

ირაკლი ჩხიკვიშვილი¹, დავით ჩხიკვიშვილი¹, ნუნუ გოგია¹, მაია ენუქიძე¹,
მარინე მაჭავარიანი¹, ნანა კიპიანი², ეკა შეყილაძე², თამარ სანიკიძე^{1,2}

თბილისის ნარჩენების ტაქსან-პოლიფენოლების ფრაქციების ეფექტურობა სიმსივნური
(Jurkat) უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე

¹თსუ ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, ²თბილისის
სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2022.06.015>

IRAKLI CHKHIKVISHVILI¹, DAVID CHKHIKVISHVILI¹, NUNU GOGIA¹, MAYA ENUKIDZE¹,
MARINE MACHAVARIANI¹, NANA KIPIANI², EKA SHEKHILADZE², TAMAR SANIKIDZE^{1,2}
EFFICACY OF TAXANE-POLYPHENOL FRACTIONS OF HAZELNUT WASTE ON VIABILITY OF
TUMOR (JURKAT) CELLS

¹TSMU VI. Bakhutashvili Institute of Medical Biotechnology,
²Tbilisi State Medical University

SUMMARY

Cancer plays a leading role in increased morbidity and mortality in the world. In recent years, special attention has been paid to the use of natural medicines among the new effective methods of cancer treatment. Paclitaxel can be isolated from the hazelnut's (*Corylus avellana* L.) shells and leaves. Taxane-polyphenols synergism is known to enhance the efficacy and selectivity of chemotherapeutic drugs. Therefore, screening of taxane-polyphenol combinations is needed to select a highly effective complex.

The aim of the study was to study the effectiveness of different polyphenol substitute fractions obtained from hazelnut residue extraction on tumor cell viability in Jurkat cell model systems.

Studies were performed on human leukemia transformed mature T-cells (Jurkat cells) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zell kulturen (Germany)). Extraction of compounds from the nut residue (hard shell) was carried out using solvents, chloroform, ethyl acetate, methanol and ethanol (Sigma-Aldrich). Chromatographic separation was performed on a high-pressure liquid chromatograph Agilent 1260 Infinity (USA).

Based on the analysis of the research results, we can conclude that the ethanol extract of hazelnut shells which is characterized by a small content of paclitaxel, but a high content of polyphenols, is characterized by most high cytotoxicity against Jurkat cells.

Keywords: hazelnut shells, paclitaxel, polyphenols, tumor

შესავალი. კიბო მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილიანობის ბრდაში წამყვან როლს ასრულებს [1,2]. საქართველოში ყოველწლიურად სიმსივნის 10000-მდე ახალი შემთხვევა ფიქსირდება. ბოლო წლების განმავლობაში სიმსივნის შემთხვევების გამოვლენა 36-37%-ით გაიზარდა [3]. 2011 წელს აშშ-ში კიბოსთან დაკავშირებული პირდაპირი სამედიცინო ხარჯები 88,7 მილიარდ აშშ დოლარს შეადგენდა.

ბოლო წლებში კიბოს მკურნალობის ახალ ეფექტურ მეთოდებს შორის განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ბუნებრივი მედიკამენტების გამოყენებას. ბუნებრივი წარმოშობის პაკლიტაქსელი (ბრენდი "ტაქსოლი") და მისი ნახევრად სინთეზური ანალოგი დოცეტაქსელი დღესდღეობით არის ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი ქიმიოთერაპიული პრეპარატი, რომელიც ინიშნება ავთვისებიანი სიმსივნეების ფართო სპექტრის მკურნალობისთვის [4-6]. ურთხელის (*Taxus baccata*) გარდა, პაკლიტაქსელი და სხვა ტაქსანები აღმოჩენილია თხილში (*Corylus avellana* L.) [7-11]. პაკლიტაქსელის შემცველობა თხილში გაცილებით დაბალია, ვიდრე ურთხელაში, მაგრამ მისი გამოყოფა შესაძლებელია როგორც თხილის ნაყოფიდან, ასევე გამოყოფილი თხილის ნაჭუჭიდან და ფოთლებიდან [8]. საქართველო მსოფლიოში მეოთხე ადგილს იკავებს კომერციული თხილის წარმოებაში [12]; თხილის ექსპორტის გაზრდა მისი გადამამუშავებელი მრეწველობის გაფართოებას იწვევს, რაც, თავის მხრივ, დაკავშირებულია

დიდი ოდენობით ნარჩენების/გვერდითი პროდუქტების (როგორცაა ნაჭუჭი, ნაქურჩელა, ფოთლები და სხვ.) წარმოებასთან.

სიმსივნური ქიმიოთერაპიის იდეალური პრეპარატი უნდა ავლენდეს მაღალ ციტოტოქსიურობას კიბოს უჯრედებთან მიმართ და ხასიათდებოდეს უმნიშვნელო გვერდითი ეფექტებით ნორმალურ უჯრედებში. მცენარეულ მეტაბოლიტებს, როგორცაა ფენოლური ნაერთები, შეუძლია სინერგიული ურთიერთქმედება ანტიკანცერულ აგენტებთან (მაგ. პაკლიტაქსელი), რაც ხელს უწყობს მათი ეფექტურობის გაზრდას და აქტიური დოზის შემცირებას [13-15]. ტაქსან-პოლიფენოლების სინერგიზმი აძლიერებს კიბოს ქიმიოთერაპიის ეფექტურობასა და სელექტიურობას. აქედან გამომდინარე, მეტად ეფექტური კომპლექსის შერჩევისთვის საჭიროა ტაქსან-პოლიფენოლების კომბინაციების სკრინინგი.

კვლევის მიზანი თხილის ნარჩენის ექსტრაქციის შედეგად მიღებული სხვადასხვა ტაქსან-პოლიფენოლების ფრაქციების ეფექტურობის შესწავლა სიმსივნური და ნორმალური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემებში.

მასალა და მეთოდები. კვლევები ჩატარდა ადამიანის ლეიკემია ტრანსფორმირებულ მომწიფებულ T-უჯრედებზე (Jurkat უჯრედები). ადამიანის ლეიკემია ტრანსფორმირებული მომწიფებული T-უჯრედები (Jurkat უჯრედები) გამოყოფილია ლეიკემიით დაავადებული 14 წლის ბიჭის სისხლიდან (1970 წელს) და ფართოდ გამოიყენება T-ლიმფოციტების სასიგნალო გზების და სხვადასხვა ნაერთების პრო-/ანტიპოპოტოზური და იმუნომოდულატორული აქტივობის შესწავლისათვის.

უჯრედული კულტურა. ინკუბაციის პირობები. Jurkat უჯრედების (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germania) ინკუბაციას ვამრავლებდით ბიოლოგიურ აქტიურ არეში RPMI 1640 (GIBSO), ინაქტივირებული ემბრიონული ხბოს შრატის (SIGMA), L-გლუტამინის (4მგ), პენიცილინის (100 ერთ/მლ), სტრეპტომიცინის (100 ერთ/მლ) და 5% CO₂ შემცველ სუსპენზიაში, 37°C ტემპერატურაზე. ექსპერიმენტები ჩატარდა უჯრედების კონცენტრაციაზე 0.3-0.6 × 10⁶ უჯრედი 1 მლ არეში.

უჯრედების პროლიფერაციული აქტიურობის (სიცოცხლისუნარიანობის) შეფასების MTT ტესტი. უჯრედების სუსპენზიას 1×10⁶ უჯრედი/მლ საკვებ არეში (PRMI-1640+10% ხბოს ემბრიონული შრატი (SIGMA) + 1% პენიცილინ/სტრეპტომიცინი) ვაინკუბირებთ ციტრამონთან ერთად (დოზით 5.8 მკგ/მლ – 1 ტაბლეტის დოზა) 24 საათის განმავლობაში 37°C-ზე 5%-ან CO₂ ატმოსფეროში. საინკუბაციო პერიოდის შემდეგ სუსპენზიას ვაცენტრიფუგირებთ 1500 გ-ზე 5 წუთის განმავლობაში, სუპერნატანტის გადაქცევის შემდეგ უჯრედებს ვამატებთ MTT-ს (3-4.5-დიმეთილთიაზოლ-2-2.5-დიფენილტეტრა-ზოლიუმბრომიდის, SIGMA) ხსნარს (30 მკლ სუსპენზიის 100 მკლ-ზე). MMTT ვხსნით ბუფერში (140 მგ NaCl, 5mM HEPES, pH 7.4M N დოზით 2.5 მგ MMTT 300 მკლ ბუფერზე) დავაინკუბირებთ 4 საათის განმავლობაში 37°C-ზე 5% CO₂-ის პირობებში. ინკუბაციის შემდეგ ფრთხილად ვიღებთ სუპერნატანტს; ნალექს ვუმატებდით გამხსნელს 100% დიმეთილსულფოქსიდს (DMSO) 100 მკლ-ის ოდენობით. შთანთქმა იზომებოდა სპექტროფოტომეტრზე ტალღის სიგრძეზე 570 ნმ. გამოსაკვლევი სუსპენზიისთვის ვსაზღვრავდით გაზომვის საშუალო მაჩვენებელს, ვაკლებდით მხოლოდ ნიადაგის გაზომვის საშუალო მაჩვენებელს.

პროლიფერაციის კოეფიციენტს ვანგარიშობდით ფორმულით: $K = A_{ცლა} / A_{კონტროლი}$

გამხსნელებით ექსტრაქცია. თხილის ნარჩენი (მყარი ნაჭუჭის სახით) დაქუცმაცებული იყო მცირე ნაწილაკებად (2მმ). ექსტრაქციისთვის გამოყენებული იყო ქლოროფორმის, ეთილაცეტატის, მეთანოლის და ეთანოლის გამხსნელები (Sigma-Aldrich). შეფარდება თხილის რაოდენობისა და გამხსნელს შორის (მასის და მოცულობის მიხედვით) შეადგენდა 1:3. თითოეული გამხსნელის ექსტრაქციისთვის დაყოვნების დრო განისაზღვრა 48 საათი, შემდეგ ექსტრაქტები ექვემდებარებოდა გაფილტრვას ფილტრის ქაღალდში და სპეციალურ ფილტრში HPLC ქრომატოგრაფიისთვის.

მაღალი წნევის თხევადი ქრომატოგრაფია (HPLC). ქრომატოგრაფიული გამოყოფა განხორციელდა მაღალი წნევის თხევად ქრომატოგრაფზე Agilent 1260 Infinity (აშშ), Supelco-C18 ქრომატოგრაფიული სვეტის გამოყენებით (25 სმ × 4,6 მმ, 5 μm), 35°C ტემპერატურის პირობებში. მობილური ფაზის მისაღებად იყენებდნენ წყალში გახსნილი აცეტონიტრილს და 1% ძმარმჟავას

(10:90), წყალი მიღებულ იქნა Millipore წყლის გამწმენდი სისტემის საშუალებით (Merck, Germany). ფიქსაცია ხორციელდებოდა ერთ-სიგნალიანი ულტრაიისფერი დეტექტორის გამოყენებით სხვადასხვა ტალღის სიგრძეზე (227 და 278 ნმ).

სტატისტიკური ანალიზი. სტატისტიკურ ანალიზს ვანარმოებდით „Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) (SPSS version 11.0) პაკეტის გამოყენებით. შედეგები გამოისახებოდა \pm SD მნიშვნელობების სახით. სარწმუნოების ზღვარი 0.05 ($P < 0.05$) შერჩეული იქნა სტატისტიკური სარწმუნოებისთვის.

შედეგები და განხილვა. ლიტერატურაში ცნობილია პაკლიტაქსელის შემცველი ექსტრაქტების კიბოს სანინალმდეგო ეფექტი პერორალური მიღების გზით, ხოლო ფლავონოიდები და ლიგნოიდები ხელს უწყობენ პაკლიტაქსელის კიბოს სანინალმდეგო ეფექტის გაძლიერებას მისი ენტეროციტური აბსორბციის დროს და უზრუნველყოფენ პაკლიტაქსელის ჯანმრთელ უჯრედებზე ციტოტოქსიური ეფექტის შემცირებას [16].

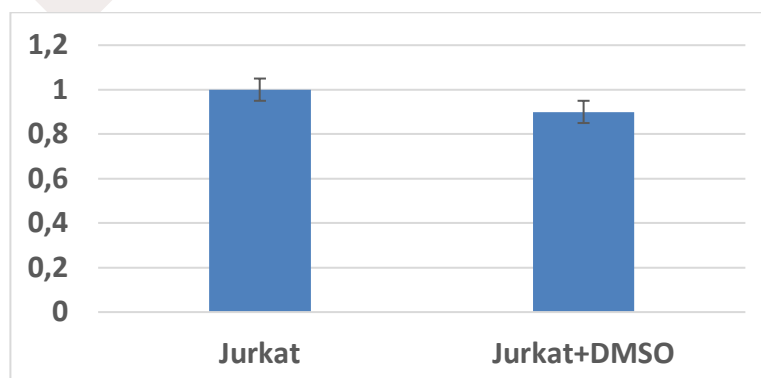
თხილი შეიცავს ბიოლოგიურად აქტიურ პოლიფენოლურ ნაერთებს [17-20]. კვერცეტინი და მირეცეტინი იდენტიფიცირებული იყო თხილის ნაჭუჭში [17,19], ასევე თხილის ფოთლის ექსტრაქტიდან HPLC-MS და NMR-ის გამოყენებით იდენტიფიცირებულია 3,5-დიჰიდროქსი-1,7-ბის (4-ჰიდროქსიფენილი) ჰეპთანის 3-O-B-D-გლუკოპინაროზონდი და კვერცეტინ-3-O-რამნოზიდი. თხილიდან გამოყოფილი მეთანოლის ექსტრაქტი ამცირებდა HeLa და HepG2 ხაზის კიბოს უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობას უფრო მეტად, ვიდრე MCF-7-უჯრედების. თხილში (C.avellana) მცირე რაოდენობით არსებული ტაქსანების და მათგან მიღებული ექსტრაქტების სუფთა ტაქსოლთან შედარებით მაღალმა ციტოტოქსიურმა ეფექტმა ადამიანის კიბოს უჯრედებზე გამოიწვია მეცნიერთა ინტერესის ზრდა, როგორც თხილის ექსტრაქტების, ასევე მის მეორად მეტაბოლიტების, ძირითადად ფენოლების ეფექტებისადმი ინტერესის ზრდა [15,21].

თხილის ნაჭუჭიდან დამზადებული ექსტრაქტებისათვის გამსხნელების შერჩევის დროს ჩვენ გავითვალისწინეთ ექსტრაქტებში პაკლიტაქსელის გარდა პოლიფენოლების სხვადასხვა ჯგუფის არსებობა. ქლოროფორმი ჩვეულებრივად არ გამოიყენება პოლიფენოლების ექსტრაქციისთვის (ზოგიერთი ლიპოფილური ფლავონოიდების, მაგ. პოლიმეთოქსილირებული ფლავონების გარდა), ეთილაცეტატში იხსნება არა კატეხინური ფლავონოიდების სახეობები (ავლიკონები და მონოგლიკოზიდების ნაწილი). ორი ძირითადი გამსხნელია მეტანოლი და ეთანოლი, ჩვეულებრივად გამოიყენება პოლიფენოლების რაოდენობის განსაზღვრისთვის.

ვინაიდან პაკლიტაქსელი არ იხსნება წყალში, ჩვენ თითოეული ექსტრაქციის აორთქლების (ვაკუუმი $< 40^{\circ}\text{C}$) შედეგად მიღებული ნალექი გადავხსენით 1% დიმეთილსულფოქსიდში (DMSO). ადამიანის კანცერის ხაზის HeLa უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე გამსხნელების შესწავლისას დადგინდა სხვადასხვა გამსხნელების (DMSO და EtOH) განსხვავებული ეფექტურობა. კვლევებით ნაჩვენებია იქნა, რომ EtOH ხელს უწყობდა უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას კონტროლთან შედარებით, მაშინ როდესაც DMSO არ ავლენდა ციტოტოქსიურობას. DMSO შერჩეულ იქნა შესაბამისი ტიპის ექსპერიმენტებისათვის 1% კონცენტრაციებში [21].

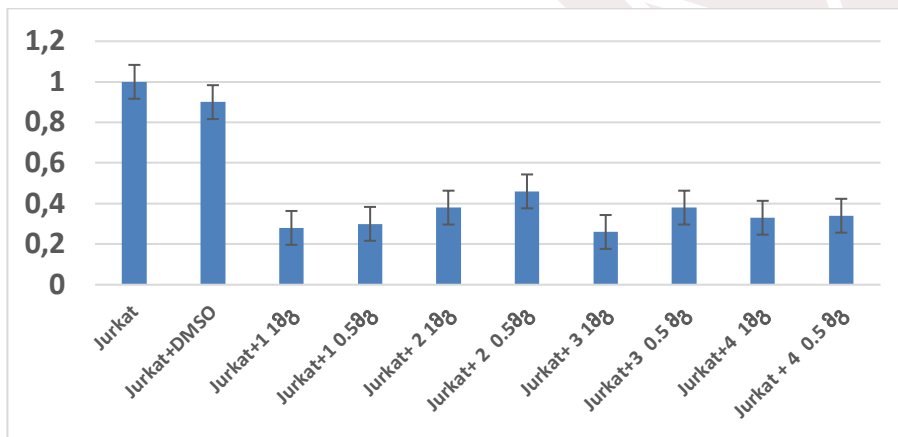
ჩვენი კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ Jurkat უჯრედების DMSO-სთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლებოდა საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით (სურათი 1).

სურათი 1. Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა DMSO-სთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ



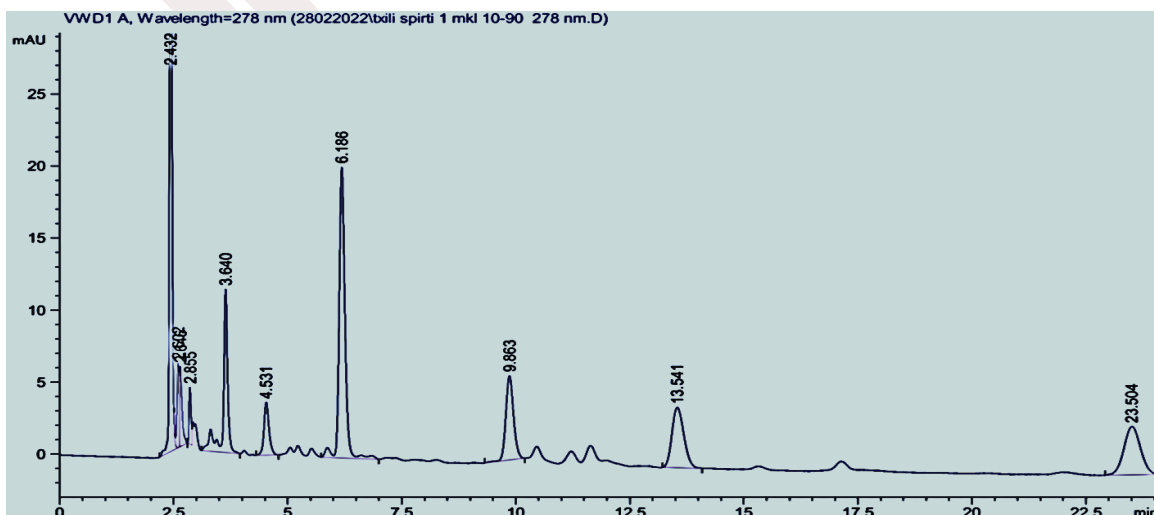
თხილის მყარი ნაჭუჭიდან ქლოროფორმის, ეთილაცეტატის, მეთანოლის და ეთანოლის გამხსნელებში მიღებული ექსტრაქტების ანტიკანცეროგენულ აქტივობას ვსწავლობდით Jurkat უჯრედების კულტურაზე (სურათი 1). კვლევებმა გვიჩვენეს, რომ თხილის მყარი ნაჭუჭის ეთანოლის ექსტრაქტი სხვა ექსტრაქტებთან შედარებით ხასიათდებოდა უფრო მაღალი ციტოტოქსიურობით Jurkat უჯრედებზე და ინვევდნენ ამ უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობის დაქვეითებას 62-60%-ით, მაშინ როდესაც თხილის მყარი ნაჭუჭის მეთანოლის ექსტრაქტის ეფექტი დობადამოკიდებულია და 52-44%-ს შეადგენს (მცირდება ექსტრაქტის დოზის (1მგ, 0.5მგ) შემცირებასთან ერთად), ეთილაცეტატის ექსტრაქტის ეფექტი დობადამოკიდებულად მერყეობს 64-53%-ს შორის (მცირდება ექსტრაქტის დოზის (1მგ, 0.5მგ) შემცირებასთან ერთად), ხოლო თხილის მშრალი ნაჭუჭის ქლოროფორმის ექსტრაქტი 66-67%-ს შეადგენს. არ უნდა გავვიკვირდეს ქლოროფორმის მაღალი ციტოტოქსიური ეფექტი, ვინაიდან პაკლიტაქსელის ექსტრაქცია საკმაოდ მაღალია მსგავსი ლიპოფილური გამხსნელებით [22], ხოლო პაკლიტაქსელს მაღალი ციტოტოქსიური ეფექტი აქვს.

სურათი 2. Jurkat უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობა DMSO-ში გადახსნილი თხილის მყარი ნაჭუჭის ეთანოლის (1), მეთანოლის (2), ეთილაცეტატის (3) და ქლოროფორმის ექსტრაქტებთან 24 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ

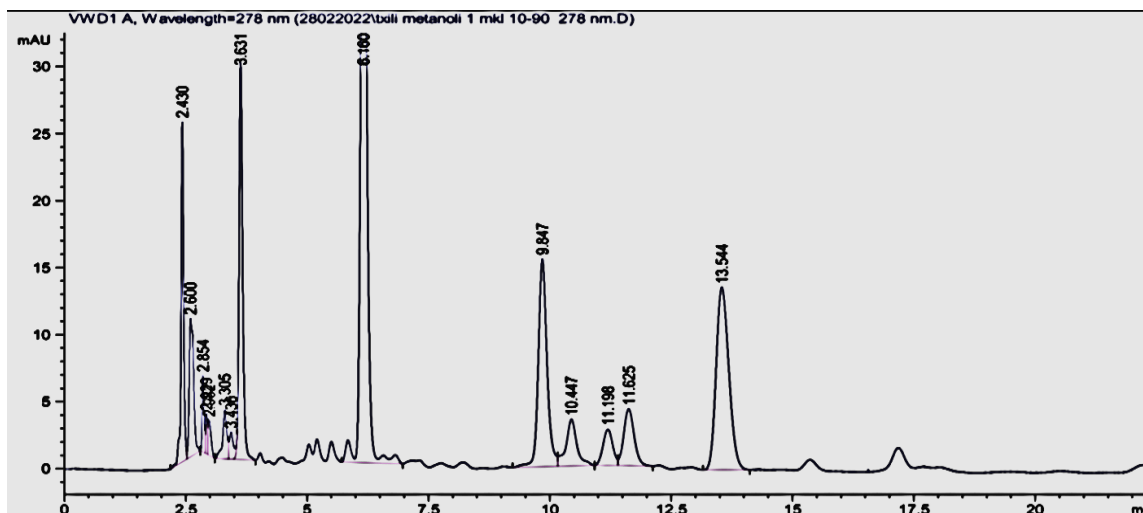


თხილის ნაჭუჭის ეთანოლის ექსტრაქტის უფრო მაღალი ციტოტოქსიურობა, მეთანოლთან შედარებით, შესაძლებელია უკავშირდებოდეს მასში წარმოდგენილი კატეხინების გალირებული ფორმის ეპიკატეხინგალატის სახით (პიკი დროის შეკავებით 22,504 წუთი. სურ. 3), რომელიც მეთანოლში გაცილებით დაბალია. ცნობილია, რომ ეპიგალოკატეხინ გალლატი მოქმედებს როგორც პროოქსიდანტი, და ამ გზით ავლენს ციტოტოქსიურობას კიბოს უჯრედებზე, რომლებიც უფრო მგრძობიარეა ოქსიდაციური სტრესის მიმართ, ვიდრე ნორმალური უჯრედები [14].

სურათი 3. თხილის მყარი ნაჭუჭის ეთანოლის (A) და მეთანოლის (B) ექსტრაქტის ქრომატოგრაფიული პროფილი.



A



B

ლიტერატურიდან ცნობილია, რომ თხილის ნაჭუჭის მეტად გავრცელებული კატეხინებია: (+) კატეხინი, ეპიკატეხინგალლატი და გალის მუჟა [23]. როგორც სურათი 3-დან ვხედავთ, თხილის მყარი ნაჭუჭის ეთანოლის ექსტრაქტის კატეხინური შემცველობა უფრო მრავალფეროვანია; ამავე დროს ფლავონოლი იზოკვერცეტინი (დროის შეყოვნება 13,54 წუთი, სურ. 3A, B), რომელსაც გააჩნია ციტოტოქსიურობა კიბოს უჯრედების მიმართ, უფრო მეტია მეთანოლის ვიდრე ეთანოლის ექსტრაქტში [21,24].

კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ეთანოლის ექსტრაქტი, რომელიც ხასიათდება პაკლიტაქსელის მცირე, მაგრამ პოლიფენოლების მაღალი შემცველობით, გამოირჩევა მაღალი ციტოტოქსიურობით Jurkat უჯრედების მიმართ.

ლიტერატურა

1. World Cancer Report 2014, WHO, http://www.who.int/cancer/publications/WRC_2014/en/
2. Cancer Facts & Figures 2018, American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-factsfigures/cancer-facts-figures-2018.html>
3. Tavberidze V. Cancer control measures: raising awareness in Georgia, Georgia Today, 27.12.2017.
4. Yared JA, Tkaczuk KH. Update on taxane development: new analogs and new formulations Drug Des Devel Ther. 2012;6:371-84.
5. Paclitaxel. The American Society of Health-System Pharmacists, 2015.
6. WHO, 2010. Review of the available evidence on Taxanes (Paclitaxel and Docetaxel) for Breast Cancer, http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/8_submission_taxanes.pdf
7. Bestoso F, Ottaggio L, Armirotti A, Balbi A, Damonte G, Degan P, Mazzei M, Cavalli F, Ledda B, Miele M. In vitro cell cultures obtained from different explants of *Corylus avellana* produce Taxol and taxanes. BMC Biotechnol 2006; 6:45
8. Ottaggio L, Bestoso F, Armirotti A, Balbi A, Damonte G, Mazzei M, Sancandi M, Miele M. Taxanes from shells and leaves of *Corylus avellana*. J Nat Prod 2008; 71: 58-60
9. Safari M, Ghanati F, Hajnoruzi A, Rezaei A, Abdolmaleki P, Mokhtari-Dizaji M. Maintenance of membrane integrity and increase of taxanes production in hazel (*Corylusavellana* L.) cells induced by low-intensity ultrasound. Biotechnol Lett. 2012 Jun;34(6):1137-41.
10. Bemani E, Ghanati F, Rezaei A, Jamshidi M. Effect of phenylalanine on Taxol production and antioxidant activity of extracts of suspension-cultured hazel (*Corylusavellana* L.) cells. J Nat Med. 2013 Jul;67(3):446-51.
11. Gallego A, Imseng N, Bonfill M, Cusido RM, Palazon J, Eibl R, Moyano E. Development of a hazel cell culture-based paclitaxel and baccatin III production process on a benchtop scale. J Biotechnol. 2015 Feb 10; 195:93-102.
12. FAOSTAT, 2016 www.fao.org/faostat/en/

13. Lewandowska, U., Gorlach, S., Owczarek, K., Hrabec, E. and Szewczyk, K., 2014. Synergistic interactions between anticancer chemotherapeutics and phenolic compounds and anticancer synergy between polyphenols. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine /Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 68, 528-540.
14. Stearns M.E., Wang, M., 2011. Synergistic effects of the green tea extract epigallocatechin-3-gallate and taxane in eradication of malignant human prostate tumors. *Translational oncology*, 4(3), 147-156.
15. Mohan A., Narayanan S., Sethuraman S., Maheswari Krishnan U., 2013. Combinations of plant polyphenols & anti-cancer molecules: a novel treatment strategy for cancer chemotherapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13 (2), 281-295.
16. Dake Cai, Jing Jin, Huichang Bi, Guoping Zhong, Minhua Zhou, Jianfen Guo, Yike Cai, Miaoyin Liang, Qiong Gu, Zixuan Hu, Yijing Lai, Zi Dai et al. Paclitaxel-Containing Extract Exerts Anti-Cancer Activity through Oral Administration in A549-Xenografted BALB/C Nude Mice: Synergistic Effect between Paclitaxel and Flavonoids or Lignoids. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine / 2022 / Volume 2022 |Article ID 3648175 | https://doi.org/10.1155/2022/3648175*.
17. Schmitzer V, Slatnar A, Veberic R, Stampar F, Solar A. Roasting affects phenolic composition and antioxidative activity of hazelnuts (*Corylus avellana* L.). *J Food Sci*. 2011 Jan-Feb;76(1):S14-9.
18. Ciarmiello LF¹, Mazzeo MF, Minasi P, Peluso A, De Luca A, Piccirillo P, Siciliano RA, Carbone V Analysis of different European hazelnut (*Corylus avellana* L.) cultivars: authentication, phenotypic features, and phenolic profiles. *J Agric Food Chem*. 2014 Jul 2;62(26):6236-46.
19. Riethmüller E, Tóth G, Alberti Á, Végh K, Burlini I, Könczöl Á, Balogh GT, Kéry Á. First characterisation of flavonoid- and diarylheptanoid-type antioxidant phenolics in *Corylus maxima* by HPLC-DAD-ESI-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 2015 Mar 25;107:159-67.
20. Locatelli M, Coisson JD, Travaglia F, Bordiga M, Arlorio M. Impact of Roasting on Identification of Hazelnut (*Corylus avellana* L.) Origin: A Chemometric Approach. *J Agric Food Chem*. 2015 Aug 19;63(32):7294-303.
21. Gallego A., Metón I., Baanante Isabel V., Ouazzani J., Adelin E., Palazon J., Bonfill M., Moyano E., Viability-reducing activity of *Corylus avellana* L. extracts against human cancer cell lines *Biomedicine & Pharmacotherapy* 89 (2017) 565–572. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha>.
22. Sibel Bayıl Oguzkan, Seref Karadeniz, Bora Karagül, Ayse Uzun, Elif Sine Aksoy, Özen Özensoy Güler, Ümit Çakir and Halil Ibrahim Ugras. Effects of Some Adsorbents on the Pre-purification of Taxol (Anticancer Drug) from Hazelnut Nutshells. *International Journal of Pharmacology*. ISSN 1811-7775 DOI: 10.3923/ijp.2018.835.840
23. ŞENGÜN D. EXTRACTION OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM HAZELNUT SHELL WASTE. A Thesis Submitted to the Graduate School of Engineering and Sciences of İzmir Institute of Technology in Partial Fulfillments of the Requirements for the Degree of MASTER OF SCIENCE in Chemical Engineering, July 2018, İZMİR
24. Jeffrey H Weisburg, Danielle B Weissman, Tannaz Sedaghat, Harvey Babich. In vitro cytotoxicity of epigallocatechin gallate and tea extracts to cancerous and normal cells from the human oral cavity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004 Oct; 95(4):191-200. doi:10.1111/j.1742-7843.

*ИРАКЛИЙ ЧХИКВИШВИЛИ¹, ДАВИД ЧХИКВИШВИЛИ¹, НУНУ ГОГИЯ¹,
МАЙЯ ЭНУКИДЗЕ¹, МАРИНЕ МАЧАВАРИАНИ¹, НАНА КИПИАНИ², ЭКА ШЕКИЛАДЗЕ²,
ТАМАР САНИКИДЗЕ^{1,2}*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТАКСАН-ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ФРАКЦИЙ ОТХОДОВ ЛЕСНОГО ОРЕХА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ (JURKAT) КЛЕТОК

¹Институт медицинской биотехнологии имени Вл. Бахуташвили Тбилисского государственного медицинского университета; ²Тбилисский государственный медицинский университет

РЕЗЮМЕ

В последние годы среди новых эффективных методов лечения рака, особое внимание уделяется использованию натуральных лекарственных средств. Паклитаксел природного

происхождения может быть выделен как из скорлупы, так и из листьев фундука (*Corylus avellana* L.). Известно, что синергизм таксан-полифенолов повышает эффективность и селективность химиотерапевтических препаратов. Поэтому для выбора высокоэффективного комплекса таксан-полифенолов необходим скрининг их комбинаций.

Цель исследования заключалась в изучении эффективности различных фракций таксан-полифенолов, полученных в результате экстракции остатков лесного ореха, на жизнеспособность опухолевых и нормальных клеток в модельных системах клеток Jurkat.

Исследования проводили на трансформированных лейкозом зрелых Т-клетках человека (клетки Jurkat) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Германия)).

Экстракцию соединений из орехового остатка (твердой скорлупы) проводили с помощью растворителей, хлороформа, этилацетата, метанола и этанола (Sigma-Aldrich). Хроматографическое разделение проводили на жидкостном хроматографе высокого давления Agilent 1260 Infinity (США).

На основании анализа результатов исследований можно сделать вывод, что наиболее высокой цитотоксичностью в отношении клеток Jurkat, обладает этанольный экстракт твердой скорлупы фундука, характеризующийся небольшим содержанием паклитаксела, но высоким содержанием полифенолов.

*ირაკლი ჩხიკვიშვილი¹, დავით ჩხიკვიშვილი¹, ნუნუ გოგია¹, მაია ენუქიძე¹,
მარინე მაჭავარიანი¹, ნანა ყიფიანი², ეკა შეყილაძე², თამარ სანიკიძე^{1,2}*

თბილისის ნარჩენების ტაქსან-პოლიფენოლების ფრაქციების ეფექტურობა სიმსივნური (Jurkat) უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე

¹თსუ ვლ. ბახუტაშვილის სახელობის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტი, ²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

რეზიუმე

კიბო მსოფლიოში ავადობისა და სიკვდილიანობის ზრდაში წამყვან როლს ასრულებს. ბოლო წლებში კიბოს მკურნალობის ახალ ეფექტურ მეთოდებს შორის განსაკუთრებული ყურადღება ეთმობა ბუნებრივი მედიკამენტების გამოყენებას. ბუნებრივი წარმოშობის პაკლიტაქსელის გამოყოფა შესაძლებელია როგორც თბილისის (*Corylus avellana* L.) ნაყოფიდან, ასევე ნაჭუჭიდან და ფოთლებიდან. ცნობილია, რომ ტაქსან-პოლიფენოლების სინერგიზმი აძლიერებს ქიმიოთერაპიული პრეპარატის ეფექტურობასა და სელექციურობას. აქედან გამომდინარე, მეტად ეფექტური კომპლექსის შერჩევითვის საჭიროა ტაქსან-პოლიფენოლების კომბინაციების სკრინინგი.

კვლევის მიზანი: თბილისის ნარჩენის ექსტრაქციის შედეგად მიღებული სხვადასხვა ტაქსან-პოლიფენოლების ფრაქციების ეფექტურობის შესწავლა სიმსივნური უჯრედების სიცოცხლისუნარიანობაზე Jurkat უჯრედების მოდელურ სისტემებში.

კვლევები ჩატარდა ადამიანის ლეიკემია ტრანსფორმირებულ მომნიფებულ T-უჯრედებზე (Jurkat უჯრედები) (DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Germany)).

თბილისის ნარჩენიდან (მყარი ნაჭუჭი) ექსტრაქცია ხორციელდებოდა გამხსნელების, ქლოროფორმის, ეთილაცეტატის, მეთანოლის და ეთანოლის გამოყენებით (Sigma-Aldrich). ქრომატოგრაფიული გამოყოფა ხორციელდებოდა მაღალი წნევის თხევად ქრომატოგრაფზე Agilent 1260 Infinity (აშშ).

კვლევის შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ეთანოლის ექსტრაქტი, რომელიც ხასიათდება პაკლიტაქსელის მცირე, მაგრამ პოლიფენოლების მაღალი შემცველობით, გამოირჩევა მაღალი ციტოტოქსიურობით Jurkat უჯრედების მიმართ.

