

Синтез и исследование противоопухолевых свойств супрамолекулярного комплекса ацетилсалициловой и глицирризиновой кислот

© Князева^{1,2,*} Ольга Александровна, Мусина² Лиана Рустамовна,
Конкина^{2*} Ирина Григорьевна

¹ Кафедра генетики и химии. Башкирский государственный педагогический университет имени М. Акмуллы. ул. Октябрьской революции, 3-а. г. Уфа, 450077. Республика Башкортостан. Россия.
Тел.: +7 (917) 774 8856. E-mail: olga_knyazeva@list.ru

² Лаборатория физико-химических методов анализа. Филиал Уфимского института химии. Уфимский федеральный научно-исследовательский центр РАН. пр-т Октября, 71. г. Уфа, 450054. Республика Башкортостан. Россия.

*Ведущий направление; *Поддерживающий переписку

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, супрамолекулярный комплекс, синтез, биотоксичность, противоопухолевые свойства, миелома, мышцы.

Аннотация

Одним из перспективных направлений является разработка супрамолекулярных комплексов на основе соединений, обладающих доказанными лечебными свойствами, таких, как ацетилсалициловая кислота (AsA) и глицирризиновая кислота (GA). Исследования последних лет продемонстрировали потенциал AsA в отношении противоопухолевого действия. Представляет интерес сравнение противоопухолевого действия AsA и AsA в составе супрамолекулярного комплекса с GA.

Целью работы является исследование взаимодействия ацетилсалициловой кислоты (AsA) и глицирризиновой кислоты (GA) в растворе, синтез, изучение физико-химических свойств супрамолекулярного комплекса AsA-GA, изучение его биотоксичности и противоопухолевых свойств.

Стехиометрический состав супрамолекулярного комплекса на основе AsA и GA определяли в растворе методом изомольных серий в спектрофотометрическом варианте. С помощью элементного анализа подтверждено образование синтезированного комплекса AsA-GA в соотношении 1:1.

Результаты анализа биотоксичности GA, AsA и комплекса AsA-GA в отношении культуры бактериальных клеток *Escherichia coli* показали, что токсичность AsA в комплексе с GA полностью пропадает, но при этом супрамолекулярный комплекс AsA-GA оказывает ингибирующее действие на формирование бактериальной биопленки при минимальной концентрации 125 мкг/мл.

Показано, что пероральное введение комплекса AsA-GA мышам BALB/c с моделированной миеломой Sp 2/0 Ag14 вызывает значительное увеличение метаболической активности нейтрофилов периферической крови, торможение развития асцита, роста опухоли и увеличение продолжительности их жизни.

Основываясь на литературных данных, доказывающих антиоксидантные свойства GA и на собственных исследованиях, высказывается предположение, что механизмы противоопухолевого действия комплекса AsA-GA связаны с его способностью повышать метаболическую активность нейтрофилов, что может приводить к индуцированию апоптоза.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Князева О.А., Мусина Л.Р., Конкина И.Г. Синтез и исследование противоопухолевых свойств супрамолекулярного комплекса ацетилсалициловой и глицирризиновой кислот. *Бутлеровские сообщения*. 2025. Т.84. №12. С.122-126. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-122

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Князева О.А., Мусина Л.Р., Конкина И.Г. Синтез и исследование противоопухолевых свойств супрамолекулярного комплекса ацетилсалициловой и глицирризиновой кислот. *Бутлеровские сообщения* С. 2025. Т.11. №4. Id.12. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-122/ROI-jbc-RC/25-11-4-12

The output for citing the English online version of the article:

Olga A. Knyazeva, Liana R. Musina, Irina G. Konkina. Synthesis and study of antitumor properties of supramolecular complex of acetylsalicylic and glycyrrhizic acids. *Butlerov Communications C*. 2025. Vol.11. No.4. Id.12. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-122/ROI-jbc-C/25-11-4-12

Литература

- [1] Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Муринов Ю.И., Давыдова В.А., Толстикова Т.Г., Бондарев А.И., Зарудий Ф.С., Лазарева Д.Н. Комплексы β -глицирризиновой кислоты с нестероидными противовоспалительными средствами как новые транспортные формы. *Хим.-фарм. журн.* **1991**. №2. С.29-32. [G.A. Tolstikov, L.A. Baltina, Yu.I. Murinov, V.A. Davydova, T.G. Tolstikova, A.I. Bondarev, F.S. Zarudiy, D.N. Lazareva. Complexes of β -glycyrrhizic acid with nonsteroidal anti-inflammatory drugs as new transport forms. *Chem. Pharm. J.* **1991**. No.2. P.29-32. (Russian)]
- [2] R.Yu. Khisamutdinova, L.A. Baltina, T.A. Sapozhnikova. Pharmacological properties of acetylsalicylic acid and its complex with glycyrrhizic acid as a promising dosage form (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. **2024**. Vol.58. No.1. P.1-9. DOI: 10.1007/s11094-024-03115-z
- [3] [3] Терпинская Т.И. Противоопухолевые свойства глицирризиновой и глицирретовой кислоты. *Новости медико-биологических наук*. **2023**. Т.23. №3. С. 235–252. [T.I. Terpinskaya. Antitumor properties of glycyrrhizic and glycyrrhetic acids. *News of Biomedical Sciences*. **2023**. Vol.23. No.3. P. 235–252. (Russian)]
- [4] R.-Y. Chen, J.-J. Shi, Y.-J. Liu, J. Yu, Ch.-Y. Li, F. Tao, J.-F. Cao, G.-J. Yang and J. Chen. The State-of-the-Art Antibacterial Activities of Glycyrrhizin: A Comprehensive Review. *Microorganisms*. **2024**. Vol.12. P.1155. DOI: 10.3390/microorganisms12061155
- [5] G. Wang, K. Hiramoto, N. Ma, N. Yoshikawa, S. Ohnishi, M. Murata, S. Kawanishi. *International Journal of Molecular Sciences*. **2021**. Vol.22. No.5. P.2609. DOI: 10.3390/ijms22052609
- [6] J. Yang, Y. Yamashita-Kanemaru, B.I. Morris, A. Contursi, D. Trajkovski, J. Xu, I. Patrascan, J. Benson, A.C. Evans, A.G. Conti1, A. Al-Deka1, L.A. Avdic-Belltheus, B. Zhang, H. Okkenhaug, S.K. Whiteside, C.J. Imianowski, A.J. Wesolowski, L.V. Webb, S. Puccio, S. Tacconelli, A. Bruno, S.D. Berardino, A.D. Michele, H.C.E. Welch, I-S. Yu, S.-W. Lin, S. Mitra, E. Lugli, L. van der Weyden, K.K. Okkenhaug, P. Saeb-Parsy, D.J. Patrignani, R. Adams Roychoudhuri. Aspirin prevents metastasis by limiting platelet TXA 2 suppression of T cell immunity. *Nature*. **2025**. Vol. 640. P.1052. DOI:10.1038/s41586-025-08626-7
- [7] Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Мустафина С.Р., Макарова Н.В., Насыров К.М., Толстиков Г.А. Способ получения кристаллической глицирризиновой кислоты из промышленного глицирама, иммуномодулирующие свойства. *Хим.-фарм. журн.* **2001**. Т.35. №9. С.39-41. [R.M. Kondratenko, L.M. Baltina, S.R. Mustafina, N.V. Makarova, K.M. Nasirov, G.A. Tolstikov. Method for obtaining crystalline glycyrrhizic acid from industrial glycyram, immunomodulatory properties. *Chem. Pharm. J.* **2001**. Vol.35. No.9. P.29-32. (Russian)]
- [8] Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по спектрофотометрическим методам анализа. *Ленинград: Химия*. **1986**. 432с. [M.I. Bulatov, I.P. Kalinkin. Practical guide to spectrophotometric methods of analysis. *Leningrad: Chemistry*. **1986**. 432p. (Russian)]
- [9] Симонова И.Р., Головин С.Н., Веркина Л.М., Березняк Е.А., Титова С.В. Методы культивирования и изучения бактериальных биопленок. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. **2017**. №1. С.73-79. DOI: 10.18522/0321-3005-2017-1-73-79. [I.R. Simonova, S.N. Golovin, L.M. Verkina, E.A. Bereznyak, S.V. Titova. Methods of cultivation and study of bacterial biofilms. *News of Higher Educational Institutions. North Caucasus region. Natural Sciences*. **2017**. No.1. P.73-79. DOI: 10.18522/0321-3005-2017-1-73-79. (Russian)]
- [10] Князева О.А., Киреева Е.А., Уразаева А.И., Конкина И.Г. Противоопухолевый эффект глюконатов марганца, меди и цинка на модели миеломы Sp2/0 Ag14 у мышей BALB/c. *Вопросы онкологии*. **2024**. Т.70. №1. С.62-68. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68. [O.A. Knyazeva, E.A. Kireeva, A.I. Urazaeva, I.G. Konkina. Antitumor effect of manganese, copper and zinc gluconates on the model of myeloma Sp2/0 Ag14 in BALB/c mice. *Problems of Oncology*. **2024**. Vol.70. No.1. P.62-68. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68. (Russian)]
- [11] N.E. Polyakov, T.V. Leshina. Physicochemical Approaches to the Study of the Antioxidant Activity of Glycyrrhizin. *Russian Journal of Physical Chemistry*. **2023**. Vol.97. P.828-835. DOI: 10.1134/S0036024423050229

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-C/25-11-4-11

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-84-12-122/ROI-jbc-C/25-11-4-11

Synthesis and study of antitumor properties of supramolecular complex of acetylsalicylic and glycyrrhizic acids

© Olga A. Knyazeva,^{1*} Liana R. Musina,² Irina G. Konkina^{2*}

¹ Department of Genetics and Chemistry. Bashkir State Pedagogical University Named after M. Akmulla. October Revolution St., 3-a. Ufa, 450077. Republic of Bashkortostan. Russia.

Phone: +7 (917) 774 8856. E-mail: olga_knyazeva@list.ru

² Laboratory of Physico-Chemical Methods of Analysis. Branch of the Ufa Institute of Chemistry. Ufa Federal Research Centre, RAS. October Ave., 71. Ufa, 450054. Republic of Bashkortostan. Russia.

*Supervising author; ⁺ Corresponding author

Keywords: glycyrrhizic acid, acetylsalicylic acid, supramolecular complex, synthesis, biotoxicity, antitumor properties, myeloma, mice.

Abstract

One of the promising directions is the development of supramolecular complexes based on compounds with proven therapeutic properties, such as acetylsalicylic acid (AsA) and glycyrrhizic acid (GA). Recent studies have demonstrated the potential of AsA for antitumor activity. A comparison of the antitumor activity of AsA and AsA in a supramolecular complex with GA is of interest.

The aim of this work was to study the interaction of acetylsalicylic acid (AsA) and glycyrrhizic acid (GA) in solution, synthesis, study of the physicochemical properties of the AsA-GA supramolecular complex, as well as investigate its biotoxicity and antitumor properties.

The stoichiometric composition of the supramolecular complex based on AsA and GA was determined in solution using the isomolar series method spectrophotometrically. Elemental analysis confirmed the formation of the synthesized AsA-GA complex in a 1:1 ratio.

The results of a biotoxicity analysis of GA, AsA, and the AsA-GA complex against *Escherichia coli* bacterial cell cultures showed that the toxicity of AsA in combination with GA was completely eliminated, while the supramolecular AsA-GA complex inhibited bacterial biofilm formation at a minimum concentration of 125 µg/ml.

Oral administration of the AsA-GA complex to BALB/c mice with the Sp 2/0 Ag14 myeloma model significantly increased the metabolic activity of peripheral blood neutrophils, inhibited ascites development and tumor growth, and increased their lifespan.

Based on literature data demonstrating the antioxidant properties of GA and our own research, it is hypothesized that the mechanisms of the antitumor action of the AsA-GA complex are related to its ability to increase neutrophil metabolic activity, which may lead to the induction of apoptosis.