

Цисплатинд тэсвэртэй умайн хүзүүний хорт хавдрын эсийн өсгөврийг саатуулах куркумины нөлөө

Хуан ДанДан^{1,2}, О.Эрдэнэзаяа³, Б.Дамдиндорж⁴, М.Адилсайхан⁵, Б.Болорчимэг¹

¹АШУУИС, АУС, Эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим,

²БНХАУ, ӨМӨЗО, Өвөр Монголын Баоган эмнэлэг

³АШУУИС, Био-АС, Био-Анагаахын хүрээлэн, Анатолийн тэнхим,

⁴АШУУИС

⁵АШУУИС, Монгол Японы Эмнэлэг,

Цахим шуудан: dandan1983.ok@163.com, Утас: 86686128

Түлхүүр үг:

Умайн хүзүүний
хорт хавдар
Hela/DDP
SiHa/DDP
Эмэнд тэсвэржилт
Хими эмчилгээ
Колон үүсэх
шинжилгээ

Товч утга:

Үндэслэл: Умайн хүзүүний хорт хавдар нь эмэгтэйчүүдийн дунд түгээмэл тохиолддог өвчин юм. Умайн хүзүүний хорт хавдрын эмчилгээнд мэс засал, туяа эмчилгээ, хими эмчилгээ, эсвэл хими туяа хосолсон эмчилгээ хамаардаг. Цисплатин бол умайн хүзүүний хорт хавдрын химийн эмчилгээний эхний сонголтын эм юм. Умайн хүзүүний хорт хавдраар өвчлөгсдийн 20 орчим хувь нь хими эмчилгээнд тэсвэртэй болж, улмаар үр дүн буурч, хавдар дахиж, тавилан мууддаг болохыг судалгаагаар тогтоосон байна. Иймээс шинэ эмийг судалж, умайн хүзүүний хорт хавдрын эсийн цисплатинд мэдрэмтгий байдлыг сайжруулах, умайн хүзүүний хорт хавдрын эмчилгээний үр нөлөөг сайжруулах нь энэхүү судалгааны ажлын үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Умайн хүзүүний хорт хавдрын эсийн өсгөврийг саатуулах нөлөөллийг цисплатинд тэсвэртэй Hela/DDP, SiHa/DDP эсийн өсгөвөрт судлах. **Арга, аргачлал:** Цисплатинд тэсвэртэй умайн хүзүүний хавтгай хучуур эст хорт хавдрын SiHa/DDP эсийн шугам болон аденокарциномын Hela/DDP эсийн шугамыг туршилтанд ашиглав. Эдгээр эсийг туршилтын бүлэгт зөвхөн өсгөврийн орчиноор, туршилтын бүлэг 8.5 мкМ куркуминаар үйлчилсэн. Колон үүсэх шинжилгээгээр эсийн олшролын чадварыг илрүүлж кристал нил будгаар будаж үүссэн колоньг тоолж бүлэг хооронд харьцуулан үнэллээ. **Үр дүн:** 1. Hela/DDP-ийн эсийг куркуминаар үйлчилсний дараа хяналтын бүлгийн колон 507.7 ± 15.70 , туршилтын бүлгийн колон 112.3 ± 16.17 байсан бөгөөд туршилтын бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $p < 0.0001$ байв. 2. SiHa/DDP-ийн эсийг куркуминаар үйлчилсний дараа хяналтын бүлэгт 450.3 ± 17.95 , туршилтын бүлэгт 198.3 ± 13.05 колон үүссэн байв. Туршилтын бүлгийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $p < 0.0001$ байлаа. **Дүгнэлт:** 1. Куркумин цисплатин тэсвэртэй умайн хүзүүний хавтгай хучуур эст хорт хавдрын Hela/DDP эсийн олшролыг илэрхий багасгасан байна. 2. Куркумин цисплатин тэсвэртэй умайн хүзүүний аденокарциномын SiHa/DDP эсийн олшролыг мэдэгдэхүйц багасгасан байна.

Үндэслэл: Умайн хүзүүний хорт хавдар нь эмэгтэйчүүдийн хорт хавдрын дотор дөрөвдүгээр байранд ордог. 2022 онд дэлхий даяар умайн хүзүүний хорт хавдрын 660.000 гаруй шинэ тохиолдол бүртгэгдэж, 350.000 гаруй хүн нас баржээ. Эдгээр тохиолдлын 85% нь хөгжиж буй орнуудад тохиолдсон

бөгөөд сүүлийн жилүүдэд урьдчилан сэргийлэх оношилгоо нэмэгдсэнээр умайн хүзүүний хорт хавдрын эхний шатны өвчтөнүүдийн амь насыг аварч байна. Умайн хүзүүний хорт хавдраас урьдчилан сэргийлэх үзлэг, оношилгоо сайжирсан ч умайн хүзүүний хорт хавдраас үүдэлтэй нас баралтын түвшин буурай

хөгжилтэй бүс нутаг болон улс орнуудад өндөр хэвээр байна.¹ Умайн хүзүүний хорт хавдрын эмчилгээнд мэс засал, туяа эмчилгээ, хими эмчилгээ, эсвэл хими туяа хосолсон эмчилгээ хамаардаг. Цисплатин (DDP) бол умайн хүзүүний хорт хавдрын химийн эмчилгээний эхний сонголтын эм юм. Цисплатин дээр суурилсан хими туяа эмчилгээ нь одоогоор умайн хүзүүний хорт хавдрын (FIGO IIb-IVa шат) стандарт эмчилгээ боловч эмнэлзүйн судалгаагаар өвчтөнүүдийн 30-40% нь бүрэн эмчлэгдэх боломжгүй, дахилтын түвшин харьцангуй өндөр хэвээр байна.² Үүний нэг шалтгаан нь умайн хүзүүний хорт хавдрын эс цисплатинд тэсвэржсэнтэй холбоотой юм. Умайн хүзүүний хорт хавдраар өвчлөгсдийн 20 орчим хувь нь хими эмчилгээнд тэсвэртэй болж, улмаар химийн эмчилгээ үр дүнгүй болж, хавдар дахиж, тавилан мууддаг болохыг судалгаагаар тогтоосон.³ Тиймээс цисплатинд тэсвэртэй байдлыг судлах, умайн хүзүүний хорт хавдрын эсүүдийн цисплатины мэдрэмтгий байдлыг сайжруулах эмчилгээг олох нь чухал ач холбогдолтой юм.

Куркумин нь Zingiberaceae, Araceae зэрэг ургамлын үндэснээс гаргаж авсан дикетон бүтэц бүхий бага молекулт химийн ($C_{21}H_{20}O_6$) бодис бөгөөд Турмерик нь куркуминыг 3-6% агуулдаг харьцангуй ховор дикетоны нэгдэл юм, куркумин нь харьцангуй хямд бөгөөд хэвийн эд эсэд бага хоруу чанартай тул хавдрын эмчилгээнд ашиглах боломж бүрдэнэ.⁴ Сүүлийн үеийн судалгаагаар куркумин нь хавдрын эсийн апоптозыг дэмжиж, хавдрын өсөлт, үсэрхийлэл, шинэ судасжилт үүсэлтийг хянах, генийн экспрессийг зохицуулах, хавдрын эсийг химийн эмэнд мэдрэмтгий болгох, эмийн тэсвэржилтийг бууруулах үйлдэлтэй болох нь тогтоогдсон.⁵⁻⁸ Хэдий тийм боловч куркумин нь умайн хүзүүний хорт хавдрын цисплатины тэсвэржилтэнд нөлөөлдөг эсэх талаарх судалгаа хомс байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Зорилго: Умайн хүзүүний хорт хавдрын эсийн өсгөврийг саатуулах нөлөөллийг цисплатинд тэсвэртэй Hela/DDP, SiHa/DDP эсийн өсгөвөрт судлах.

Зорилт:

1. Умайн хүзүүний аденокарциномын цисплатин тэсвэртэй Hela/DDP эсийн өсгөврийн олшролд үзүүлэх куркумины нөлөөг судлах.
2. Умайн хүзүүний хавтгай хучуур хорт хавдрын цисплатин тэсвэртэй SiHa/DDP эсийн өсгөврийн олшролд үзүүлэх куркумины нөлөөг судлах.

Арга, аргачлал: Судалгааг АШУҮИС-ийн Био-Анагаахын хүрээлэнгийн эсийн өсгөврийн лабораторт болон ОМАУИС-ийн III харьяа эмнэлгийн

лабораторийг түшиглэн хийлээ. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлын 2024 оны 6 дугаар сарын 14-ний өдөр (Хурлын тэмдэглэл, Дугаар 2024/3-06 тоот) хэлэлцүүлэн судалгааны ёс зүйн зөвшөөрөл авсан.

Эс: Хятадын Шинжлэх Ухааны Академийн эсийн банкнаас худалдаж авсан умайн хүзүүний хавтгай хучуур хорт хавдрын SiHa эсийн шугам болон аденокарциномын HeLa эсийн шугамаас цисплатинд (DDP) тэсвэртэй эсийн шугамыг ОМАУИС-ийн III харьяа эмнэлгийн лабораторид Zhao нарын аргачлалаар гарган авсан.⁹ Цисплатинд тэсвэртэй Hela/DDP, SiHa/DDP эсийг 10% үнээний хээлийн ийлдэс (FBS), 0.1 мг/мл стрептомицин, 100U/мл пенициллин нэмэлтээр хийсэн DMEM орчинд, 5%-ийн нүүрс хүчлийн хийн агууламжтай, чийгшилтэй, 37°C хэмд инкубаторт өсгөвөрлөв.

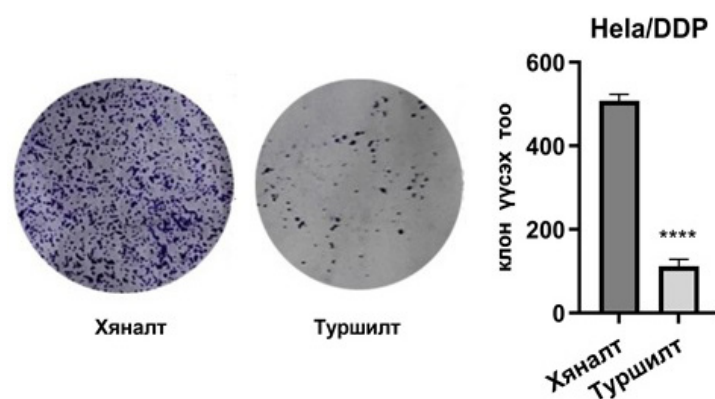
Эсийн олиролын чадварыг эсийн колони үүсгэх: Умайн хүзүүний хорт хавдрын цисплатинд тэсвэртэй эсүүдийг логарифмын өсөлтийн үед трипсинээр үйлчилсний дараа өсгөвөрлөгчийг эсийн суспенз болгон бэлтгэв. Эсүүдийг 6 нүхтэй эсийн тавганд нүх тус бүрт 1.5×10^3 эс байхаар тооцож 24 цагийн турш өсгөвөрлөв. Хяналтын бүлэгт зөвхөн өсгөврийн орчин нэмж, туршилтын бүлэгт 8.5 мкМ куркумин нэмж долоо хоног өсгөвөрлөв.

Эсийн колонийг кристал нил будгаар илрүүлж тоолох: Эсүүд колони үүссэний дараа ($n > 50$) эсийн орчинг асгаж фосфатын буферээр угааж бэхжүүлсний дараа 0.1% кристал нил будгаар өрөөний хэмд 20 минут будсан. Илүүдэл будгийг угаасны дараа амьд эсийн колонийн микроскопоор нүд тус бүрт тоолж зураг авч баталгаажуулав.

Статистик боловсруулалт: Үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг SPSS 24.0 болон GraphPad Prism программ ашиглан боловсруулав. Туршилтыг 3 удаа давтан хийсэн, туршилтын өгөгдлийг дундаж $\pm$ стандарт хазайлтаар үзүүлэв. Хоёр бүлгийн хоорондох тоон өгөгдлийн харьцуулахад t тестийг ашиглав. Бүлгүүдийн ялгаа $p < 0.05$ бол статистикийн хувьд ач холбогдолтойд тооцлоо.

Үр дүн:

1. Hela/DDP эсийн колони үүсэлтэнд үзүүлэх куркумины нөлөө: Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад 8.5 мкМ куркуминаар үйлчилсэн HeLa/DDP эсийн колони тоог мэдэгдэхүйц бууруулсан байна $[(507.7 \pm 15.70) \text{ vs } (112.3 \pm 16.17), P < 0.0001]$. Куркумин HeLa/DDP эсийн өсгөврийн олшролыг 78% дарангуйлсан байна (Зураг 1).

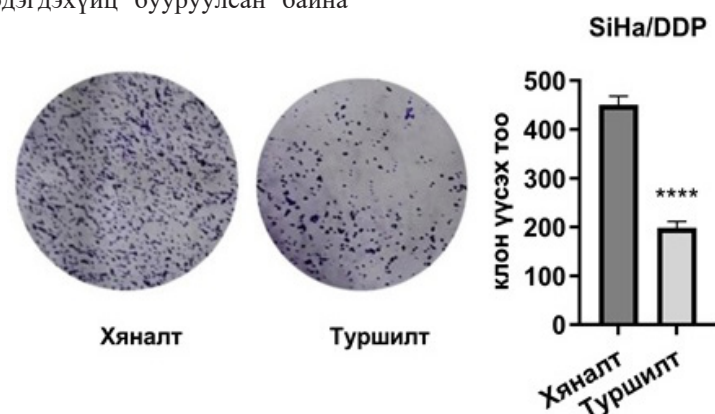


Зураг 1. HeLa/DDP эсийн колон үүсгэх чадварт үзүүлсэн куркумины нөлөө.

Хяналтын бүлэгт зөвхөн өсгөврийн орчин, туршилтын бүлэгт куркумин нэмж колон үүсэлтийг шинжиллээ. **** хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $p < 0.0001$

2. *SiHa/DDP* эсийн колони үүсэлтэнд үзүүлэх куркумины нөлөө: Хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад 8.5 мкМ куркуминаар үйлчилсний дараа *SiHa/DDP* эсийн колони тоог мэдэгдэхүйц бууруулсан байна

[(450.3±17.95) vs (198.3±13.05), $P < 0.0001$]. Куркумин *SiHa/DDP* эсийн олшролыг 60% бууруулсан нь *HeLa/DDP* эсэд үзүүлэх нөлөөллөөс бага байна (Зураг 2).



Зураг 2. SiHa/DDP эсийн колон үүсгэх чадварт үзүүлсэн куркумины нөлөө.

Хяналтын бүлэгт зөвхөн өсгөврийн орчин, туршилтын бүлэгт куркумин нэмж колон үүсэлтийг шинжиллээ. **** хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад $p < 0.0001$

Хэлцэмж: Куркумин нь турмерикийн үндэснээс гаргаж авсан полифенолын идэвхтэй бодис бөгөөд үрэвслийн эсрэг, антиоксидант, гиполипидеми болон хорт хавдрын эсрэг үйлчилгээтэй.¹⁰ Куркумин нь хавдрын тархалт, нэвчилт, үсэрхийллийг дарангуйлж, апоптоз, аутофаги болон бусад механизмыг зохицуулах замаар хорт хавдрын эсрэг үр нөлөөг үзүүлдэг болохыг олон судалгаагаар тогтоосон байна.¹¹⁻¹³

Хими эмчилгээний үед нэмэлтээр эмчилгээний үр дүнг сайжруулах, эмэнд дасал болохоос сэргийлэх зорилгоор куркуминыг хэрэглэх нь үр дүнтэй гэсэн судалгааны баримт байна.¹⁴ Хорт хавдрын эсэд хими эмчилгээнд тэсвэржилт үүссэнээр хавдрын эсрэг үр дүн буурч, өвчин дахих, даамжран тархах нөхцөл бий болдог. Хорт хавдрын эсийн тогтворгүй давтагдах мутациас шалтгаалсан биологийн онцлог нь химийн эмчилгээний нэгдэлд тэсвэржилт үүсэх механизмийг бий болгодог юм.

Бид судалгаандаа эмнэлзүйд түгээмэл тохиолддог умайн хүзүүний аденокарцинома болон умайн хүзүүний хавтгай хучуур эст хорт хавдрын эсийн цисплатинд тэсвэртэй эсийн шугамд үзүүлэх

куркумины нөлөөг судалсан. Бидний судалгаагаар куркумин умайн хүзүүний цисплатин тэсвэртэй хавдрын эсийн олшролыг мэдэгдэхүйц дарангуйлсан. Судлаач Zou Jiao (2018) нарын судалгаагаар куркумин нь хөхний хорт хавдрын эсийн олшролыг дарангуйлж, цисплатинд мэдрэг байдлыг ихэсгэдэг.¹⁶ Судлаач Mohamadian Malihe (2022) нарын судалгаагаар куркумин нь өндгөвчний хорт хавдрын эсийн өсөлтийг саатуулдаг бөгөөд энэ нь ангиогенезийг саатуулж, апоптозыг дэмждэгтэй хамааралтай гэжээ.¹⁷ Мөн судлаач Muhanmode Yalikun (2022) нар куркумин нь өндгөвчний хорт хавдрын эсийн цисплатинд тэсвэржилтийг бууруулдгийг тогтоожээ.¹⁸

Судлаач Wang Lile (2022) нарын судалгаагаар куркумин нь эндоплазмын торны гаралтай стрессийн дохио дамжилтыг зуучлах замаар уушигны жижиг эст хорт хавдрын эсийн цисплатинд мэдрэг байдлыг нэмэгдүүлдэг болохыг тогтоосон.¹⁵ Судлаач Roy Madhumita (2014) нарын судалгаагаар куркумин нь эмийн тэсвэржилттэй холбоотой MRP1 ба Pgp1 уургийн илэрхийлэлийг зохицуулах¹⁹ замаар умайн хүзүүний хорт хавдрын цисплатинд тэсвэртэй эсийн амьдрах

чадварыг бууруулдаг нь тогтоогджээ. Цаашид бид куркумины умайн хүзүүний хорт хавдрын цисплатинд тэсвэртэй байдлыг бууруулах молекулын механизмыг судлах шаардлагатай. Ингэснээр умайн хүзүүний хорт хавдрын хими эмчилгээний тэсвэржилтийг бууруулах судалгааны суурь мэдээлэл болно.

Дүгнэлт:

1. Куркумин цисплатин тэсвэртэй умайн хүзүүний хавтгай хучуур эст хорт хавдрын Hela/DDP эсийн олшролыг илэрхий багасгасан байна.
2. Куркумин цисплатин тэсвэртэй умайн хүзүүний аденокарциномын SiHa/DDP эсийн олшролыг мэдэгдэхүйц багасгасан байна.

Талархал: Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд тусалж, зөвлөгөө өгсөн АШУҮИС-ийн Анагаах Ухааны Сургуулийн эрдэмтэн багш нар, Эх барих, эмэгтэйчүүд судлалын тэнхим болон Био-Анагаахын хүрээлэнгийн хамт олонд талархал илэрхийлье.

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. 2024;74(3):229-263.
2. Kumar L, Harish P, Malik PS, Khurana SJCpic. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. 2018;42(2):120-128.
3. Zhu H, Luo H, Zhang W, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance in cervical cancer. 2016;1885-1895.
4. Aggarwal BB, Bhatt ID, Ichikawa H, et al. 10 Curcumin-biological and medicinal properties. In: Indsaff, Inc. Bataala, India; 2006.
5. Malhotra L, Goyal HK, Jhuria S, et al. Curcumin rescue p53Y220C in BxPC-3 pancreatic adenocarcinomas cell line: Evidence-based on computational, biophysical, and in vivo studies. 2021;1865(2):129807.
6. Güllü N, Smith J, Herrmann P, Stein UJN. MACC1-dependent an-

- titumor effect of curcumin in colorectal cancer. 2022;14(22):4792.
7. Zhang L, Yang G, Zhang R, et al. Curcumin inhibits cell proliferation and motility via suppression of TROP2 in bladder cancer cells. 2018;53(2):515-526.
8. Han L, Wang Y, Sun SJC. Curcumin inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells through down regulation of DJ-1. 2020;29(1):1-8.
9. Zhao T, Zhang T, Zhang Y, Zhou B, Lu XJEB. Curcumin modulates Paclitaxel resistance by the interaction between TRPS1 and AF178030. 2 in triple-negative breast cancer. 2022;2022(1):6019975.
10. Patel SS, Acharya A, Ray R, et al. Cellular and molecular mechanisms of curcumin in prevention and treatment of disease. 2020;60(6):887-939.
11. Giordano A, Tommonaro GJN. Curcumin and cancer. 2019;11(10):2376.
12. Ming T, Tao Q, Tang S, et al. Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer. 2022;156:113956.
13. Bhatia M, Bhalerao M, Cruz-Martins N, Kumar DJPR. Curcumin and cancer biology: Focusing regulatory effects in different signalling pathways. 2021;35(9):4913-4929.
14. Hussain Y, Islam L, Khan H, Filosa R, Aschner M, Javed SJPR. Curcumin-cisplatin chemotherapy: A novel strategy in promoting chemotherapy efficacy and reducing side effects. 2021;35(12):6514-6529.
15. Wang L, Hu R, Dai AJEBC, Medicine A. Curcumin Increased the Sensitivity of Non-Small-Cell Lung Cancer to Cisplatin through the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. 2022;2022(1):6886366.
16. Zou J, Zhu L, Jiang X, et al. Curcumin increases breast cancer cell sensitivity to cisplatin by decreasing FEN1 expression. 2018;9(13):11268.
17. Mohamadian M, Bahrami A, Moradi Binabaj M, Asgharzadeh F, Ferns GAJN, Cancer. Molecular targets of curcumin and its therapeutic potential for ovarian cancer. 2022;74(8):2713-2730.
18. Muhanmode Y, Wen MK, Maitinuri A, Shen GJH, toxicology e. Curcumin and resveratrol inhibit chemoresistance in cisplatin-resistant epithelial ovarian cancer cells via targeting P13K pathway. 2022;41:09603271221095929.
19. Roy M, Mukherjee SJAPJoCP. Reversal of resistance towards cisplatin by curcumin in cervical cancer cells. 2014;15(3):1403-1410.

The inhibitory effect of curcumin on cell proliferation in cisplatin-resistant cervical cancer cells

Huang Dandan^{1,2}, Erdenezaya O³, Damdindorj B⁴, Adilsaikhon M⁵, Bolorchimeg B¹

¹Departments of Obstetrics and gynecology, School of Medicine, MNUMS

²Inner Mongolia Baogang Hospital

³Department of Anatomy, SBM, Institute of Biomedical Sciences, MNUMS

⁴Mongolian National University of Medical Sciences

⁵Mongolia Japan Hospital, MNUMS

E-mail: dandan1983.ok@163.com, Tel: +976-86686128

Background: Cervical cancer is a common disease among women. Treatment for cervical cancer includes surgery, radiation therapy, chemotherapy, or a combination of chemotherapy and radiation therapy. Cisplatin is the first-line chemotherapy drug for cervical cancer. Research has shown that about 20% of cervical cancer patients become resistant to chemotherapy, which results in decreased results, tumor recurrence, and poor prognosis. Therefore, researching new drugs, improving the sensitivity of cervical cancer cells to cisplatin, and improving the effectiveness of cervical cancer treatment is the basis of this research.

Aim: To investigate the inhibitory effect of curcumin on cisplatin-resistant cervical cancer Hela/DDP and SiHa/DDP cell lines.

Materials and Methods: The study utilized cisplatin-resistant cervical squamous carcinoma (SiHa/DDP) and adenocarcinoma (Hela/DDP) cell lines. The cells in the experimental group were treated with 8.5 μ M of curcumin, while the control group received only the culture medium. A colony formation assay was conducted to assess cell proliferation, with colonies stained using crystal violet; the number of colonies was then counted and compared between the two groups.

Results: 1. In the Hela/DDP cell line, the control group formed an average of 507.7 ± 15.70 colonies, whereas the experimental group, treated with curcumin, formed 112.3 ± 16.17 colonies. The difference between the groups was statistically significant ($p < 0.0001$). 2. In the SiHa/DDP cell line, the control group had an average of 450.3 ± 17.95 colonies, while the experimental group treated with curcumin had 198.3 ± 13.05 colonies. This difference was also statistically significant ($p < 0.0001$).

Conclusions:

1. Curcumin significantly reduces the proliferation of cisplatin-resistant cervical squamous cell carcinoma (Hela/DDP) cells.
2. Curcumin significantly reduces the proliferation of cisplatin-resistant cervical adenocarcinoma (SiHa/DDP) cells.

Keywords: Cervical cancer, Hela/DDP, SiHa/DDP, Drug resistance, Chemotherapy, Colony formation assay.