэвийн эсийн өсгөврийг саатуулах IC50-тай харьцуулан бодож гаргав. **Үр дүн:** A6C 10 мкМ-ээс дээш тунгаар харин A7O нь 2.5 мкМ-ээс дээш тунгаар RAW264.7 хавдрын эсийг үхүүлж, A6C нь 200 мкМ-ээс дээш тунгаар, A7O-глюкозид 100 мкМ-ээс дээш тунгаар хэвлийн макрофаг эсийг тус тус үхүүлж байгааг тодорхойллоо. Хавдрын эсийн өсөлтийг 50% саатуулах идэвхийг тооцоход IC50 (A6C)=80 мкМ, IC50 (A7O)=14.31 мкМ байлаа. Хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсөлтийг 50% саатуулах идэвх харьцангуй их буюу 184.2-228.2 мкМ байсан нь энэхүү бодисууд бага тунгаар хавдрын эсийг үхүүлж харин хэвийн эсийг үхүүлэхгүй байгааг тодорхойллоо. Хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол индексийг бодоход SI(A6C)=2.85, SI(A7O)=13.1 байсан бөгөөд үүнээс харахад A7O илүү идэвхтэй байна. **Дүгнэлт:** Апигенин-7-О болон 6-С-глюкозид хавдрын эсийн өсөлтийг сонгомлоор саатуулах үйлдэлтэйг тодорхойллоо.

Үндэслэл: Судлаачдын тэмдэглэсэнээр хавдрын эсрэг эмийн бодисын 60% нь ургамлын гаралтай байдаг бөгөөд сонгомлоор хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах эмийн бодисын судалгаа уламжлалт анагаах ухаанд хэрэглэж ирсэн эмийн ургамлын судалгаа ихээхэн хийгдэж байгааг дурьджээ.[1,2] 1960 онд АНУ-ын Хавдар Судлалын Үндэсний хүрээлэнгээс (NCI) хавдрын эсрэг том хэмжээний илрүүлэг хөтөлбөр эхлүүлж, 35000

ургамлын дээжийг үнэлсэн байдаг. Энэхүү хөтөлбөрийн дүнд өнөө үед хамгийн өндөр борлуулалттай хавдрын эсрэг эм Таксол бий болсон бөгөөд одоо ч энэ төрлийн судалгаа эрчимтэй хийгдсээр байгааг зарим судлаачид онцолжээ.[3]

Хавдрын эсрэг үйлдэлтэй ургамлын гаралтай нэгдлүүдээс флавоноид нь ялган авахад хялбар байдаг төдийгүй хавдрын эсрэг үйлдлийг судалж эмнэлзүйд нэвтэрүүлэхэд дөхөмтэй байдгийг судлаачид дурьджээ.[4] Флавоноид нь ихэвчлэн чөлөөт глюкозид эсвэл глюкозидын уламжлал хэлбэрээр хоол хүнсний түүхий эдэд ихээр агуулагддаг. Түгээмэл тархсан флавоноидын төлөөлөгч Апигенин-7-О (А7О) болон апигенин-6-С-глюкозид (А6С) нь ургамлын хоёрдогч метаболит болохыг эрдэмтэд тогтоосон байна.[5] А6С глюкозид буюу изовитексин нь хүний амны хавдрын ОС2 эс, хөхний хавдрын эс, хүний лейкемигийн U937 эсийн өсгөвөрт антипролифератив үйлдэлтэй бөгөөд эсийг апоптозид оруулж байгаа нь судалгаагаар тогтоогджээ.[5,6] Энэ нь бидний судалгаатай дүйж байна. А7О глюкозид нь үрэвслийн эсрэг, исэлдэлтийн эсрэг үйлдэлтэй төдийгүй хавдрын эсрэг үйлдэлтэй нь судлагдсан байна.[5] Тухайлбал шулуун гэдэсний хавдрын НСТ116 эс, ходоодны хавдрын эс, умайн хүзүүний хавдрын HeLa эсийг апоптозоор үхүүлдэг болохыг тогтоожээ.[5,7,8] Харин хавдрын биш хэвийн эсэд хэрхэн нөлөөлдөг талаар судалгаа хомс байгаа тул бид хулганын хавдрын RAW264.7 эс ба хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсгөвөрт А7О болон А6С глюкозидын үзүүлэх нөлөөг харьцуулан судаллаа.

Зорилго: Хавдрын RAW264.7 лейкемийн эс ба хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсгөвөрт апигенин-7-О болон 6-С-глюкозидын үзүүлэх нөлөөг харьцуулан судлав.

Арга, аргачлал: Энэхүү судалгааг харьцуулсан туршилт судалгааны загварын дагуу RAW264.7 хавдрын эс болон хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсгөвөрт судаллаа. Бид АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэн, Биологийн химийн лаборатори, Эсийн өсгөврийн лаборатори, Туршилтын амьтны төв, Молекул биологийн лабораторийг тус тус түшиглэн хийж гүйцэтгэсэн. АШУҮИС-ийн Судалгааны Ёс зүйн Хяналтын хорооноос судалгааны ажлыг эхлүүлэх зөвшөөрөл авч судалгааг хийж гүйцэтгэв.(5/14/2021)

Хэрэглэгдэхүүн: Дэгжин шиваантиг (*Pyrethtum pulchrum*) ургамлын этилацетатын ханднаас баганат хромотографийн аргаар ялган авч HPLC-ээр цэвэршүүлж ялган авсан цэвэр апигенин-7-О болон 6-С-глюкозидыг туршилтад ашигласан.[9] ATCC-аас RAW264.7 эсийн шугам авч ашигласан. Хэвлийн хөндийн макрофаг эсийг 20-25 гр жинтэй, 8 долоо хоногтой, эрэгчин C57BI/6 хулганаас авч туршилт судалгаанд ашиглав. DMSO, MTT урвалжийг худалдааны байгууллагаас захиалан авч судалгаандаа ашиглав.

Эсийн өсгөвөр: Хулганын RAW264.7 лейкемийн эсийг идэвхгүйжүүлсэн 5%-н үнээний хэлийн ийлдэс (FCS), антибиотикийн холимог (penicillin G, Streptomycin, amphotericin B) агуулсан RPMI1640 эсийн орчинд 5% CO2-ийн агууламжтай, чийгшил ихтэй, 37°C хэмтэй эсийн өсгөврийн инкубаторт өсгөвөрлөсөн. Хулганын хэвлийн хөндийн макрофаг эсийг авахдаа хулганыг эфирээр унтуулсны дараа хүзүүний нугаламын орчимд дарж сүүлнээс нь татаж нугасыг таслаж егүүтгэсэн. Гэдэс хэвлий орчмыг 70% этилийн спиртээр ширшиж ариутгаж хэвлийн хөндийд 3-5 мл, эсийн орчин (DMEM, 10% FSC, антибиотикийн холимог) тариураар тарив. Хуруугаараа хэвлийн өмнөд болон хажуу ханыг 1 мин орчим зөөлөн доргиосны дараа хэвлийн хөндийд тарьсан орчныг тариураар соруулж ариун саванд цуглуулсан. Ариун багажаар хэвлийн хөндийг нээж пипетикаар үлдэгдэл орчинг болгоомжтой соруулж цуглуулав. Дахин 1 мл орчноор хэвлийн хөндийг зайлж соруулаад (3 удаа) цуглуусан шингэнийг центрфугт бага хурдаар (1000 rpm) 5 мин эргүүлсэн. Дээрх шингэн хэсгийг асгаж тунасан эс дээр шинэ 5 мл орчин нэмж сайн сэгсэрч эсийг тоолж тохирох хэмжээнд шингэлж туршилт судалгаанд ашиглалаа.

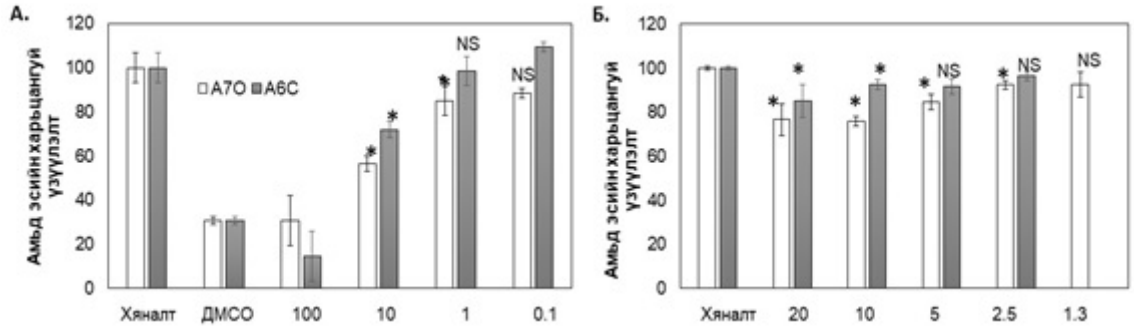
Эсийн өсгөврийг саатуулах үйлдлийг тодорхойлох аргачлал: Эсийн өсөлтөнд нөлөөллөх үйлдлийг судлахдаа эсийн амьдрах чадварыг тодорхойлох МТТ шинжилгээгээр тодорхойллоо. 96 нүдтэй эсийн өсгөврийн тавагт RAW264.7 эс мөн хэвлийн хөндийн макрофаг эсийг тус тус хийж хонуулсны дараа өсгөврийн орчинг шинэчилж түүн дээр А7О, А6С глюкозидын дараалсан тунг (0.1-100 мкМ) нэмж өсгөвөрлөөд 24 цагийн дараа 5 мкл МТТ уусмал (5 мг/мл) нэмж 4 цаг 37С-д өсгөвөрлөв. Дараа нь диметилсульфоксид нэмж 15 мин зөөлөн зайлж формазаны талстыг уусгана. 630 нм долгионы уртад гэрлийн шингээлтийг спектрофотометрээр хэмжиж тоон үзүүлэлтийг хяналтын бүлэгт харьцуулж харьцангуй үзүүлэлт тооцов.[10]

Эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол индекс (SI)-ийг тооцсон аргачлал: Хавдрын эсийн өсөлтийг сонгомолоор саатуулж байгаа биолгийн идэвхт бодисыг сонгож дараалсан тунгийн МТТ-ийн шинжилгээний харьцангуй үзүүлэлтийг ашиглан эсийн өсөлтийн 50% саатуулах идэвх буюу IC50-ийг онлайн тооцоолууруар бодсон.[11] Ингэхдээ тун тус бүрийн МТТ-ийн утгыг оруулна. Үүний дараа Судлаач Badisa-ийн аргачлалаар “SI=хэвийн эсийн IC50 /хавдрын эсийн IC50” томьёогоор сонгомол индексийг бодов. SI их буюу>2 бол хавдрын эсийг сонгомлоор хордуулдаг, хэрэв SI бага буюу<2 бол тухайн бодис ерөнхий ерөнхий хордуулах нөлөөтэй буюу хэвийн эрүүл эсийг ч үхүүлдэг гэж тооцдог аргачлалыг ашиглав.[12]

Үр дүнгийн статистик боловсруулалт: Туршилтын бүлэг бүрийг 3-4 дээжид хийж статистикийн үндсэн параметрүүдийг тооцоолж хяналтын бүлэг ба туршилтын бүлэгт харьцуулалт хийв. Туршилт бүрийг 3-4 удаа давтана. Стюдентын Т тестийг бодож $p<0.05$ үед статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатайд тооцов.

Үр дүн:

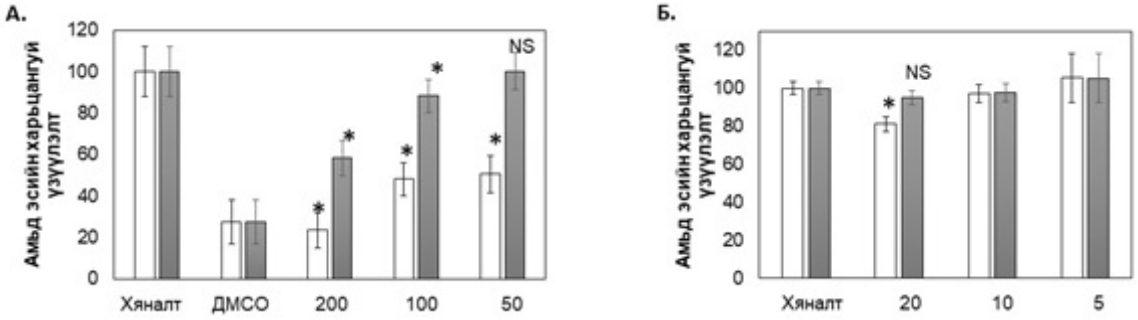
Хавдрын эсийн өсгөвөрт үзүүлэх A6C, A7O-ийн нөлөө: Цэвэр бодисуудаар 0.1-100 мкМ тунгаар RAW264.7 хавдрын эсэд үйлчилж 24 цагийн дараа МТТ шинжилгээгээр шинжлэхэд A6C глюкозид 10 мкМ-ээс дээш тунгаар харин A7O глюкозид нь 2.5 мкМ-ээс дээш тунгаар RAW264.7 хавдрын эсийг үхүүлж байлаа (Зураг 1).



Зураг 1. RAW264.7 эсийн өсгөвөрт үзүүлэх A6C, A7O нөлөө

RAW264.7 эсийг A6C (саарал), A7O-глюкозидын (цагаан) их(А) болон бага(Б) дарааллсан тунгаар (мкМ) үйлчилж 24 цагийн дараа амьд эсийг МТТ шинжилгээгээр илрүүлэв.*Хяналтын бүлэгт харьцуулахад p>0.05, NS-хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн ялгаа байхгүй.

Хэвийн макрофаг эсийн өсгөвөрт үзүүлэх A6C, A7O-ийн нөлөө: Хэвлийн макрофаг эсийг цэвэр бодисуудаар дараалсан тунгаар 24 цаг үйлчилж МТТ шинжилгээгээр шинжлэхэд A6C нь 200 мкМ-ээс дээш тунгаар, харин A7O-глюкозид 100 мкМ-ээс дээш тунгаар хэвлийн макрофаг эсийг үхүүлж байгааг тодорхойллоо. (Зураг 2).



Зураг 2. Хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсгөвөрт үзүүлэх A6C, A7O-ийн нөлөө

Хэвлийн хөндийн макрофаг эсийг A6C (саарал), A7O-глюкозидын (цагаан) их (А), бага (Б) дарааллсан тунгаар (мкМ) үйлчилж 24 цагийн дараа амьд эсийг МТТ шинжилгээгээр илрүүлэв. * Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад p<0,05, NS-хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад статистикийн ялгаа байхгүй.

1. Эсийн өсөлтийг саатуулах A6C, A7O-ийн IC50 тооцоход: RAW264.7 эсийн өсгөврийг саатуулах бодисын нөлөөллийг МТТ шинжилгээний үр дүнг ашиглан хавдрын эсийн өсөлтийг 50% саатуулах идэвхийг тооцоход IC50 (A6C)=80 мкМ, IC50 (A7O)=14.31 мкМ байлаа. Харин хэвлийн хөндийн макрофаг эсийн өсөлтийг 50% саатуулах идэвхи харьцангуй их буюу 184.2-228.2 мкМ байсан нь энэхүү бодисууд бага тунгаар хавдрын эсийг үхүүлж харин хэвийн эсийг үхүүлэхгүй байгаа нь тодорхойлогдлоо. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Эсийн өсөлтийг саатуулах IC50

Бодис	Эс	IC50 [мкМ]
A6C	RAW264.7	80
A6C	XXM[#]	228.27
A7O	RAW264.7	14.31
A7O	XXM	184.2

Тайлбар **:** *[#] XXM- хэвлийн хөндийн макрофаг*

2. Хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол үйлдэлийг тооцоолоход:

A6C-глюкозидын хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол индексийг бодоход

$$SI = \frac{IC50\ (\text{XXM})}{IC50\ (RAW264.7)} = \frac{228}{80} = 2.85$$

A7O- глюкозидын хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулах сонгомол индекс бодоход

$$SI = \frac{IC50\ (\text{XXM})}{IC50\ (RAW264.7)} = \frac{184.2}{14.31} = 13.1$$

Энэхүү 2 цэвэр бодис хавдрын эсийн өсөлтийг сонгомлоор саатуулах идэвхтэй бөгөөд A7O-глюкозид нь сонгомлоор саатуулах идэвх илүү байна.

Хэлцэмж: Бид энэхүү харьцуулсан туршилт судалгаагааг болох A6C болон A7O-глюкозидыг хэвийн эстэй харьцуулан судлахад хавдрын эсийн өсөлтийг сонгомлоор саатуулдгийг тодорхойллоо. Судлаачид эдгээр бодисуудыг төрөл бүрийн хавдрын эсийн эсрэг үйлдлийг судалсан баримт нэлээд байгаагаас дурьдахад: A7O нь умайн хүзүүний хавдрын HeLa эс (IC50 нь 47.26 мкМ), шулуун гэдэсний хавдрын HCT116

эс, ходоодны хавдрын эсийн өсгөврийг, харин A6C нь хүний амны хавдрын OC2 эс, хөхний хавдрын эс, хүний лейкемигийн U937 эсийн өсгөврийг саатуулдаг нь тус тус тогтоогдсон байна.[5-8] Хэвийн эсэд үзүүлэх нөлөөг хавдрын эсэд үзүүлэх нөлөөтэй харьцуулан энгийн аргачлалаар хавдрын эсэд үзүүлэх сонгомол нөлөөг тооцоолдог.[12] Энэ аргаар олон төрлийн эмийн түүхий эд, биологийн идэвхт бодисын хавдрын эсэд үзүүлэх нөлөөг тодорхойлсон байна.[12,13]

Зарим судлаачид эсийг үхүүлж буй механизмыг дараах байдлаар тайлбарласан байна. Үүнд: A6C-глюкозид нь хавдрын эсин өсөлтийг дарангуйлахдаа эсийг апоптозид оруулах p53 уураг, Caspase-гинжин урвалыг идэвхжүүлж эсийг үхүүлдгийг тодорхойлжээ.[5] Харин A7O нь PTEN/PI3K/AKT замаар апоптозийг эхлүүлж эсийг үхүүлдэг.[6,7]

Бид судалгаандаа Дэгжин шиваантиг (*Pyrethtum pulchrum*) ургамлаас гарган авсан биологийн идэвхт цэвэр бодис болох A6C болон A7O-глюкозидыг авч ашигласан.Энэхүү ургамал нь Монгол оронд нэн хязгаарлагдмал тархацтай, устаж болзошгүй цэцэгт ургамал тул эмийн түүхий эд болгон ашиглах боломжгүй юм. Гэвч түүнд агуулагдах биологийн идэвхт бодис A6C, A7O-глюкозид нь өөр олон төрлийн ургамалд агууллагддаг бөгөөд Монгол оронд ургадаг ургамлаас дурдвал улаан буудайн навч, долоогоно гэх мэтэд ихээр агууллагддаг байна.[6] Иймд цаашид эмийн түүхий эд байдлаар бэлтгэхэд олдоц сайтай ургамлаас ялган авч ашиглах боломжтой юм.

Лю Мм нарын 2020 оны судалгаагаар A6C, A7O-глюкозид нь бусад флавоноидуудтай харьцуулахад илүү тогтвортой, илүү сайн уусдаг төдийгүй харх ашигласан туршилт судалгаагаар амаар хэрэглэхэд үр дүнтэй байсан байна.[5] Мөн Хэ М нарын 2016 оны судалгаанд эдгээр нь хурдан олширдог эсийн тухайлбал хавдрын гадаргууд илэрдэг трансферрин уурагтай хүчтэй холбогддог гэх судалгаа байгаа нь хавдрын эсэд нэвтэрдэг рецептор нь байх магадлалтай тогтоожээ.[6] Энэ судалгааны үр дүн нь цаашид A6C, A7O-ийн хавдрын эсрэг үйлдлийг нарийвчлан судлаж дараагийн шатанд гаргах боломжтойг харуулж байна. Бидний судалгааны үр дүнд эсийн өсөлтийн түвшинд хавдрын эсрэг A6C болон A7O-глюкозидын үйлдлийг тодорхойлсон бөгөөд цаашид эсийн үхэлд оролцдог генийн идэвхжил, уурагт хэрхэн нөлөөлдгийг тодорхойлох шаардлагатайг харуулж байна.

Дүгнэлт: Апигенин-7-О болон 6-С-глюкозид хавдрын эсийн өсөлтийг сонгомлоор саатуулах үйлдэлтэйг тодорхойллоо.

Талархал: Энэхүү судалгааг АШУҮИС-ийн захирлын нэрэмжит судалгааны тэтгэлгээр хийж гүйцэтгэлээ.

Ном зүй:

1. *Gordaliza M. Natural products as leads to anticancer drugs. Clin Transl Oncol. 2007;9(12):767-776.*
2. *Solowey E, Lichtenstein M, Sallon S, Paavilainen H, Solowey E, Lorberboum-Galski H. Evaluating medicinal plants for anticancer activity. ScientificWorldJournal. 2014;2014:721402.*
3. *Asma ST, Acaroz U, Imre K, et al. Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs. Cancers (Basel). 2022;14(24).*
4. *Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. Pharmacogn Rev. 2014;8(16):122-146.*
5. *Liu MM, Ma RH, Ni ZJ, et al. Apigenin 7-O-glucoside promotes cell apoptosis through the PTEN/PI3K/AKT pathway and inhibits cell migration in cervical cancer HeLa cells. Food Chem Toxicol. 2020;146:111843.*
6. *He M, Min JW, Kong WL, He XH, Li JX, Peng BW. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. Fitoterapia. 2016;115:74-85.*
7. *Smiljkovic M, Stanisavljevic D, Stojkovic D, et al. Apigenin-7-O-glucoside versus apigenin: Insight into the modes of anticandidal and cytotoxic actions. Excli j. 2017;16:795-807.*
8. *Sun Q, Lu NN, Feng L. Apigetrin inhibits gastric cancer progression through inducing apoptosis and regulating ROS-modulated STAT3/JAK2 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2018;498(1):164-170.*
9. *Erdenetsogt U, Nadmid S, Paulus C, et al. Bioactive flavonoids from plant extract of Pyrethrum pulchrum and its acute toxicity. Nat Prod Res. 2021;35(24):5960-5963.*
10. *Deljanin M, Nikolic M, Baskic D, et al. Chelidonium majus crude extract inhibits migration and induces cell cycle arrest and apoptosis in tumor cell lines. J Ethnopharmacol. 2016;190:362-371.*
11. *Sebaugh JL. Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation. Pharm Stat. 2011;10(2):128-134.*
12. *Badisa RB, Darling-Reed SF, Joseph P, Cooperwood JS, Latinwo LM, Goodman CB. Selective cytotoxic activities of two novel synthetic drugs on human breast carcinoma MCF-7 cells. Anticancer Res. 2009;29(8):2993-2996.*
13. *van Loggenberg S, Willers C, van der Kooy F, Gouws C, Hamman JH, Steyn JD. Evaluating in vitro cytotoxic effects of Artemisia afra and Artemisia annua infusions against selected lung cancer cell lines. South African Journal of Botany. 2022;150:404-411.*

A Comparative study of the effects of apigenin-7-O and 6-C-glucosides on cancer and normal cell culture

Enkhkhishig O[1], Shijir N[2], Uugangerel E[3,4], Enkhmaa D[3,4], Erdenezaya O[2,4]

[1]Graduate School, MNUMS
[2]Department of Anatomy, School of Biomedicine, MNUMS
[3]Department of Medical Chemistry, MNUMS
[4]Institute of Biomedical Sciences, MNUMS
E-mail: oenkhhishig@gmail.com, Tel: +976-99139667

Background: Researchers have noted that 60% of anti-tumor drugs are of plant origin, and research into drugs that selectively inhibit cancer cell growth is ongoing. There is information about apigenin-7-O-glucoside's anti-inflammatory and anti-oxidative properties and apigenin-6-C-glucoside's anti-tumor effects. Still, there is a lack of evidence comparing these in tumor and normal cell cultures, which is why this study is conducted.
Aim: To compare the effects of apigenin-7-O and 6-C-glucoside on tumor RAW264.7 leukemia cells and murine peritoneal macrophage cell cultures.
Purpose: We aimed to compare in vitro the antiproliferative effects of apigenin-7-O and apigenin-6-C-glucoside on RAW264.7 cancer cells and murine peritoneal macrophages.
Materials and Methods: The study was conducted in a comparative experimental design in vitro in mouse peritoneal macrophage cells and RAW 264.7 tumor cell lines. Apigenin-7-O (A7O) and apigenin-6-C-glucoside (A6C) isolated from the Pyrethtum pulchrum plant were dissolved in dimethylsulfoxide and used in the experiment. After 24 hours of serial doses of these substances, the effect on cell culture was determined by calculating the relative parameters of live cells using the MTT reagent. The 50% inhibitory activity (IC50) for cell culture was calculated using an online calculator, and the selectivity index (SI) for inhibiting tumor cell growth was calculated by comparing the IC50 for inhibiting tumor cell culture with the IC50 for inhibiting primary normal cell culture.
Results: A6C over 10 μM, A7O over 2.5 μM killed RAW264.7 tumor cells, A6C over 200 μM and A7O-glucoside over 100 μM killed peritoneal macrophages, respectively. they were determined that there is. IC50 (A6C)=80 μM and IC50 (A7O)=14.31 μM when calculating 50% tumor cell growth inhibitory activity. The 50% inhibitory activity of peritoneal macrophage cell growth was relatively high (184.2-228.2 μM), which indicated that these agents killed tumor cells at low doses but not normal cells—considering the selective index of tumor cell growth inhibition, SI(A6C)=2.85 and SI(A7O)=13.1, which shows that A7O is more active compound than A6C.
Conclusion: Apigenin-7-O and 6-C-glucoside have been shown to selectively inhibit the growth of tumor cells.

Keywords: RAW264.7, MTT, Cancer cell proliferation, Macrophages, Apigenin-7-O-glucoside, Apigenin-6-C-glucoside