Уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны нөлөөг судалсан дүн

Ч.Жадамба[1,2], О.Эрдэнэзаяа[3], С.Идэржавхлан[2], М.Бүрнээ[2], А.Гүрбадам[2], Д.Тэмүүлэн[2], Г.Дарамбазар[2], О.Олдох[4], Д.Энхмаа[4], Н.Гиймаа[2]

[1]АШУҮИС, Дархан-Уул аймаг дахь салбар АУС, Анагаахын суурь боловсролын тэнхим
[2]АШУҮИС, Био-АС, Биологийн тэнхим
[3]АШУҮИС, Био-АС, Анатомийн тэнхим
[4]АШУҮИС, Био-АС, Анагаахын химийн тэнхим
Цахим шуудан: jadamba@mnums.edu.mn, Утас: 96118586

Түлхүүр үг:
А549
Нүүн шилжилт
5,2’,3’-тригидрокси-6,7 метилендиоксифлаванон

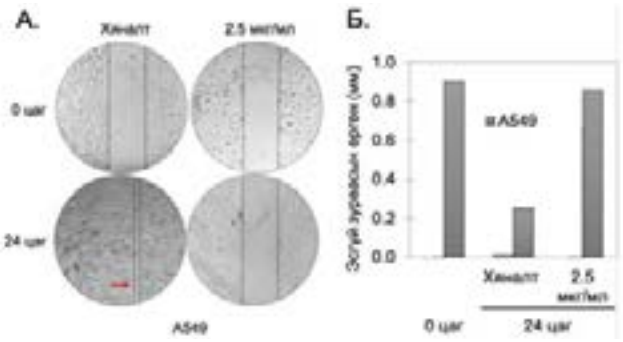
Товч утга:
Үндэслэл: Сүүлийн жилүүдэд байгалийн гаралтай зарим нэгдлүүд нь хавдраас урьдчилан сэргийлэх, хавдрын эхэн шатны эмчилгээнд ач холбогдол бүхий үр дүнтэй болохыг эрдэмтэд тогтоосон ба ургамал, хүнсний ногоо, үр, жимсний хальс, цэцэг зэрэгт агуулагдах полифенолт нэгдэл болох флаванонууд нь хавдрын эсрэг, хэт исэлдэлт, үрэвсэл болон бактерийн эсрэг био идэвхтэйг тодорхойлсон байна. Хавдар нь дэлхий дахинд эдийн засгийн болон нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудал болоод байна. Дэлхийн статистик мэдээллээс үзэхэд дөрвөн хүн тутмын нэг (22.8%) нь халдварт бус өвчний улмаас, зургаан хүн тутмын нэг (16.8%) нь хавдрын улмаас нас барж байгааг дурьдсан байна. **Зорилго:** Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаваноны уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд үзүүлэх нөлөөг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааг АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын Хүрээлэнг түшиглэн, флаванон (5,2’,3’-тригидрокси-6,7 метилендиоксифлаванон)-ы хавдрын эсийн нүүн шилжилтэнд үзүүлэх нөлөөг in vitro орчинд, эсгүй зурвас үүсгэх аргаар судлав. Судалгаанд уушгины хавдрын эс (А549)-ийг сэргээн, тогтворжуулан туршилтыг хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Бид А549 хавдрын эсийг флаваноны ялгаатай концентраци (1.25 мкг/мл, 2.5 мкг/мл)-иар 24 цагийн турш үйлчлэн, эсгүй зурвас үүсгэх аргаар шинжлэв. Эсгүй зурвасыг 0.9 мм-ийн өргөнтэй үүсгэсэн бөгөөд А549 эс 24 цагийн дараа эсгүй зурваст тархан ургаж эсгүй зурвасын өргөн 0.25 мм байв. Флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар эсэд үйлчлэхэд эсийн нүүн шилжилтийг бүрэн саатуулсан байв. **Дүгнэлт:** Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтайгаар саатуулж байна.

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-ын мэдээлснээр хорт хавдар нь хөгжиж буй орнуудад эдийн засгийг доройтуулж, нас баралтын гол шалтгаан болдог. 2023 онд манай улсын хүн амын дунд хорт хавдрын 7244 шинэ тохиолдол бүртгэгджээ. Хорт хавдар нь хүний амьдралын хэв маяг, стресс, архи тамхины хэрэглээ, хөдөлгөөний дутагдал, хүнсний аюулгүй байдал, удамшил, эрт илрүүлэг, үр дүнтэй эмчилгээ зэрэг олон хүчин зүйлээс шалтгаалан, нийтийн эрүүл мэндэд томоохон сорилт болоод байна.[1–3]whereas around one in nine men and one in 12 women die from it. Lung cancer was the most frequently diagnosed cancer in 2022, responsible for almost 2.5 million new cases, or one in eight cancers worldwide (12.4% of all cancers globally Флавоноидын дэд анги болох флаванон нь эсийн мөчлөгийн G1 үе, исэлдэлтийн стресс, ангиогенез ба үсэрхийллийг хянадаг бөгөөд зарим дохио дамжилтын зам нь өвчний явцыг сааруулдаг.[4–6] Орчин үед байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүн ялангуяа ургамлын фитохими, биологийн идэвхийг түлхүү судлаж, хавдрын эсрэг идэвхт бодисыг цэврээр ялган, эмчилгээнд ашиглаж байна. Харин нарийн навчит цахилдгаас цэврээр ялгасан флаванон (5,2’,3’-тригидрокси-6,7 метилендиоксифлаванон)-ы хавдрын эсрэг нөлөөг судалсан судалгааны ажил хомс байгаа нь энэхүү судалгааны үндэслэл боллоо.

Зорилго: Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаваноны уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд үзүүлэх нөлөөг судлах

Арга, аргачлал: Уг судалгааг АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэнг түшиглэн хийж гүйцэтгэв. Хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны нөлөөг судлахдаа эсгүй зурвас үүсгэх аргаар тодорхойлов. 24 үүрт хавтанд тус бүрд 10% FBS бүхий DMEM орчинд өсгөвөрлөсөн $1x10^5$ эс/мл концентраци бүхий 3 мл эсийн холимог хийж 5%-ийн CO_2 чийгшилтэй, 37°C орчинд өсгөвөрлөсөн. Эсийн дүүрэлт 80-90% болох үед тэжээлт орчныг соруулж, эсийн өсгөвөрт 100 мкл-ийн пипетканы хошуугаар (үзүүрийн өргөн 0.9 мм) зурвас татан 2 мл PBS-ээр угаав. Эсийн зургийг 0, 6, 12, 18, 24 цагуудад авч, эсийн нүүн шилжилтийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулан Image J программыг ашиглан тодорхойлж, үр дүнг боловсруулав.

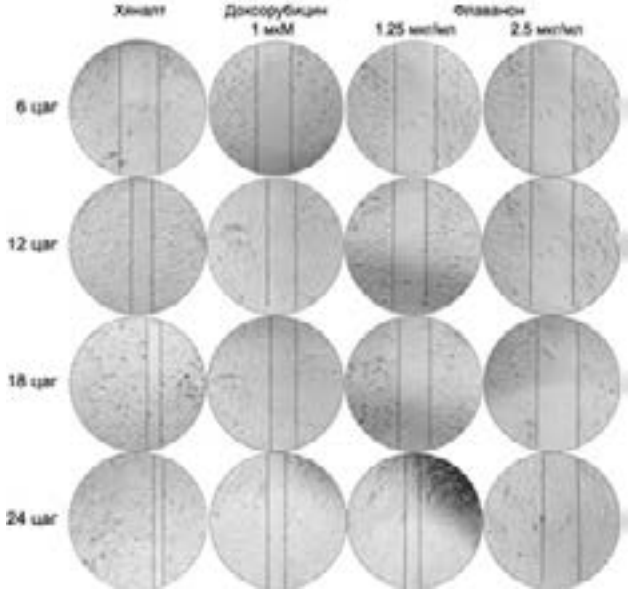
Үр дүн: Бид уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны нөлөөг судлахдаа А549 эсэд флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар үйлчилж, 24 цагийн дараа эсгүй зурвас үүсгэх аргаар шинжлэв (Зураг 1). Эсгүй зурвасыг 0.9 мм-ийн өргөнтэй үүсгэсэн бөгөөд А549 эс 24 цагийн дараа эсгүй зурваст тархан ургаж, эсгүй зурвасын өргөн 0.25 мм байв. Флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар эсэд үйлчлэхэд эсийн нүүн шилжилтийг бүрэн саатуулсан байв.



Зураг 1. Уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны үзүүлсэн нөлөө.

Тайлбар: А. Эсгүй зурвасын зургийг авч, өргөнийг тасархай зураасаар тэмдэглэсэн, улаан сум: эсгүй зурвас руу нүүн шилжсэн эс. Өсгөлт x40. Б. Эсгүй зурвасын өргөнийг ImageJ програмаар хэмжсэн дүн.

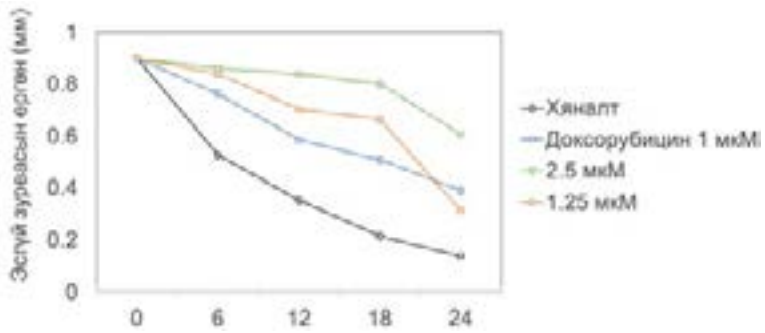
Флаванон 2.5 мкг/мл концентрациар уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг бүрэн саатуулсан тул бид тун болон хугацаа хамаарлыг шинжиллээ. А549 эсийг 1.25, 2.5 мкг/мл флаваноноор үйлчилж, 6, 12, 18, 24 цагийн дараа эсгүй зурвасыг үнэлэв (Зураг 2). Хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг саатуулдаг доксорубициниийг эерэг хяналтын бүлэгт авсан. Флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтайгаар саатуулж байв.



Зураг 2. А549 эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны тун болон хугацаа хамааралт нөлөө.

Тайлбар: Эсгүй зурвасын зургийг авч өргөнийг тасархай зураасаар тэмдэглэсэн. Өсгөлт x40.

Флаваноны тун болон хугацаа хамааралтайгаар саатуулагдсан уушгины хавдрын эсгүй талбайн харьцуулсан үзүүлэлтийг графикаар дүрслэн үзүүлэв (Зураг 3).



Зураг 3. A549 эсэд флаваноны тун болон хугацаа хамааралт эсгүй талбайн харьцуулалт

Тайлбар: Эсгүй талбайн хэмжээг флаваноны 1.25, 2.5 мкг/мл концентрациар үйлчлэн 6, 12, 18, 24 цагуудад хэмжиж, хяналтын 0 цагийн үзүүлэлттэй харьцуулсан үзүүлэлт.

Хэлцэмж: Энэхүү судалгаагаар уушгины хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг нарийн навчит цахилдаг (Iris tenuifolia)-аас цэврээр ялгасан флаванон тун болон хугацаа хамааралтайгаар статистик ач холбогдол бүхий саатуулдаг болохыг тогтоолоо. Zhang Y (2021) нар байкалин, Wang Y (2011) нар Scutellaria barbata-аас ялгасан дон флаванон нь A549 эсэд хавдар идэвхжүүлэгч хүчин зүйлийг дарангуйлснаар апоптозын өдөөдөг болохыг судалжээ.[7,8] You J (2018) нарын судалгаагаар байкалин нь A549, H129 эсийн амьдрах чадвар, нүүн шилжилтийг SIRT1/AMPK дохио дамжилтын замаар саатуулж байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.[9]

Бидний судалгаанд нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь 1.25–2.5 мкг/мл концентрациар A549 эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтай саатуулж байв. Tang X (2020) нарын судлаачид мерицетин нь A549 эсэд MMP-2, MMP-9 уургийн экспрессийг бууруулж, эсийн нүүн шилжилтийг тун хамааралтай ERK дохио дамжилтын замаар саатуулдаг болохыг судалжээ.[10] Yin F (2017) нарын судалгаагаар нарингенин нь A549 эсэд MMP-2, MMP-9 уургийн экспрессийг бууруулж, AKT дохио дамжилтын замаар эсийн нүүн шилжилтийг саатуулдаг гэж тэмдэглэжээ.[11]

Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтай статистик ач холбогдол бүхий дарангуйлсан хэдий ч эсийн дохио дамжилтын замыг тодорхойлох боломжгүй байсан нь бидний судалгааны ажлын хязгаарлагдмал тал байв. Тиймээс цаашид in vivo нөхцөлд туршилтын амьтан дээр уг судалгааг үргэлжлүүлэн хийж, эсийн дохио дамжилтын механизмыг нарийвчлан судлах нь эмнэлзүйн болоод суурь судалгааны ач холбогдолтой байна.

Дүгнэлт: Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтайгаар саатуулж байна.

Ном зүй:

1. *Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263.*
2. *Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):17-48.*
3. *Батдаваа Б. Монгол улсын статистикийн эмхэтгэл 2022. Үндэсний Статистикийн Хороо.*
4. *Khan AU, Dagur HS, Khan M, Malik N, Alam M, Mushtaque M. Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives. Eur J Med Chem Rep. 2021;3:100010.*
5. *Ullah A, Munir S, Badshah SL, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. Molecules. 2020;25(22):5243.*
6. *Ni F, Gong Y, Li L, Abdolmaleky HM, Zhou JR. Flavonoid Ampelopsin Inhibits the Growth and Metastasis of Prostate Cancer In Vitro and in Mice. Srivastava RK, ed. PLoS ONE. 2012;7(6):e38802.*
7. *Jin Y, Chen W, Yang H, et al. Scutellaria?barbata D. Don inhibits migration and invasion of colorectal cancer cells via suppression of PI3K/AKT and TGF-β/Smad signaling pathways. Exp Ther Med. Published online October 2, 2017.*
8. *You J, Cheng J, Yu B, Duan C, Peng J. Baicalin, a Chinese Herbal Medicine, Inhibits the Proliferation and Migration of Human Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Cells, A549 and H1299, by Activating the SIRT1/AMPK Signaling Pathway. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 2018;24:2126-2133.*
9. *Chien ST, Shi MD, Lee YC, Te CC, Shih YW. Galangin, a novel dietary flavonoid, attenuates metastatic feature via PKC/ERK signaling pathway in TPA-treated liver cancer HepG2 cells. Cancer Cell Int. 2015;15(1):15.*
10. *Rabidas SS, Prakash C, Tyagi J, et al. A Comprehensive Review on Anti-Inflammatory Response of Flavonoids in Experimentally-Induced Epileptic Seizures. Brain Sci. 2023;13(1):102.*
11. *Maleki SJ, Crespo JF, Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. Food Chem. 2019;299:125124.*

Effect of flavanone on the migration of lung cancer cells

Jadamba Ch[1,2], Erdenezaya O[3], Iderjavkhlan S[2], Burnee M[2], Gurbadam A[2], Temuulen D[2], Darambazar G[2], Oldokh O[4], Enkhmaa D[4], Giimaa N[2]

[1]Department of basic Medical Education, School of Medicine, Darkhan-Uul
[2]Department of Biology, School of BioMedicine, MNUMS
[3]Department of Anatomy, School of BioMedicine, MNUMS
[4]Department of Chemistry, School of BioMedicine, MNUMS
E-mail: jadamba@mnums.edu.mn, Tel: +976-96118586

Background: In recent years, natural compounds have been shown to play an important role in cancer prevention and early-stage therapy. Flavanones, a class of polyphenolic compounds present in plants, vegetables, seeds, fruit peels, and flowers, have been identified to possess anticancer, antioxidant, anti-inflammatory, and antibacterial bioactivities. Cancer has become a major global economic and public health challenge. According to international statistics, one in four individuals (22.8%) die from non-communicable diseases, while one in six (16.8%) die from cancer.
Aim: To investigate the effect of flavanone (5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone) isolated from Iris tenuifolia on the migration of lung cancer cells.
Materials and Methods: The study was conducted at the Institute of Biomedicine, MNUMS. The effect of flavanone (5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone) on cancer cell migration was evaluated in vitro using the scratch assay. Human lung cancer cells (A549) were revived and stabilized before experiments were performed.
Results: We treated A549 cancer cells with different concentrations of flavanone (1.25 µg/ml, 2.5 µg/ml) for 24 hours and analyzed them using the scratch assay. A cell-free gap of 0.9 mm in width was created, and after 24 hours, A549 cells migrated and proliferated into the gap, reducing its width to 0.25 mm. Treatment with 2.5 µg/ml flavanone completely inhibited cell migration. Conclusion: Flavanone isolated from Iris tenuifolia inhibits lung cancer cell migration in a dose- and time-dependent manner.

Keywords: 5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone, A549 cell line, Migration