

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ НА ИНДУКЦИЮ МИКРОЯДЕР ЦИКЛОФОСФАНОМ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БЕСПОРОДНЫХ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

© Н. А. Дурнова, М. Н. Курчатова¹

Кафедра общей биологии, фармакогнозии и ботаники
Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, 410012;
¹ электронный адрес: kurchatova.marya@yandex.ru

Исследованы антимуtagenные свойства флавоноидсодержащих экстрактов трех растений — аврана лекарственного *Gratiola officinalis* L., бессмертника песчаного *Helichrysum arenarium* L. и кукурузы антоциановой формы *Zea mays* L. Анализ выполнен с помощью подсчета микроядер в эритроцитах периферической крови беспородных белых мышей; мутагеном являлся циклофосфан. Показано, что выбранные экстракты снижают количество микроядер, индуцированных циклофосфаном. Экстракт аврана лекарственного снижает мутагенное действие циклофосфана в дозе 200 мг/кг, экстракт бессмертника — в дозах 100 и 200 мг/кг (максимальное действие в дозе 200 мг/кг), экстракт кукурузы антоциановой формы — в дозах 50, 100 и 200 мг/кг (максимальное действие в дозе 50 мг/кг).

Ключевые слова: микроядерный анализ, циклофосфан, антимуtagenный эффект, экстракты, лекарственные растения.

Принятые сокращения: ПОЛ — перекисное окисление липидов, ЦФ — циклофосфан.

Широкое использование в официальной и народной медицине средств из растительного сырья основано на их комплексном воздействии на организм, мягкости действия и экономической доступности (Блинова и др., 2009). Следует отметить, что влияние растительных препаратов на наследственный аппарат клеток недостаточно изучено, и оценка их цитогенетического действия с целью выявления как возможной кластогенной активности (появление хромосомных aberrаций), так и протекторных свойств является в настоящее время актуальной.

Известны растения (в том числе содержащие флавоноиды), экстракты из которых обладают антимуtagenным действием, например представители рода Хвощ, багульник болотный и бук восточный (Басова и др., 2004; Коломиец, Ефимов, 2005; Агабейли, 2012). С другой стороны, вытяжки из некоторых растений способны увеличивать кластогенное действие мутагена (Коломиец, Ефимов, 2005). Многокомпонентный химический состав растений и разные методики экстрагирования биологически активных веществ обуславливают важность оценки цитогенетического влияния всего комплекса веществ, входящих в определенные растительные извлечения.

Анализ цитогенетической активности химических соединений, биологических факторов, лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения, с помощью микроядерного теста (Ефимов, 2004; Калаев и др., 2010, 2012; Ильинских и др., 2011; Kalaev et al., 2014) обусловлен его низкой трудоемкостью и высокой информативностью по сравнению с другими методами выявления мутагенных воздействий (Ильинских и др., 2011).

При изучении экспериментального мутагенеза используют чаще всего диоксидин или циклофосфан (ЦФ) с разными механизмами мутагенного действия. ЦФ является мутагеном непрямого действия (Белоголовская, 2002; Басова и др., 2004; Хабриев, 2005; Дурнев, 2008; Мионов и др., 2012).

Авран лекарственный *Gratiola officinalis* L., бессмертник песчаный *Helichrysum arenarium* L. и кукуруза антоциановой формы *Zea mays* L. являются лекарственными растениями, сырье из которых содержит различные флавоноиды. Так, авран содержит кверцетин (Полуконова и др., 2013); бессмертник — рутин, гиперозид, лютеолин-7-гликозид и нарингенин-5-гликозид (Машурчак и др., 2009); кукуруза — три антоциана: цианидин, хризантемин (3-О-β-D-гликопиранозоид цианидина), идеин (3-О-β-D-галактопиранозоид 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-гликопиранозоид кемпферола) и изокверцетин (3-О-β-D-гликопиранозоид кверцетина) (Купчак и др., 1995; Купчак, 1998; Полуконова и др., 2010).

Ранее было установлено, что экстракты этих растений обладают выраженным биологическим действием. Экстракт аврана лекарственного проявляет противоопухолевую и антиоксидантную активность (Полуконова и др., 2011; Navolokin et al., 2012); экстракт бессмертника — желчегонное и гепатопротекторное действие (Куркин, 2007); экстракт кукурузы — антимикробную активность по отношению к тест-штаммам синегнойной палоч-

ки и стафилококка (Полуконова и др., 2010). Кроме того, методом микроядерного анализа определена антикластогенная активность экстрактов данных растений в отношении прямого индуктора мутагенеза диоксида (Курчатова и др., 2014). Исследования по зависимости мутагенного действия ЦФ от этих экстрактов ранее не проводили.

Цель настоящей работы — выявить влияние экстракта аврана лекарственного, кукурузы антоциановой формы и бессмертника песчаного на мутагенную активность ЦФ у белых беспородных мышей с использованием микроядерного теста.

Материал и методика

Были использованы флавоноидсодержащие водные растворы сухих спиртовых экстрактов цветков бессмертника песчаного *Helichrysum arenarium* L., травы аврана лекарственного *Gratiola officinalis* L. и оберток кукурузы антоциановой формы *Zea mays* L. Экстракты получены с помощью запатентованной методики, направленной на повышение степени извлечения целевых продуктов — флавоноидов (Полуконова и др., 2012).

Оценку действия экстрактов проводили методом микроядерного анализа (Ильинских и др., 2011). Эксперименты проводили на белых беспородных мышках-самцах в возрасте 8 нед со средней массой 20—24 г. Животных содержали при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. Работу с животными осуществляли согласно Женевской конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных».

Индуктором мутагенеза являлся ЦФ в дозе 20 мг на 1 кг массы животного. Согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств (Миронов и др., 2012), влияние экстрактов на индуцированный мутагенез проводили в остром и подостром экспериментах. Мыши в остром эксперименте получали одновременно ЦФ и исследуемый экстракт однократно, забор крови и приготовление мазков осуществляли через 1 сут после введения препаратов. В подостром эксперименте мыши получали ЦФ и исследуемый экстракт ежедневно, забор крови и приготовление мазков осуществляли на 5-е сут после введения препаратов (Хабриев, 2005; Миронов и др., 2012).

В обеих из двух серий экспериментов животные были разделены на 5 групп (по 6 животных в каждой группе). Первая группа, согласно методическим рекомендациям (Миронов и др., 2012), являлась контрольной, остальные — экспериментальными. Группа 1 получала дистиллированную воду внутривентриально (негативный контроль); группа 2 получала ЦФ внутривентриально (20 мг/кг, позитивный контроль); группы 3—5 получали экстракт растения в разных дозах перорально и ЦФ (20 мг/кг) внутривентриально. Дозы экстракта составляли 50, 100 и 200 мг на 1 кг массы животного в группах 3—5 соответственно. Применение различных путей введения ЦФ и экстракта позволило исключить их возможное прямое взаимодействие (Белоголовская, 2002).

Полученные данные сравнивали с соответствующими значениями у интактных животных (негативный контроль), а также у мышей, подвергавшихся только воздействию ЦФ (позитивный контроль).

Препараты готовили известным методом в модификации Папенгейма (Ильинских и др., 1991), анализирова-

ли с помощью микроскопа Zeiss Primo Star (Германия), используя объектив с увеличением 90×. Подсчет эритроцитов с микроядрами у каждого животного проводили на 2000—3000 эритроцитах и выражали в ‰. Об антимуtagenном действии растительного экстракта судили по снижению числа эритроцитов с микроядрами по сравнению с числом таких эритроцитов в группах позитивного и негативного контроля.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Stadia. Процедура группировки данных и их обработка изложены в работе Кулаичева (2006). Сравнение выборок осуществляли с использованием X-критерия Ван-дер-Вардена, так как распределение частоты встречаемости клеток с микроядрами не подчиняется нормальному. Влияние различных доз антимуtagenов, времени воздействия экстракта, а также их совместное влияние на частоту встречаемости эритроцитов с микроядрами определяли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с использованием модели фиксированных эффектов. Силу влияния (‰) оценивали согласно рекомендациям Снедекора (Кулаичев, 2006). Для отнесения по совокупности встречаемости эритроцитов с микроядрами на 1-е и 5-е сут эксперимента (при каждой использованной дозе экстракта) к группе положительного или отрицательного контроля (в зависимости от влияния дозы на индукцию микроядер в эритроцитах) применяли кластерный анализ, который проводили с использованием метрики нормированного Эвклида, стратегия группировки группового соседа. В матрицу данных вносили значения клеток с микроядрами на 1-е и 5-е сут эксперимента. Правильность отнесения дозы к группе негативного контроля (эффект антимуtagenа есть) или к группе позитивного контроля (эффект антимуtagenа нет) была подтверждена результатами дискриминантного анализа с использованием критерия Махаланобиса.

Результаты

Микроядра, выявляемые в эритроцитах мышей всех исследуемых групп, имеют вид округлых образований с гладким краем, окрашенных в фиолетовый цвет (рис. 1). Под влиянием ЦФ происходило значимое повышение числа клеток с микроядрами по сравнению с негативным контролем как через 1, так и через 5 сут эксперимента, что обусловлено его известным мутагенным действием (табл. 1). При совместном введении экстрактов и ЦФ не наблюдали комутагенного эффекта: ни в одной из экспериментальных групп количество клеток с микроядрами не превышало данного показателя в группе позитивного контроля.

Влияние экстракта аврана лекарственного на мутагенное действие ЦФ выявляется только в дозе 200 мг/кг (табл. 2). При введении экстракта в дозе 200 мг/кг и ЦФ на 5-е сут эксперимента у мышей уменьшалось число клеток с микроядрами в периферической крови. Их содержание через 5 сут составило 0.825 ± 0.275 ‰, через 1 сут доля клеток с нарушениями составляла 2.020 ± 0.113 ‰. Экстракт в дозе 200 мг/кг вызывал снижение уровня клеток с микроядрами до значений негативного контроля (табл. 2).

Экстракт бессмертника песчаного оказал влияние на мутагенное действие ЦФ в дозах 100 и 200 мг/кг. Через 5 сут после введения экстракта в перифе-

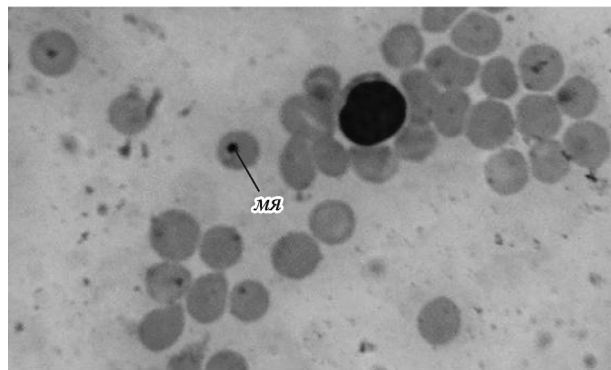


Рис. 1. Мазки крови белой мыши, содержащие эритроциты с микрокапсулой (мя).

рической крови у мышей снижается количество клеток с микрокапсулами по отношению к 1-м сут при дозе 100 мг/кг до 0.728 ± 0.346 ‰ (против 1.952 ± 0.015), а при дозе 200 мг/кг — до 0.613 ± 0.314 ‰ (против 1.4850 ± 0.3145) на фоне действия мутагена (табл. 3). Экстракт в обеих дозах вызывал снижение уровня клеток с микрокапсулами до значений негативного контроля.

Экстракт кукурузы антоциановой формы влиял на мутагенное действие ЦФ во всех исследованных дозах (50, 100 и 200 мг/кг). В минимальной дозе экстракт на 5-е сут эксперимента снижал количество клеток с микрокапсулами до 0.248 ± 0.111 ‰ (с 2.235 ± 0.242 через 1 сут). В дозе 100 мг/кг это снижение на фоне действия мутагена составило 1.305 ± 0.242 ‰ на 5-е сут против 1.817 ± 0.165 через 1 сут. Экстракт в дозе 200 мг/кг на 1-е сут снизил уровень клеток с микрокапсулами до 1.632 ± 0.532 ‰ и до 2.440 ± 0.379 — на 5-е сут (табл. 4).

Таким образом, экстракт аврана лекарственного проявляет антимуtagenную активность в отношении ЦФ то-

лько в дозе 200 мг/кг. Антимуtagenная активность экстракта бессмертника песчаного проявляется как в дозе 100 мг/кг, так и в дозе 200 мг/кг. Экстракт кукурузы антоциановой формы оказывал антимуtagenное воздействие во всех испытанных дозах.

Обсуждение

Анализ полученных результатов показал наличие у экстрактов выбранных растений антимуtagenного действия. Определение силы влияния дозы экстракта и времени воздействия на частоту эритроцитов с микрокапсулами позволило установить следующие закономерности (табл. 5). На частоту клеток с микрокапсулами влияют и доза экстракта, и время воздействия. При изучении цитогенетических эффектов экстрактов бессмертника и кукурузы выявлены также совместные эффекты дозы и времени воздействия веществ.

Классификация с использованием методов кластерного анализа доз экстрактов по индукции микроядер на 1-е и 5-е сут эксперимента позволила отнести к группе негативного контроля экстракт аврана только в дозе 200 мг/кг. Это подтверждает сделанные выше выводы о том, что протекторные свойства экстракта аврана наблюдались только при воздействии максимальной дозы 200 мг/кг (рис. 2, а).

Классификация различных доз экстрактов бессмертника позволила отнести дозы 100 и 200 мг/кг к группе негативного контроля, а дозу 50 мг/кг — к позитивному (рис. 2, б). Данные табл. 3 показывают, что числа клеток с микрокапсулами при применении этих доз наиболее близки к числам соответственно негативного и позитивного контроля. Кластерный анализ подтвердил и данные о том, что протекторные свойства экстракта кукурузы являются при действии всех выбранных доз. Однако к ре-

Т а б л и ц а 1

Частота встречаемости эритроцитов с микрокапсулами у мышей после введения циклофосфана (ЦФ)

Группа мышей	Через 1 сут	Через 5 сут
1 (введение воды, негативный контроль)	1.812 ± 0.116	0.25 ± 0.1118^a
2 (введение ЦФ 20 мг/кг, позитивный контроль)	3.3180 ± 0.2309^b	3.2850 ± 0.1917^b

Примечание. ^a Различия с 1 сут и с группой 1 (^b) достоверны при $P < 0.01$.

Т а б л и ц а 2

Частота встречаемости эритроцитов с микрокапсулами (‰) при действии экстракта аврана лекарственного (АЛ) в разной дозе

Группа мышей	Через 1 сут	Через 5 сут
1 (вода)	1.812 ± 0.116	0.250 ± 0.112^a
2 (ЦФ)	3.318 ± 0.231^b	3.850 ± 0.192^b
3 (ЦФ + АЛ, 50 мг/кг)	3.303 ± 0.515^b	$2.302 \pm 0.415^{b, в}$
4 (ЦФ + АЛ, 100 мг/кг)	$2.708 \pm 0.084^{b, в}$	$2.303 \pm 0.372^{b, г}$
5 (ЦФ + АЛ, 200 мг/кг)	2.020 ± 0.113^г	0.825 ± 0.275^a

Примечание. Достоверность различий: ^a с 1 сут при $P < 0.01$, ^b с группой 1 при $P < 0.01$, ^в, ^г с группой 2 при $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно.

Т а б л и ц а 3

**Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами (‰)
при действии экстракта бессмертника песчаного (БП)**

Группа мышей	Через 1 сут	Через 5 сут
1 (вода)	1.812 ± 0.116	0.250 ± 0.112 ^б
2 (ЦФ)	3.318 ± 0.231 ^г	3.285 ± 0.192 ^г
3 (ЦФ + БП, 50 мг/кг)	2.355 ± 0.137 ^{в, е}	2.488 ± 0.185 ^{г, д}
4 (ЦФ + БП, 100 мг/кг)	1.952 ± 0.015 ^е	0.728 ± 0.346 ^{б, е}
5 (ЦФ + БП, 200 мг/кг)	1.485 ± 0.314 ^е	0.613 ± 0.313 ^{а, е}

Примечание к табл. 3 и 4. Достоверность различий: ^{а, б} с 1 сут при $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно, ^{в, г} с группой 1 при $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно, ^{д, е} с группой 2 при $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно.

Т а б л и ц а 4

**Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами (‰)
при действии экстракта кукурузы антоциановой (КА)**

Группа мышей	Через 1 сут	Через 5 сут
1 (вода)	1.812 ± 0.116	0.250 ± 0.112 ^б
2 (ЦФ)	3.318 ± 0.231 ^г	3.285 ± 0.192 ^г
3 (ЦФ + КА, 50 мг/кг)	2.235 ± 0.243 ^{в, д}	2.248 ± 0.111 ^{б, е}
4 (ЦФ + КА, 100 мг/кг)	1.817 ± 0.165 ^е	1.305 ± 0.242 ^{а, г, е}
5 (ЦФ + КА, 200 мг/кг)	1.632 ± 0.532 ^д	2.440 ± 0.379 ^{г, д}

Т а б л и ц а 5

Сила влияния дозы экстракта и времени воздействия на частоту эритроцитов с микроядрами

Экстракт	Фактор воздействия	Сила влияния (%) при анализе		
		с учетом негативного контроля	с учетом позитивного контроля	без учета контрольных данных
Аврана	Доза	3.5 ^а	0.06 ^в	7.2 ^в
	Время	7.3 ^в	15 ^в	13.3 ^в
	Доза + время	—	—	—
Бессмертника	Доза	4.3 ^в	12.9 ^в	2.0 ^в
	Время	4.0 ^в	15.2 ^в	13.1 ^в
	Доза + время	11.9 ^б	14.3 ^в	14.4 ^а
Кукурузы	Доза	12.5 ^б	6.0 ^в	15.1 ^а
	Время	11.4 ^в	16.3 ^в	15.8 ^в
	Доза + время	4.4 ^в	7.6 ^в	6.3 ^в

Примечание. Влияние фактора достоверно при ^а $P < 0.001$, ^б $P < 0.01$ и ^в $P < 0.05$.

зультатам негативного контроля наиболее близки результаты действия экстракта в минимальной дозе 50 мг/кг (рис. 2, в).

Для сравнения цитогенетического действия экстрактов аврана, бессмертника и кукурузы в различных концентрациях и выявления схем эксперимента, результаты которых оказываются максимально приближенными к результатам негативного и позитивного контроля, мы подвергли полученные данные кластеризации (рис. 2, г). Анализ показал, что дозы аврана 50 и 100 мг/кг, а также доза бессмертника 50 мг/кг образуют единую группу с позитивным контролем, т. е. можно утверждать,

что данные дозы не обладают антимуtagenными свойствами. Другие дозы экстрактов сформировали единый кластер с негативным контролем. К фоновому уровню микроядер наиболее близки результаты, полученные при использовании в качестве антимуtagена аврана в дозе 200 мг/кг, бессмертника — 100 мг/кг или кукурузы — 50 мг/кг, что означает наличие протекторного действия экстрактов в этих дозах. Наиболее велико различие (максимальный протекторный эффект) между результатами позитивного контроля и результатами, полученными при применении бессмертника в максимальной дозе.

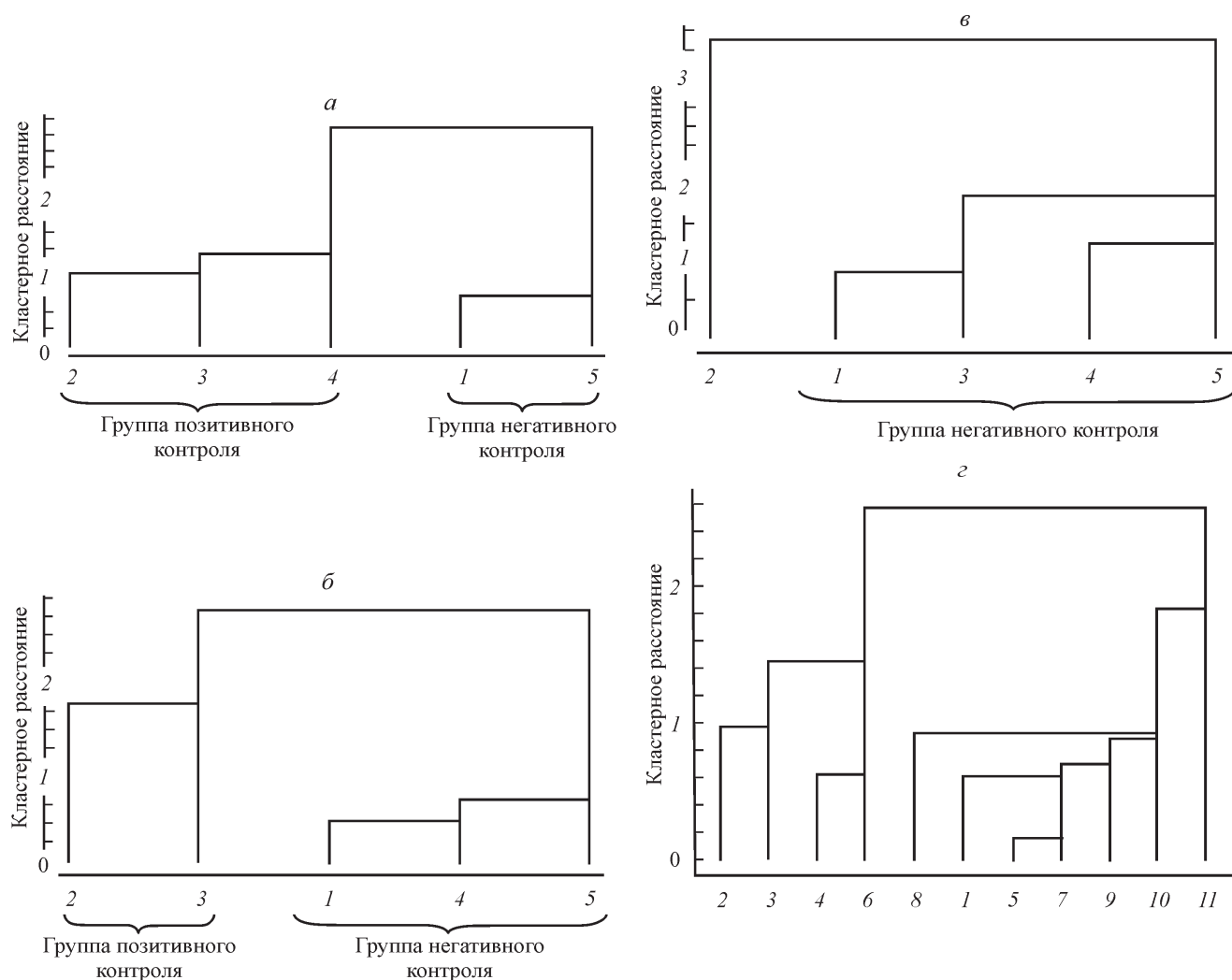


Рис. 2. Дендрограммы кластерных расстояний между различными вариантами экспериментов с авраном (а), бессмертником (б) и кукурузой (в), построенные на основании изменения доли клеток с микроядрами.

1 — негативный контроль (вода), 2 — позитивный контроль (ЦФ). а–в: 3 — ЦФ + 50 мг/кг экстракта, 4 — ЦФ + 100 мг/кг экстракта, 5 — ЦФ + 200 мг/кг экстракта. г (обобщение): 3–5 — ЦФ + авран в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно; 6–8 — ЦФ + бессмертник в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно; 9–11 — ЦФ + кукуруза в дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно.

Согласно ранее полученным результатам (Курчатова и др., 2014), экстракты выбранных растений обладают антимуtagenной активностью в отношении диоксидина. Диоксидин является прямым мутагеном, индуцирующим окислительный стресс (Карпова и др., 2002). В реализации цитогенетического эффекта ЦФ принимают участие продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Жанатаев и др., 2004), поэтому подавление мутагенного действия ЦФ также возможно объяснить наличием у выбранных экстрактов антиоксидантной активности. Показано, что флавоноиды оказывают ингибирующее действие на индуцированную форму цитохрома P-450 (Блинова и др., 2009), которая участвует в превращении ЦФ в активную форму, обладающую алкилирующим действием. Можно предположить, что антимуtagenное действие выбранных экстрактов обусловлено конкуренцией флавоноидов, входящих в их состав, с ЦФ в отношении цитохрома P-450.

На основании обобщения полученных результатов можно сделать заключение о способности выбранных экстрактов уменьшать генотоксические эффекты мутагенов, различающихся по механизму действия как в отно-

шении индукторов ПОЛ, так и в отношении мутагенов алкилирующего действия. Повреждающее действие большинства токсикантов осуществляется по тем же механизмам, что и действия ЦФ и диоксидина (Дурнев, 2008; Блинова и др., 2009). Это позволяет предположить, что антимуtagenное действие выбранных экстрактов будет реализовываться в отношении широкого спектра генотоксикантов.

Установлены следующие закономерности антимуtagenной активности исследованных нами экстрактов. Во-первых, обнаруживается дозовая зависимость проявления антимуtagenного эффекта. С увеличением дозы экстракта аврана и бессмертника протекторное действие возрастало, а при воздействии экстракта кукурузы наблюдался обратный эффект — увеличение дозы ослабляло защитное влияние экстракта. Из трех исследованных доз наиболее эффективной для экстракта кукурузы была доза 50 мг/кг, а для экстрактов бессмертника и аврана — 200 мг/кг. Во-вторых, на частоту мутаций оказывала влияние не только доза экстрактов, но и длительность эксперимента (острый или подострый эксперимент). Различ-

ный антимуутагенный эффект экстрактов может быть объяснен разным качественным и количественным составом входящих в него флавоноидов и других химических соединений, а также разным механизмом их действия.

Авторы выражают благодарность за ценные консультации при подготовке статьи проф. В. Н. Калаеву (Кафедра генетики, цитологии и биоинженерии Воронежского государственного университета).

Список литературы

- Агабейли Р. А. 2012. Антимуутагенная активность масла плодов *Fagus orientalis* (Fagaceae). Растит. ресурсы. 2 : 267—272. (Agabeyli R. A. 2012. The antimutagenic activities of the oils from fruits of *Fagus orientalis* (Fagaceae). Plant Resources. 2 : 267—272.)
- Басова Е. В., Белоусов М. В., Юсубов М. С., Ефимов С. Н., Дмитрук С. Е. 2004. Антимуутагенные свойства экстрактов багульника болотного. Фармация. 4 : 40—41. (Basova Ye. V., Belousov M. V., Yusubov M. S., Yefimov S. N., Dmitruk S. Ye. 2004. The antimutagenic properties of wild rosemary (*Ledum palustre* L.). Pharmacy. 4 : 40—41.)
- Белоголовская Е. Г. 2002. Изучение антимуутагенной активности комбинаций аспартама и бета-каротина в эксперименте: Автореф. канд. дис. М. 20 с. (Belogolovskaya E. G. 2002. The study of the antimutagenic activity of combinations of aspartame and beta-carotene in the experiment. PhD Thesis. M. 20 p.)
- Блинова О. А., Коростелев С. А., Марченко С. Д., Олешко Г. И., Назаренко П. В. 2009. Антимуутагенные свойства сбора «Нормофит». Фармация. 2 : 36—38. (Blinova O. A., Korostelev S. A., Marchenko S. D., Oleshko G. I., Nazarenko P. V. 2009. The antimutagenic properties of the species normophyte. Pharmacy. 2 : 36—38.)
- Дурнев А. Д. 2008. Методологические аспекты исследований по модификации химического мутагенеза. Бюл. эксперим. биол. мед. 145 (9) : 281—287. (Durnev A. D. 2008. Methodological aspects of research on the modification of chemical mutagenesis. Bull. Exp. Biol. Med. (Moscow). 145 (9) : 281—287.)
- Ефимов С. Н. 2004. Разработка лекарственного растительного сбора как основы для создания антимуутагенного фитосредства: Автореф. канд. дис. Томск. 20 с. (Yefimov S. N. 2004. Development of medicinal plant collection as the basis for creating anti-mutagenic fiorella. PhD Thesis. Tomsk. 20 p.)
- Жанатаев А. К., Преснова Г. А., Чистяков А. Н., Дурнев А. Д. 2004. Влияние экстракта коры растений рода *Betula* на спонтанный и индуцированный мутагенез у мышей. Бюл. эксперим. биол. мед. 135 (11) : 535—539. (Zhanataev A. K., Presnova G. A., Chistyakov A. N., Durnev A. D. 2004. The effect of bark extract of plants of the genus *Betula* in spontaneous and induced mutagenesis in mice. Bull. Exp. Biol. Med. (Moscow). 135 (11) : 535—539.)
- Ильинских Н. Н., Ксенц А. С., Ильинских Е. Н., Манских В. Н., Ильинских И. Н. 2011. Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности. Томск: Изд-во Томского ун-та. 312 с. (Ilyinskikh N. N., Xenc A. S., Ilyinskikh E. N., Manskikh C. N., Iyinskikh I. N. 2011. Micronucleus analysis in the evaluation of cytogenetic instability. Tomsk: Tomsk Univ. 312 p.)
- Ильинских Н. Н., Новицкий В. В., Ванчугова Н. Н., Ильинских И. Н. 1991. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность. Томск: Изд-во Томского ун-та. 272 с. (Ilyinskikh N. N., Novitsky V. V., Vanchugova N. N., Ilyinskikh I. N. 1991. Micronucleus analysis and cytogenetic instability. Tomsk: Tomsk Univ. 272 p.)
- Калаев В. Н., Артюхов В. Г., Нечаева М. С. 2012. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания. Цитология. 54 (1) : 78—84. (Kalaev V. N., Artyukhov V. G., Nechaeva M. S. 2012. The effect of nuclear dyes on the frequency of aberrations in mucosal cells of humans. Tsitologiya. 54 (1) : 78—84.)
- Калаев В. Н., Игнатова И. В., Карпова С. С., Артемова О. В. 2010. Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у лиц, страдающих парадонитом. Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация. 1 : 82—85. (Kalaev V. N., Ignatova I. V., Karpova S. S., Artyomova O. V. 2010. The frequency of buccal epithelial cells with micronuclei by persons suffering from parodontosis. Proc. Voronezh State University. Chemistry. Biology. Pharmacy. 1 : 82—85.)
- Карпова О. А., Михина Л. В., Денисов А. А., Кузьмич М. К. 2002. Изучение антимуутагенной активности гипоксена in vivo. Эксперим. и клин. фармакол. 65 (3) : 54—56. (Karpova O. A., Mikhina L. V., Denisov A. A., Kuzmich M. K. 2002. Study of the in vivo antimutagen activity of hypoxen. Exp. Clin. Pharmacol. 65 (3) : 54—56.)
- Коломиец Н. Э., Ефимов С. Н. 2005. Антимуутагенные свойства растений рода хвощ. Фармация. 5 : 31—32. (Kolomiets N. E., Yefimov S. N. 2005. The antimutagenic properties of plants of the genus *Equisetum* (horsetail). Pharmacy. 5 : 31—32.)
- Кулаичев А. П. 2006. Методы и средства комплексного анализа данных. М.: ФОРУМ; ИНФА-М. 512 с. (Kulaichev A. P. 2006. Methods and tools of complex analysis. M.: FORUM; INFAM. 512 p.)
- Купчак Т. В. 1998. Фитохимическая характеристика гибридной формы кукурузы *Zea mays* L. и технология антоцианового красящего препарата: Автореф. канд. дис. СПб. 23 с. (Kupchak T. V. 1998. Phytochemical characteristics of hybrid *Zea mays* L. and technology anthocyanin pigment preparation. PhD Thesis. SPb. 23 p.)
- Купчак Т. В., Николаева Л. О., Шимоллина Л. Л. 1995. Выделение и идентификация антоцианов из гибридной кукурузы. Фармацевт. журн. 6 : 62—64. (Kupchak T. V., Nikolaeva L. O., Shimolina L. L. 1995. Isolation and identification of anthocyanins from hybrid Maize. Pharmacy. J. 6 : 62—64.)
- Куркин В. А. 2007. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов). Самара: ООО «Офорт» СамГМУ. 1239 с. (Kurkin V. A. 2007. Pharmacognosy: a textbook for pharmaceutical universities (faculties). Samara: LLC "Etching" Samara State Medical Univ. 1239 p.)
- Курчатова М. Н., Дурнова Н. А., Полуконнова Н. В. 2014. Влияние экстрактов, содержащих биофлавоноиды, на индукцию микроядер диоксидом в эритроцитах крови беспородных белых мышей. Вестник ВГУ. Химия. Биология. Фармация. 2 : 58—65. (Kurchatova M. N., Durnova N. A., Polukonnova N. V. 2014. The effect of flavonoids extracts on the dioksidins induction of micronuclei in red blood cells outbred white mice. Proc. Voronezh State University. Chemistry. Biology. Pharmacy. 2 : 58—65.)
- Машурчак Н. В., Кашин А. С., Игнатов В. В. 2009. Зависимость состава флавоноидного комплекса *Helichrysum arenarium* (L.) Moench от условий произрастания в Саратовской области. Поволжский экол. журн. 1 : 54—61. (Mashurchak N. V., Kashin A. S., Ignatov V. V. 2009. Dependence of the composition of the flavonoid complex *Helichrysum arenarium* (L.) Moench on the vegetation conditions in the Saratov region. Povolzhskiy J. Ecol. 1 : 54—61.)
- Миронов А. Н., Бунатян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепакхин В. К., Коробов Н. В., Меркулов В. А., Орехов С. Н., Сакаева И. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н. 2012. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К. 944 с. (Mironov A. N., Bunatian N. D., Vasiliev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Jaworski A. N. 2012. The guidelines for conducting pre-clinical testing of medicines. M.: Grif and K. 944 p.)
- Полуконнова Н. В., Дурнова Н. А., Курчатова М. Н., Наволокин Н. А., Голиков А. Г. 2013. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.). Химия растит. сырья. 4 : 165—173. (Polukonnova N. V., Durnova N. A., Kurchatova M. N., Navolokin N. A., Golikov A. G. 2013. Chemical analysis

sis of the new biological active composition from medicative herb hedge-hissop (*Gratiola officinalis* L.). Chemistry of plant raw materials. 4 : 165—173.)

Полуконова Н. В., Дурнова Н. А., Райкова С. В., Федорова И. А., Разуваева К. А., Щербаченко А. С., Альмяшев Р. Ш. 2010. Анализ химического состава и биологических свойств спиртового экстракта растительного сырья гибридной формы кукурузы *Zea mays* L. В кн.: Пути и формы совершенствования форм образования. Воронеж: Воронежский гос. ун-т. 306—311. (Polukonova N. V., Durnova N. A., Raikova S. V., Fedorova I. A., Razuvaeva K. A., Shcherbachenko A. S., Almashev R. Sh. 2010. The analysis of the chemical composition and biological properties of alcoholic extract of plant materials hybrid corn *Zea mays* L. In: Ways and forms of improving education. Voronezh: Voronezh State Univ. 306—311.)

Полуконова Н. В., Меркулова Е. П., Дурнова Н. А., Романтеева Ю. В., Бородулин В. Г. 2011. Изучение антиоксидантной активности экстракта аврана лекарственного на крысах с перивитой опухолью печени РС-1. В кн.: Научно-практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». Новый Свет, Крым, Украина. Тез. докл. Киев. 585. (Polukonova N. V., Merkulova E. P., Durnova N. A., Romanteeva Y. Sh., Borodulin V. G. 2011. Study of antioxidant activity of extract of Hauran drug on rats with inoculated tumor liver RS-1. In: Scientific-practical conference «Biologically active substances: fundamental and

applied problems of production and application». Novy Svet, Crimea, Ukraine. Abstracts. Kiev. 585.)

Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Дурнова Н. А., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б. 2012. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью. Патент на изобретение № 2482863. (Polukonova N. V., Navolokin N. A., Durnova N. A., Maslyakova G. N., Bucharskaya A. B. 2012. A method of obtaining a dry extract from vegetable raw materials with biological activity. Patent for invention No. 2482863.)

Хабриев Р. У. 2005. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина. 832 с. (Habriev R. U. 2005. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Мю: Medicine. 832 p.)

Калаев В. Н., Артыухов В. Г., Нечаева М. С. 2014. Микронуклеус тест человека ротовой полости: проблемы, достижения, перспективы. Cytology and Genetics. 48 : 398—414.

Navolokin N. A., Polukonova N. V., Maslyakova G. N., Bucharskaya A. B., Durnova N. A. 2012. Effect of extracts of *Gratiola officinalis* and *Zea mays* on the tumor and the morphology of the internal organs of rats with transplanted liver cancer. Russ. Open Med. J. 1 : 2. 0203.

Поступила 20 III 2015

THE EFFECT OF PLANT EXTRACTS ON THE CYCLOPHOSPHAMIDE INDUCTION OF MICRONUCLEUS IN RED BLOOD CELLS OF OUTBRED WHITE MICE

N. A. Durnova, M. N. Kurchatova¹

Department of General Biology, Pharmacognosy
and Botany Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 410012;

¹ e-mail: kurchatova.marya@yadex.ru

Antimutagenic properties flavonoids extracts of the three plants *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* L., anthocyanin forms *Zea mays* L. were investigated. Analysis was performed by counting the micronucleus in peripheral blood erythrocytes outbred white mice; the mutagen was cyclophosphamide. Selected extracts reduce the number of micronucleus. *Gratiola officinalis* L. extract reduces the mutagenic action of cyclophosphamide at a dose of 200 mg/kg, *Helichrysum arenarium* L. extract — at doses of 100 and 200 mg/kg (maximum protective effect was observed at a dose of 200 mg/kg), anthocyanin forms *Zea mays* L. extract at doses of 50, 100 and 200 mg/kg (a dose of 50 mg/kg — maximum antimutagenic effect).

Key words: micronucleus analysis, cyclophosphamide, antimutagenic effect, extracts, medicinal plants.