

них органов лабораторных животных, которое имеет обратимый характер. Наиболее выраженные морфологические перестройки во внутренних органах вызывают ЗНЧ размером 1–3 и 50 нм, что свидетельствуют о размерно-зависимом влиянии ЗНЧ.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Библиографический список

1. Dykman L., Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2256–2282.
2. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine / E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2740–2779.
3. Khlebtsov N. G., Dykman L. A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies // *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. P. 1647–1671.
4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31 октября 2007 г. № 79 «Об утверждении Концепции токсикологических исследований, методологии оценки риска, методов идентификации и количественного определения наноматериалов». М., 2007.
5. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ М.: Медицина, 2005. 86 с.
6. Schleh C., Semmler-Behnke M., Lipka J., Wenk A., Hirn S., Schäffler M., Schmid G., Simon U., Kreyling W. G. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration // *Nanotoxicology.* 2012. Vol. 6. P. 36–46.
7. Chen Y.-S., Hung Y.-C., Liao I., Huang G. S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles // *Nanoscale Res. Lett.* 2009. Vol. 4. P. 858–864.
8. Cho W.-S., Cho M., Jeong J., Choi M., Cho H.-Y., Han B. S., Kim S. H., Kim H. O., Lim Y. T., Chung B. H., Jeong J. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. Vol. 236. P. 16–24.
9. Морфологические изменения во внутренних органах крыс после внутривенного введения золотых наночастиц / Г. Н. Маслякова, Л. В. Сулейманова, Г. С. Терентюк [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал.* 2009. Т. 8, № 1. С. 21.
10. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery / G. S. Terentyuk, G. N. Maslyakova, L. V. Suleymanova [et al.] // *J. Biophotonics.* 2009. Vol. 2. P. 292–302.

11. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / под ред. Б. П. Солопаева // *Регенерация, адаптация, гомеостаз: сб. науч. трудов. Горький, 1990. С. 6.*

Translit

1. Dykman L., Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2256–2282.
2. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine / E. C. Dreaden, A. M. Alkilany, X. Huang [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* 2012. Vol. 41. P. 2740–2779.
3. Khlebtsov N. G., Dykman L. A. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies // *Chem. Soc. Rev.* 2011. Vol. 40. P. 1647–1671.
4. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 31 oktjabrja 2007 g. № 79 «Ob utverzhdenii Konceptii toksikologicheskikh issledovanij, metodologii ocenki riska, metodov identifikacii i kolichestvennogo opredelenija nanomaterialov». M., 2007.
5. Habriev R. U. Rukovodstvo po jeksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv M.: Medicina, 2005. 86 s.
6. Schleh C., Semmler-Behnke M., Lipka J., Wenk A., Hirn S., Schäffler M., Schmid G., Simon U., Kreyling W. G. Size and surface charge of gold nanoparticles determine absorption across intestinal barriers and accumulation in secondary target organs after oral administration // *Nanotoxicology.* 2012. Vol. 6. P. 36–46.
7. Chen Y.-S., Hung Y.-C., Liao I., Huang G. S. Assessment of the in vivo toxicity of gold nanoparticles // *Nanoscale Res. Lett.* 2009. Vol. 4. P. 858–864.
8. Cho W.-S., Cho M., Jeong J., Choi M., Cho H.-Y., Han B. S., Kim S. H., Kim H. O., Lim Y. T., Chung B. H., Jeong J. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. Vol. 236. P. 16–24.
9. Морфологические изменения во внутренних органах крыс после внутривенного введения золотых наночастиц / Г. Н. Маслякова, Л. В. Сулейманова, Г. С. Терентюк [и др.] // *Российский биотерапевтический журнал.* 2009. Т. 8, № 1. С. 21.
10. Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle delivery / G. S. Terentyuk, G. N. Maslyakova, L. V. Suleymanova [et al.] // *J. Biophotonics.* 2009. Vol. 2. P. 292–302.
11. Проблема регенерации патологически измененных органов и обратимости патологических изменений / под ред. Б. П. Солопаева // *Регенерация, адаптация, гомеостаз: сб. науч. трудов. Горький, 1990. С. 6.*

УДК 615.099.091:616–006.6:615:635.6

Оригинальная статья

МОРФОЛОГИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ И ОПУХОЛИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ РС-1 ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩИХ ЭКСТРАКТОВ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО (*GRATIOLA OFFICINALIS L.*) И КУКУРУЗЫ АНТОЦИАНОВОЙ (*ZEA MAYS L.*)

Н. А. Наволокин — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, студент 6 курса лечебного факультета; **Н. В. Полуконова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры общей биологии фармакогнозии и ботаники, профессор, доктор биологических наук; **Г. Н. Маслякова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; **А. Б. Бучарская** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, руководитель НОЦ фундаментальной медицины и нанотехнологий, кандидат биологических наук; **Н. А. Дурнова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники, доцент, доктор биологических наук.

INTERNAL ORGANS MORPHOLOGY AND TUMORS IN LABORATORY RATS WITH TRANSPLANTED LIVER CANCER PC-1 BY ORAL INTRODUCTION CONTAINING EXTRACT OF *GRATIOLA (GRATIOLA OFFICINALIS L.)* AND ANTHOCYAN MAIZE (*ZEA MAYS L.*)

N. A. Navolokin — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student*; **N. V. Polukonova** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, Professor, Doctor of Biological Science*; **G. N. Maslyakova** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science*; **A. B. Bucharskaya** — *Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Research Center of Fundamental Medicine and Nanotechnology, Candidate of Medical Science*; **N. A. Durnova** — *Saratov State*

Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of General Biology, Botany and Pharmacognosy, Assistant Professor, Doctor of Biological Science.

Дата поступления — 6.03.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Наволокин Н. А., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б., Дурнова Н. А. Морфология внутренних органов и опухоли лабораторных крыс с перевитым раком печени РС-1 при пероральном введении флавоноидсодержащих экстрактов аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) и кукурузы антоциановой (*Zea Mays* L.) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 213–220.

Цель: в экспериментах *in vivo* исследовать противоопухолевую активность флавоноидсодержащих экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного и их влияние на внутренние органы, опухоль и кровь лабораторных крыс с перевиваемым раком печени РС-1. **Материал и методы.** С помощью морфологических и биохимических методов изучено влияние экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного в экспериментах *in vivo* на 30 лабораторных крысах с перевиваемым раком печени РС-1. **Результаты.** Установлено, что экстракт аврана, полученный определенным способом, обладает избирательным цитотоксическим эффектом на клетки опухоли и снижает эндогенную интоксикацию. Экстракт кукурузы только уменьшает эндогенную интоксикацию. **Заключение.** Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о положительных эффектах экстракта аврана лекарственного на организм животных с перевиваемым раком печени и негативном воздействии на опухолевые клетки, проявляющемся в виде как цитотоксического, так и цитостатического эффектов, что открывает перспективу дальнейшего изучения приготовленного данным способом экстракта аврана в различных экспериментальных моделях. Исследуемый экстракт кукурузы антоциановой может быть перспективен при разработке препаратов, уменьшающих эндогенную интоксикацию, при комплексной терапии онкологических заболеваний.

Ключевые слова: биофлавоноиды, экстракт, авран, кукуруза, рак печени, токсичность.

Navolokin N. A., Polukonova N. V., Maslyakova G. N., Bucharskaya A. B., Durnova N. A. Internal organs morphology and tumors in laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 by oral introduction extract of *Gratiola* (*Gratiola officinalis* L.) and Anthocyan Maize (*Zea Mays* L.) // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2013. Vol. 9, № 2. P. 213–220.

The purpose of the work is to study antitumor activity of flavonoid-containing extracts of anthocyan maize and *gratiola* in experiments *in vivo* and to estimate their effects on the internal organs, tumors and blood of rats with transplanted liver cancer PC-1. **Materials and methods:** Effect of extracts of anthocyan maize and *gratiola* has been studied in experiments *in vivo* in 30 laboratory rats with transplanted liver cancer PC-1 using morphological and biochemical methods. **Results:** It has been found that extract of *gratiola* received by a certain way has selective cytotoxic effect on tumor cells. Anthocyan maize extract reduces endogenous intoxication. **Conclusion:** These results open the prospect of further study of the extract of *gratiola* in various experimental models of cancer and anthocyan maize extract use may be developed as a means of endogenous intoxication reducing for application in the treatment of cancer. Investigation of anthocyan maize extract may assist in the development of drugs that reduce the endogenous intoxication at the treatment of cancer.

Key words: bioflavonoid, extract, *Gratiola officinalis*, *Zea mays*, liver cancer, toxicity.

Введение. Недостатками синтезируемых противоопухолевых препаратов являются их токсическое влияние на нормальные органы и ткани организма и развитие к ним устойчивости опухолей [1], что стимулирует поиск новых, более безопасных и высокоэффективных лекарственных средств. В настоящее время большое внимание стало уделяться нетоксичным или слаботоксичным препаратам растительного происхождения, которые могут быть использованы как для профилактики развития опухолевого процесса, так и для протекции нормальных клеток при проведении стандартного курса химио- и радиотерапии. В терапии онкологических заболеваний часто используются алкалоидсодержащие препараты растительного происхождения с достаточно хорошо изученными механизмами цитостатического действия [1–3]. Перспективным при создании противоопухолевых препаратов может оказаться комбинирование алкалоид- и флавоноидсодержащих экстрактов, так как флавоноидсодержащие компоненты, наряду с противоопухолевой и антиоксидантной активностью, способны защищать клеточные мембраны и снижать токсическое действие алкалоидсодержащих соединений [4].

Для исследования нами выбраны два растения: авран лекарственный, содержащий, по крайней мере, четыре флавоноида (апигенин, космосиин, аврозид и кверцетин) [4, 5], и антоциановая форма кукурузы обыкновенной, изначально созданная ге-

нетиками как источник стойкого антоцианового красителя [6–9], в которой обнаружены три антоциана: цианидин, хризантемин (3-О-β-D-гликопиранозид цианидина), идеин (3-О-β-D-галактопиранозид цианидина) и пять флавоноидов: трицин (5,7,4» — тригидрокси-3»,5» — диметоксифлавонол), кампферол (3,5,7,4» — тетрагидроксифлавонол), кверцетин (3,5,7,3»,4» — пентагидроксифлавонол), астрагалин (3-О-β-D-глюкопиранозид кемпферола), изокверцетин (3-О-β-D-глюкопиранозид кверцетина).

Цель исследования: в экспериментах *in vivo* исследовать противоопухолевую активность флавоноидсодержащих экстрактов кукурузы антоциановой и аврана лекарственного и их влияние на внутренние органы, опухоль и кровь лабораторных крыс с перевиваемым раком печени РС-1.

Материал и методы. Использованы отдельно водные растворы сухого спиртового экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.), собранного в экологически чистом районе на острове Волгоградского водохранилища выше Саратова, и сухого спиртового экстракта кукурузы антоциановой (*Zea mays* L.). Сырье кукурузы антоциановой, выращенной в стандартных для данного вида условиях на территории Саратовской области, предоставлено сотрудниками кафедры генетики Саратовского государственного университета им. Н. Г. Чернышевского.

Экстракты были получены нами авторским способом (заявка на изобретение № 2012105384/15 (008220), положительное решение о выдаче патента от 7.02.2013 г.), позволяющим существенно повысить выход биофлавоноидов и предус-

Ответственный автор — Наволокин Никита Александрович
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112
Тел.: +7 (845-2) — 27-33-70.
E-mail: navolokin1@rambler.ru

матривающим минимальный выход токсичных соединений (алкалоидов, гликозидов и др.) [4], что особенно актуально при получении нетоксичных экстрактов ядовитых растений, к которым относится авран лекарственный. Ранее в составе травы аврана была описана бетулиновая кислота, обладающая противоопухолевой активностью, но использованная нами технология получения экстракта исключала выход данного соединения. Химический анализ, проведенный нами на газовом хромато-масс-спектрометре Finnigan, позволил определить в полученном данным способом экстракте аврана следующие соединения: 4-винил-2-метоксифенол; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; 2,3-дигидробензофуран; 3-фуранкарбоновую кислоту; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; этил-*α*-D-рибозид; 4-пропилфенол; пирокатехин; L-луксоза (пентоза); 6-деоксигексоза L-галактозу; бензоилуксусной кислоты этиловый эфир; гексадекановую кислоту (пальмитиновая кислота); гомованилиновую кислоту; глюкозу; 1,4-ангидро-D-маннитол; бензойную кислоту; кверцетин. Экстракт кукурузы антоциановой, по данным газовой хромато-масс-спектрометрии [10], содержит: этиловый эфир гексадекановой кислоты; 5-гидроксиметил-2-фуральдегид; 1- (4-метоксифенил) — метоксипропан; 2,3-дигидро-3,5-дигидрокси-6-метил-4Н-пиран-4-он; гексадекановую кислоту (пальмитиновая кислота); этиловый эфир линоленовой кислоты; 9,12-октадекановую кислоту; 2- (5-хлор-2-метоксифенил) пиррол.

В эксперименте, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [11], использовано 30 самцов белых лабораторных крыс массой 150±50 г, которым имплантировали подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса штамма альвеолярного рака печени PC-1, полученного из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животные с перевиваемым раком методом случайной выборки были разделены на три группы по 10 крыс: первую опытную, получавшую экстракт аврана в дозировке 110,88 мг/кг, вторую опытную, получавшую экстракт кукурузы (637,58 мг/кг), и третью контрольную. В опытных группах крысам раствор вводили перорально один раз в двое суток в течение трех недель с момента трансплантации опухоли. После отмены введения экстракта наблюдения за животными продолжались еще неделю.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле: $V=A \times B \times C$, где A — ширина, B — толщина, C — высота опухоли. Измерения проводили электронным штангенциркулем каждые два дня от начала эксперимента. На 26-е сутки крыс выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани органов, опухоли, крови для исследований.

Для изучения патоморфоза опухоли и структурных изменений в органах применялись морфологические и морфометрические методы с использованием стандартных гистологических методик окраски гематоксилином и эозином, по Романовскому — Гимзе; гистохимические методики: PAS-реакция, окраска на лектин зародышей пшеницы (WGA), визуализация с помощью пероксидазы, а также окраска метиловым зеленым пиронином по Браше для выявления ДНК и РНК. Учитывали наличие дистрофических и некробиотических изменений и такие цитоморфологические метрические показатели, как диаметр раковой

клетки, соотношение диаметров раковой клетки и её ядра, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ). Подсчет проводили на 100 клеток в 10 полях зрения каждого микропрепарата, с помощью микровизора медицинского проходящего света μ Vizo-101 (ЛОМО) [12, 13].

Антиоксидантную активность (АО) выявляли стандартными биохимическими методами с определением: малонового диальдегида (МДА) с помощью тиобарбитуровой кислоты, активности каталазы в эритроцитах, активности супероксиддисмутазы крови (СОД), показателя перекисного окисления липидов (ПОЛ) [14, 15]. Лейкоцитарную формулу крови анализировали по количеству палочек, сегментов, базофилов, моноцитов, лимфоцитов и индексу эндогенной интоксикации Каль-Калифа в модификации Б. А. Рейса и соавторов [16].

Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Женевской конвенции 1985 г. о Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных. Тема и описание экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО «СГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 13 от 3 мая 2011 г.).

Статистическую обработку результатов проводили в программе «SPSS 13.0» методами медико-биологической статистики с вычислением средней и стандартной ошибки средней. Значимость различий при параметрическом распределении определяли при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок при $P < 0,05$.

Результаты. В группе крыс, получавших экстракт аврана, обнаружено замедление темпа роста опухоли через неделю на 2,5%, через две недели на 28% по сравнению с контролем, а через три недели достоверно на 41%. Еще через неделю, к концу эксперимента, отмечалось замедление темпов уменьшения опухоли (на 15% по сравнению с контролем), что может быть обусловлено прекращением введения экстракта (рис. 1). В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, выявлено, наоборот, увеличение объема опухоли через неделю на 61%, достоверно через две недели на 115%, через три недели на 59% и к концу эксперимента на 22% по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Данные контрольной группы достоверно отличаются при $P < 0,05$ на 14-й и 20-й день с группой, получавшей экстракт кукурузы, и на 20-й и 22-й день с группой, получавшей экстракт авран.

Перевиваемая опухоль в контроле микроскопически состояла из ячеек различной величины, разделенных тонкими прослойками соединительной ткани. Опухолевые клетки овально-округлой формы имели эксцентрично расположенные ядра. Значительная часть цитоплазмы занята крупными вакуолями, содержащими слизь. В одном и том же поле зрения можно было обнаружить клеточные элементы со слизистыми вакуолями различной величины. В клетках с небольшими эксцентричными вакуолями ядра чаще имели округлую или бобовидную форму. В клетках с крупными вакуолями в цитоплазме ядро было оттеснено к периферии, и такие клетки напоминали по своему строению перстневидные клетки слизистого рака. Выявлены единичные митозы. В больших очагах некроза, наряду с фрагментами разрушенных клеток, обнаруживали скопления слизистых масс. Слизистые массы присутствовали также в межклеточных пространствах.

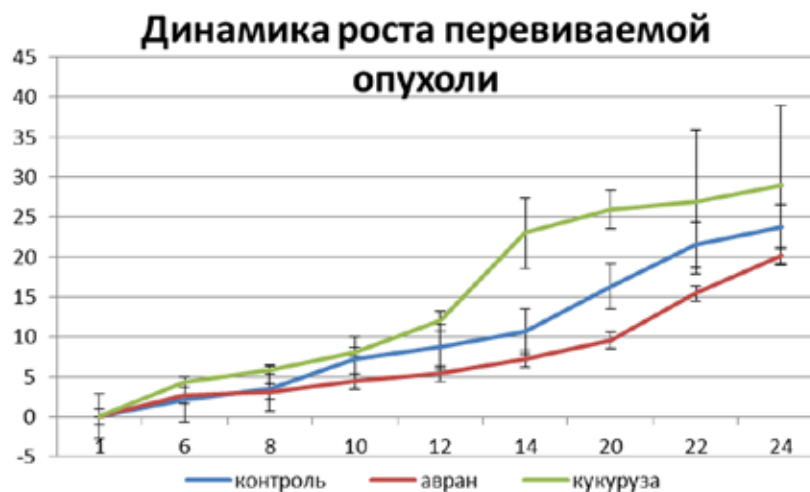


Рис. 1. Динамика роста опухоли в контрольной группе крыс и в группах крыс, получавших экстракты аврана и кукурузы



Рис. 2. Четкая зона некроза в раке печени РС-1 в группе животных, получавших экстракт аврана. Окраска гематоксилином и эозином (ув. 100)

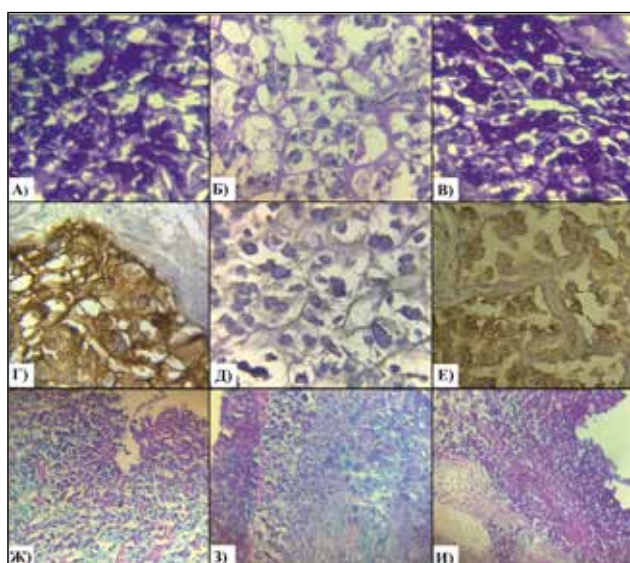


Рис. 3. Гистологические изменения в опухоли по группам животных. PAS-реакция (ув. 400): А) в контроле, Б) в эксперименте с экстрактом аврана, В) в эксперименте с экстрактом кукурузы; WGA (ув. 400): Г) в контроле, Д) в эксперименте с экстрактом аврана, Е) в эксперименте с экстрактом кукурузы; метиловый зеленый пиронин по Браше (ув. 100): Ж) в контроле, З) в эксперименте с экстрактом аврана, И) в эксперименте с экстрактом кукурузы

В группе крыс, получавших экстракты как аврана, так и кукурузы, опухоль в целом сохраняла строение, описанное в контрольной группе. Однако, по сравнению с контролем, в опухоли крыс из группы, получавшей экстракт аврана, наблюдалось уменьшение количества слизистого компонента и развитие атрофических и дистрофических изменений опухолевых клеток, о чем свидетельствовало появление клеток по типу «клеток-теней»; в ткани опухоли обнаружено появление четких зон некроза и отсутствие митозов (рис. 2). В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, в опухолевой ткани зоны некроза не имели четких границ.

При гистохимической окраске опухоли с помощью лектина зародышей пшеницы WGA (положительная визуализация пероксидазой, при взаимодействии WGA с гликопротеидами) и PAS-реакции (окраска на мукополисахариды) в группе крыс, получавших экстракт аврана, отмечали значительное снижение интенсивности окраски по сравнению с контролем, что свидетельствовало о повреждении поверхностных мембран клеток. В группе крыс, получавших экстракт кукурузы, как и в группе контроля, выявлено выраженное окрашивание опухолевой ткани (рис. 3).

При окраске на ДНК и РНК метиловым зеленым пиронином по Браше в опухоли крыс, получавших экстракт аврана, отмечено снижение количества клеток, в которых окраска на РНК была положительная и, следовательно, снижение транскрипционной активности в опухолевых клетках. Под действием экстракта кукурузы выявлено увеличение количества клеток с окрашенной РНК метиловым зеленым пиронином по сравнению с контрольной группой, что указывало, наоборот, на повышение транскрипционной активности в опухолевых клетках.

Следует отметить, что в группе крыс, получавших экстракт аврана, наиболее выраженный патоморфоз опухоли наблюдали в центральных ее отделах.

При морфометрическом исследовании диаметр ядер опухолевых клеток в группе крыс, получавших авран, составил $3,4 \pm 0,15$, что на 13,5% меньше диаметра ядер клеток в контроле ($4,05 \pm 0,15$); в группе крыс, получавших экстракт кукурузы, диаметр ядер ($4,07 \pm 0,15$) достоверно не изменялся. Диаметр самих клеток ($5,03 \pm 0,22$) в группе крыс, получавших экстракт аврана, был достоверно меньше на 32,7%, по сравнению с диаметром клеток в контроле ($7,45 \pm 0,15$); в группе крыс, получавших экстракт кукурузы, диаметр клеток ($5,9 \pm 0,15$) был на 21% меньше по сравнению с контролем (табл. 1). Значения показателя ЯЦИ под действием экстрактов увеличивались по сравнению с контролем. Снижение диаметра опухолевых клеток под действием экстракта аврана указывало на снижение их митотической активности, что также согласуется со снижением транскрипционной активности в автокаталитической интерфазе.

При гистологическом изучении органов животных, получавших экстракты, в головном мозге, сердце, легких, кишечнике, по сравнению с контролем, изменений не выявлено, и только в печени развивалась умеренная дистрофия гепатоцитов, более выраженная в группе крыс, получавших экстракт аврана, но данные изменения являлись обратимыми.

В лейкоцитарной формуле животных под действием экстрактов аврана и кукурузы по сравнению с контролем достоверно уменьшалось количество сегментоядерных нейтрофилов на 22,3% (под действием аврана) и 24,5% (под действием кукурузы) и увеличивалось количество лимфоцитов на 55% (под действием аврана) и 46% (под действием кукурузы) (табл. 2).

Таблица 1

Изменение метрических показателей клеток опухоли в контроле и под действием экстрактов

| Показатели клеток опухоли | В контроле | Под действием экстрактов | |
|---------------------------|------------------|--------------------------|--------------------|
| | | аврана | кукурузы |
| Размер ядра | $4,05 \pm 0,04$ | $3,40 \pm 0,04^*$ | $4,07 \pm 0,04$ |
| Размер клетки | $7,45 \pm 0,04$ | $5,03 \pm 0,05^*$ | $5,90 \pm 0,04^*$ |
| ЯЦИ | $0,54 \pm 0,008$ | $0,68 \pm 0,008^*$ | $0,69 \pm 0,007^*$ |

Примечание: * — $P < 0,001$ достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 2

Изменения лейкоцитарной формулы крови крыс в контрольной группе и группе, получавшей экстракты

| Форменные элементы крови | В контроле (%) | Под действием экстрактов (%) | |
|--------------------------|------------------|------------------------------|----------------------|
| | | кукурузы | аврана |
| Палочки | $3 \pm 0,28$ | $4,5 \pm 0,56^*$ | $3 \pm 0,21$ |
| Сегменты | $60,3 \pm 1,09$ | $45,5 \pm 0,56^{**}$ | $46,8 \pm 1,43^{**}$ |
| Базофилы | $1,67 \pm 0,33$ | $3 \pm 0,3^*$ | $2,75 \pm 0,33$ |
| Моноциты | $10,67 \pm 0,6$ | $13,5 \pm 0,56^*$ | $10,4 \pm 3,44$ |
| Лимфоциты | $24,67 \pm 0,44$ | $36 \pm 0,37^*$ | $38,2 \pm 0,95^{**}$ |

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,001$ достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 3

Биохимические показатели крови (МДА, каталазы, и СОД) у крыс с перивитой опухолью под действием экстрактов аврана и кукурузы

| Показатели | Группы животных | | |
|--------------|-----------------|---------------------|-----------------------|
| | контрольная | с экстрактом аврана | с экстрактом кукурузы |
| МДА, ммоль/л | 1,933±0,14 | 5,248±1,3** | 2,215±0,04** |
| Каталаза, МЕ | 0,175±0,22 | 0,369±0,017* | 0,114±0,008** |
| СОД, МЕ | 4,527±0,28 | 7,188±1,46* | 2,940±0,41* |

Примечание: * — P<0,05; ** — P<0,005 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

Таблица 4

Показатели эндогенной интоксикации

| Группы животных | ЛИИ | Степень интоксикации |
|-----------------------|------------|----------------------|
| Контрольная | 2,58±0,2 | Выраженная |
| С экстрактом аврана | 1,02±0,12* | Умеренная |
| С экстрактом кукурузы | 1,02±0,12* | Умеренная |

Примечание: * — P<0,05 достоверность различий при сравнении значений опытной и контрольной групп.

В эксперименте с экстрактом кукурузы показатели ПОЛ и АО ферментов не отличались от группы контроля (табл. 3), что свидетельствовало о слабой эффективности АО систем клеток при данном типе опухолей. В эксперименте с авраном наблюдалось повышение МДА на 171% относительно контроля, что свидетельствовало о разрушении эритроцитарных мембран под действием АФК, несмотря на то что активность ферментов также возросла: каталазы на 111%, СОД на 59% (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о высокой АО активности экстракта аврана.

При определении степени эндогенной интоксикации было установлено, что у животных в контрольной группе отмечалась высокая эндогенная интоксикация за счет развития опухолевого процесса, а под действием экстрактов уровень интоксикации снижался в 2,5 раза, соответствуя значениям умеренной интоксикации (табл. 4). Снижение уровня интоксикации, возможно, обусловлено наличием биофлавоноидов в обоих экстрактах.

Обсуждение. В группе крыс, получавших экстракт аврана, зафиксировано достоверное уменьшение диаметров опухолевых клеток и их ядер по сравнению с контролем. Не выявлено морфологических признаков потери дифференцировки и появления признаков атипизма клеток опухоли. Уменьшение размеров ядра и цитоплазмы раковых клеток, наряду с отсутствием митозов и низким содержанием в них РНК, указывает на низкую митотическую и транскрипционную активность клеток опухоли, и торможение клеточного цикла в период S- и G₂-фаз с последующим резким снижением их пролиферации, что в целом свидетельствует о **цитостатическом** действии экстракта аврана. Данный эффект экстракта аврана подтверждается значительным замедлением темпов роста опу-

холи, а также атрофическими и дистрофическими изменениями в опухолевых клетках, появлением в опухолях четких зон некроза по сравнению с контрольной группой.

Отсутствие выраженных изменений в органах крыс под действием экстракта аврана связано с его выраженной антиоксидантной активностью на фоне развивающейся опухоли, служащей защитным механизмом, снижающим токсическую нагрузку, и, наряду с увеличением количества лимфоцитов в крови, свидетельствует об общем благоприятном влиянии на организм животных, что характерно для флавоноидсодержащих экстрактов. Вместе с тем отсутствие выраженных изменений в органах крыс под действием экстракта свидетельствует о его избирательном цитотоксическом действии на клетки опухоли.

Появление некрозов в опухоли крыс, получавших экстракт кукурузы, может иметь другой генез, возможно связанный с недостаточным ростом сосудов, который не обеспечивает адекватного питания опухоли при ее выявленном более быстром и интенсивном по сравнению с контролем росте. Снижение значений цитометрических показателей раковых клеток под влиянием экстракта кукурузы наряду с отсутствием уменьшения размеров их ядер, возможно, происходит в результате высокой митотической активностью клеток, сопровождающейся также высокой транскрипционной активностью, о чем свидетельствует более высокое содержание РНК. Такие данные могут свидетельствовать об отсутствии включения механизмов торможения митотического цикла в клетках опухоли под действием данного экстракта кукурузы и даже о стимулирующем воздействии на рост исследуемого типа опухоли при пероральном введении. Вместе с тем уменьшение эндогенной интоксикации в целом

на фоне растущей опухоли заслуживает особого дальнейшего исследования.

Заключение. Результаты нашего исследования позволяют сделать вывод о положительных эффектах экстракта аврана лекарственного на организм животных с перевиваемым раком печени и негативном воздействии на опухолевые клетки, проявляющемся в виде как цитотоксического, так и цитостатического эффектов, что открывает перспективу дальнейшего изучения приготовленного данным способом экстракта аврана в различных экспериментальных моделях. Приготовленный авторским способом экстракт сырья кукурузы, исследованный в настоящей работе, требует дальнейших экспериментальных исследований; он может быть перспективен при разработке препаратов, уменьшающих эндогенную интоксикацию, например при комплексной терапии онкологических заболеваний.

Конфликт интересов. Отсутствует.

Библиографический список

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. М.: Практическая медицина, 2006. 512 с.
2. Наволокин Н.А., Полуконова Н.В., Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Тырнов В.С. Морфологические изменения в органах и опухоли крыс с перевитым раком печени PC-1 при пероральном введении экстракта пурпурной кукурузы (*Zea Mays L.*) // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11., № 2. С. 37.
3. Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie — Crystalline Materials. 2012. Vol. 227, № 6. P. 379–384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527
4. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. Т. 1, № 2. P. 0203.
5. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов) 2-е изд., перераб. и доп. Самара, 2007. 1239 с.
6. Тырнов В.С., Завалишина А.Н., Смолькина Ю.В., Сериков Л.В. Создание форм кукурузы — источника пищевых красителей // Химия и технология растительных веществ. III Всерос. конф. Саратов, 2004. С. 258–259.
7. Купчак Т.В., Николаева Л.О., Шимолина Л.Л. Выделение и идентификация антоцианов из гибридной кукурузы // Фармацевтический журнал. 1995. № 6. С. 62–64.
8. Купчак Т.В. Фитохимическая характеристика гибридной формы кукурузы *Zea mays L.* и технология антоцианового красящего препарата: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. СПб., 1998. 23 с.
9. Полуконова Н.В., Федорова И.А., Гопиенко А.В., Тырнов В.С. Токсикологическая, канцерогенная и мутагенная безопасность антоциановой формы кукурузы *Zea mays L.* как источника красного красителя // Бюллетень ботанического сада СГУ. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2010. Вып. 9. С. 158–162.
10. Полуконова Н.В., Дурнова Н.А., Райкова С. В. Анализ химического состава и биологических свойств спиртового экстракта растительного сырья гибридной формы кукурузы *Zea mays L.* // Мат. IV Всерос. конф. «Фармообразование 2010», Воронеж, 2010. С. 306–311.
11. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: ОАО «Изд-во «Медицина». 2005. 832 с.
12. Маслякова Г.Н., Бучарская А.Б., Наволокин Н.А., Широков А.А., Буров А.М. Применение морфологических методов исследования в наноонкологии // Вестн. биотерапевт. журн. 2011. № 4. С. 104.
13. Гельфандбейн Я.А., Каплан Б.Л., Маерович И.М. Ядерно-цитоплазматические константы малигнизированных структур // Экспериментальная медицина и анестезиология. 1973. № 3. С. 3–9.
14. Артюхов В.Г., Наквасина М.А. Биологические мембраны: структурная организация, функция, модификация физико-химическими агентами. Воронеж.: Изд-во Воронеж. ун-та, 2000. 243 с.
15. Полуконова Н.В., Меркулова Е.П., Дурнова Н.А., Романтеева Ю.В., Бородулин В.Г. Изучение антиоксидантной активности экстракта аврана лекарственного на крысах с перевитой опухолью печени PC-1 // Научн.-практич. конф. «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». Новый Свет, Крым, Украина, 23–28 мая 2011: тез. докл. Киев, 2011. С. 585.
16. Рейс Б.А., Полуэктов Л.В. Выделение токсического полипептида средней молекулярной массы при экспериментальном разлитом перитоните // Бюлл. exper. биол. мед. 1983. № 7. С. 53–55.
17. Наволокин Н.А., Павлова А.В. Морфологические изменения в мышцах у лабораторных крыс и определение токсичности при введении экстракта аврана // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2012. Т. 2, вып. 2. С. 82.

Translit

1. Korman D.B. Osnovy protivopuholevoj himioterapii. M.: Prakticheskaja medicina, 2006. 512 s.
2. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Tyrnov V.S. Morfologicheskiye izmeneniya v organakh i opukholi krysa s perevitym rakom pečeni PC-1 pri peroral'nom vvedenii ekstrakta purpurnoy kukuruzy (*Zea Mays L.*) // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2012. Т. 11., № 2. S. 37.
3. Stanislaw Boryczka, Ewa Bebenek, Maria Jastrzebska, Joachim Kusz, and Maciej Zubko. Crystal structure of betulinic acid-DMSO solvate // Zeitschrift für Kristallographie — Crystalline Materials. 2012. Vol. 227, № 6. P. 379–384. doi: 10.1524/zkri.2012.1527
4. Navolokin N.A., Polukonova N.V., Maslyakova G.N., Bucharskaya A.B., Durnova N.A. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with trasplanted liver cancer // Russian Open Medical Journal. 2012. Т. 1, № 2. R. 0203.
5. Kurkin V.A. Farmakognozija: uchebnik dlja farmacevticheskikh vuzov (fakul'tetov) 2-e izd., pererab. i dop. Samara, 2007. 1239 s.
6. Tyrnov V.S., Zavalishina A.N., Smol'kina Ju.V., Serikov L.V. Sozdanie form kukuruzy — istochnika pishhevyyh krasitelej // Himija i tehnologija rastitel'nyh veshhestv. III Vseros. konf. Saratov, 2004. S. 258–259.
7. Kupchak T.V., Nikolaeva L.O., Shimolina L.L. Vydelenie i identifikacija antocianov iz gibridnoj kukuruzy // Farmaceuticheskij zhurnal. 1995. № 6. S. 62–64.
8. Kupchak T.V. Fitohimicheskaja harakteristika gibridnoj formy kukuruzy *Zea mays L.* i tehnologija antocianovogo krasjashhego preparata: avtoref. dis. ... kand. farm. nauk. SPb., 1998. 23 s.
9. Polukonova N.V., Fedorova I.A., Gopienko A.V., Tyrnov V.S. Toksikologicheskaja, kancerogennaja i mutagennaja bezopasnost' antocianovoj formy kukuruzy *Zea mays L.* kak is-

tochnika krasnogo krasitelja // Bjuulleten» botanicheskogo sada SGU. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta, 2010. Vyp. 9. S. 158–162.

10. Polukonova N. V., Durnova N. A., Rajkova S. V. Analiz himicheskogo sostava i biologicheskikh svojstv spirtovogo jekstrakta rastitel'nogo syr'ja gibridnoj formy kukuruzy *Zea mays* L. // Mat. IV Vseros. konf. «Farmobrazovanie 2010», Voronezh, 2010. S. 306–311.

11. Habriev R. U. Rukovodstvo po jeksperimentnal'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. M.: OAO «Izd-vo «Medicina». 2005. 832 s.

12. Masljakova G. N., Bucharskaja A. B., Navolokin N. A., Shirokov A. A., Burov A. M. Primenenie morfologicheskikh metodov issledovanija v nanoonkologii // Vestn. bioterapevt. zhurn. 2011. № 4. S. 104.

13. Gel'fandbejn Ja. A., Kaplan B. L., Maerovich I. M. Jaderno-citoplazmaticheskie konstanty malignizirovannyh struktur // Jeksperimental'naja medicina i anesteziologija. 1973. № 3. S. 3–9.

14. Artjuhov V. G., Nakvasina M. A. Biologicheskie membrany: strukturnaja organizacija, funkcija, modifikacija fiziko-himicheskimi agentami. Voronezh.: Izd-vo Voron. un-ta, 2000. 243 s.

15. Polukonova N. V., Merkulova E. P., Durnova N. A., Romanteeva Ju. V., Borodulin V. G. Izuchenie antioksidantnoj aktivnosti jekstrakta avrana lekarstvennogo na kryсах s perevitoy opuhol'ju pecheni RS-1 // Nauchn.-praktich. konf. «Biologicheski aktivnye veshhestva: fundamental'nye i prikladnye voprosy poluchenija i primenenija». Novyj Svet, Krym, Ukraina, 23–28 maja 2011: tez. dokl. Kiev, 2011. S. 585.

16. Rejs B. A., Polujektov L. V. Vydelenie toksicheskogo polipeptida srednej molekularnoj massy pri jeksperimental'nom razlitoj peritonite // Bjuull. jeksper. biol. med. 1983. № 7. S. 53–55.

17. Navolokin N. A., Pavlova A. V. Morfologicheskie izmenenija v myshchah u laboratornyh kryс i opredelenie toksichnosti pri vvedenii jekstrakta avrana // Bjuulleten» medicinskih Internet-konferencij. 2012. T. 2, vyp. 2. S. 82.

УДК 616–071.3:611.12:611.132

Оригинальная статья

СОРАЗМЕРНОСТЬ ТОТАЛЬНЫХ РАЗМЕРОВ ТЕЛА, ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА И АОРТЫ ВЗРОСЛЫХ МУЖЧИН

Н. О. Челнокова — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, ассистент; **Н. В. Островский** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; **Е. А. Анисимова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра анатомии человека, профессор, доктор медицинских наук; **В. В. Мурылев** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, студент 6 курса лечебного факультета.

PROPORTIONS OF TOTAL BODY SIZES AND ORGANOMETRICAL PARAMETERS OF HEART AND AORTA OF ADULT MEN

N. O. Chelnokova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Assistant; **N. V. Ostrovsky** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science; **E. A. Anisimova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Human Anatomy, Professor, Doctor of Medical Science; **V. V. Murylev** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student.

Дата поступления — 26.03.2013 г.

Дата принятия в печать — 30.05.2013 г.

Челнокова Н. О., Островский Н. В., Анисимова Е. А., Мурылев В. В. Соразмерность тотальных размеров тела, органомерических параметров сердца и аорты взрослых мужчин // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 2. С. 220–224.

Цель: изучить корреляционные взаимоотношения тотальных размеров тела, сердца и аорты у взрослых мужчин. **Материал и методы.** Проводили органомерию сердца и аорты у 80 трупов взрослых мужчин (31–70 лет) с известными антропометрическими параметрами с последующим статистическим и корреляционным анализом результатов. **Результаты.** Выделены 3 типа телосложения мужчин, определены корреляции между возрастом, антропометрическими и органомерическими параметрами. **Заключение.** Размеры сердца наиболее значимо зависят от возраста субъекта, формы грудной клетки, а также от типа телосложения.

Ключевые слова: тотальные размеры тела, размеры сердца и аорты.

Chelnokova N. O., Ostrovsky N. V., Anisimova E. A., Murylev V. V. Proportions of total body sizes and organometrical parameters of heart and aorta of adult men // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 2. P. 220–224.

Purpose: To study correlation of total body sizes, heart and aorta at adult men. **Material and Methods:** Heart and aorta organometry has been carried out at 80 corpses of adult men (31–70 years) with known anthropometrical parameters with the subsequent statistical and correlative analysis of results. **Results:** 3 types of constitution of men have been determined, correlations between anthropometrical, organometrical and age parameters have been defined. **Conclusion:** The heart sizes mostly depend on the age, the shape of thorax, and constitution type.

Key words: total body sizes, heart and aorta sizes.