

moulting hormone from the leaves of *Podocarpus nakaii* Hay // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1966. V. 24. P. 915–917.

2. Galbraith M.N., Horn D.H.S. An insect-moulting hormone from a plant // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1966. V. 24. P. 905–906.

3. Goodwin T.W., Horn D.H.S., Karlson P. et al. Ecdysteroids: a generic term // *Nature.* 1978. V. 272. № 5649. P. 122.

4. Ахрем А.А., Ковганко Н.В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. 327 с.

5. Сыров В.Н., Саатов Э., Сагдуллаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Зависимость структура-анаболическое действие фитоэкдистероидов, выделенных из растений Центрально-азиатского региона // *Хим.-фарм. журн.* 2001. № 12. С. 23–27.

6. Фитоэкдистероиды / Под ред. В.В. Володина. СПб.: Наука, 2003. 293 с.

7. Сергеев П.В., Сейфулла Р.Д., Майский А.И. Молекулярные аспекты действия стероидных гормонов. М.: Наука, 1971. 224 с.

8. Владимиров Ю.А., Сергеев П.В., Сейфулла Р.Д., Руднев Ю.Н. Влияние стероидов на перекисное окисление липидов мембран митохондрий печени // *Мол. биол.* 1973. Т. 7. № 2. С. 247–253.

9. Балтаев У.А., Абубакиров Н.К. Фитоэкдистероиды *Rhaponticum carthamoides* // *Химия природных соединений.* 1987. № 5. С. 681–684.

10. Усманов Б.З., Горовиц М.Б., Абубакиров Н.К. Фитоэкдизоны *Ajuga turkestanica*. III. Строение туркестерона // *Химия природных соединений.* 1975. № 4. С. 466–470.

11. Владимиров Ю.А., Сусллова Т.Б., Оленев В.И. Хемилюминесценция, сопряженная с образованием ли-

пидных перекисей в биологических мембранах // *Биофизика.* 1969. Т. 14. № 5. С. 836–845.

12. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // *Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. С. 66–68.*

13. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Т. и др. Метод определения активности каталазы // *Лабораторное дело.* 1988. № 1. С. 16–19.

14. Дубинина Е.Е., Сальникова Л.А., Ефимова Л.Ф. Активность и изоферментный спектр супероксиддисмутазы эритроцитов и плазмы крови человека // *Лабораторное дело.* 1983. № 10. С. 30–33.

15. Гукасов В.М., Федоров В.К. Влияние гормонов на процесс перекисного окисления липидов биологических мембран // *Роль изменений структуры мембран в клеточной патологии. М. 1977. С. 8–52.*

16. Ташмухамедова М.А., Алматов К.Т., Хушбактова З.А. и др. Влияние фитоэкдистероидов и стеранаболов на активность и стабильность мембранно-связанных ферментов митохондрий печени при экспериментальном гепатите // *Вопр. мед. химии.* 1986. № 1. С. 81–84.

17. Барабой В.А. Биологическое действие растительных фенольных соединений. Киев: Наукова думка, 1976. 260 с.

18. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Набиев А.Н. Экспериментальное изучение гепатопротекторных свойств фитоэкдистероидов и неробола при поражении печени четыреххлористым углеродом // *Эксперим. клин. фармакол.* 1992. № 3. С. 61–65.

19. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Ташмухамедова М.А. и др. Выделение экдистерона и силенеозида А из силены брагуйской и изучение их фармакологического действия при экспериментальной миокардиодистрофии // *Кимё ва фармация (Ташкент).* 1997. № 4. С. 43–47.

## **Производные экдистероидов как новые модуляторы устойчивости раковых клеток, обладающих множественной лекарственной резистентностью**

© 2012. А. Мартинс<sup>1</sup>, Н. Тот<sup>1</sup>, Дж. Молнар<sup>2</sup>, М. Батори<sup>1</sup>, А. Хуняди<sup>1</sup>,

<sup>1</sup> Институт фармакогнозии, факультет фармации, Университет Сегеда, Венгрия

<sup>2</sup> Кафедра медицинской микробиологии и иммунологии, факультет медицины, Университет Сегеда, Венгрия

e-mail: hunyadi.a@pharm.u-szeged.hu

Phytoecdysteroids, analogues of the moulting hormone of arthropods, have been described for their multiple beneficial effects accompanied

by a very low toxicity in mammals [1]. Ecdysteroids seem to possess general health-improving action for mammals and humans [1 – 3], that is

why they are referred to a category of products for healthy lifestyle and apparently do not have much data on clinical research.

In this work, several natural and semisynthetic ecdysteroids were studied by flowing cytometry method for their inhibitory activity on the efflux of rhodamine by L5178 mouse T-cell lymphoma cells [4, 5] that are characterised by overexpress of human ABCB1 transporter (P-glycoprotein), commonly responsible for the failure of chemotherapy in some cases of MDR cancer. Derivatives of lower polarity exhibited slight inhibitory activities. The ecdysteroids were also tested for their activity as modulators of the doxorubicin activity for the same cell line, resistant to this chemotherapeutic agent.

Significant synergistic effects were found in case of the less polar derivatives such as ecdysteroid diacetone, while common ecdysteroids like 20-hydroxyecdysone were inactive in this system. The most active compound, dacryhainansterone 2,3;20,22-diacetone, was found to decrease the IC<sub>50</sub> of doxorubicin 20 times when used at 9.38 μM concentration, whereas it was practically inactive (IC<sub>50</sub> = 61.8 μM) when used alone.

Considering that multi-drug resistance is a problem and the main reason of therapy failure not only in case of cancer but also of almost all bacterial and non-bacterial infections [6,7], our findings may open a prospective new direction for ecdysteroid research.

Фитоэктистероиды – аналоги гормонов линьки членистоногих – известны своими множественными полезными эффектами в сочетании с очень низкой токсичностью [1]. По-видимому, эктистероиды обладают общеукрепляющим действием для млекопитающих и человека [1 – 3], благодаря чему их относят скорее к категории продуктов для здорового образа жизни и, очевидно, поэтому для них нет большого количества данных клинических исследований.

В настоящей работе ряд природных и полусинтетических эктистероидов был исследован методом проточной цитометрии на их способность ингибировать активность выведения родамина Т-клетками лимфомы L5178, которые характеризуются сверхэкспрессией транспортера ABCB1 человека (Р-гликопротеин), обычно ответственный за неудачу в химиотерапии в некоторых случаях рака с множественной лекарственной резистентностью. Производные меньшей полярности показали небольшую ингибиторную активность. Эктистероиды были также протестированы как модуляторы активности доксирубицина для этой же линии клеток, которые устойчивы к этому химиотерапевтическому агенту. Значительные синергические эффекты были найдены в случае менее полярных производных, таких как диациетониды эктистероидов, в то время как обычные эктистероиды, типа 20-гидроксиэктидиона, были неактивны в этой системе. Было показано, что наиболее активное соединение – дакри-

хайнанстерон 2,3,20,22-диациетонид – уменьшает IC<sub>50</sub> рублина в 20 раз при концентрации 9.38 μM, в то время как он был практически неактивен (IC<sub>50</sub> = 61,8 μM), когда использовался сам по себе.

Учитывая, что множественная лекарственная резистентность является новой проблемой не только в случае онкологических заболеваний, но и почти всех бактериальных и небактериальных инфекций [6, 7], наши данные открывают перспективы новых исследований в области эктистероидов.

*Работа выполнена при поддержке Венгерского исследовательского фонда (ОТКА К72771) и Нового плана развития Венгрии (ТМОР-4.2.2-08/1-2008-0013).*

## References

1. Lafont R., Dinan L. // J. Insect Sci. 2003. 3: 7.
2. Báthori M., Pongrácz Z. // Curr. Med. Chem. – 2005. V. 12. P. 153–172.
3. Dinan L., Lafont R. // J. Endocrinol. 2006.V. 191. P. 1–8.
4. Pastan I., Gottesman M.M., Ueda K., Lovelace E., Rutherford A.V., Willingham M.C. // PNAS USA – 1988. V. 85. P. 4486–4490.
5. Choi K., Frommel T.O., Stern R.K., Perez C.F., Krieglner M., Tsuruo T. Roninson I.B. // PNAS USA – 1991. V. 88. P. 7386–7390.
6. Amaral L., Engi H., Viveiros M., Molnar J. // In Vivo – 2007. V. 21. P. 237–244.
7. Zhang L., Ma S. // Chem. Med. Chem. 2010. V. 5. P. 811–822.