Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 2, Issue 3, 2023 Traditional Medicine

CHILONJIYDA MEVASINING KIMYOVIY TARKIBI VA UNING O'SMALARNI DAVOLASHDA QO'LLANILISHI

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЛОДОВ РАСТЕНИЯ УНАБИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

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

Inomidin Ilmidinovich Xomidov, *Andijon davlat tibbiyot instituti*
Tibbiy kimyo kafedrasi dotsenti, kimyo fanlari nomzodi
Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov, *Andijon davlat universiteti*
Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O'zbekistonda xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol2.iss3.2023.206

Annotatsiya: *Xalq tilida jilonjiyda deb ataluvchi Ziziphus jujuba o'simligi to'yimli va shifobaxsh. U qadimdan xalq tabobatida ishlatilib kelinadi. Afsuski, saraton kasalligi keng tarqalgan kasalliklardan biriga aylanmoqda. So'ng yillarda jilonjiyda mevasidan saraton kasalligini davolashda ishlatiladigan moddalar aniqlangan. Ular triterpen organic kislotalar sinfiga mansub. Maqolada ushbu moddalarning rakka qarshi ta'siri to'g'risidagi tadqiqotlar tahlil etilgan.*

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.*

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.*

Kalit so'zlar: *chilonjiyda, unabi, oqsil, uglevod, qand. mikroelementlar, organik kislotalar, onkologiya, o'sma, triterpen kislotalar, ursolin, oleaniol, betulin.*

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

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

Kirish. O'zbek xalqida chilonjiyda deb nom olgan *Ziziphus jujuba* o'simligi mevasi kimyoviy tarkib jihatdan biologik faol moddalarga boy bo'lib, ular orasida triterpen organik kislotalar rakning turli ko'rinishlarida qo'llanilishi bilan katta ahamiyatga ega [1,2].

Ming afsuski saraton kasalligi keying vaqtda eng keng tarqalgan kasalliklardan biriga aylanmoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ma'lumotlariga ko'ra, dunyoda har yili 10 mln dan ortiq saraton bilan og'rigan holatlari qayd etilmoqda [3]. Saraton kasalligini davolashda yonaki salbiy ta'siri ko'p bo'lishiga qaramay ximioterapiya asosiy davolash usuli bo'lib qolmoqda. Olimlar taklif etayotgan usullar giyohlardan foydalanilganligi uchun arzon, kam yon ta'sirli, samarali bo'lib, saraton kasalligini davolashda istiqbolli usul bo'lishidan darak bermoqda [4,5]. Triterpen tabiatli organik

kislotalar erkin kislotalar yoki glikonlar shaklida bo'ladi. Ularning fiziologik ta’siri keng qamrovli bo’lib, saponinlar kabi yallig'lanishga qarshi, [6] mikroblarga qarshi, [7] gepatoprotektiv [8] va antioksidant [9] ta'sirlarga ega. So'nggi yillarda ularning o’smalarga qarshi kurashish xususiyati borligi olimlarning diqqatini tortmoqda [10].

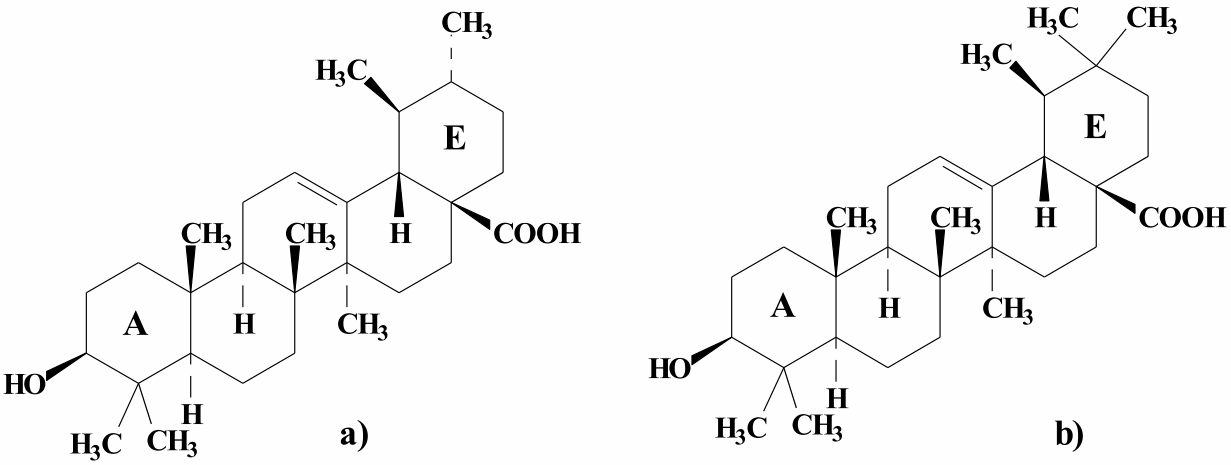




1-rasm. Chilonjiyda o’simligi va uning mevalari.

Tadqiqot natijalari va muhokamasi. Guo va boshqalar 2009 yilda quritilgan chilonjiyda mevasidan mevasidan 10 ta triterpen tabiatli organik kislotalar: seanotin, alfitol, zizyberanal, zizyberanalin, episeanotin, seanoten, betulin, oleanolin, urso’lin va zizyberenalin kislotalarni ajratib oldilar [11]. Ulardan 3 ta organik kislota - betulin, oleanolin va urso’lin kislotalar apoptozda ishtirok etadi [12,13]. Apoptoz yoki dasturlashtirilgan hujayra o'limidagi nuqsonlar turli fiziologik va patologik jarayonlarda muhim ro’l o'ynaydi va o'smaning ko’p bosqichli o’sish, rivojlanish jarayoni bilan chambarchas bog’liq. Shu tariqa, biologik faol moddalarning o’smalarga qarshi kurashish hossasining muhim mexanizmlaridan biri apaptoz jajayonining mudullashtirilishi hisoblanadi [14].

Eronlik bir guruh olimlar xam chilonjiydadan o’sma kasalliklarini davolashda unumli foydalanish mumkinligini ta’kidlab o’tdilar. Tadqiqotlar shuni ko’rsatdiki, chilonjiyda tarkibidagi triterpene tuzilishli urso’lin, oleanolin va betulin kabi organik kislotalar o’sma hujayralarining ichiga kirib, zaharli moddalar hosil qiladi va o’sma hujaralarining o’sish, rivojlanishini to’xtatib, ularni nobud bo’lishiga olib keladi [15].



2-rasm. Chilonjiyda tarkibidagi o‘smaga qarshi kurashuvchi moddalar: a) urso‘lin kislota va b) oleanolin kislota.

Xitoylik olimlar urso’lin kislota hujayralarning o’lish jarayoni – apoptozga olib kelishini o’rgandilar. Ular inson organizmidagi HepG2 deb ataluvchi gepatoblast hujayralaridagi apoptoz faolligi va bu hujayralar yashovchanligining pasayishi urso’lin kislota konsentrasiyasiga va vaqtga uzviy bog’ligligini aniqladilar. Urso’lin kislota 30 mkm (mikromol/l) berilganda DNK ning parchalanishi va kaspaza-3 fermentining faollashuvi kuzatilgan [16].

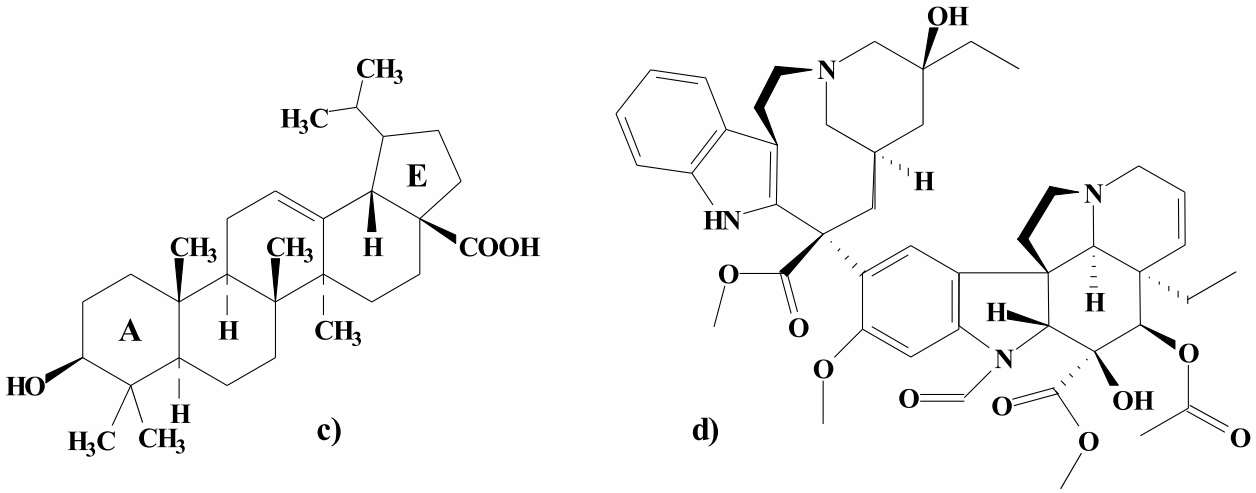
Boshqa bir guruh olimlar tomonidan urso'lin kislotaning sut bezlaridagi o'sma hujayralariga ta'sirini xam in vivo, xam in vitro o'rgandilar. Ular postmenepauza (oxirgi menatruasiyadan tuxumdonlar funksiyasining to'liq tugash davri, ya'ni 5 yil davom etadigan qarilik boshlanish davri) dagi sichqonlarga 8 hafta davomida 0,05%, 0,10% va 0,25% konsentrasiyali urso'lin kislota qo'shilgan ozuqa berdilar. Tajriba boshlanganidan 3 hafta o'tib, sichqonlarga MMTV-Wnt-1 belgili sut bezlarining maxsus o'sma hujayralari yuborildi.

Bundan tashqari, parallel ravishda in vitro holatda urso'lin kislotaning WA4 belgili sut bezlarining maxsus o'sma hujayralari o'sishiga ingibitorlik xossasi vaqt o'tgan sari ortib borishi kuzatildi. Bunda urso'lin kislotaning 25 mkm va 50 mkm konsentrasiyalari WA4 o'sma hujayralarining bo'linib ko'payishiga ingibitorlik ta'siri eng samarali bo'lib, sichqonlarda in vivo o'tkazilgan tajribalar natijalarini to'liq tasdiqladi.

In vivo tajribada urso'lin kislotaning barcha dozalarida o'sma hujayralarining bo'linib ko'payishiga ingibitorlik ta'siri samarali bo'lgan, biroq 0.10% li konsentrasiyali namuna o'sma hujayralarining so'nggi o'lchamlarining yanada kichrayishida yuqori samara bergan. Xulosa qilib aytish mumkinki, urso'lin kislota tuzilishida mavjud bo'lgan hujayra signal yo'llarida fosfatidilinozitol-3 kinaza va mitogen bilan faollashtirilgan proteinkinaza fermentlarining modulyatsiyasi hujayralarning yashab qolishiga va apoptozga ta'sir qiladi [17]. Yani, bu fermentlar tuzilishi bilan urso'lin kislotasi tuzilishida reaksion moyillik bo'lgan faol guruhlar mavjud bo'lib, fermentlarning o'sma hujayralarini ko'payishini amalga oshiruvchi funksiyasi pasayadi va o'sma hujayralari nobud bo'la boshlaydi.

Urso'lin va oleonolin kislotalarning ikkisi xam triterpen tipidagi organik kislotalar bo'lib, tabiiy ob'ektlarda birmuncha ko'p uchraydigan, tuzilishi ancha o'xshashkislotalar hisoblanib, faqat E xalqada metil guruhlarning joylashuvi bilan farq qiladi [18].

Xitoylik professor J.Li va uning xamkasblari triterpen kislotalar - urso'lin va oleanolin kislotalarning inson yo'g'on ichagidagi o'sma hujayralarining o'sishiga qarshi ta'sirini o'rgandilar. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, yo'g'on ichakdagi o'smalar urso'lin va oleanolin kislotalarning 60 mkm/l konsentrasiyali eritmalari bilan 24-72 soat davomida ishlov berilganda o'lgan hujayralar soni keskin ortgan va o'sma hujayralarining bo'linishi 30 mkm/l gacha pasaygan. Oqimli sitometriya usulida hujayra xalqasi tahlili shuni ko'rsatdiki, urso'lin kislotaning 30 mkm/l konsentrasiyasi, oleanolin kislotaning 60 mkm/l konsentrasiyasi mos ravishda 36 va 72 soat davomida yo'g'on ichagidagi o'sma hujayralarida to'planib turgan va keyinchalik ular konsentrsiyalarining kamayishi, ular ta'sirining ortishi kuzatilgan [19].



3-rasm. Chilonjiyda tarkibidagi o'smaga qarshi kurashuvchi Betulin kislota (c) va odam melanomasi rakini davolashda ishlatiluvchi dorivor vosita – vinkristin (d).

Shuningdek, M.H.Shyu va hammualliflar 2010 yili o'z tajribalarida urso'lin va oleanolin kislotalarning insondagi jigar o'sma hujayralarining o'sishiga ingibitorlik qilishini tasdiqladilar. Ularning ta'kidlashlaricha kislotalarning mos ravishda 100 mkm/l va 75 mkm/l konsentrasiyali namunalari samarali ta'sir ko'rsatadi. Urso'lin va oleanolin kislotalar mitoxondriyalardagi o'tkazuvchi teshiklarning o'tkazuvchanligini oshiradi va bu bilan kaspaza fermentini faollashtiruvchi sitoxrom C kabi aktivatorlarning sitoplazmaga o'tib ketishiga, keyinchalik kaspaza-3, kaspaza-9 fermentlarining faolashuviga sabab bo'ladi. Natijada o'sma hujayralarining o'lishi – apaptoz sodir bo'ladi [20]. Bir qancha boshqa olimlar xam o'z tadqiqotlarida urso'lin va oleanolin kislotalar HL-60 belgili oq qon saratoni hujayralarida [21], B16F10 belgili melanoma o'sma hujayralarida [22], MCF-7 belgili sut bezi o'sma hujayralarida [23] va prostate bezi o'sma hujayralarida [24] apaptozni chaqiruvchi xususiyatga ega degan xulosaga kelganlar.

Pentasiklik triterpen kislotalardan yana biri Betulin kislota bo'lib, odam melanoma (melanin kam tutuvchi teri) o'smalarining sichqonlardagi modelida hamda asab tizimida yuzaga keluvchi neyroektodermal (bosh, boyin, burun sohasidagi tez avj oluvchi, tez rivojlanuvchi) o'sma hujayralarida tanlab zaharli ta'sir ko'rsatishi aniqlangan. Betulin kislota neyroektodermal hujayralarda apaptozni chaqiruvchi ta'sirini kaspaza fermentining faollashuvi orqali nomoyon qiladi [25].

E.Selzer rahbarligidagi olimlar tadqiqotlarida Betulin kislota odam melanoma o'sma hujayralarini apatozga olib kelgan. Betulin kislotaning bu ta'siri bemorni nur bilan davolashdagi ta'sir bilan additivligi aniqlangan. Vaholangki, bu ikki usulning ta'sir mexanizmi turlicha. Olimlar tomonidan Betulin kislotaning ta'siri sog'lom hujayralarga nisbatan odam melanoma hujayralarida yqqolroq nomoyon bo'lgan. Shuningdek bu olimlar tomonidan Betulin kislotaning melanoma hujayralariga zaharli ta'siri vinkristin ishtirokida yanada kuchayishi, ya'ni Betulin kislotaning vinkristinga sinergist ekanligi aniqlangan [26].

Boshqa bir qancha izlanishlar xam Betulin kislotaning urso'lin va oleanolin kislotalar kabi oq qon raki, yo'g'on ichak, o'pka raki, prostate bezi raki, bosh miyya va bo'yin raki, bachadon raki kasalliklarida o'smaga qarshi ta'siri samarali ekanligi aniqlangan [24,27-29]. A.A.Damle va boshqalar sichqonlarda Betulin kislotaning sut bezlaridagi o'smalarga qarshi ta'sirini o'rgandilar. Ularning ta'kidlashicha, 50 mg/kg va 100 mg/kg konsentrasiyali Betulin kislota berilgan sichqonlarda o'sma hujayralarining o'lchami mos ravishda 52% va 77% ga kichraygani kuzatilgan. Olimlar Betulin kislota berilgandan keying bunday ta'sirni sichqonlardagi angiogenez (saratonda avj oluvchi, yangi qon tomirlari hosil bo'lish jarayoni), proliferasiya (hujayralarning bo'linishi) va invaziya (hujayraning begona modda bilan zararlanishi) jarayonlarining sustlashishi, sekinlashishi bilan bog'laydilar [30].

Xulosa. Chilonjiyda mevasi tarkibida organizm uchun katta ahamiyatga ega bo'lgan to'yinmagan yog' kislotalari va ularning efirlari, Mg, P, Ca, K, Si, Sr, Fe, Mn, B, Cu kabi biogen elementlar nisbatan ko'pligini va urso'lin, oleanolin va betulin kislotalari kabi o'smaga qarshi triterpene organik kislotalarning borligini inobatga olib, chilonjiyda mevasi asosida rakni oldini oluvchi, davolashda yordam beruvchi oziq-ovqat qo'shimchasini ishlab chiqish va amaliyotga tadbiq etish taklif etiladi.

Введение. Плоды растения зизифуса 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 [1,2].

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 [3]. 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 [4,5]. Органические кислоты тритерпеновой природы существуют в виде свободных кислот или гликонов. Их физиологические эффекты широки и, как и сапонины, обладают противовоспалительным, [6] антимикробным, [7] гепатопротекторным [8] и антиоксидантным [9] действием. В последние годы их способность бороться с опухолями привлекла внимание ученых [10].



Рис. 1. Растения унаби 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 [11]. Среди них 3 органические кислоты – урсолиновая (2-рисунок, а), олеанолиновая (2-рисунок, б) и бетулиновая (3-рисунок, в) кислоты активно участвуют при апоптозе [12,13]. 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 [14].

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 дальнейшему их гибелью [15].

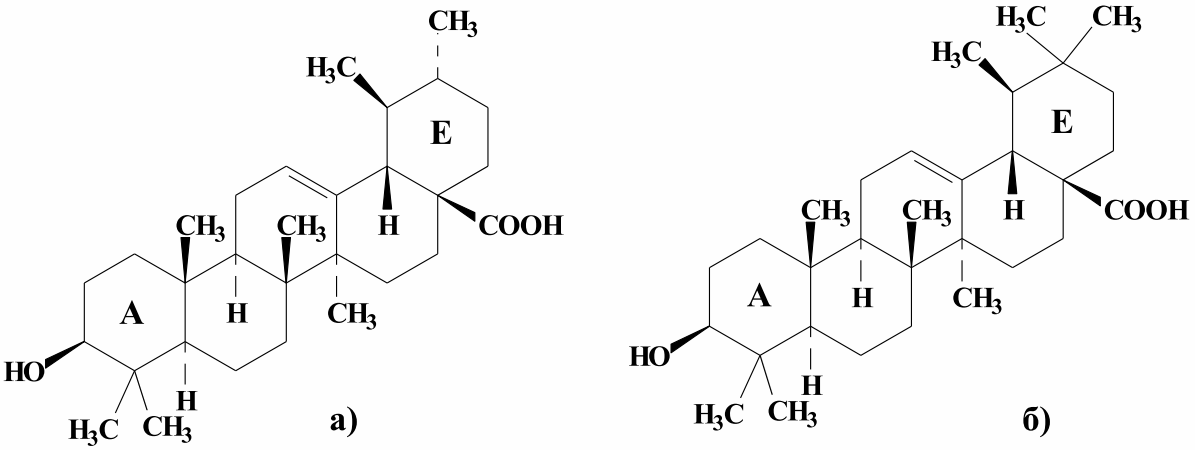


Рис. 2. Противораковые вещества плодов унаби: а) урсолиновая кислота и б) олеанолевая кислота.

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) [16].

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 [17]. То есть при строении этих ферментов в структуре урсолиновой кислоты появляются активные группы со склонностью к реакции, функция ферментов по воспроизводству опухолевых клеток снижается, и опухолевые клетки начинают погибать.

И урсолиновая, и олеонолиновая 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 [18].

Китайский профессор Дж. Ли и его коллеги изучали действие тритерпеновых кислот - урсолиновой 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 [19].

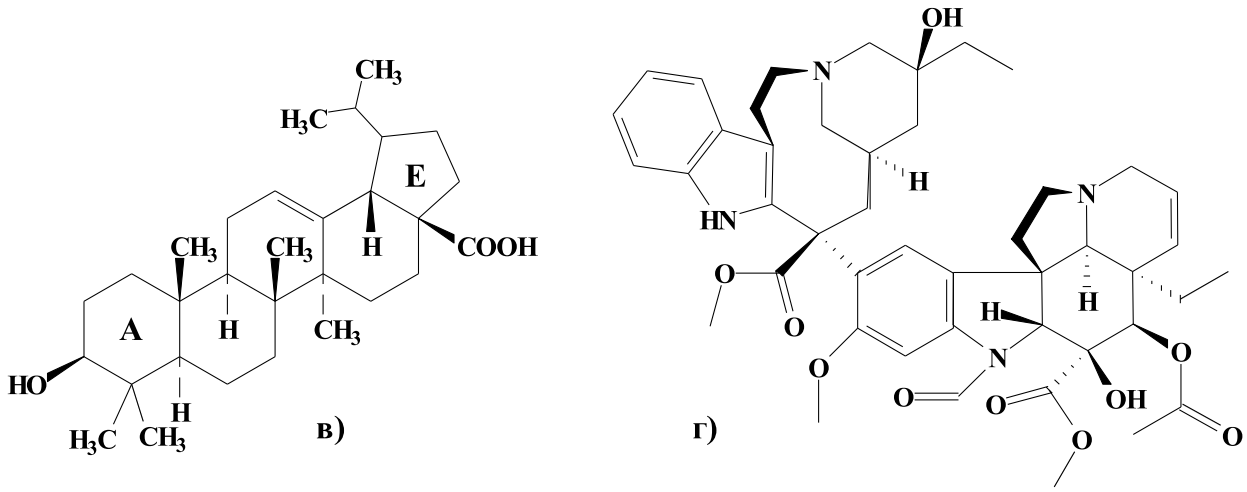


Рис. 3. Противоопухоловая бетулиновая кислота (в) из плодов унаби и лекарственный препарат винкристин (г), который успешно применяется при лечении рака меланоми человека.

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 перохода 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 [20]. По мнению ряда другиех ученых урсолиновая и олеаноловая кислоты эффективны в отношении лейкозных клеток HL-60 [21], опухолевых клеток меланомы B16F10 [22] и опухолевых клеток молочной железы MCF-7 [23]. Они обладают свойствами, индуцирующими апоптоз в клетках опухоли простаты [24].

Другая пентациклическая тритерпеновая кислота - бетулиновая кислота (3-рисунок, в), которая избирательно токсична на мышиных 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 [25].

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 мнения 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 (3-рисунок, г), то есть бетулиновая кислота является синергистом винкристина [26].

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 [24,27-29]. 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 [30].

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.

Introduction. The fruits of the Ziziphus jujube plant, known among the uzbek people as chilonjiida, are chemically rich in biologically active substances, among which triterpene organic acids are of great importance due to their use in various forms of cancer [1,2].

Unfortunately, cancer is becoming one of the most common diseases these days. According to the World Health Organization, more than 10 million cases of cancer are registered every year worldwide [3]. Chemotherapy remains the mainstay of cancer treatment, despite many side effects. The methods proposed by scientists are inexpensive, have few side effects, are effective due to the use of plants, and indicate that they are a promising method for treating cancer [4,5]. Organic acids of triterpene nature exist in the form of free acids or glycones. Their physiological effects are broad and, like saponins, have anti-inflammatory, [6] antimicrobial, [7] hepatoprotective [8] and antioxidant [9] effects. In recent years, their ability to fight tumours has attracted the attention of scientists [10].

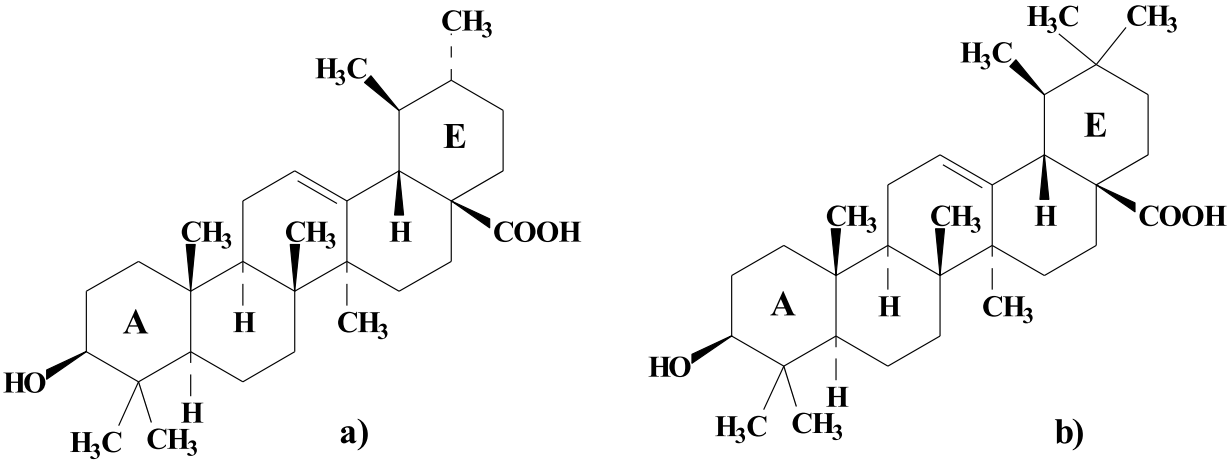




1- figure. Unabi plants and its fruits.

Discussions of research results. In 2009, Guo et al. isolated 10 organic acids of triterpene nature from dried unabi fruits: seanotin, alfit, ziziberanal, ziziberanaline, episeanotin, seanotene, betulin, oleanolin, ursolin and ziziberenalic acids [11]. Among them, 3 organic acids – ursolic (2-figure, a), oleanolic (2-figure, b) and betulinic (3-figure, c) acids are actively involved in apoptosis [12,13]. Defects in apoptosis or programmed cell death play an important role in various physiological and pathological processes and are closely related to the multistep process of tumour growth and development. Thus, one of the important mechanisms of the antitumour properties of biologically active substances is the modulation of apoptosis [14].

A group of Iranian scientists also noted that unabi can be effectively used in the treatment of tumour diseases. Studies have shown that triterpene organic acids, such as ursolin, oleanolin and betulin, contained in unabi fruits, penetrate tumour cells and release toxic substances, stopping the growth and development of tumours and subsequently leading to their death [15].



2-figure. Anti-cancer substances of unabi fruits: a) ursolic acid and b) oleanolic acid.

Chinese scientists have discovered that ursolic acid causes the process of cell death - apoptosis. They proved that the activity of apoptosis and the decrease in the viability of HepG2 hepatoblast cells in the human body depend on the concentration of ursolic acid and time. DNA fragmentation and activation of the caspase-3 enzyme were observed when ursolic acid was administered at a concentration of 30 mkm (micromol/l) [16].

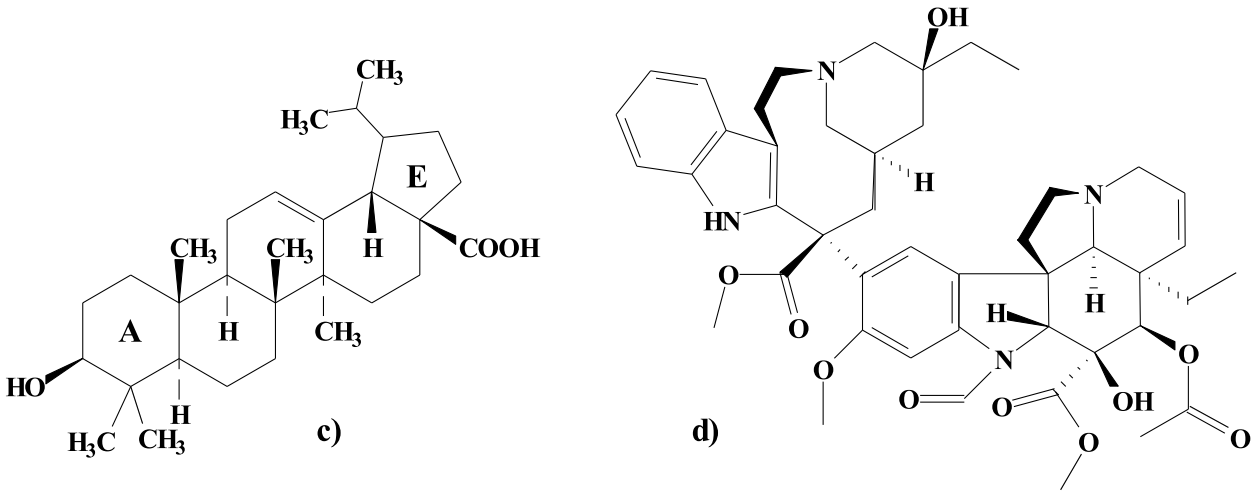
Another group of scientists studied the effect of ursolic acid on breast tumour cells both in vivo and in vitro. Postmenopausal mice (the period from the last menstruation until the complete cessation of ovarian function, i.e., the beginning of ageing (lasting 5 years) were administered 0.05%, 0.10% and 0.25% ursolic acid solution for 8 weeks and were given mixed food. Three weeks into the experiment, mice were injected with special mammary tumour cells labelled MMTV-Wnt-1.

In addition, in parallel in vitro, it was observed that the inhibitory property of ursolic acid against the growth of specific WA4-labeled mammary tumour cells increases over time. At the same time, concentrations of ursolic acid of 25 mkm and 50 mkm turned out to be the most effective in inhibiting the division and proliferation of WA4 tumour cells, which fully confirmed the results of experiments conducted in vivo on mice.

In an in vivo experiment, all doses of ursolic acid were effective in inhibiting tumour cell proliferation, but the 0.10% sample was more effective in reducing the final size of tumour cells. In conclusion, modulation of phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase enzymes in the cell signalling pathways present in the ursolic acid structure influences cell survival and apoptosis [17]. That is, with the structure of these enzymes, active groups with a tendency to react appear in the structure of ursolic acid, the function of the enzymes in the reproduction of tumour cells decreases, and the tumour cells begin to die.

Both ursolic and oleonolinic acids are organic acids of the triterpene type, which are quite common in natural objects and are considered very similar in structure, differing only in the location of the methyl groups in group E [18].

Chinese professor J. Li and his colleagues studied the effect of triterpene acids - ursolic and oleanolic acids on the growth of tumour cells in the human colon. Studies have shown that when colon tumours were treated with solutions of ursolic and oleanolic acids at a concentration of 60 mkm/l for 24–72 hours, the number of dead cells increased sharply, and the division of tumour cells decreased to 30 mkm/L. Analysis of cell populations by flow cytometry showed that a concentration of ursolic acid of 30 mkm/l and a concentration of oleanolic acid of 60 mkm/l accumulated in colon tumour cells within 36 and 72 hours, respectively, and later their concentration decreased and the effect increased [19] .



3-figure. Antitumour betulinic acid (c) from unabi fruits and the drug vincristine (d), which is successfully used in the treatment of human melanoma cancer.

Also in 2010, M.H. Shu and co-authors confirmed in their experiments that ursolic and oleanolic acids suppress the growth of human liver tumour cells. According to them, acid samples with a concentration of 100 mkm/l and 75 mkm/l, respectively, have an effective effect. Ursolic and oleanolic acids increase the permeability of pores in mitochondria, which creates a condition for the passage of activators such as cytochrome C into the cytoplasm, which activates the enzyme caspase, and then activate the enzymes caspase-3 and caspase-9. As a result, tumour cells die – apoptosis [20]. According to several other scientists, ursolic and oleanolic acids are effective against leukaemia cells HL-60 [21], melanoma tumour cells B16F10 [22] and breast tumour cells MCF-7 [23]. They have properties that induce apoptosis in prostate tumour cells [24].

Another pentacyclic triterpene acid is betulinic acid (Figure 3, c), which is selectively toxic in mouse models of human melanoma tumours (skin with low melanin content) and neuroectodermal tumour cells (head, neck, nose). It inhibits the apoptosis-inducing effect in neuroectodermal cells through activation of the caspase enzyme [25].

In studies by scientists led by E. Zeltser, betulinic acid caused apoptosis of human melanoma tumour cells. It has been established that this effect of betulinic acid is additively combined with the effect of radiation therapy for the patient. However, the mechanism of action of these two methods is different. According to scientists, the effect of betulinic acid was more pronounced in human melanoma cells than in healthy cells. The same scientists also found that the toxic effect of betulinic acid on melanoma cells is enhanced in the presence of vincristine (Figure 3, d), that is, betulinic acid is a synergist of vincristine [26].

Several other studies have shown that betulinic acid, like ursolic and oleanolic acids, has antitumour activity in leukaemia, colon, lung, prostate, brain and neck, and uterine cancer [24,27-29]. A.A. Damle et al. studied the effect of betulinic acid on mammary gland tumours in mice. They stated that mice treated with betulinic acid at 50 mg/kg and 100 mg/kg showed a 52% and 77% reduction in tumour cell size, respectively. Scientists attribute this effect to a slowdown in angiogenesis (the process of formation of new blood vessels that occurs in cancer), proliferation (cell division) and invasion (damage to cells by a foreign substance) in mice after administration of betulinic acid [30].

Conclusion. Unabi fruits contain a relatively large amount of unsaturated fatty acids and their esters, biogenic elements such as Mg, P, Ca, K, Si, Sr, Fe, Mn, B and Cu, which are of great importance to the body. Considering the presence of antitumour triterpene organic acids, such as ursolic, oleanolic and betulinic acids, it was proposed to develop and put into practice a food additive based on unabi fruits that prevents and helps in the treatment of cancer.

References

1. Асқаров И.Р. Табобат қомуси. Т.: “Mumtoz so’z”, 2019 йил
2. Асқаров И.Р. Сирли табобат. Т.: “Fan va texnologiyalar nashriyot-manbaa uyi”, 2021 йил
3. Mignogna M, Fedele S, Lo Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer // Eur J Cancer Prev. 2004. V. 13. P. 139-142.
4. Mans D.R., da Rocha A.B., Schwartsmann G. Anti-cancer drug discovery and development in Brazil: Targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anti-cancer compounds // Oncologist. 2000. P. 185-198.
5. Bown D. Encyclopedia of Herbs and their Uses. // London: Ball Pub. 1995. P. 240-241.
6. Fan Y.M., Xu L.Z., Gao J., Wang Y., Tang X.H., Zhao X.N. et al. Phytochemical and antiinflammatory studies on Terminalia catappa // Fitoterapia. 2004. V. 75. P. 53-60.
7. Gbaguidi F., Accrombessi G., Moudachirou M., Quetin-Leclercq J. HPLC quantification of two isomeric triterpenic acids isolated from Mitracarpus scaber and antimicrobial activity on Dermatophilus congolensis // J. Pharm Biomed Anal. 2005. V. 39. P. 990-995.
8. Liu Y., Hartley D.P., Liu J. Protection against carbon tetrachloride hepatotoxicity by oleanolic acid is not mediated through metallothionein // Toxicol Lett. 1998. V. 95. P. 77-85.
9. Kalogeropoulos N., Chiou A., Ioannou M., Karathanos V.T., Hassapidou M., Andrikopoulos N.K. Nutritional evaluation and bioactive microconstituents (phytosterols, tocopherols, polyphenols, triterpenic acids) in cooked dry legumes usually consumed in the Mediterranean countries // Food Chem. 2010. V. 121. P. 682-690.
10. Romero C., García A., Medina E., Ruíz-Méndez V., Castro A., Brenes M. Triterpenic acids in table olives // Food Chem. 2010. V. 118. P. 670-674.
11. Guo S., Duan J.A., Tang Y., Su S., Shang E., Ni S. et al. High-performance liquid chromatography. Two wavelength detection of triterpenoid acids from the fruits of Ziziphus jujuba containing various cultivars in different regions and classification using chemometric analysis // J Pharm Biomed Anal. 2009. V. 49. P. 1296-1302.
12. Shyu M.H., Kao T.C., Yen G.C. Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in HuH7 human hepatocellular carcinoma cells through a mitochondrial-dependent pathway and downregulation of XIAP // J Agric Food Chem. 2010. V. 58. P. 6110-6118.
13. Pisha E., Chai H., Lee I.S., Chagwedera T.E., Farnsworth N.R., Cordell G.A. et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis // Nat Med. 1995. V. 1. P. 1046-1051.
14. Fulda S., Betulinic acid: A natural product with anticancer activity // Mol. Nutr. Food Res. 2009. V. 53. P. 140-146.
15. Zoya T., Mohammad R., Abedini R. et all. "Ziziphus jujuba": A red fruit with promising anticancer activities // Pharmacogn Rev., 2015. V. 9 (18). P. 99-106. doi:10.4103/0973-7847.162108.
16. Kim D.K., Baek J.H., Kang C.M., Yoo M.A., Sung J.W., Chung H.Y. et al. Apoptotic activity of ursolic acid may correlate with the inhibition of initiation of DNA replication // Int J Cancer. 2000. V. 87. P. 629-636.
17. De Angel R.E., Smith S.M., Glickman R.D., Perkins S.N., Hursting S.D. Antitumour effects of ursolic acid in a mouse model of postmenopausal breast cancer // Nutr Cancer. 2010. V. 62. P. 1074-1086.
18. Kowalski R. Studies of selected plant raw materials as alternative sources of triterpenes of oleanolic and ursolic acid types //. J Agric Food Chem. 2007. V. 55. P. 656-662.
19. Li J., Guo W.J., Yang Q.Y. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human colon carcinoma cell line HCT15 // World J Gastroenterol. 2002. V. 8. P. 493-495.

20. Shyu M.H., Kao T.C., Yen G.C. Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in HuH7 human hepatocellular carcinoma cells through a mitochondrial-dependent pathway and downregulation of XIAP // J Agric Food Chem. 2010. V. 58. P. 6110-6118.
21. Zhang P., Li H., Chen D., Ni J., Kang Y., Wang S. Oleanolic acid induces apoptosis in human leukemia cells through caspase activation and poly (ADP-ribose) polymerase cleavage // Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2007. V. 39. P. 803-809. doi: 10.1111/j.1745-7270.2007.00335.x.
22. Manu K.A., Kuttan G. Ursolic acid induces apoptosis by activating p53 and caspase-3 gene expressions and suppressing NF-kappaB mediated activation of bcl-2 in B16F-10 melanoma cells // Int Immunopharmacol. 2008. V. 8. P. 974-981. doi: 10.1016/j.intimp.2008.02.013
23. Kassi E., Sourlingas T.G., Spiliotaki M., Papoutsi Z., Pratsinis H., Aligiannis N. et al. Ursolic acid triggers apoptosis and Bcl-2 downregulation in MCF-7 breast cancer cells // Cancer Invest. 2009. V. 27. P. 723-733.
24. Zhang Y.X., Kong C.Z., Wang H.Q., Wang L.H., Xu C.L., Sun Y.H. Phosphorylation of Bcl-2 and activation of caspase-3 via the c-Jun N-terminal kinase pathway in ursolic acid-induced DU145 cells apoptosis // Biochimie. 2009. V. 91. P. 1173-1179.
25. Pisha E., Chai H., Lee I.S., Chagwedera T.E., Farnsworth N.R., Cordell G.A. et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis // Nat Med. 1995. V. 1. P. 1046-1051. doi: 10.1038/nm1095-1046.
26. Selzer E., Pimentel E., Wacheck V., Schlegel W., Pehamberger H., Jansen B. et al. Effects of betulinic acid alone and in combination with irradiation in human melanoma cells // J Invest Dermatol. 2000. V. 114. P. 935-940.
27. Thurnher D., Turhani D., Pelzmann M., Wannemacher B., Knerer B., Formanek M. et al. Betulinic acid: A new cytotoxic compound against malignant head and neck cancer cells // Head Neck. 2003. V. 25. P. 732-740. doi: 10.1002/hed.10231.
28. Chintharlapalli S., Papineni S., Ramaiah S.K., Safe S. Betulinic acid inhibits prostate cancer growth through inhibition of specificity protein transcription factors // Cancer Res. 2007. V. 67. P. 2816-2823.
29. Zuco V., Supino R., Righetti S.C., Cleris L., Marchesi E., Gambacorti-Passerini C. et al. Selective cytotoxicity of betulinic acid on tumour cell lines, but not on normal cells // Cancer Lett. 2002. V. 175. P. 17-25.
30. Damle A.A., Pawar Y.P., Narkar A.A. Anticancer activity of betulinic acid on MCF-7 tumours in nude mice. // Indian J Exp Biol. 2013. V. 51. P. 485-491.

Author Biographies

Inomidin I. Khomidov, *Andijan state medical institute*
Associate Professor of the Department of Medical Chemistry, Candidate of Chemical Sciences
Ibragim R. Askarov, *Andijan State University*
Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan