

УДК 615.322

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АСПЕКТОВ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО И АНТИКАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ КРИПТОТАНШИНОНА

Сыров В.Н., Эгамова Ф.Р., Тереньтева Е.О., Хамидова У.Б., Азимова Ш.С., Ботиров Э.Х.

Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

XULOSA

O'zbekiston hududida o'suvchi Lamiaceae oilasi va *Perovskia turkumiga* mansub bir necha o'simlik turlarining ildizidan ajratib olingan kriptotanshinonning yallig'lanishga qarshi faolligi o'rganildi.

Materiallar usullar. Kriptotanshinonning yallig'lanishga qarshi faolligi kaolin artritli erkak kalamushlarda (170-180g) o'rganildi. Kriptotanshinon kalamushlarga yallig'lanish modelini hosil qilishdan 1 soat oldin va keyin 5 kun davomida og'iz orqali 10 mg/kg dozada berildi. Yallig'langan panja teri to'qimasidagi kislotali fosfataza faolligi aniqlandi. Kriptotanshinonning antikanserogen ta'siri in vitro sharoitida bir qator saraton hujayra liniyalariga nisbatan ko'rsatgan sitotoksik ta'siri asosida baholandi.

Natijalar. Kriptotanshinon yallig'lanishning ekssudativ fazasini sezilarli darajada kamaytirdi. Nazorat guruhida kaolin yuborilgandan keyin 4 soat va 1,2,3 hamda 5 sutkadan so'ng kalamushlar panjasi hajmi boshlang'ich qiymatga nisbatan mos ravishda 64.2, 80.9, 57.1, 30.9 va 17.8 % ga oshgan bo'lsa, kriptotanshinon qo'llanilganda bu ko'rsatkichlar 30.2, 34.9, 11.6, 2.3 va 0 % ni tashkil etdi. Kriptotanshinon ta'sirida kaolin yallig'lanishli kalamushlar panjasi teri to'qimasidagi kislotali fosfotaza faolligi sezilarli darajada kamaydi. In vitro tajribalarida kriptotanshinon 30-100 mkM konsentrasiyalarda hiqildoq adenokarsinomasi HEP-2, kolorektal saraton HCT116 va T-limfoblastik leykemiya Jurkat hujayra liniyalariga nisbatan ma'lum darajada sitotoksik ta'sir korsatib, hujayra o'limi 41.2 % gacha yetdi. Bachadon bo'yni karsinomasi HeLa hujayralari kulturasida esa mazkur moddaning ingibirlovchi faolligi qo'llanilgan konsentrasiyalar oralig'ida hujayra o'limi 46.7-72.4% ga yetdi va bu holatda sislpatin ta'siriga yaqin bo'ldi.

Xulosa. Mahalliy o'simlik xom ashyosidan olingan kriptotanshinon yallig'lanishga qarshi va antikanserogen vosita sifatida katta qiziqish uyg'otadi.

Kalit so'zlar: Kriptotanshinon, kaolinli artrit, kislotali fosfotaza, yallig'lanishga qarshi ta'sir, sitotoksiklik, antikanserogen ta'sir.

Криптотаншинон ((R)-1,2,6,7,8,9-гексагидро-1,6,6-триметилфенантро (1,2-b) фуран-10,11-дион) относится к 20-нор-дитерпеноидам, впервые выделен из корней и корневищ растения *Salvia miltiorrhiza*, широко используемого в традиционной китайской

SUMMARY

The anti-inflammatory activity of cryptotanshinone isolated from the roots of several plant species belonging to the Lamiaceae family and the *Perovskia* genus native to Uzbekistan has been studied.

Materials and methods. The anti-inflammatory activity of cryptotanshinone was studied in male rats (170-180 g) with kaolin arthritis. Cryptotanshinone was administered orally at a dose of 10 mg/kg 1 hour before the recurrence of inflammation, and then for the next 5 days. The volume of inflamed paws of rats was measured oncometrically. Acid phosphatase activity was determined in the skin of the rats' paws. The anticarcinogenic effect of cryptotanshinone was evaluated in in vitro experiments by the severity of its cytotoxic effect on several cancer cell lines.

Results. Cryptotanshinone significantly reduces the exudative phase of inflammation. In the control, 4 hours after kaolin administration, and then after 1, 2, 3, and 5 days, the volume of rat paws was increased relative to the initial value by 64.2, 80.9, 57.1, 30.9 and 17.8%, whereas in the case of cryptotanshinone use, this increase was only 30.2, 34.9, 11.6, 2.3 and 0%. The activity of acid phosphatase in the paw skin of rats with kaolin inflammation decreased markedly under the action of cryptotanshinone. In in vitro experiments, cryptotanshinone at concentrations of 30-100 mkM showed a certain cytotoxicity on the cell lines of laryngeal adenocarcinoma HEP-2, colorectal cancer HCT116 and T-lymphoblastic leukemia Jurkat in the range of up to 41.2% cell death. In the culture of cervical carcinoma cells, its inhibitory activity was not detected in the range of concentrations used, reaching 46.7-72.4% of cell death and in this case was close to the corresponding effect of cisplatin.

Conclusion. Cryptotanshinone, isolated from local plant raw materials, is of particular interest as an anti-inflammatory and anti-carcinogenic agent.

Keywords: Cryptotanshinone, kaolin arthritis, acid phosphatase, anti-inflammatory effect, cytotoxicity, anti-carcinogenic effect.

медицине [14]. Строение криптотаншинона, установленное изучением спектральных данных, впоследствии подтверждено методом рентгеноструктурного анализа и синтезом [9,14,16]. Это соединение оказалось крайне интересным своей разнообразной биоло-

гической активностью [6,10,11,15].

В настоящей работе рассмотрены некоторые аспекты противовоспалительного и антиканцерогенного действия криптотаншинона, выделяемого из *Perovskia scrophulariifolia*, *Perovskia kudrjashevii*, *Perovskia angustifolia*, произрастающих на территории Узбекистана [3,8,13,17].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности криптотаншинона в качестве средства ингибирующего экссудативную фазу воспаления у крыс с каолиновым артритом и определение его цитотоксичности на некоторых линиях раковых клеток в опытах *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах по исследованию противовоспалительной активности криптотаншинона использовали белых беспородных крыс самцов массой 170-180г, которые содержались в виварии на обычной диете. Все процедуры с ними проводились с соблюдением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986) и одобренными Комиссией по биомедицинской этике ИХРВ АН РУз (приказ №04/02-72 от 6 декабря 2023г). Экспериментальное воспаление у них вызывали однократным субплантарным введением в правую заднюю лапку животных каолина (в виде 10% водной взвеси) [2]. Криптотаншинон вводили крысам перорально в дозе 10 мг/кг в виде водной эмульсии с аравийской камедью (из-за его плохой растворимости) первоначально за 1 час до воспроизведения воспаления, а затем в течение последующих 5 суток (один раз в день). Контрольные животные получали в аналогичном режиме эквивалентное количество водной эмульсии аравийской камеди. Объём воспаленных лапок крыс измеряли онкометрически через 4 часа, а затем через 1, 2, 3, 4 и 5 суток после введения испытуемого средства. У части крыс, забитых в каждый из этих сроков (под легким эфирным наркозом) в коже воспаленных лапок, замороженной в жидком азоте и подвергнутой гомогенизации, определяли содержание кислой фосфатазы по методу А.Водански (1933).

Оценку антиканцерогенного действия криптотаншинона проводили в опытах *in vitro* по выражен-

ности его цитотоксического действия (в концентрациях 30, 70 и 100 мкг/мл) на 5 линиях раковых клеток – эпителиальной карциноме шейки матки HeLa, аденокарциноме гортани НЕР – 2, аденокарциноме молочной железы HBL – 100, полученных из коллекции Института цитологии РАН, Т-лимфобластной лейкемии Jurkat, полученных из Института биоорганической химии им. Ю.А. Овчинникова РАН и клеточной линии колоректального рака НСТ 116, любезно предоставленной академиком Р.З. Собировым.

Клетки рассеивали в количестве 2,5-5 тыс./мл в питательных средах RPMI-1640 или DMEM/F-12 с 10% FBS и 1% раствором антибиотика-антимикотика. После 24-часовой инкубации при 5% CO₂ и 80% влажности клетки освобождали от среды, после чего вносили свежую среду, содержащую тестируемые вещества. Время инкубации клеток с образцами составляло 24 часа. Цитотоксичность определяли методом МТТ [12]. Контролем служили клетки без внесения соединений, препаратом сравнения – клинический противоопухолевый препарат Цисплатин [1]. Для соединений с выраженной цитотоксичностью были высчитаны значения IC₅₀. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Origin 2024. Достоверность различий средних величин сравнительных показателей определяли, пользуясь t-критерием Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов было установлено, что криптотаншинон на модели острого воспаления, вызванного каолином, как и при использовании других флогогенных агентов [13], оказывает четкое лечебное действие. Так уже через 4 часа после инокуляции каолина у крыс контрольной группы воспалительный отёк лапок составлял 64.2%, в то время как в опыте только 30.2%. Через 1, 2, 3 и 5 суток воспалительный отек лапок крыс в контроле составлял по отношению к исходному 80.9, 57.1, 30.9 и 17.8%. У крыс, получавших на протяжении всего опыта криптотаншинон через 1, 2 и 3 суток увеличение отека лапок составляло только 34.9, 11.6 и 2.3%, а через 5 суток разницы в объёме лапок по сравнению с исходными значениями вообще не выявлялось (табл. 1).

Таблица 1

Влияние криптотаншинона на течение воспалительного процесса у крыс, вызванного каолином (M±m, n=6)

Условия эксперимента	Объём лапок (по вытесненной жидкости)					
	Исходные значения	Срок после воспроизведения воспаления				
		4 часа	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки
Контроль (каолиновой артрит)	0,84±0,02	1,38±0,06*	1,52±0,08*	1,32±0,04*	1,10±0,02*	0,99±0,02*
Каолиновый артрит+ Криптотаншинон	0,86±0,03	1,12±0,03*,1	1,16±0,05*,1	0,96±0,03*,1	0,88±0,021	0,85±0,011

Примечание. * – достоверность к исходным значениям, 1 – между показателями в контроле и опыте (уровень достоверности принят при p<0,05).

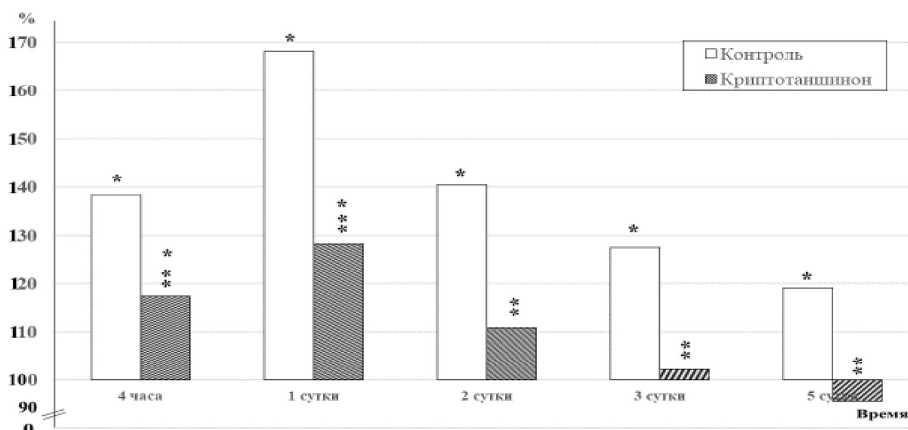
Из этой же таблицы также видно, что введение животным криптотаншинона укорачивало срок те-

чения воспалительного процесса. Если в контроле воспалительная реакция сохранялась вплоть до 5

суток наблюдения, то в опыте уже на 3-и сутки достоверной разницы между объемом лапок в этом случае и его исходным значением не наблюдалось. Выявленное выраженное антифлогистическое действие криптотаншинона на развивающийся воспалительный процесс определяется его оптимизирующим влиянием на соотношение при данной патологии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови [13]. В рамках продолжения изучения

механизма действия криптотаншинона была изучена также активность кислой фосфатазы в коже лапок крыс контрольной и опытной групп.

Из представленного рисунка видно, что активность этого фермента в коже лапок крыс с каолиновым воспалением, получавших криптотаншинон, во все сроки наблюдения была ниже, чем в контроле, а с 3-х суток практически не отличалась от её активности в коже лапок интактных крыс.



Влияние криптотаншинона на активность кислой фосфатазы в коже лапок крыс с каолиновым воспалением в % к соответствующим показателям у интактных животных, принятых за 100%, n=6.

Примечание. Одна звездочка – достоверность к показателям у интактных крыс, две – между показателями в контроле и опыте (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

Полученные данные дают основание предполагать, что криптотаншинон может также оказывать стабилизирующее действие на мембраны клеточных лизосом кожи лапок крыс и способствовать тем самым уменьшению выхода в цитоплазму содержащейся в них кислой фосфатазы. Это в значительной степени препятствует вызываемой деструкции тканей и клеток воспалительных инфильтратов, что способствует уменьшению экссудативной фазы воспаления.

Ещё одной стороной биологической активности криптотаншинона, заслуживающей внимания, было выявленное у него в проводимых экспериментах определенное антиканцерогенное действие. Полученные результаты представлены в таблице 2. Согласно полученным результатам, цитотоксическое действие криптотаншинона на использованных линиях раковых клеток в диапазоне концентраций 30-100 мкМ носило клеточно-специфический характер. Так, в отношении клеточных линий аденокарциномы гортани HEP-2, колоректального рака HCT116 и T-лимфобластной лейкемии Jurkat была выявлена слабая цитотоксичность, не превышающая 41.2% клеточной гибели. В то же время при аналогичных условиях в культуре клеток карциномы шейки матки HeLa соединение проявляло выраженную ингибирующую активность, достигая 46.7–72.4% клеточной гибели, при значении IC_{50} , равном 37.2 мкМ.

Согласно данным, представленным в литературе,

криптотаншинон характеризуется высокой цитотоксичностью в отношении клеточных линий рака лёгкого A-437 и рака мочевого пузыря 5637 со значениями IC_{50} 3.19 и 4.83 мкМ соответственно [4,7].

Противоопухолевая активность данного соединения также показана для линии аденокарциномы молочной железы MCF-7, для которой средне-ингибирующее значение IC_{50} составило 1.54 мкМ [4]. Следует отметить, что в наших экспериментах линия аденокарциномы молочной железы HBL-100 оказалась нечувствительной к действию криптотаншинона в концентрациях 70 и 100 мкМ (табл. 2), тогда как при концентрации 30 мкМ наблюдалась незначительная стимуляция клеточной пролиферации (14%). Различия в чувствительности клеточных линий рака молочной железы, выявленные при сопоставлении полученных данных с литературными источниками, вероятно, отражают гетерогенность данной группы опухолей. Линии MCF-7 и HBL-100 различаются по степени дифференцировки и рецепторному статусу, что может обуславливать неодинаковую реакцию клеток на действие криптотаншинона.

В целом, наблюдаемые различия в чувствительности исследованных клеточных линий к криптотаншинону, по-видимому, обусловлены совокупностью тканеспецифических и молекулярных факторов. Отсутствие выраженной цитотоксичности в отношении линий HEP-2, HCT116 и Jurkat и наличие таковой

на клетках HeLa может быть связано с особенностями их молекулярного профиля, а также с наличием

альтернативных механизмов поддержания клеточной выживаемости [5].

Таблица 2

Сравнительная цитотоксичность криптотаншинона и цисплатина на линиях раковых клеток в опытах *in vitro*

Условия эксперимента	Процент подавления клеточного роста в концентрациях (мкМ)					
	30	70	100	30	70	100
	Линия клеток HeLa			Линия клеток HEP-2		
Криптотаншинон	46,7±6,8	61,8±3,8	72,4±8,5	22,9±3,8	30,5±1,9	41,2±7,8
Цисплатин	53,6±4,3	74,2±5,2	85,5±9,6	35,9±3,1*	47,5±1,9*	59,0±2,7
	Линия клеток HBL-100			Линия клеток HCT116		
Криптотаншинон	+14 пролиферация	3,3±0,4	6,7±0,6	22,8±5,0	37,3±5,0	34,3±6,0
Цисплатин	25,6±3,5*	43,0±7,1*	56,9±6,6*	21,5±4,0	42,1±5,8	50,0±3,9*
	Линия клеток Jurkat					
Криптотаншинон	16,5±3,4	32,4±3,9	37,5±2,8			
Цисплатин	41,9±2,9*	34,8±3,5	58,1±3,7*			

Примечание. Звездочкой отмечены достоверные значения между обозначенными значениями, полученными при тестировании криптотаншинона и цисплатина (уровень достоверности принят при $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Криптотаншинон в опытах на крысах самцах с каолиновым артритом оказывает выраженное ингибирующее действие на развивающуюся экссудативную фазу воспаления, снижая при этом повышенную активность кислой фосфатазы в коже воспаленных лапок животных.

2. Криптотаншинон в опытах *in vitro* оказывает заметное цитотоксическое действие на линии раковых клеток эпителиальной карциномы шейки матки HeLa, близкое и соответствующему эффекту цисплатина. Его более слабое действие в этом плане, уступающее используемому референс-препарату, выявляется также на клеточных линиях аденокарциномы гортани HEP-2, колоректального рака HCT116 и Т-лимфобластной лейкемии Jurkat.

3. Криптотаншинон, выделяемый из ряда растений, произрастающих на территории Узбекистана, представляет определенный интерес в качестве потенциального противовоспалительного и антиканцерогенного средства.

Работа выполнена по бюджету института.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна». – 2008. – С. 988.
2. Руководство по способам проведения доклинических исследований противовоспалительной активности новых фармакологических веществ (Методические рекомендации) / З.З.Хакимов, А.Х.Рахманов, Ш.Р.Мавланов. – Ташкент. – 2024. – С.52.
3. Atkiyeva S.I., Okhunedaev B.S., Botirov E.Kh., Sasmakov S.A. Chemical Constituents of *Perovskia scrophulariifolia* // Chem. Nat. Compd. (2026). <https://doi.org/10.1007/s10600-026-04911-7>.
4. Benth R., Mothana A., Jansen R. et al. Antimicrobial

and cytotoxic abietane diterpenoids from the roots of *Meriandera benghalensis* (Roxb.) // Pharmazie. – 2009. – V. 64. – P. 613-615.

5. Connell W., Garsia K., Goodarzi H., Keiser M.J. Learning chemical sensitivity reveals mechanisms of cellular response // bioRxiv.-2023, doi: 10.1101/2023.08.26.554851.
6. De Caro C., Raucci F., Saviano A. et al. Pharmacological and molecular docking assessment of cryptotanshinone as natural-derived analgesic compound // Biomed. Pharmacother. – 2020. – V.126, 110042, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110042.
7. Hao W., Zhang X., Zhao W. et al. Cryptotanshinone induces pro-death autophagy through jnk signaling mediated by reactive oxygen species generation in lung cancer cells // Anti-Cancer Agents in Med. Chem. – 2016. – V.16. – P. 593-600.
8. Ikromova G.M., Mullabaeva S.K., Siddikov D.R. et al. Constituent Composition of Roots of *Perovskia kudrjashevii* // Chem. Nat. Compd. (2026). <https://doi.org/10.1007/s10600-026-04922-4>.
9. Jiang Y.-Y., Li Q., Lu W., Cai J.-Ch. Facile and efficient total synthesis of (±)-cryptotanshinone and tanshinone II_A. // Tetrahedron Letters. – 2003. – V. 44. – P. 2073-2075.
10. Li H., Gao Ch., Liu C. et al. A review of the biological activity and pharmacology of cryptotanshinone, an important active constituent in *Danshen* // Biomed. Pharmacother. – 2021. – V.137. – 111332, doi:10.1016/j.biopha.2021.111332.
11. Meng F., Zhou J., Cheng X. et al. Design, synthesis and cardioprotection of cryptotanshinone derivatives. // Chinese J. Organic Chemistry. – 2022. – Vol. 42, №6. – P. 1735-1746.
12. Niks M, Otto M. Towards an optimized MTT assay // J. Immunological Methods. – 1990. – V.130. – P. 149-151.
13. Syrov V.N., Egamova F.R., Negmatova M.U. et al. Isolation of cryptotanshinone from *Perovskia*

-
- angustifolia and its anti-inflammatory activity// Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2025. – V.59, №6. – P.27-31. doi:10.30906/0023-1134-2025-59-6-27-31.
14. Tezuka Y., Kasimu R., Basnet P. et al. Alodose reductase inhibitory constituents of the root of *Salvia miltiorrhiza* Bunge. // Chem. Pharm. Bull. – 1997. – V. 45, №8. – P. 1306-1311.
15. Wu Y.-H., Wu Y.-R., Li B. et al. Cryptotanshinone: A review of its pharmacology activities and molecular mechanisms// Fitoterapia. – 2020, doi.org/10.1016/j.fitote.2020.104633.
16. Zhang L., Wang J.-K., Qu Y. 1,6,6-Trimethyl-1,2,6,7,8,9-hexahydrophenanthro[1,2-b] furan-10,11-dione // Acta Crystallogr. Section E: Foundations and Advances. – 2005. – V. E61. – P. o3127–o3128.
17. Zhuraev U., Bobakulov Kh.M., Siddikov D.R. et al. Components of Roots of *Perovskia angustifolia*// Chem. Nat. Comp. – 2025. – V.61, №4. – P. 773-777.
-