

---

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

## ПРОТИВОМЕТАСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВЫТЯЖЕК АКОНИТА СЕВЕРНОГО (ACONITUM SEPTENTRIONALE L.)

Т.Н. Поветьева<sup>1</sup>, Н.Н. Гайдамович<sup>2</sup>, В.Г. Пашинский<sup>1</sup>, А.А. Семенов<sup>1</sup>,  
Ц. Жапова<sup>1</sup>, Ю.В. Нестерова<sup>1</sup>, В.Н. Жданов<sup>2</sup>

*НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН<sup>1</sup>  
Томский военно-медицинский институт<sup>2</sup>*

На мышах линии C<sub>57</sub>BL<sub>6</sub> с карциномой легких Льюис проведены экспериментальные исследования противометастатических свойств растительных средств из надземной части (травы) и подземной части (корней) аконита северного – *Aconitum septentrionale* L. Обе вытяжки проявили высокую противометастатическую активность, сопоставимую с аналогичным действием растительного средства из аконита байкальского (*Aconitum baicalense* Turcz. ex Rapaics).

### ANTIMETASTATIC EFFECT OF ACONITUM SEPTENTRIONALE L EXTRACTS

T.N. Povetjeva<sup>1</sup>, N.N. Gaidamovich<sup>2</sup>, V.G. Pashinskyi<sup>1</sup>, A.A. Semenov<sup>1</sup>,  
Ts. Zhapova<sup>1</sup>, Yu.V. Nesterova<sup>1</sup>, V.N. Zhdanov<sup>2</sup>

*Pharmacology Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>  
Military Medical Institute, Tomsk<sup>2</sup>*

The study of antimetastatic effect of *Aconitum septentrionale* L extract (from leaves and roots) was carried out on C<sub>57</sub>BL<sub>6</sub>-line mice with Lewis's lung carcinoma. The extract showed a high antimetastatic activity comparable with that observed from *Aconitum baicalense* Turcz.ex Rapaics.

В настоящее время не вызывает сомнений наличие противоопухолевых и противометастатических свойств у растительных средств, полученных из надземной части (травы) аконита байкальского – *Aconitum baicalense* Turcz. ex Rapaics (A. Czekanovskyi Steinb.) [6, 9]. Нами получен патент № 2189832 на изобретение «Средство, обладающее противометастатической активностью», созданное на основе этого вида аконита [3]. Однако хорошо известно, что растение это эндемично и произрастает только на территории Восточной Сибири [7]. Более обширный ареал распространения у другого вида аконита – аконита северного (*Aconitum septentrionale* L.). Алкалоидный состав,

как качественный, так и количественный, этих двух видов совершенно различен [4]. Однако ранее нами было выявлено наличие противоопухолевой активности и у аконита северного, причем сопоставимы по этому виду активности были и корни, и трава растения [5]. Исходя из этого, нам представлялось важным исследовать и антиметастатические свойства аконита северного.

### Материалы и методы

Объектом исследования явились водно-этанольные вытяжки из надземной части (травы) и подземной части (корней) аконита северного,

которые представляют комплекс действующих и сопутствующих веществ, извлекаемых из высушенных и измельченных травы или корней 25–40% раствором этилового спирта при соотношении сырья и экстрагента 1:20. Сырье было собрано в окрестностях города Томска.

Эксперименты проведены на мышах линии С<sub>57</sub>ВL<sub>6</sub>, разводки питомника НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. Карциному легких Льюис индуцировали путем введения в мышцу бедра взвеси 1 млн опухолевых клеток в физиологическом растворе. Лечение животных начинали на 10-е сут, т.е. моделировали «запущенный процесс». Исследуемые средства вводили ежедневно, в дозе 0,5 мл/кг, в течение 10 дней. Контрольные животные получали вводно-этанольный раствор. Животных выводили из опыта на 24-е сут после трансплантации. Об интенсивности развития метастатического процесса судили по среднему количеству гематогенных субплевральных метастазов на одно животное в группе, частоте метастазирования опухоли, которую вычисляли в процентах числа животных с метастазами к общему числу животных в группе, индексу торможения метастазирования, который рассчитывали по формуле

$$\text{ИИМ} = \frac{(A_k \times B_k) - (A \times B)}{(A_k \times B_k)} \times 100\%,$$

где  $A_k$  – частота метастазирования в контрольной группе;  $A$  – частота метастазирования в опытной группе;  $B_k$  – среднее число метастазов у животных контрольной группы;  $B$  – среднее число метастазов в опытной группе [1].

Подсчитывали процент мышей с высокой степенью поражения легких (ВСП) метастазами (более 30 шт.) [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили путем расчета средней ( $\bar{X}$ ) и среднеквадратичной ошибки ( $m$ ). О достоверности различий судили, используя параметрический (критерий Стьюдента), в случае распределения, близкого к нормальному, и непараметрический (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни) методы. Для сравнения результатов экспериментов, где показатели выражались в долях, достоверность определяли с помощью метода углового преобразования Фишера [2]. Значимость различий считали достоверной при  $P_t, P_u < 0,05$ . Часть результатов обработана на компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5,0 FOR WINDOWS.

Влияние вытяжек из *Aconitum baicalense* и *Aconitum septentrionale* на метастазирование карциномы легкого Льюис у мышей-самцов линии С<sub>57</sub>ВL<sub>6</sub> ( $\bar{x} \pm m$ )

Препарат	Доза мл/кг	Число живот- ных	ЧМ , %	Размер метастазов			Среднее число метастазов, шт.	Торможение роста ме- тастазов, %	ИИМ	ВСП
				< 1 мм	= 1 мм	> 1 мм				
Интактные животные	–	5	0	0	0	0	0		–	–
Контроль	–	14	100	15,7±1,6**	6,6±1,5**	7,3±1,6**	29,6±4,0	0	0	42,9
А. байкаль- ский (тра- ва)	0,5	5	100	7,8±1,4* **	4,4±0,8**	5,6±1,7**	17,8±3,1* **	39,9	39,9	0*
А. северный (трава)	0,5	5	100	12,4±2,7**	2,8±0,8* **	2,6±0,9* **	17,8±4,0* **	39,9	39,9	20,0
А. северный (корень)	0,5	5	80*	7,4±2,8* **	3,0±0,8 **	4,8±2,6*	15,2±5,7* **	48,6	58,9	20,0

Примечание. \* – различия статистически достоверны в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически достоверны в сравнении с интактными животными ( $P_t, P_u \leq 0,05$ ); ЧМ – частота метастазирования; ИИМ – индекс ингибирования метастазирования; ВСП – высокая степень поражения легких.

### Результаты исследования

Адекватной моделью для поиска антиметастатических средств является карцинома легкого Льюиса [8]. Использование этой модели позволило нам зафиксировать 100% метастазирования у мышей контрольной группы (таблица). Курсовое введение растительных средств аконита северного существенно снизило как рост, так и диссеминацию опухоли. Под действием вытяжки из травы аконита северного (0,5 мл/кг) у мышей в 1,7 раза снижалось среднее число метастазов, т.е. на 39,9 % тормозился рост метастазов, в сравнении с животными контрольной группы. Противометастатический эффект, в первую очередь, осуществлялся за счет снижения количества крупных метастазов, их было меньше контрольных показателей в 2,8 раза, а число средних метастазов уменьшалось в 2,4 раза. В меньшей степени снизилось количество точечных деструкций – в 1,3 раза.

У животных, получавших вытяжку из корней аконита (0,5 мл/кг), индекс ингибирования метастазирования был выше, чем у мышей, получавших вытяжку из надземной части аконита северного. Это связано с тем, что у 20% животных этой группы метастазы вовсе отсутствовали. Среднее число вторичных деструкций снижалось в 1,9 раза, и в первую очередь за счет средних метастазов (снижалось их количество в 2,2 раза). При применении обоих растительных средств в 2,1 раза снижалось число животных с высокой степенью поражения легких метастазами. Сравнение противометастатической активности вытяжек из травы и корней аконита северного с вытяжкой из травы аконита байкальского (0,5 мл/кг) позволило нам заключить, что эффекты их сопоставимы. Необходимо отметить, что вытяжка из корней аконита северного оказалась способной снижать и частоту метастазирования. Однако под действием растительного средства из аконита байкальского в опытной группе не наблюдалось животных с высокой степенью поражения легких метастазами. Поздние сроки начала лечения не позволили выявить достоверного влияния растительных средств на первичный опухолевый узел ни в одной из опытных групп.

Таким образом, в эксперименте на животных выявлен существенный противометастатический эффект у вытяжек из надземной (травы) и подземной (корней) частей аконита северного. Настойка корней аконита снижала частоту и интенсивность метастазирования. Действие вытяжек из аконита северного сопоставимо с противометастатическим эффектом растительного средства из аконита байкальского.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Архипов С.А., Юнкер В.М.* Изменение интенсивности метастазирования в легкие перевиваемых опухолей мышей в зависимости от величины перевивочной дозы опухолевых клеток // Исследование по индукции и метастазированию опухолей у экспериментальных животных. Новосибирск, 1984. С. 14–32.
2. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М.: Медицина, 1978. 293 с.
3. Патент РФ № 2189832. Средство, обладающее противометастатической активностью / Пашинский В.Г., Семенов А.А., Поветьева Т.Н., Погодаева Н.Н., Жапова Ц. Приоритет от 31.07.2001. от 27.09.2002.
4. *Погодаева Н.Н., Жапова Ц., Верещагин А.Л. и др.* Исследование сибирских аконитов как сырья для производства перспективного лекарственного средства Баякон // Физиолого-биохимические аспекты изучения лекарственных растений: Тез. докл. Междунар. совещания, посвященного памяти В.Г. Минаевой. Новосибирск, 1998. С. 148–149.
5. *Поветьева Т.Н., Лысенкова М.Г.* Сравнение противоопухолевой активности препаратов разных видов и вегетативных органов // Вклад молодых биологов в решение вопросов продовольственной программы и охраны окружающей среды: Тез. докл. 11 конференции. Улан-Удэ, 1987. С. 116–117.
6. *Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Семенов А.А. и др.* Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств растительных средств из аконита байкальского // Сибирский онкологический журн. 2002. № 4. С. 138–141.
7. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав Magnoliaceae. Л.: Наука, 1984. 460 с.
8. *Hellman K.* Antimetastatic drugs: from laboratory to clinic // Clin. and Exp. metastas. 1984. Vol. 2. P. 1–4.
9. *Povetjeva T.N., Pashinski V. G., Zhapova C. et al.* Antitumor and Cytotoxic Effect of Herbal Flavonoids // Eighth International Congress on Anti-Cancer Treatment: Abstr. Paris, 1998. P. 87.
10. *Sergent N.S.F., Price I.E., Tarin D.* Effect of enzymic removal of cell surface constituents on metastatic colonisation potential of mouse mammary tumor cells // The British J. of Cancer. 1983. Vol. 48, № 4. P. 569–577.

Поступила 3.11.03