

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Нугуманова Р.И., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛИСТЬЕВ *CARICA PAPAYA* L. НА ОСНОВЕ ИДЕНТИФИКАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ С МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ

ФГБОУ ВО МЗ РФ Башкирский государственный медицинский университет, 450008, г. Уфа, Россия

*Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием исследован компонентный состав липофильной фракции экстрактов из листьев папайи (*Carica papaya* L.), интродуцированной на территории Республики Башкортостан, а также из листьев папайи, привезенной из Индии (*Carica papaya* L.). Извлечение компонентов из исследуемых объектов осуществляли путем экстрагирования сухого измельченного сырья петролейным эфиром. Идентификация компонентов проводилась с использованием базы данных масс-спектров NIST, при совпадении не менее чем 91%. В результате исследования было обнаружено, что у листьев интродуцированной папайи с библиотечными масс-спектрами совпало 13 соединений, мажорными компонентами липофильной фракции выступили α -токоферол, ситостерол, сквален, олеанен, поликоназол, кампестерол и неофитадиен. В результате анализа листьев папайи индийской с библиотечными масс-спектрами совпало 10 соединений, мажорными компонентами липофильной фракции выступили ситостерол, поликоназол, кампестерол, эйкозан.*

Ключевые слова: газовая хроматография; масс-спектрометрия; листья папайи; *Carica papaya*

Для цитирования: Нугуманова Р.И., Кудашкина Н.В., Хасанова С.Р. Прогнозирование фармакологической активности листьев *Carica papaya* L. на основе идентификации биологически активных веществ методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. *Известия ГГТУ. Медицина, фармация.* 2024; 2: 53-58 DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2024-2-18-53-58>

Для корреспонденции: Регина Ильдаровна Нугуманова, аспирант, ФГБОУ ВО МЗ РФ Башкирский государственный медицинский университет, тел.: 89273035474, e-mail: mirymir_13@mail.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.03.2024
Принята к печати 18.04.2024

Nugumanova R.I., Kudashkina N.V., Khasanova S.R.

PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF *CARICA PAPAYA* L. LEAVES BASED ON IDENTIFICATION OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES USING GAS CHROMATOGRAPHY WITH MASS SPECTROMETRIC DETECTION

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation Bashkir State Medical University, Ufa, Lenin St., 3, 450008

*Using gas chromatography with mass spectrometric detection, the component composition of the lipophilic fraction of extracts from papaya leaves (*Carica papaya* L.), introduced on the territory of the Republic of Bashkortostan, and from the leaves of papaya (*Carica papaya* L.) from India was studied. The extraction of components from the studied objects was carried out by extracting dry crushed raw materials with petroleum ether. Identification of components was carried out using mass spectral libraries (NIST database), the percentage of agreement of which was at least 91%. As a result of the study, 13 compounds in the leaves of introduced papaya coincided with the library mass spectra; the major components of the lipophilic fraction were α -tocopherol, sitosterol, squalene, oleanene, policonazole, campesterol and neophytadiene. As a result of the analysis of Indian papaya leaves, 10 compounds matched the library mass spectra; the major components of the lipophilic fraction were sitosterol, policonazole, campesterol, and eicosane.*

Key words: gas chromatography; mass spectrometry; papaya leaves; *Carica papaya*

For citation: Nugumanova R.I., Kudashkina N.V., Khasanova S.R. Prediction of pharmacological activity of *Carica papaya* l. leaves based on identification of biologically active substances using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Izvestiya GGTU. Meditsina, farmatsiya.* 2024; 2: 53-58 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/2687-1521-2024-2-18-53-58>

For correspondence: Regina I. Nugumanova, graduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Bashkir State Medical University, tel.: 89273035474, e-mail: mirymir_13@mail.ru

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Information about authors:

Nugumanova R.I., <https://orcid.org/0000-0002-9221-1045>;
Kudashkina N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0280-143X>;
Khasanova S.R., <https://orcid.org/0000-0001-7000-8014>.

Введение. В настоящее время активно исследуются пищевые растения как источник биологически активных соединений [1]. Растительные биологически активные вещества обладают широким спектром фармакологической активности, хорошо переносятся организмом, обладают более мягким действием по сравнению с синтетическими препаратами и являются малотоксичными [2, 3]. Особенно актуальна интродукция растений, аналогичных импортному растительному сырью, ценного для использования в научной фармации. Одно из таких перспективных пищевых растений – папайя (*Carica papaya* L.) [4, 5].

Дынное дерево, или папайя (*Carica papaya* L.) – многолетнее тропическое пальмоподобное растение, которое принадлежит семейству папайевых (*Caricaceae*). В качестве лекарственного растительного сырья используются все части растения – корень, стебель, кора, листья, плоды, семена и млечный сок. Большой интерес из себя представляют листья, поскольку обладают широким спектром фармакологического действия [6].

Путем обращения к различным электронным базам данных, включая Scopus, Google Scholar, Web of science и PubMed, найдено множество исследований *in vivo* и *in vitro*, а также доклинических и клинических испытаний, проведенных с экстрактами листьев *Carica papaya* L. Основные результаты показали, что экстракты из листьев папайи обладают антибактериальной [7, 8], противовирусной [9], противоопухолевой [10-12], антиоксидантной [13], иммуномодулирующей [14, 15], гиполипидемической, гипогликемической [16, 17] и противовоспалительной активностью [19, 20].

Все растение *C. papaya* является источником разнообразных биологически активных соединений, таких как витамины, минералы, полисахариды, алкалоиды, белки, гликозиды, жиры, сапонины, стеролы и флавоноиды. Листья папайи содержат много активных компонентов, которые оказывают антиоксидантное воздействие и снижают уровень перекисного окисления липидов. К ним относятся такие соединения как папаин, химопапаин, цистатин, токоферол, аскорбиновая кислота, флавоноиды, цианогенные глюкозиды и глюкозинолаты. Фенольные смолы, глюкозинолаты, бензилизотиоцианат, каротиноиды, ликопин, содержащиеся в различных частях папайи, интересны исследователям в качестве противораковых соединений [21-24].

Роль *C. papaya* в медицинской практике зарубежных стран весьма значительна, поскольку существует более 100 лекарственных препаратов, основанных на этом тропическом растении. Эти препараты широко применяются в различных областях медицины, таких как офтальмология, нейрохирургия, гастроэнтерология, урология, эндокринология, дерматология и другие [4]. Однако, на территории Российской Федерации *C. papaya*

мало изучена из-за отсутствия сырьевой базы. Тем не менее, *C. papaya* можно успешно выращивать в тепличных условиях, растение быстро растет и имеет большую сырьевую массу. *C. papaya* начинает плодоносить уже через 6-12 месяцев [25-27].

В рамках данного исследования мы провели сравнительный фармакогностический анализ липофильных фракций листьев *C. papaya*, интродуцированной на территории Республики Башкортостан и листьев индийской папайи. Для этого использовался метод газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Цель данной работы заключается в исследовании и сравнительном анализе липофильных фракций листьев папайи (*Carica papaya* L.), интродуцированной на территории Республики Башкортостан и листьев индийской папайи методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Материалы и методы. Объект исследования: листья папайи (*Carica papaya* L.), интродуцированной на территории Республики Башкортостан на базе Лимонария, (учебно-опытное хозяйство ГБПОУ «Уфимский лесотехнический техникум»), а также листья дикорастущей папайи, собранные в Индии, штат Гоа, населенный пункт Колва. Образцы листьев были собраны в марте 2023 года.

Липофильную фракцию из листьев *C. papaya* обоих образцов получали методом экстрагирования петролейным эфиром. 5,0 г измельченного сырья помещали в коническую колбу на 100 мл с притертой пробкой, заливали 50 мл петролейного эфира и оставляли при комнатной температуре на семь суток в темном месте периодически перемешивая. Далее экстракт фильтровали через беззольный фильтр, полученное таким способом извлечение анализировали методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ/МС). Компоненты полученных липофильных фракций разделяли и идентифицировали на газовом хроматографе Маэстро ГХ7820, при следующих условиях: колонка капиллярная HP-5MS 0.25 мм х 30м, состоящая из полидиметилсилоксана, внутренний диаметр капилляра 0,25 мкм, скорость потока газа-носителя (He) 1 мл/мин, в градиенте температур: 600 °С - 2 минуты, далее скорость нагрева - 5 градусов в минуту до 290 °С, время выдержки при начальной температуре - 2 минуты; время выдержки при конечной температуре - 5 минут; температура инжектора 280 °С, величина пробы 1 мкл, масс селективный детектор работал в режиме электронного удара (70эВ), регистрация масс-спектров проводилась по полному ионному току в режиме сканирования.

Идентификация компонентов проводилась с использованием базы данных масс-спектров NIST, при совпадении не менее чем 91 %.

Результаты и обсуждения. В результате исследования у листьев интродуцированной папайи

было обнаружено 26 соединений, которые отображены на рисунке 1.
В результате сравнения полученных масс-спек-

тров листьев интродуцированной *C. papaia* с библиотечными масс-спектрами идентифицировано 13 соединений (таблица 1).

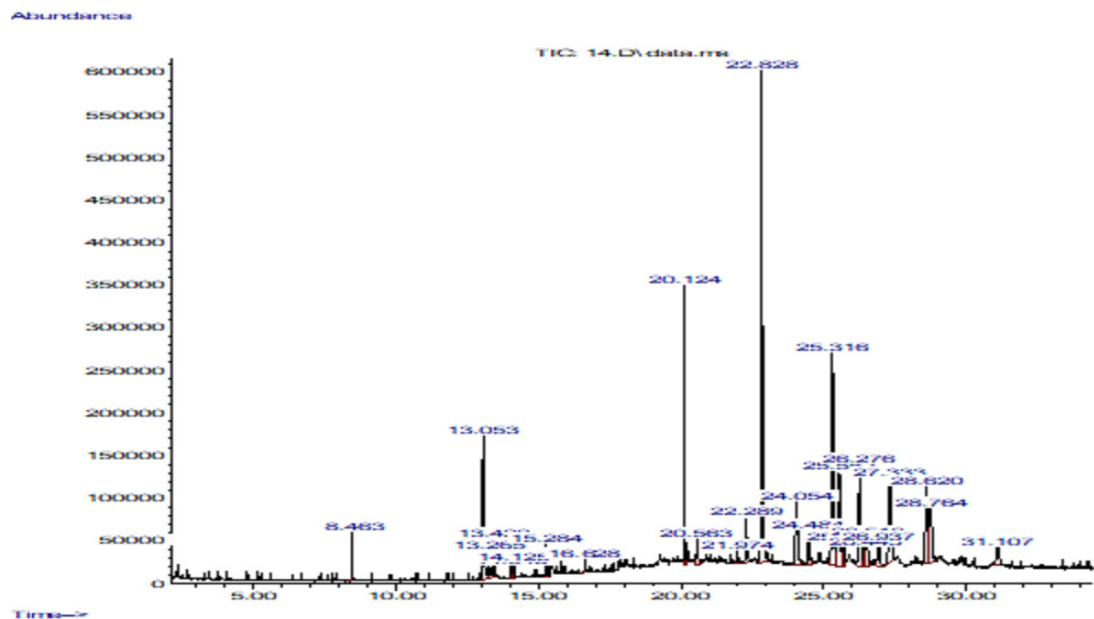


Рис. 1. Хроматограмма липофильной фракции листьев папайи *Carica papaia* L., интродуцированной на территории Республики Башкортостан

Таблица 1

Содержание компонентов липофильной фракции листьев папайи *Carica papaia* L., интродуцированной на территории Республики Башкортостан

№	Соединение	Время удерживания, мин	Площадь пика
1.	Изотиоцианатометил	8,462	0,9*10 ⁶
2.	Неофитадие	13,421	4*10 ⁶
3.	Н-гексадекановая (пальмитиновая) кислота	14,044	0,3*10 ⁶
4.	Фталева	14,125	0,3*10 ⁶
5.	Фитол	15,282	0,7*10 ⁶
6.	Сквален	20,128	6*10 ⁶
7.	β-токоферол	21,972	0,6*10 ⁶
8.	Эйкозан	22,288	2*10 ⁶
9.	α-токоферол	22,83	19*10 ⁶
10.	Кампестерол	24,051	4*10 ⁶
11.	Ситостерол	25,313	11*10 ⁶
12.	Олеанен	25,556	6*10 ⁶
13.	Поликоназол (октаконазол, гексаконазол, гептаконазол)	28,622	6*10 ⁶

Анализируя содержание компонентов липофильной фракции листьев папайи *Carica papaia* L. интродуцированной, оказалось, что мажорными компонентами липофильной фракции листьев *C. papaia* являются α-токоферол (19×10⁶), ситостерол (11×10⁶), сквален (6×10⁶), олеанен (6×10⁶), поликоназол (6×10⁶), кампестерол (4×10⁶), неофитадие (4×10⁶).
В результате анализа листьев индийской *Carica papaia* L. в липофильной фракции обнаружено также 26 соединений, которые отображены на рисунке 2.
По совпадению с библиотечными масс-спек-

трами идентифицировано 10 соединений, которые представлены в таблице 2.
Сравнивая концентрацию компонентов липофильной фракции листьев *C. papaia*., произрастающей в Индии оказалось, что в данном случае мажорными компонентами липофильной фракции листьев *C. papaia* являются ситостерол (3×10⁶), поликоназол (2×10⁶), кампестерол (1×10⁶), эйкозан (0,8×10⁶).
В результате сравнительного анализа обоих образцов выявлено, что химический состав сохраняется при интродукции, но меняется их количественное содержание. Так, содержание

таких компонентов как сквален, стеролы, неофитадиен, поликоназол оказалось выше в липофильной фракции листьев интродуцированной *C. papaya*. Также стоит отметить, что липофиль-

ная фракция листьев интродуцированной *C. papaya* содержит в своём составе олеанен, α - и β -токоферол, которые не были обнаружены в листьях индийской *C. papaya*.

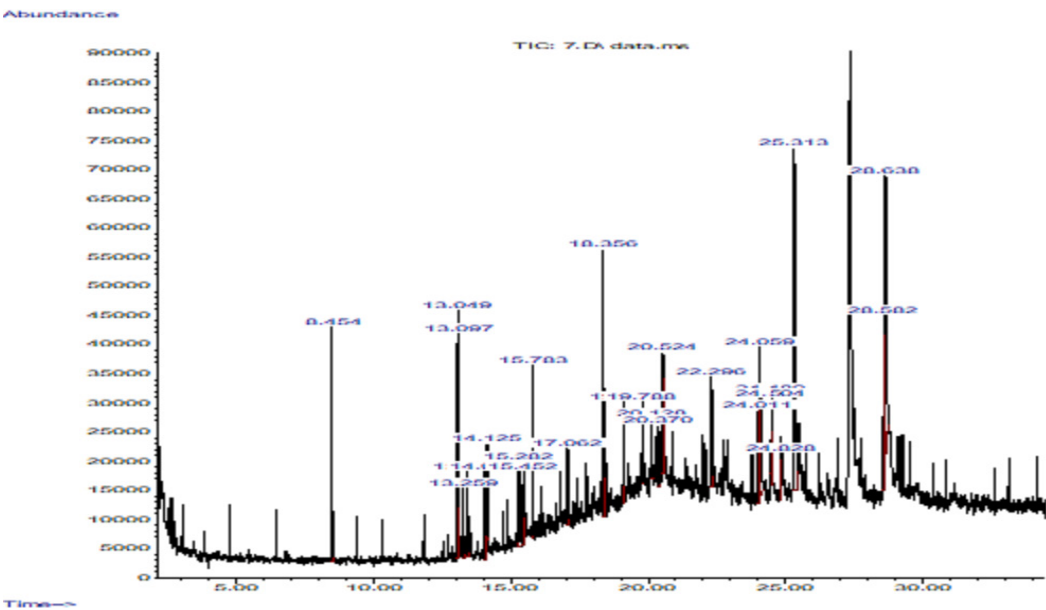


Рис. 2. Хроматограмма липофильной фракции листьев папайи *Carica papaya* L., произрастающей в Индии

Таблица 2

Содержание компонентов липофильной фракции листьев папайи *Carica papaya* L., произрастающей в Индии

№	Соединение	Время удерживания, мин	Площадь пика
1.	Изотиоцианатометил	8,454	0,6*106
2.	Неофитадиен	13,421	0,7*106
3.	Н-гексадекановая (пальмитиновая) кислота	14,036	0,4*106
4.	Фталевая кислота	14,125	0,2*106
5.	Фитол	15,282	0,4*106
6.	Сквален	20,128	0,2*106
7.	Эйкозан	22,288	0,8*106
8.	Кампестерол	24,059	1*106
9.	Ситостерол	25,313	3*106
10.	Поликоназол (октаконазол, гексаконазол, гептаконазол)	28,638	2*106

Обнаруженные в листьях *C. papaya* сквален и токоферол обуславливает антиоксидантную, кардипротекторную и антиканцерогенную активность, а также противовоспалительное действие. Результаты исследования указывают на наличие фитостеролов (ситостерол, кампестерол) в экстракте листьев *C. papaya*. Данные соединения способствуют выработке гормона эстрогена, а также применяются при сердечно-сосудистых заболеваниях, обладают гипополипидемической и противовоспалительной активностью, способствуют индукции апоптоза в раковых клетках [28]. Согласно международным исследованиям, олеанен усиливает экспрессию проапоптотических молекул для активации эндогенного пути апоптоза, тем самым способствуя апоптозу и ингибируя пролиферацию клеток рака шейки матки

человека *in vitro* [29]. Поликоназол в большинстве исследований подтвердил эффективный гипополипидемический эффект [30]. Липофильная фракция листьев *C. papaya* содержит неофитадиен, который может отвечать за антибактериальную активность [28]. Изотиоцианаты являются потенциальными адъювантами в противораковой химиотерапии цисплатином. Ингибируют АЛДГ (альдегиддегидрогеназу), подавляя устойчивость к цисплатину, как цисплатин-резистентных, так и метастатических клеток немелкоклеточного рака легких. Обладают антиметастатическим потенциалом, что может иметь значение во время химиотерапии на основе цисплатина. Фитол и н-гексадекановая кислота обладают противомикробным, антиоксидантным действием, гипохолестеринемическим и антиги-

пертензивным эффектами [30].

Заключение. Методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием изучен компонентный состав липофильной фракции листьев *C. papaya*, интродуцированной на территории Республики Башкортостан и листьев дикорастущей *C. papaya*. В результате исследования у листьев интродуцированной *C. papaya* с библиотечными масс-спектрами совпало 13 соединений. Мажорными компонентами липофильной фракции выступили α -токоферол, ситостерол, сквален, олеанен, поликоназол, кампестерол и неофитадин. В результате анализа листьев *C. papaya* индийской с библиотечными масс-спектрами совпало 10 соединений. Мажорными компонентами липофильной фракции выступили ситостерол, поликоназол, кампестерол, эйкозан.

В результате сравнительного анализа выявлено, что количественное содержание некоторых компонентов, таких, как сквален, стеролы, неофитадин, поликоназол оказалось выше в липофильной фракции листьев интродуцированной *C. papaya*. Также стоит отметить, что липофильная фракция листьев интродуцированной *C. papaya* в отличие от листьев индийской *C. papaya*, содержит в своём составе олеанен, α - и β -токоферол.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 4, 7-19, 21-23, 25-27 с.м. REFERENCES)

1. Борисов, М.Ю. Фармакогностическое исследование корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa* L.): дис. ... канд. фарм.наук: 14.04.02. Самара, 2017.
2. Котова В.Ю., Полукина Т.С., Маази Я. Определение кислоты аскорбиновой в надземной части Душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.), культивируемой в Марокко. В сборнике: Фармацевтические науки: от теории к практике Заочная научно-практическая конференция с международным участием. Астрахань, 2016.
3. Шерякова Ю.А. Требования к лекарственному растительному сырью в современных условиях. *Рецепт*. 2016; 5: 621-625.
5. Красюк Е.В. Фармакогностическое исследование видов монарды, интродуцируемых на территории Республики Башкортостан: дис. ... канд.фарм.наук: 14.04.02. Уфа, 2019.
6. Пенджиев А.М., Абдуллаев А.А. Медико-биологические особенности дынного дерева для медицинской промышленности. *Biological sciences*. 2015; 7: 70-77.
20. Бейдик О.В., Степухович С.В., Немаляев С.А. Опыт применения протеолитических ферментов в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. *Вестник ВолГМУ*. 2007; 2(22): 49-52.
24. Пенджиев А.М., Абдуллаев А.А. Биологически активные вещества дынного дерева (папайи). Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2016; 2: 31-40.

REFERENCES

1. Borisov, M.Yu. Pharmacognostic study of long turmeric rhizomes (*Curcuma longa* L.): dis. ... candidate of pharmaceutical sciences: 04.14.02. Samara, 2017. (in Russian)
2. Kotova V.Yu., Polukhina T.S., Maazi Ya. Determination of ascorbic acid in the aerial part of *Origanum vulgare* L., cultivated in Morocco. In the collection: Pharmaceutical sciences: from theory to practice Correspondence scientific and practical conference with international participation. Astrakhan', 2016. (in Russian)
3. Sheryakova Yu.A. Requirements for medicinal plant raw materials in modern conditions. *Retsept*. 2016; 5: 621-625. (in Russian)
4. Hundawi, Anshu Sharma, Ruchi Sharma. Review Article Car-

- ica papaya L. Leaves: Deciphering Its Antioxidant Bioactives, Biological Activities, Innovative Products, and Safety Aspects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022; Article ID 2451733, 20 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2451733>
5. Krasnyuk E.V. Pharmacognostic study of *Monarda* species introduced into the territory of the Republic of Bashkortostan: dissertation. ... candidate of pharmaceutical sciences: 04.14.02. Ufa, 2019. (in Russian)
6. Pendzhiev A.M., Abdullaev A.A. Medical and biological features of the melon tree for the medical industry. *Biological sciences*. 2015; 7: 70-77. (in Russian)
7. A. I. Airaodion, J. A. Ekenjoku, I. U. Akaninyene, and A. U. Megwas. "Antibacterial potential of ethanolic and aqueous extracts of *Carica papaya* leaves". *Asian Journal of Biochemistry, Genetics and Molecular Biology*. 2020; 3; 2: 33-38.
8. Esther Jemima Alorkpa, Nathaniel Owusu Boadi. Phytochemical screening, antimicrobial and antioxidant properties of assorted *Carica papaya* leaves in Ghana. *Journal of Medical Plants Studies*. 2016; 4(6): 193-198.
9. S. P. Singh, S. Kumar, S. V. Mathan et al.. "Therapeutic application of *Carica papaya* leaf extract in the management of human diseases". *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020; 28; 2: 735-744.
10. S. P. Singh, A. Mishra, R. K. Shyanti, R. P. Singh, and A. Acharya. "Silver nanoparticles synthesized using *Carica papaya* leaf extract (AgNPs-PL) causes cell cycle arrest and apoptosis in human prostate (DU145) cancer cells". *Biological Trace Element Research*. 2021; 199; 4: 1331-1361.
11. T. T. Nguyen, P. N. Shaw, M. O. Parat, and A. K. Hewavitharana. "Anticancer activity of *Carica papaya*: a review". *Molecular Nutrition & Food Research*. 2013; 57; 1: 153-164.
12. C. Morimoto, N. H. Dang, and N. Y. S. Dang. "Therapeutic Co Ltd. cancer prevention and treating composition for preventing, ameliorating, or treating solid cancers, e.g. lung, or blood cancers, e.g. lymphoma, comprises components extracted from brewing papaya" 2008. Patent number WO2006004226-A1; EP1778262-A1; JP2008505887-W; US2008069907-A1.
13. Mahendra C. Gunde, Nikhil D. Amnerkar. Nutritional, medicinal and pharmacological properties of papaya (*Carica papaya* Linn.): A review. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*. 2016; 3: 162-169.
14. N. Otsuki, N. H. Dang, E. N. Kumagai, A. Kondo, S. Iwata, and C. Morimoto. "Aqueous extract of *Carica papaya* leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects". *Journal of Ethnopharmacology*. 2010; 127; 3: 760-767.
15. V. Anjum, P. Arora, S. H. Ansari, A. K. Najmi, and S. Ahmad. "Antithrombocytopenic and immunomodulatory potential of metabolically characterized aqueous extract of *Carica papaya* leaves". *Pharmaceutical Biology*. 2017; 55; 1: 2043-2056.
16. K. Sobia, M. A. Javaid, M. S. Ahmad et al.. "Assessments of phytochemicals and hypoglycemic activity of leaves extracts of *Carica papaya* in diabetic mice". *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016; 7; 9: 3658.
17. M. Yasmeen and B. Prabhu. "Anti-hyperglycemic and hypolipidemic activities of aqueous extract of *Carica papaya* Linn. leaves in alloxan-induced diabetic rats". *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*. 2012; 3; 2: 70-74.
18. T. I. Solikhah, B. Setiawan, and D. R. Ismukada. "Antidiabetic activity of papaya leaf extract (*Carica Papaya* L.) isolated with maceration method in alloxan-induced diabetic mice". *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020; 11; 9: 774-778.
19. V. Owoyele, O. M. Adebukola, A. A. Funmilayo, and A. O. Soladoye. "Anti-inflammatory activities of ethanolic extract of *Carica papaya* leaves". *Inflammo Pharmacology*. 2008; 16; 4: 168-173.
20. Beidik O.V., Stepukhovich S.V., Nemalyaev S.A. Experience in the use of proteolytic enzymes in the treatment of degenerative diseases of the musculoskeletal system. *Vestnik VolGМУ*. 2007; 2(22): 49-52. (in Russian)
21. Nandini G, Khizra Khanum, Kanthesh M Basalingappa. A review on significance of *Carica papaya* Linn: a promising medical plant. *International Journal of Recent Scientific Research*. 2020; 11; 02 (F): 37602-37607.
22. Kaliyaperumal Karunamoorthi, Hyung-Min Kim. Papaya: A gifted nutraceutical plant - a critical review of recent human health research. *Tang humanitas medicine*. 2014; 4; 1 / e2: 1-17.
23. Godson E., Philipa O. Chemical composition of leaves, fruit pulp and seeds in some *Carica papaya* (L) morphotypes. *Int. J. Med.*

- Arom. *Plants*. 2012; 2: 200-206.
24. Pendzhiev A.M., Abdullaev A.A. Biologically active substances of the melon tree (papaya). *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2016; 2: 31-40. (in Russian)
25. Jaime A. Teixeira da Silva, Zinia Rashid, Duong Tan Nhut. Papaya (*Carica papaya* L.) Biology and Biotechnology. *Tree and Forestry Science and Biotechnology*. 2007; 1: 47-73.
26. Anjali Pal, Avijit Mazumder. Research article *Carica papaya*, a magic herbal remedy. *International journal of advanced research*. 2016: 2626-2635
27. Maywan Hariono, Jeffry Julianus, Ipang Djunarko. The Future of *Carica papaya* Leaf Extract as an Herbal Medicine Product. *Molecules*. 2021; 26: 6922.
28. Hussein Lafta Al-Seadi, Manal Zibari Sabti and Dhia Ahmad Tain.. GC-MS Analysis of Papaya Leaf Extract (*Carica Papaya* L.). IOP Conference Series: Earth and Environmental Science 910, 2021.
29. Ningyue Gan, Gang Chen, Weijiang Zhang. Oleanen induces apoptosis of cervical cancer cells by up-regulation of Bim. *Int J Gynecol Cancer*. 2012: 38-42.
30. William Charles Evans. Trease and Evans Pharmacognosy. Sixteenth edition. Toronto, 2009.