

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ, СОДЕРЖАЩИХ БИОФЛАВОНОИДЫ, НА ИНДУКЦИЮ МИКРОЯДЕР ДИОКСИДИНОМ В ЭРИТРОЦИТАХ КРОВИ БЕСПОРОДНЫХ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

М. Н. Курчатова, Н. А. Дурнова, Н. В. Полуконова

ГБОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
Поступила в редакцию . .20 г.

Аннотация. Исследованы антимуtagenные свойства флавоноидсодержащих экстрактов трех растений – *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* L. и *Zea mays* L. антоциановой формы. Анализ выполнен с помощью подсчета микроядер в эритроцитах периферической крови беспородных белых мышей; мутагеном являлся диоксидин.

Установлено, что сами экстракты аврана и бессмертника не обладают мутагенным эффектом. Под действием экстракта антоциановой кукурузы увеличивалось количество эритроцитов с микроядрами только на первые сутки эксперимента. Протекторный эффект экстрактов зависит от режима их введения. Для аврана лекарственного наибольший протекторный эффект наблюдается уже через сутки после введения и понижается к пятым суткам эксперимента. Экстракт бессмертника песчаного достоверно уменьшает число клеток с нарушениями, как в первый день, так и на пятый день эксперимента. Экстракт кукурузы оказывает протекторное действие только на пятые сутки после его введения. По-видимому, химические соединения, входящие в состав исследованных экстрактов, могут снижать количество свободных радикалов в клетке, связывая их.

Ключевые слова: антимутагены, флавоноиды, авран лекарственный, бессмертник песчаный, кукуруза антоциановая, мыши, микроядра.

Abstract. The antimutagenic properties flavonoids extracts of three plants - *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* L. and *Zea mays* L. anthocyanin form was investigated. The analysis was made by counting micronuclei in peripheral blood erythrocytes outbred white mice; mutagen was dioxidine.

The extracts of *Gratiola officinalis* L. and *Helichrysum arenarium* L. not have mutagenic effect. The number of erythrocytes with micronuclei was observed only in the first day of the experiment under the action of the extract of *Zea mays* L. The protector effect of extracts depends on the mode of them introduction. The greatest protector effect of the extract of *Gratiola officinalis* L. is observed already after one day after the introduction and dropped to fifth days of the experiment. Extract of *Helichrysum arenarium* L. reliable reduces the number of cells with disabilities, as on the first day, and on the fifth day of the experiment. The extract of *Zea mays* L. has protector effect only on the fifth day after its introduction. Apparently, chemical compounds of extracts can reduce the number of free radicals in the cells by binding to them.

Keywords: antimutagen, flavonoids, *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* L., *Zea mays* L., mouse, micronucleus.

В настоящее время окружающая среда загрязнена различными соединениями, многие из которых вызывают мутации, приводящие к возникновению наследственных болезней, злокачественных новообразований и врожденных патологий [1, 2]. В связи с чем, необходим поиск антимуtagenных средств и изучение молекулярных и клеточных механизмов, снижающих

частоту мутаций. Такие исследования являются актуальными в условиях всё возрастающей антропогенной нагрузки на геномы живых организмов, в том числе и человека, а также базовыми для разработки средств генопротекторного действия.

К веществам, потенциально обладающим антимуtagenным действием, относится ряд веществ природного происхождения, широкое использование которых обусловлено их меньшей токсичностью и аллергенностью, мягкостью действия и

близостью по химическому составу биологически активных веществ растительного и животного происхождения [3]. К настоящему времени изучены экстракты более 2000 растений из 39 семейств, из которых антимутогенный эффект наряду с отсутствием токсичности был обнаружен у 80 видов [4]. По степени антимутогенной активности исследованные растения были разделены на три группы: с высокой (чистотел большой, шлемник байкальский, родиола розовая, подорожник большой и др.), средней (крапива двудомная, облепиха крушиновидная, кассия трубчатая, эвкалипт прутовидный и др.) и невысокой активностью (мята перечная, польнь горькая, чабрец и др.) [5, 6, 7].

Наиболее адекватными методами оценки мутагенной и антимутогенной активности соединений служат учет хромосомных aberrаций [8, 9, 3, 10] и анализ микроядер [11, 12, 13, 14]. Преимуществами микроядерного теста является быстрота анализа, его надежность, а также то, что тестирование можно проводить в тканях с низкой митотической активностью [11]. Микроядерный анализ нашел широкое применение для определения факторов, способных вызвать поражение генетического аппарата у человека и животных. Цитогенетической активностью могут обладать некоторые химические соединения; биологические факторы, такие как вирусы, риккетсии, бактерии, гельминты; некоторые вакцины и лекарственные препараты [15, 16, 17, 18].

Для анализа антимутогенных свойств растений нами выбраны флавоноидсодержащие экстракты *Gratiola officinalis* L., *Helichrysum arenarium* L. и *Zea mays* L. антоциановой формы. Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L.), бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium* L.) и кукуруза антоциановой формы (*Zea mays* L.) богаты различными флавоноидами: авран содержит кверцетин, апигенин, космосин, аврозид; бессмертник – флаванон нарингенин, салипурпозид, прунин; флавоны апигенин и 5-О-глюкозид, флавонолы кемпферол, халкон изосалипурпозид [19]; антоциановая кукуруза – трицин, кемпферол, кверцетин, астрагалин, изокверцетин [20, 21, 22]. Ранее было установлено, что авран обладает выраженной противоопухолевой, антиоксидантной активностью [23, 24]; экстракт бессмертника – желчегонным и гепатопротекторным действием [19]; экстракт кукурузы – антимицробной активностью в отношении тест-штаммов синегнойной палочки и стафилококка [25]. Несмотря на широкое использование лекарственных растений,

содержащих флавоноиды, в медицинской практике, их антимутогенные свойства большинства из них изучены недостаточно. Так, антимутогенные свойства флавоноидсодержащих экстрактов перечисленных растений ранее исследованы не были.

Цель данной работы – с помощью микроядерного теста выявить влияние экстрактов аврана лекарственного, кукурузы антоциановой, бессмертника песчаного, содержащих биофлавоноиды, на индукцию микроядер диоксином в эритроцитах крови беспородных белых мышей.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Были использованы флавоноидсодержащие водные растворы сухих спиртовых экстрактов цветков бессмертника песчаного, травы аврана лекарственного, оберток кукурузы антоциановой, приготовленных определенным способом [26].

Оценку действия экстрактов проводили методом микроядерного анализа [15]. Эксперименты проводили на белых беспородных мышках-самцах в возрасте восьми недель со средней массой 20-24 г. Животные содержались при 12-часовом световом режиме в условиях свободного доступа к воде и пище. В пищу использовались стандартные корма. Работа с лабораторными осуществлялась согласно Женевской Конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных».

В качестве мутагена был выбран диоксидин в дозе 200 мг/кг фирмы «Фармакон», Санкт-Петербург, применение которого в аналогичных экспериментах обосновано ранее рядом авторов [28, 29].

Эксперименты по изучению влияния экстрактов на индуцированный мутагенез, согласно руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств [30], проводили при разных режимах введения. В остром эксперименте мыши получали диоксидин и исследуемый экстракт однократно, забор крови и приготовление мазков осуществляли на первые сутки после введения препаратов. В подостром эксперименте мыши получали диоксидин и исследуемый экстракт ежедневно, забор крови и приготовление мазков осуществляли на 5 сутки после введения препаратов. [30, 31].

В обоих экспериментах животные были разделены на четыре группы (по шесть животных в каждой): 1) группа, получавшая дистиллированную воду внутривентриально (негативный контроль); 2) группа, получавшая экстракт в дозе 200

мг/кг перорально; 3) группа, получавшая диоксидин в дозе 200 мг/кг внутривнутрибрюшинно (позитивный контроль); 4) группа, получавшая экстракт в дозе 200 мг/кг перорально и диоксидин (в дозе 200 мг/кг) – внутривнутрибрюшинно.

Применение различных путей введения диоксидина и экстракта позволило исключить их возможное прямое взаимодействие. В первом эксперименте мыши получали диоксидин и исследуемый экстракт однократно, забор крови и приготовление мазков осуществляли на первые сутки после введения препаратов. Во втором эксперименте мыши получали диоксидин и исследуемый экстракт ежедневно, забор крови и приготовление мазков осуществляли на пятые сутки после введения препаратов. Полученные в опыте данные сравнивали с соответствующими значениями у интактных животных (негативный контроль), а также у мышей, подвергавшихся только воздействию индуктора мутагенеза диоксидина (позитивный контроль).

Приготовление препаратов осуществляли в модификации Папенгейма [31]. Подсчет эритроцитов с микроядрами у каждого животного проводили в расчете на 2000 – 3000 эритроцитов и выражали в промиллях (‰). О наличии антимуtagenного действия экстракта судили по снижению числа эритроцитов с микроядрами по сравнению с группой позитивного контроля и фоновым уровнем числа микроядер.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «Stadia». Процедура группировки данных и их обработка изложены в работе Кулаичева (2006) [33]. Сравнение выборок осуществляли с использованием X-критерия Ван-дер-Вардена, для парных данных применяли критерий Вилкоксона. Влияние фактора дня и типа воздействия определяли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (факторный план – повторяемый с фиксированными эффектами). Сила влияния определяли согласно рекомендациям Снедекора (в %).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во всех экспериментах диоксидин повышал уровень клеток с микроядрами ($P < 0.01$) как по сравнению с группой мышей, которым вводили дистиллят, так и группой мышей, которым вводили экстракт.

Применение экстрактов приводило к изменению частоты эритроцитов с микроядрами у мышей, как в разные дни эксперимента, так и при

разных типах воздействия. Частота эритроцитов с микроядрами зависела как от того, на какой день вводился экстракт (сила влияния по Снедекору составила 16.5 % ($P < 0.01$)), так и от экспериментальной группы мышей (12.2 % ($P < 0.001$)).

Влияние экстракта аврана лекарственного. На первые сутки после введения в группе мышей, получавшей экстракт ($1.95 \pm 0.229\%$), по сравнению с группой, получавшей дистиллированную воду ($1.48 \pm 0.363\%$), частота клеток с микроядрами увеличивалась недостоверно. Аналогичный результат наблюдался и на пятые сутки: в группе негативного контроля частота микроядер составляла $1.73 \pm 0.322\%$, в группе, получавшей экстракт – $2.20 \pm 0.257\%$, что свидетельствует об отсутствии мутагенного эффекта самого экстракта аврана.

Совместное введение экстракта и диоксидина на первые сутки вызывало достоверное снижение частоты клеток с микроядрами ($P < 0.01$), что составило $2.63 \pm 0.229\%$, по сравнению с группой, получавшей только диоксидин, где частота нарушений составила $4.20 \pm 0.38\%$. На пятые сутки в группе получавшей, и экстракт и диоксидин, количество клеток с микроядрами достоверно снижалось и составило $3.12 \pm 0.140\%$ по сравнению с группой, получавшей только диоксидин, в которой частота нарушений составила $4.64 \pm 0.382\%$ ($P < 0.01$), однако до контрольных значений показатели в группе получавшей как экстракт, так и диоксидин не опускаются.

Важно отметить, что количество клеток с микроядрами при совместном введении экстракта и диоксидина в первый день эксперимента достоверно ниже, чем на пятый день ($P < 0.05$): число цитогенетических нарушений по сравнению с первым днем ($2.63 \pm 0.229\%$; $P < 0.05$) на пятый день эксперимента ($3.12 \pm 0.140\%$) остается высоким. Нами выявлен выраженный антимуtagenный эффект экстракта аврана сразу после введения и постепенное снижение эффекта к пятому дню эксперимента (табл. 1).

Влияние экстракта бессмертника песчаного. На первые сутки после введения в группе мышей, получавшей экстракт ($1.7 \pm 0.2309\%$), по сравнению с группой, получавшей дистиллированную воду ($1.48 \pm 0.3628\%$), частота эритроцитов с микроядрами увеличивалась недостоверно. Аналогичный результат наблюдался и на пятые сутки: в группе негативного контроля частота клеток с микроядрами составляла $1.73 \pm 0.3221\%$ в группе, получавшей экстракт – $1.7 \pm 0.3141\%$, что свидетельствует об отсутствии мутагенного действия

экстракта. Различий по частоте встречаемости нарушений между первым и пятым днем эксперимента не выявлено.

Таблица 1.

Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами (в %) в периферической крови мышей при введении экстракта аврана и диоксидина

Типы воздействия	Количество клеток с микроядрами, в %	
	1 сутки	5 суток
Негативный контроль	1.48 ± 0.363	1.73 ± 0.322
Экстракт (200 мг/кг)	1.95 ± 0.229	2.20 ± 0.257
Позитивный контроль	4.20 ± 0.38 ^б	4.64 ± 0.382 ^б
Экстракт (200 мг/кг) + диоксидин (200 мг/кг)	2.63 ± 0.229 ^{аб}	3.12 ± 0.140 ^{саб}

Обозначения:

^с - различия с первым днем достоверны (P<0.05); ^а – различия с группой, получавшей дистиллированную воду внутривенно, и с группой, получавшей экстракт аврана в дозе 200 мг/кг перорально, достоверны (P<0.05); ^б – различия с группой, получавшей дистиллированную воду внутривенно, и с группой, получавшей экстракт аврана в дозе 200 мг/кг перорально, достоверны (P<0.01); ^в – различия с группой, получавшей диоксидин в дозе 200 мг/кг внутривенно, достоверны (P<0.01).

В первый день эксперимента в группе, получавшей экстракт бессмертника и диоксидин (3.05±0.1335%), достоверно уменьшилось число клеток с нарушениями по сравнению с группой, получавшей только диоксидин – 4.2±0.3795 (P<0.05). Аналогичный результат наблюдался и на пятые сутки: в группе, получавшей экстракт и диоксидин, частота клеток с микроядрами составила 3.1±0.2633%, в группе, получавшей только диоксидин – 4.64±0.3818%, что говорит о достоверном уменьшении частоты нарушений в группе, получавшей и экстракт и диоксидин (P<0.01). Тем не менее, экстракт не снижал количество клеток с абберациями до значений негативного контроля (различия с негативным контролем достоверны как на первый (P<0.01), так и на пятый день (P<0.01) (табл. 2).

Влияние экстракта кукурузы антоциановой. На первые сутки в группе мышей, получавшей экстракт (2.62 ± 0.2167% (P<0.05), после введения по сравнению с группой, получавшей дистиллированную воду (1.48±0.3628%), частота клеток с микроядрами достоверно увеличилась. На пятые сутки в группе негативного контроля частота клеток с микроядрами составляла 1.73±0.3221%, в группе, получавшей экстракт – 2.1±0.405 %, что

Таблица 2.

Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами (в %) в периферической крови мышей при введении экстракта бессмертника и диоксидина

Группа	Количество клеток с микроядрами, в %	
	1 сутки	5 суток
Негативный контроль	1.48 ± 0.3628	1.73 ± 0.3221
Экстракт (200 мг/кг)	1.7 ± 0.2309 ^{xx ii}	1.7 ± 0.3141 ^{xx ii}
Позитивный контроль	4.2 ± 0.3795 ^б	4.64 ± 0.3818 ^б
Экстракт (200 мг/кг) + диоксидин (200 мг/кг)	3.05±0.1335 ^{с i}	3.1±0.633 ^{б ii}

Обозначения: ^{сс} - различия с первым днем достоверны (P<0.01); ^а – различия с негативным контролем достоверны (P<0.05); ^б – различия с негативным контролем достоверны (P<0.01); ^с – различия с позитивным контролем достоверны (P<0.05); ^{xx} – различия с количеством клеток с микроядрами при введении экстракта бессмертника песчаного + диоксидин достоверны (P<0.01); ⁱⁱ - различия с позитивным контролем достоверны (P<0.01).

свидетельствует о недостоверном увеличении частоты нарушений в группе, получавшей только экстракт.

Совместное введение экстракта и диоксида на первые сутки не вызвало достоверного снижения частоты эритроцитов с микроядрами (P<0.05). Частота в этой группе составила 3.83 ± 0.06667%, по сравнению с группой, получавшей только диоксидин, где частота нарушений составила 4.2±0.3795%. Таким образом, на фоне достоверного цитотоксического эффекта экстракта кукурузы, показано отсутствие его протекторного действия в первый день эксперимента.

На пятые сутки в группе получавшей и экстракт и диоксидин, количество клеток с микроядрами достоверно снижалось и составило 2.98±0.1493% по сравнению с группой, получавшей только диоксидин, в которой частота нарушений составляет 4.64±0.3818% (P<0.01), однако до контрольных значений показатели в этой группе не опустились (табл.3).

Среди проанализированных экстрактов одинаковый протекторный эффект как на первый, так и на пятые день эксперимента показал экстракт бессмертника, в то время как действие экстракта аврана и кукурузы зависело от дня эксперимента – в первый день антимуtagenный эффект экстракта аврана выше (2.63±0.229 %), чем на

пятый день ($3.12 \pm 0.140\%$), в то время как антиму-тагенное действие кукурузы выше на пятый день ($2.983 \pm 0.1493\%$) по сравнению с первым ($3.833 \pm 0.06667\%$).

Таблица 3.

Частота встречаемости эритроцитов с микроядрами (в %) в периферической крови мышей при введении экстракта кукурузы и диоксидина

Группа	Количество клеток с микроядрами, в %	
	1 сутки	5 сутки
Негативный контроль	1.48 ± 0.3628	1.73 ± 0.3221
Экстракт (200 мг/кг)	$2.62 \pm 0.2167^{a ii xx}$	$2.1 \pm 0.405^{x ii}$
Позитивный контроль	4.2 ± 0.3795^b	4.64 ± 0.3818^b
Экстракт (200 мг/кг) + диоксидин (200 мг/кг)	3.83 ± 0.06667^b	$2.98 \pm 0.1493^{cc a ii}$

Обозначения: ^{cc} - различия с первым днем достоверны ($P < 0.01$); ^a - различия с негативным контролем достоверны ($P < 0.05$); ^b - различия с негативным контролем достоверны ($P < 0.01$); ⁱⁱ - различия с позитивным контролем достоверны ($P < 0.01$); ^x - различия с количеством клеток с микроядрами при введении экстракта кукурузы антоциановой + диоксидин достоверны ($P < 0.05$); ^{xx} - различия с количеством клеток с микроядрами при введении экстракта кукурузы антоциановой + диоксидин достоверны ($P < 0.01$).

Снижение генотоксического действия диоксидина на первые сутки после однократного совместного введения мутагена и экстракта отмечено нами у аврана и бессмертника. При аналогичном режиме введения антиму-тагенный эффект наблюдался при использовании препарата гипоксена [1], сбора «Нормофит» [3] и при введении полиэкстракта, содержащего флавоноиды и полисахариды [11], на основании чего было сделано предположение о содержании в экстрактах соединений, оказывающих непосредственное действие на репаративные свойства ДНК и снижению свободных радикалов за счет их связывания [3].

При пятидневном совместном введении соответствующего экстракта и диоксидина антиму-тагенная активность выявлена у экстрактов кукурузы и бессмертника. Аналогичное проявление эффекта при таком же режиме введения было выявлено при воздействии препарата липидовита [34], коры растений рода *Betula* [8], а также при введении растительного полиэкстракта [11].

Вопрос о механизмах антиму-тагенного воздействия остается весьма актуальным и требует дальнейшего изучения [27, 28, 34]. Антиму-тагенная активность препаратов на основе растений обусловлена содержанием различных групп БАВ: витаминов, пигментов, кумаринов, полифенольного комплекса, флавоноидов, терпеновых сапонинов лактонов и других веществ [12]. Так, установлены антиму-тагенные свойства полипептидов, выделенных из экстрактов проростков пшеницы, а наличие каротиноидов и убихинонов может объяснять антиму-тагенное действие липидовита [34].

Среди БАВ растительного происхождения особое место занимают флавоноиды. Они имеют широкий спектр фармакологического действия: усиливают действие аскорбиновой кислоты, оказывают седативное, антиоксидантное действие и др. [35]. В настоящее время происходит накопление данных по влиянию флавоноидов на наследственный аппарат клетки. Так, установлено, что кверцетин, мирицитин и госсипол усиливают повреждающее ДНК действие блеомицина, но госсипол ингибирует индукцию микроядер под действием нитрозометилмочевины и фотрина в половых клетках самцов мышей [36]. Галангин в экспериментах *in vivo* и *in vitro* снижал класто-генный эффект блеомицина в клетках мышей и уменьшал образование микроядер под влиянием митомицина С в ретикулоцитах периферической крови мышей [37]. Рутин и комплекс солей флавоноидов шлемника байкальского с аминокислотами уменьшают кластогенное действие хризотил-асбеста и цеолита в культуре клеток человека. Аналогичной активностью флавоноиды обладают по отношению к диоксидину [38, 39, 40].

В ряде случаев антиму-тагены одновременно проявляют и антиоксидантные свойства. Результаты, полученные при исследовании влияния антиоксидантов на индуцированный мутагенез в различных тест-системах, свидетельствует об определенной корреляции между антиоксидантными и антиму-тагенными свойствами соединений [12]. Используемый нами в эксперименте диоксидин – прямой мутаген прооксидантного действия, при определенных условиях может способствовать образованию свободных радикалов [3], поэтому уменьшение количества микроядер под действием экстрактов аврана, бессмертника и кукурузы может объясняться их антиоксидантным действием, наличие которого подтверждено ранее для аврана [24].

Как известно, антиоксидантным эффектом об-

ладают многие флавоноиды [41, 42]. При этом антимутагенные флавоноиды содержат кето-группу, имеют только двойную связь между атомами С2–С3 и содержат гидроксильную группу или группы и в их структуре не могут быть амино- и нитро-группы [43]. Выбранные для исследования лекарственные растения содержат разные флавоноиды (в бессмертнике преобладает апигенин и нарингенин, в авране – апигенин, в кукурузе – кверцетин), имеющие вышеописанную структуру [19, 22], что может служить объяснением антимутагенного эффекта экстрактов изученных нами растений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все изученные экстракты (аврана лекарственного, бессмертника песчаного, кукурузы антоциановой формы) являются протекторами индуцированного мутагенеза.

Протекторный эффект экстрактов зависит от режима введения экстракта. Для аврана лекарственного наибольший протекторный эффект наблюдается через сутки после введения. Экстракт кукурузы антоциановой оказывает протекторное действие на пятые сутки после введения. Экстракт бессмертника достоверно уменьшает число клеток с нарушениями, как в первый день, так и на пятый день эксперимента.

Выявленный нами антимутагенный эффект исследованных экстрактов, полученных с максимальных выходов суммы флавоноидов, может быть объяснен снижением количества свободных радикалов в клетке, путем их связывания. Различный антимутагенный эффект экстрактов аврана, бессмертника и кукурузы при разных режимах введения (первые или пятые сутки) и типах воздействия (экстракт или экстракт + диоксидин) может быть объяснен разным качественным и количественным составом входящих в него флавоноидов, а также возможным влиянием других химических соединений.

Дальнейшие экспериментальные исследования, а именно поиск группы биологически активных веществ, обуславливающих данные эффекты, будут способствовать обоснованию целесообразности использования экстрактов аврана, бессмертника и кукурузы антоциановой формы в качестве профилактических антимутагенных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карпова О.А. Изучение антимутагенной активности гипоксена *in vivo* / О.А. Карпова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фар-

макология: Двухмесячный научно-теоретический журнал. — 2002. — №3. — С. 54–56.

2. Засухина Г.Д. Антимутагенные свойства новых диазакраун-соединений с N-карбоксилкильными заместителями / Г.Д. Засухина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — Т. 147, №2. — С. 306–308.

3. Блинова О.А. Антимутагенные свойства сбора «Нормофит» / О.А. Блинова [и др.] // Фармация. — 2009. — №2. — С. 36–38.

4. Засухина Г.Д. Мутагенез, антимутагенез, репарация ДНК / Г.Д. Засухина [и др.] // Вестник РАМН. — 1993. — №1. — С.9–14.

5. Luo H.Z. Preliminary study on the antimutagenesis of vegetables and fruits / H.Z. Luo, S.J. Cheng, Y.Z. Jang // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. — 1987 — Sep. — 9 (5). — P. 328–332.

6. Шлянкевич М.А. Использование пищевых продуктов и лекарственных растений для профилактики злокачественных опухолей / М.А. Шлянкевич // Актуальные вопросы онкологии — Сборник Научных трудов посвященных пятнадцатилетию кафедры онкологии АГМИ. — 1992. — С. 109–140.

7. Бариляк И.Р. Антимутагенные и генопротекторные свойства препаратов растительного происхождения / И.Р. Бариляк // Цитология и генетика. — 1994. — №3. — С.3–17.

8. Жанатаев А.К. Влияние экстракта коры растений рода *Betula* на спонтанный и индуцированный мутагенез у мышей / А.К. Жанатаев [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 135, №11. — С. 535–539.

9. Дурнев А.Д. Антимутагенные и антирадикальные свойства афобазола / А.Д. Дурнев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2009. — Т. 72, №1. — С. 46–51.

10. Агабейли Р.А. Антимутагенная активность масла плодов *Fagus orientalis* (Fagaceae) / Р.А. Агабейли // Растительные ресурсы. — 2012. — Вып. 2. — С. 267–272.

11. Ефимов С.Н. Разработка лекарственного растительного сбора как основы для создания антимутагенного фитосредства / С.Н. Ефимов. — Дисс...канд.фарм.наук, Томск, 2004. — 169 с.

12. Басова Е.В. Антимутагенные свойства экстрактов багульника болотного / Е.В. Басова [и др.] // Фармация. — 2004. — № 4. — С. 40–41.

13. Коломиец Н.Э. Антимутагенные свойства растений рода хвощ / Н.Э. Коломиец, С.Н. Ефимов // Фармация. — 2005. — №5. — С. 31–32.

14. Калаев В.Н. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания / В. Н. Калаев, В. Г. Артюхов, М. С. Нечаева // Цитология. — 2012. — Т. 54, № 1. — С. 78–84.
15. Ильинских Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских [и др.] — Томск: Изд-во Том. ун-та, 1991. — 272 с.
16. Буторина А.К. Цитогенетические эффекты антропогенного загрязнения у детей, проживающих в различных районах г. Воронежа / А.К. Буторина, В.Н. Калаев, С.С. Карпова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: химия, биология. — 2000. — № 2. — С. 91–93.
17. Калаев В.Н. Оценка генотоксичности окружающей среды для человека по показателям растительных тест-объектов / В.Н. Калаев, А.К. Буторина, С.С. Карпова // Актуальные проблемы медицины и биологии: сборник научных работ. — 2003. — Вып. 2. — С. 57–58.
18. Калаев В.Н. Частота буккальных эпителиоцитов с микроядрами у лиц, страдающих парадонтитом / В.Н. Калаев [и др.] // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. — 2010. — №1. — С. 82–85.
19. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин. — Самара: ООО «Офорт», 2007. — 1239 с.
20. Купчак Т.В. Выделение и идентификация антоцианов из гибридной кукурузы / Т.В. Купчак, Л.О. Николаева, Л.Л. Шимолина // Фармацевтический журнал. — 1995. — №6. — С. 62–64.
21. Купчак Т.В. Фитохимическая характеристика гибридной формы Кукурузы *Zea mays* L. и технология антоцианового красящего препарата / Т.В. Купчак. — Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук, СПб., 1998. — 23 с.
22. Полуконова Н.В. Токсикологическая, канцерогенная и мутагенная безопасность антоциановой формы кукурузы *Zea mays* L. как источника красного красителя / Н.В. Полуконова [и др.] // Бюллетень ботанического сада СГУ. — 2010. — Вып. 9. — С. 24–28.
23. Navolokin N.A. 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 / N.A. Navolokin [et al.] // LLC Science and Innovations, Saratov, Russia. — 2012. — P. 1–4.
24. Полуконова Н.В. Изучение антиоксидантной активности экстракта аврана лекарственного на крысах с перевитой опухолью печени РС–1 / Н.В. Полуконова [и др.] // Научно – практическая конференция «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». — 2011. — С. 585.
25. Полуконова Н.В. Анализ химического состава и биологических свойств спиртового экстракта растительного сырья гибридной формы кукурузы *Zea mays* L. / Н.В. Полуконова [и др.] // Воронеж: Пути и формы совершенствования форм образования. — 2010. — С. 306–311.
26. Полуконова Н.В. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью / Н.В. Полуконова [и др.]. — Патент на изобретение № 2482863, 2012.
27. Ильинских Н.Н. Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н.Н. Ильинских [и др.] — Томск: изд-во том. Ун-та, 1991. — 272 с.
28. Дурнев А.Д. Методологические аспекты исследований по модификации химического мутагенеза / А.Д. Дурнев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 145, №9. — С. 281–287.
29. Белоголовская Е.Г. Изучение антимутагенной активности комбинаций аспартама и бетакаротина в эксперименте / Е.Г. Белоголовская. — Автореф. ... канд. биол. наук, М., 2002. — 121 с.
30. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А.Н. Миронов [и др.]. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
31. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
32. Ильинских Н.Н. Микроядерный анализ в оценке цитогенетической нестабильности / Н.Н. Ильинских [и др.]. — Томск: Изд-во Томского университета, 2011. — 312 с.
33. Кулаичев А. П. Методы и средства комплексного анализа данных / А.П. Кулаичев. — М.: ФОРУМ; ИНФА-М, 2006. — 512 с.
34. Авчиева П.Б. Исследование антимутагенной активности липидовита / П.Б. Авчиева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 301–305.
35. Шалдаева Т.М. Содержание флавоноидов в некоторых представителях семейства *Rosaceae* Juss. из природных популяций лесостепной зоны Западной Сибири / Т.М. Шалдаева // Химия растительного сырья. — 2013. — №1. — С. 54–55.

36. Захидов С.Т. Модифицирующие цитогенетические эффекты госсипола и его производных / С.Т. Захидов, Т.Л. Баршак, О.Б. Смирнова // Изв.Акад.Наук, серия Биология, 1994. — № 4. — С. 694–700.
37. Нео М.У., Lee S.J. Modification affects Galangin / M.Y. Neo, S.J. Lee // Mutation Research, 1994. — №284. — С.243-249.
38. Дурнев А.Д. Мутагены / А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. — М.: Медицина, 1998. — 328с.
39. Дурнев А.Д. Фармакологическая защита генома. / А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. — М.: ВИНИТИ, 1992. — 159 с.
40. Дурнев А.В. Мутагенмодифицирующие эффекты бета-каротина *in vivo* / А.В. Дурнев [и др.] // Генетика. — 1997. — №5. — С.717-721.
41. Уткина Е.А. Зависимость антиоксидантной активности флавоноидов от физико-химических характеристик в различных системах / Е.А. Уткина. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2005. — 114 с.
42. Овчинникова О.Ю. Фармакологические свойства нового антиоксидантного комплекса на основе природных флавоноидов / О.Ю. Овчинникова // Автореф. дис. ...канд. биол. наук, Волгоград, 2010. — 211 с.
43. Мустафаев О.Н. Зависимость антимутагенной активности флавоноидов от их структурных особенностей / О.Н. Мустафаев [и др.] // Экологическая генетика. — 2005. — Т. III, №4. — С.11–18.

Курчатова Мария Николаевна — аспирант кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники; e-mail: kurchatova.marya@yandex.ru

Kurchatova Maria N. — PhD student, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Department of Biology, Farmakognosy and Botany; e-mail: kurchatova.marya@yandex.ru

Дурнова Наталья Анатольевна — д.б.н., доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники; e-mail: ndurnova@mail.ru

Durnova Natalia A. — Doctor of Biological Science, Associate Professor, Head of Department of Biology, Farmakognosy and Botany, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky; e-mail: ndurnova@mail.ru

Полуконова Наталья Владимировна — д.б.н., профессор кафедры общей биологии, фармакогнозии и ботаники; e-mail: polukonovanv@yandex.ru

Polukonova Natalia V. — Doctor of Biological Science, Full Professor, Department of Biology, Farmakognosy and Botany, Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky; e-mail: polukonovanv@yandex.ru