

Элэгний хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны нөлөөг судалсан дүн

Ч.Жадамба¹, О.Эрдэнэбаяр³, С.Идэржавхлан², М.Бүрнээ², А.Гүрбадам²,
Д.Тэмүүлэн², Г.Дарамбазар², О.Олдох⁴, Д.Энхмаа⁴, Н.Гиймаа²

¹АШУҮИС, Дархан-Уул аймаг дахь салбар АУС, Анагаахын суурь боловсролын тэнхим

²АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Биологийн тэнхим

³АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Анатомийн тэнхим

⁴АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Анагаахын химийн тэнхим

Цахим шуудан: jadamba@mnus.edu.mn, Утас: 96118586

Түлхүүр үг:

НерG2
Нүүн шилжилт
5,2',3'-тригидроксид-6
7 метиленди-
оксифлаванон

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 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 Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-ын 2022 оны 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. Монгол улс дэлхийд элэгний хорт хавдрын өвчлөл, нийт хорт хавдрын нас баралтаараа тэргүүлж байна. **Зорилго:** Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаваноны элэгний хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд үзүүлэх нөлөөг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааг АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын Хүрээлэнг түшиглэн, флаванон (5,2',3'-тригидроксид-6,7 метилендиоксифлаванон)-ы хавдрын эсийн нүүн шилжилтэнд үзүүлэх нөлөөг *in vitro* орчинд, эсгүй зурвас үүсгэх аргаар судлав. Судалгаанд элэгний хавдрын эс (НерG2)-ийг сэргээн, тогтворжуулан туршилтыг хийж гүйцэтгэв. **Үр дүн:** Бид элэгний хавдрын эсийг флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар 24 цагийн турш үйлчлэн, эсгүй зурвас үүсгэх аргаар шинжлэв. Эсгүй зурвасыг 0.9 мм-ийн өргөнтэй үүсгэсэн бөгөөд НерG2 эс 24 цагийн дараа эсгүй зурваст тархан ургаж эсгүй зурвасын өргөн 0.65 мм байв. Флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар эсэд үйлчлэхэд эсийн нүүн шилжилтийг бүрэн саатуулсан байв. **Дүгнэлт:** Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг саатуулж байна.

Үндэслэл: Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллагын мэдээлснээр хорт хавдар нь хөгжиж буй орнуудад эдийн засгийг доройтуулж, нас баралтын гол шалтгаан болдог. Монгол улсын хүн амын дунд 2024 онд хорт хавдрын 8169 шинэ тохиолдол бүртгэгджээ. Хорт хавдар нь хүний амьдралын хэв маяг, стресс, архи тамхины хэрэглээ, хөдөлгөөний дутагдал, хүнсний аюулгүй байдал, 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,

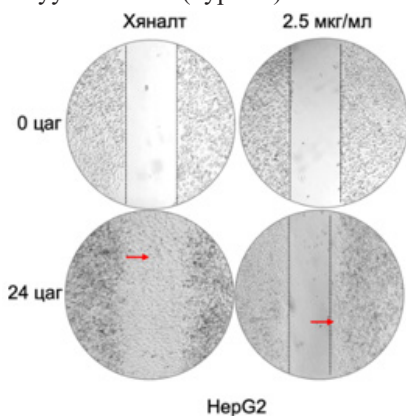
or one in eight cancers worldwide (12.4% of all cancers globally) Флавоноидууд нь олон талт биологийн идэвх үзүүлдэг бөгөөд дархлаа тогтолцоог идэвхжүүлэх, хавдрын эсийн ялгаран хөгжлийг саатуулах, бактери, вирусны өсөлтийг саатуулах, элэг, цөс, ходоод, бөөрний үйл ажиллагааг сайжруулах, үрэвсэлийн эсрэг, судас өргөсгөх, судасны ханын нэвчимтгий чанарыг бууруулах, туяаны хорт үйлчилгээний эсрэг антиоксидант идэвхтэй байдаг.⁴⁵ 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.⁶⁻⁸ Орчин үед байгалийн гаралтай

бүтээгдэхүүн ялангуяа ургамлын фитохими, биологийн идэвхийг түлхүү судлаж, хавдрын эсрэг идэвхт бодисыг цэврээр ялган, эмчилгээнд ашиглаж байна.⁹⁻¹¹ Харин нарийн навчит цахилдгаас цэврээр ялгасан флаванон (5,2',3'-тригидрокси-6,7 метилendioксифлаванон)-ы хавдрын эсрэг нөлөөг судалсан судалгааны ажил хомс байгаа нь энэхүү судалгааны ажлыг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаваноны элэгний 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 1×10^5 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 24 цагт авч, эсийн нүүн шилжилтийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулан Image J программыг ашиглан тодорхойлж, үр дүнг боловсруулав.

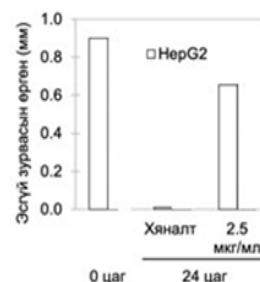
Үр дүн: Бид элэгний хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд флаваноны нөлөөг судлахдаа HepG2 эсэд флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар үйлчилж, эсгүй зурвасыг 0.9 мм-ийн өргөнтэй үүсгэсэн. Хяналтын бүлэгт 24 цагийн дараа элэгний хавдрын эс эсгүй зурваст бүрэн тархаж ургасан байсан бол флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар эсэд үйлчлэхэд эсийн нүүн шилжилтийг 0.65 мм саатуулсан байв (Зураг 1).



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

Тайлбар: Эсгүй зурвасын зургийг авч, өргөнийг тасархай зураасаар тэмдэглэсэн, улаан сум: эсгүй зурвас руу нүүн шилжсэн эс. Өсгөлт х40.

Флаваноны 2.5 мкг/мл концентрациар элэгний хавдрын эсийн нүүн шилжилтэнд үзүүлсэн нөлөөг 24 цагийн дараа эсгүй зурвасын өргөнийг ImageJ програмаар хэмжихэд флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг 70% хүртэл саатуулж байв (Зураг 2).



Зураг 2. Флаваноны элэгний хавдрын эсийн нүүн шилжилтэд үзүүлсэн нөлөө.

Тайлбар: Эсгүй зурвасын өргөнийг ImageJ програмаар хэмжсэн дүн.

Хэлцэмж: Бидний судалгаагаар элэгний 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, Jin Y (2011) нар *Scutellaria barbata*-аас ялгасан дон флаванон нь A549 эсэд хавдар идэвхжүүлэгч хүчин зүйлийг дарангуйлснаар апоптозын өдөөдөг болохыг судалжээ.^{12,13} You J (2018) нарын судалгаагаар байкалин нь A549, H129 эсийн амьдрах чадвар, нүүн шилжилтийг SIRT1/AMPK дохио дамжилтын замаар саатуулж байгаа нь манай судалгааны үр дүнтэй дүйж байна.¹⁴

Бидний судалгаанд нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь 2.5 мкг/мл концентрациар HepG2 эсийн нүүн шилжилтийг тун болон хугацаа хамааралтай саатуулж байв. Chien J (2015) нарын судалгаагаар галангин нь 1-5 мкг/мл концентрациар HepG2 эсийн нүүн шилжилтийг PKC/ERK дохио дамжилтын замаар саатуулдаг гэж тэмдэглэжээ.¹⁵ Нарийн навчит цахилдгаас ялгасан флаванон нь хавдрын эсийн нүүн шилжилтийг 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 элэгний 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. Нарантуяа Б. Эрүүл мэндийн үзүүлэлт 2024. Эрүүл мэндийн хөгжлийн төв.
4. Masuelli L, Benvenuto M, Mattera R, et al. In Vitro and In Vivo Anti-tumoral Effects of the Flavonoid Apigenin in Malignant Mesothelioma. *Front Pharmacol.* 2017;8:373..
5. Liao CY, Lee CC, Tsai C chang, et al. Novel Investigations of Flavonoids as Chemopreventive Agents for Hepatocellular Carcino-

- ma. *BioMed Research International*. 2015;2015:1-26.
6. 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. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2021;3:100010.
 7. Ullah A, Munir S, Badshah SL, et al. Important Flavonoids and Their Role as a Therapeutic Agent. *Molecules*. 2020;25(22):5243.
 8. 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.
 9. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*.
 10. Choudhari, A. S., et al. (2020). Phytochemicals in Cancer Treatment: From Preclinical Studies to Clinical Practice. *Frontiers in Oncology*.
 11. Atanasov, A. G., et al. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*.
 12. Zhang Y, Wang Y, Wang X. Baicalin suppresses tumor growth and induces apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by targeting Id1. *OncoTargets and Therapy*.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.

Effect of flavanone on the migration of liver cancer cells

Jadamba Ch¹, Erdenezaya O³, Iderjavkhlan S², Burnee M², Gurbadam A², Temuulen D², Darambazar G², Oldokh O⁴, Enkhmaa D⁴, Giimaa N²

¹Department of basic Medical Education, School of Medicine, Darkhan-Uul, MNUMS

²Department of Biology, School of Bio-Medicine, MNUMS

³Department of Anatomy, School of Bio-Medicine, MNUMS

⁴Department of Chemistry, School of Bio-Medicine, MNUMS

E-mail: jadamba@mnumns.edu.mn, Tel: +976-96118586

Abstract:

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 a flavanone (5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone) isolated from *Iris tenuifolia* on the migration of liver cancer cells.

Materials and Methods: The study was conducted at the Institute of Biomedicine, Mongolian National University of Medical Sciences. The effect of the flavanone (5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone) on cancer cell migration was evaluated in vitro using the scratch assay. Human liver cancer cells (HepG2) were revived and stabilized before experiments were performed.

Results: HepG2 cells were treated with a 2.5 μ g/mL concentration of the flavanone for 24 hours. In the control group, an initial scratch width of 0.9 mm was reduced to 0.65 mm after 24 hours due to cell proliferation and migration into the denuded area. However, treatment with the 2.5 μ g/mL flavanone concentration resulted in the complete inhibition of cell migration.

Conclusion: The flavanone isolated from *Iris tenuifolia* effectively suppresses the migration of liver cancer cells.

Keywords: 5,2',3'-trihydroxy-6,7-methylenedioxyflavanone, HepG2 cell line, Migration, *Iris tenuifolia*