

БОТАНИЧЕСКОЕ РЕСУРСОВЕДЕНИЕ

УДК 615.28

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДСОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ УЗКОЛИСТНОГО (*CHAMERION ANGUSTIFOLIUM*) В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Н. В. Полуконова¹, Т. Н. Байтман¹, А. В. Полуконова¹,
Н. А. Наволокин¹, О. А. Аврамец¹, А. Ю. Прилепский²,
Н. И. Гелевера¹, А. Б. Бучарская¹

¹ Саратовский государственный медицинский университет
имени В. И. Разумовского

Россия, 410012, Саратов, Б. Казачья, 112
E-mail: polukonovanv@yandex.ru

² Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН
Россия, 410049, Саратов, пр. Энтузиастов, 13

Поступила в редакцию 14.09.2017 г.

Исследование активности флавоноидсодержащего экстракта кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium*) в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. – Полуконова Н. В., Байтман Т. Н., Полуконова А. В., Наволокин Н. А., Аврамец О. А., Прилепский А. Ю., Гелевера Н. И., Бучарская А. Б. – Флавоноидсодержащий экстракт травы Кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium*) не обладает противоопухолевой активностью в отношении перевиваемого рака печени крыс РС-1. Полученные нами данные свидетельствуют об усилении роста данного типа опухоли под действием флавоноидсодержащего экстракта Кипрея. Установлена цитотоксическая активность экстракта Кипрея в отношении нормальных клеток животных. Для сравнения противоопухолевый препарат Ханерол, полученный из цветков Кипрея узколистного, содержит действующие олигомерные соединения класса гидролизуемых танинов, а не биофлавоноиды, как в настоящем исследовании. Следовательно, флавоноидсодержащие фракции травы Кипрея перспективны для дальнейшего исследования противоопухолевой активности.

Н. В. Полуконова, Т. Н. Байтман, А. В. Полуконова и др.

Ключевые слова: Кипрей узколистный, флавоноиды, культура клеток почки эмбриона свиньи (*SPEV*), перевиваемый рак печени крыс PA-1, противоопухолевая активность.

Investigation of the activity of the flavonoid-containing *Chamerion angustifolium* extract in the experiments *in vitro* and *in vivo*. – Polukonova N. V., Baitman T. N., Polukonova A. V., Navolokin N. A., Avramets O. A., Prilepsky A. Yu., Gelevera N. I., Bucharskaya A. B. – Flavonoid-containing extract of the *Chamerion angustifolium* herb does not exhibit antitumor activity against transplantable rat liver cancer PC-1. According to our data the enhancement of the growth in this tumor type occurs under the action of the flavonoid-containing extract of *Chamerion*. The cytotoxic activity of the *Chamerion* extract against normal animal cells was established. For comparison, the antitumor drug «Ханерол» that obtained from the *Chamerion* flowers contains active oligomeric compounds belonging to hydrolysable tannins group but not bioflavonoids group, as in the present study. Consequently, the flavonoid-containing fractions of the *Chamerion* herb are unpromising for further antitumor activity investigations.

Key words: *Chamerion angustifolium*, flavonoids, pig embryo kidney cell culture (*SPEV*), transplantable liver cancer of rats PA-1, antitumor activity.

DOI: 10.18500/1682-1637-2017-15-4-3-15

Кипрей узколистный (*Chamerion angustifolium*) не внесен в Государственную фармакопею РФ, вследствие чего – мало изучен. С каждым годом, открывая все новые полезные свойства Кипрея, доказывают перспективность его дальнейшего исследования. Трава Кипрея содержит фенольные соединения: простые фенолы (эллаговую и галловую кислоты), фенилпропаноиды, кумарины, флавоноиды (ауроновой группы: миквелианин – производное кверцетина, афцелин и кемпферол-3-О-глюкуронид – производные кемпферола, мирицитрин и др.), танины, слизистые вещества (до 15%), сахара, витамин С, каротиноиды, хлорофиллы, ксантофиллы, стеролы, аминокислоты, органические кислоты (Валов, 2012). На фармацевтическом рынке России существуют такие формы БАД Кипрея, как: трава, таблетки («Иван-чай П таблетки»), мультиактивный экстракт «Нормализация веса» (скипидарные ванны). На базе онкологического Центра Российской Академии Наук им. Н.Н. Блохина разработан противоопухолевый препарат Ханерол, относящийся к олигомерным соединениям класса гидролизуемых танинов (Балицкий, Воронцова, 1982). На данный момент противоопухолевая активность Кипрея нашла применение в ветеринарии. Так, препарат «Мета-

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

стоп» – лекарственное средство в форме таблеток – содержит в своем составе биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья, в том числе из травы Кипрея (http://www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html).

Метод экстракции, направленный на снижение токсичности и большему выходу флавоноидов (RU 2482863; Navolokin et al., 2012; Наволокин и др., 2012, 2013; Полуконова и др., 2013; Polukonova et al., 2014), в отношении Кипрея узколистного ранее не применялся. Между тем, получены данные о том, что экстракты, полученные таким способом, обладают противовоспалительным, жаропонижающим, антимикробным, противотуберкулезным, противоопухолевым и антикахектическим свойствами (Наволокин и др., 2013, 2015, 2016 а, б, в; Курчатова и др., 2014; Полуконова и др., 2015).

Исследование активности растительных экстрактов, в т.ч. и противоопухолевой, в экспериментах *in vitro* проводится нами на клеточных культурах рака шейки матки человека (*Hela*) (Полуконова и др., 2016), клеток почки эмбриона свиньи (*SPEV*) и клеток почки эмбриона свиньи, инфицированных онковирусом (*SPEV-2*) (Наволокин и др., 2014; Полуконова и др., 2015; Байтман и др., 2016; Андреева и др., 2016). Клеточные культуры (живые клетки *in vitro*) являются одним из наиболее распространенных тест-объектов для оценки цитотоксичности и цитостатичности различных веществ. Работа с ними менее сложна и затратна, чем с лабораторными животными и позволяет не только оценить воздействие различных субстанций на клеточном уровне, но и спрогнозировать возможные токсические последствия для всего организма. Адгезионные клеточные культуры в нормальном состоянии имеют веретенообразную форму и образуют монослой на ростовой поверхности флакона. Поэтому первым признаком гибели клеток является утончение веретенообразных клеток, когда на их концах появляются длинные узкие выпячивания мембраны. Затем мертвые клетки принимают шарообразную форму и открепляются от монослоя.

Цель работы – исследование активности флавоноидсодержащего экстракта Кипрея узколистного в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Материал и методы

В работе использована трава Кипрея узколистного, собранная в пойме реки Медведицы Саратовской обл. в июне 2016 г. Экстракт травы Кипрея готовили способом, заявленным в патенте (RU 2482863).

Объектом в эксперименте *in vitro* послужила культура клеток почек эмбрионов свиньи (*SPEV*) из криобанка коллекции клеточных культур лаборатории вирусологии научно-исследовательской ветеринарной станции РАСХН (г. Саратов). Культура представлена эпителиоподобными клетками.

Культуру клеток выращивали в среде RPMI 4 (10% эмбриональной сыворотки, гентамицин, ампициллин, амфотерицин) в 96-луночных планшетах. В экспериментальные лунки вносили раствор экстракта, разведенный в питательной среде с двукратным понижением концентрации в каждой последующей лунке от 30 мг/мл до 0.9375 мг/мл. Контролем служили клетки в среде без экстракта, выросшие в течение суток. Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при 37 °С в течение 24 ч. В качестве красителя был использован йодистый пропидий, как интеркалирующий в нуклеиновые кислоты и не проникающий через неповрежденные клеточные мембраны, поэтому окрашивающий только мертвые клетки, и акридиновый оранжевый, окрашивающий только живые клетки. Через 24 ч. и 48 ч. фотографировали клетки в режимах фазового контраста, флуоресцентного свечения и обычного светового режима. Режим фазового контраста позволяет анализировать поверхность клеток, флуоресцентного свечения – подсчитывать число мертвых клеток по светящимся красным ядрам, окрашенных акридиновым оранжевым. Обычный световой режим позволяет дифференцировать мертвые и живые клетки. Для визуализации клеток использовали комбинирование нескольких микроскопических режимов регистрации светорассеяния и флуоресценции на микроскопе Leica DM 2500, цифровую видеокамеру Leica DFC 420C с программным обеспечением Leica Application Suite V 3.1.

Для оценки результатов использованы следующие усредненные показатели: общее количество клеток (живых и мертвых) в поле зрения, свидетельствующее о пролиферативной активности; количество мертвых клеток и отношение числа мертвых клеток к общему количеству клеток в поле зрения, умноженное на 100%, отражающее цитотоксическое действие; количество клеток с ядерным материалом в виде «серпов»; количество клеток с апоптотическими тельцами и их отношение к общему количеству клеток. Появление клеток с ядерным материалом в виде серпов расценивали как предшествующее апоптотической гибели. Распад ядерной ДНК на многочисленные мелкие

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

фрагменты неодинаковой величины (выявляемый при флуоресцентном режиме) расценивали, как признаки апоптоза.

В эксперименте *in vivo*, проводимом в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Хабриев, 2005), использовано 12 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 – РС-1, полученного из банка опухолевых штаммов РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН. Животные с перевиваемым раком методом случайной выборки были разделены на четыре группы по 6 крыс – первую опытную, получавшую экстракт Кипрея, вторую – контрольную, не получавшую экстракт. В опытных группах крысам раствор вводили внутримышечно в дозировке 100 мг/кг, один раз в сутки в течение 16 дней с момента трансплантации опухоли. После отмены введения экстракта наблюдения за животными продолжались еще неделю. Работу с лабораторными животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Женевской Конвенции 1985 г. о «Международных принципах биомедицинских исследований с использованием животных».

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 23-е сутки крыс выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани органов, опухоли, крови для дополнительных исследований. 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 и их обсуждение

В результате эксперимента *in vitro* были зафиксированы следующие варианты клеток: живые клетки, мертвые клетки, клетки, погибшие в результате некроза, клетки с апоптотическими тельцами, клетки с ядерным материалом в виде серпов. В контроле находились живые клетки полигональной формы. Формирование полного моно-

слоя происходило в течении 24 ч. При воздействии раствора экстракта во всех концентрациях по сравнению с контролем, отмечали значительное увеличение числа клеток, не прикрепленных к подложке, форма которых менялась до округлой. Под действием экстракта Кипрея при всех концентрациях происходило уменьшение общего количества клеток, что свидетельствовало о подавлении пролиферативной активности клеток или о цитостатическом действии. Анализ зависимости количества погибших клеток от концентрации экстракта показал, что практически 100% клеток погибало при действии экстракта в концентрации от 7.5 мг/мл (таблица, рис. 1), что свидетельствовало о цитотоксическом действии экстракта.



Рис. 1. Зависимость процента количества мертвых от концентрации, нормированная на контроль

Увеличение времени воздействия на клетки с 24 до 48 ч. с экстрактом Кипрея в концентрации 1.875 мг/мл привело к уменьшению общего числа клеток в 1.6 раз, но процент мертвых клеток практически не изменился (уменьшился в 1.07 раз).

Высокие концентрации экстракта (7.5 мг/мл и выше) приводили к быстрой массовой гибели клеток (см. таблицу и рис. 1). При этом механизмы гибели этих клеток остались неизвестными, т.к. они сработали довольно быстро и не могли быть зафиксированы в эксперименте. В

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

связи с чем, при работе с экстрактом в концентрациях от 7.5 мг/мл необходимо уменьшение временного интервала эксперимента: 1 ч, 6 ч, 12 ч.

Сравнения числа клеток в эксперименте при разных концентрациях экстракта Кипрея и контроле

Концентрации, мг/мл	Общее число клеток	Погибшие клетки			Живые клетки	
		Общее число	Клетки с апоптотическими тельцами	Некроз	Общее число	Клетки с ядерным материалом в виде серпов
Контроль 24 ч	482	3 ± 0.87 (0.6±0.18) %	0	0	479 ± 75.1 (99.4±15.6) %	0
30	346.3	346.3 ± 94.3 (100±27.2) % P = 0.002	0.33 ± 0.33 (0.09±0.09) % P = 0.12	0	0	0
15	381.3	381.3 ± 35.3 (100±9.3) % P = 0.03	0.33 (0.09) % P = 0.004	1 ± 0.4 (0.26±0.1) % P = 0.02	0	0
7.5	292.3	292.0 ± 11.7 (99.9±4) % P = 0.003	0.33 ± 0.35 (0.1±0.1) % P = 0.02	15 ± 2.0 (5.1±0.7) % P = 0.002	0.33 (0.1) %	0
3.75	351.7	188.7 ± 27 (53.6±7.7) % P = 0.008	3.7 ± 0.9 (1.0±0.26) % P = 0.02	19 ± 6.6 (5.4±1.88) % P = 0.03	163 ± 23.5 (46.4±6.7) % P = 0.04	0
1.875	408.7	45 ± 3.2 (11±0.78) % P = 0.02	1.3 ± 1.3 (0.3±0.3) % P = 0.002	1.7 ± 0.87 (0.42±0.21) % P = 0.01	363.7 ± 15.1 (89±3.7) % P = 0.04	6.0 ± 2.4 (1.5±0.59) % P = 0.008
0.9375	379.7	7.7 ± 0.4 (2.0±0.11) % P = 0.02	2.7 ± 0.33 (0.7±0.09) % P = 0.003	1 ± 0.58 P = 0.02	372 ± 64.7 (98±17) % P = 0.002	0
1.875	248.7	25.7 ± 6.35 (10.3±2.55) % P = 0.01	6.0 ± 1.5 (2.4±0.60) % P = 0.01	11.3 ± 4.6 (4.6±1.85) % P = 0.03	223 ± 22.05 (89.7±8.87) % P = 0.04	8.4 (3.4) % P = 0.2

Полулетальная концентрация экстракта Кипрея составила 2.96 мг/мл (*Ig* 0.47) (рис. 2).

С уменьшением концентрации экстракта (до 7.5 мг/мл) уменьшалось и количество погибших клеток. Также снизилась скорость их возникновения. Поэтому механизм гибели клеток было возможно распознать.

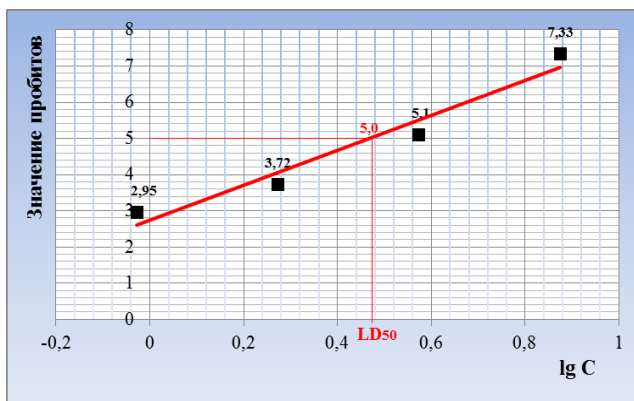


Рис. 2. Зависимость процента погибших клеток (в пробитах) от концентрации (определение LC_{50})



Рис. 3. Зависимость процента клеток с апоптотическими тельцами от концентрации, нормированная на контроль

При концентрациях экстракта 3,75 мг/мл и 0,9375 мг/мл через 24 ч. клеток с ядерным материалом в виде серпов не обнаруживалось, в то время как количество клеток с апоптотическими тельцами варьи-

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

ровало от 2.7 до 3.7 (рис. 3). Такие данные свидетельствуют о достаточно быстрой апоптотической реакции экстракта в данных концентрациях в течение 24 ч.

Экстракт в концентрации 1.875 мг/мл через 24 ч., наоборот, приводит к большему количеству клеток «с серпами», чем клеток с апоптотическими тельцами (см. таблицу), что отражает более медленное воздействие на апоптотическую активность. Полученные результаты свидетельствуют также о нелинейной зависимости воздействия разных концентраций экстракта в отношении апоптозиндуцирующей активности. Наиболее активными в отношении апоптозиндуцирующей активности оказались концентрации экстракта 3.75 мг/мл и 0.9375 мг/мл, из которых концентрация 3.75 мг/мл уже через 24 ч. приводила к образованию 1.0% клеток, погибших апоптозом.

В эксперименте in vivo. В контроле заметный рост опухоли наблюдали на 11 сутки (см. рис. 1), который плавно повышался до конца эксперимента.

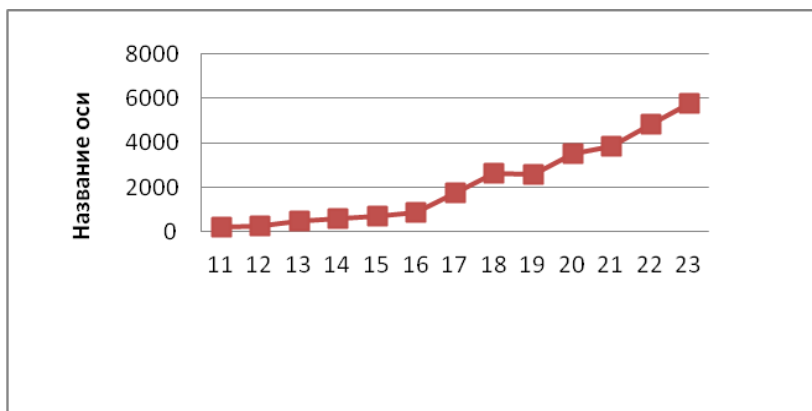


Рис. 4. Динамика роста перевиваемой опухоли крыс РС-1 под действием экстракта Кипрея узколистного, нормированная на данные в контроле. По вертикали – объем опухоли в мм³, по горизонтали – дни измерений

В опытной группе рост опухоли до 16 дня наблюдений не отличался от контроля, а, начиная с 17-го дня, стал выше, чем в контроле,

из чего следует, что исследованный нами экстракт в выбранной дозировке не обладал противоопухолевой активностью. Заметное увеличение размеров опухоли с 17-го дня по сравнению с контролем может быть обусловлено прекращением введения экстракта (рис. 4).

Результаты анализа массы опухоли на конец эксперимента полностью соответствуют динамике ее роста (рис. 5). Действие экстракта Кипрея привело к существенному повышению, как динамики роста опухоли, так и ее массы (см. рис. 5).

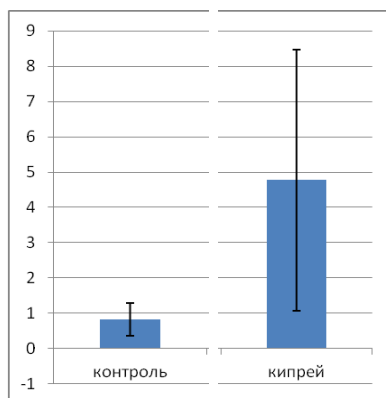


Рис. 5. Масса перевиваемой опухоли крыс РС-1 к окончанию эксперимента в контроле и под действием экстракта Кипрея узколистного. По вертикали – масса опухоли в граммах, по горизонтали – экстракты

Полученные нами данные свидетельствуют об усилении роста данного типа опухоли под действием флавоноидсодержащего экстракта Кипрея.

Таким образом, флавоноидсодержащий экстракт из травы Кипрея не обладает противоопухолевой активностью в отношении перевиваемого рака печени крыс РС-1. Кроме того, установлена цитотоксическая активность экстракта Кипрея в отношении нормальных клеток животных. В противоопухолевом препарате Ханерол, разработанным на базе онкологического Центра Российской Академии Наук (Балицкий, Воронцова, 1982), действующие вещества относились к олигомерным соединениям класса гидролизуемых танинов Кипрея, а

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

не биофлавоноидов, как в настоящем исследовании. Следовательно, флавоноидсодержащие фракции травы кипрея бесперспективны для дальнейшего исследования противоопухолевой активности.

Список литературы

Андреева А. А., Гелевера Н. И., Шаркова Е. А., Полуконова А. В., Прилепский А. Ю., Полуконова Н. В. Сравнение активности экстрактов кирказона ломоносвидного (*Aristolochia clematitis*) и кипрея узколистного (*Chamerion angustifolium*) на культуру клеток SPEV-2 // Саратов. науч.-мед. журн. 2016. Т. 12, № 2. С. 226.

Байтман Т. П., Полуконова А. В., Прилепский А. Ю., Полуконова Н. В. Сравнение биологической активности растительных экстрактов в экспериментах *in vitro* по показателю LC50 // Неделя науки – 2016: матер. Всерос. молодежн. форума с междунар. участием. 2016. С. 378 – 381.

Балицкий К. П., Воронцова А. Л. Лекарственные растения и рак. Киев: Наукова думка, 1982. 348 с.

Валов Р. И. Фармакогностическое исследование надземной части *Chamerion angustifolium* (L.) Scop. Автореферат дис. ... канд. биол. наук. Улан-Уде, 2012. 23 с.

Курчатова М. Н., Дурнова Н. А., Полуконова Н. В. Влияние экстрактов, содержащих биофлавоноиды, на индукцию микроядер диоксидином в эритроцитах крови беспородных белых мышей // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2014. № 2. С. 58 – 65.

Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Матвеева О. В., Тычина С. А., Бучарская А. Б., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н. Влияние растительных экстрактов, содержащих флавоноиды, на лейкоцитарную формулу и красный костный мозг лабораторных крыс с перевитой саркомой 45 // Успехи современного естествознания. 2015. № 4. С. 134 – 140.

Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Полуконова Н. В., Тычина С. А., Корчаков Н. В., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Оценка противоопухолевой и антикахексической активности экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) у крыс с перевитой саркомой // Сибирский онкологический журнал. 2016. Т. 15, № 1. С. 37 – 43.

Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Полуконова Н. В., Тычина С. А., Канаева Т. В., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Антикахексическая и противоопухолевая активность флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного (*Helichnysum arenarium*) при пероральном введении крысам с перевитой саркомой-45 // Злокачественные опухоли. 2016. № 4 (20). С. 329 – 330.

Наволокин Н. А., Полуконова Н. В., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Морфофункциональные изменения у лабораторных крыс с перевитым раком печени РС-1 при длительном пероральном введении флавоноидсодержащих

Н. В. Полуконова, Т. Н. Байтман, А. В. Полуконова и др.

экстрактов // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012. № S1. С. 277 – 278.

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.

Наволокин Н. А., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н., Скворцова В. В., Байтман Т. П., Бучарская А. Б., Дурнова Н. А. Противоопухолевая активность растительных экстрактов, содержащих биофлавоноиды // Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12, № 2. С. 59 – 59а.

Наволокин Н. А., Полуконова А. В., Бибикова О. А., Полуконова Н. В., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б. Цитоморфологические изменения в культуре клеток почки эмбриона свиньи при воздействии экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 – 7. С. 1369 – 1374.

Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Полуконова Н. В., Тычина С. А., Байтман Т. П., Корчаков Н. В., Воронков М. О., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Сравнение противоопухолевой и антикахексической активности флавоноидсодержащих экстрактов в эксперименте на животных с перевитой саркомой 45 // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15, № 1. С. 72 – 73.

Омедвет. Фитоэлита метастоп. // [http:// www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html](http://www.omedvet.ru/veterinarnaja_apteka/antitumor-drugs/metastop-2.html)

Полуконова Н. В., Дурнова Н. А., Курчатова М. Н., Наволокин Н. А., Голиков А. Г. Химический анализ и способ получения новой биологически активной композиции из травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Химия растительного сырья. 2013. № 4. С. 165 – 173.

Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Дурнова Н. А., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б. Способ получения сухого экстракта из растительного сырья, обладающего биологической активностью // Патент на изобретение RU 2482863 15.02.2012

Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Райкова С. В., Маслякова Г. Н., Бучарская А. Б., Дурнова Н. А., Шуб Г. М. Противовоспалительная, жаропонижающая и антимикробная активность флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015. Т. 78, № 1. С. 34 – 38.

Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Полуконова А. В., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Культура клеток почки эмбриона свиньи, инфицированных онковирусом (SPeV-2) как модельный объект для исследования цитотоксического действия противоопухолевых средств на примере экстракта аврана

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА КИПРЕЯ

(*Gratiola officinalis* L.) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 6. С. 926 – 928.

Полуконова Н. В., Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Прилепский А. И., Широков А. А., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н. Исследование цитотоксической активности экстракта аврана лекарственного и кверцетина на клеточной культуре рака шейки матки // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15, № 1. С. 88 – 89.

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. С. 0203.

Polukonova N. V., Kurchatova M. N., Navolokin N. A., Bucharskaya A. B., Durnova N. A., Maslyakova G. N. A new extraction method of bioflavanoids from poisonous plant (*Gratiola officinalis* L.) // Russian Open Medical Journal. 2014. Т. 3, № 3. С. 304.