

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ЖИВОТНЫХ С ПЕРЕВИТОЙ КАРЦИНОМОЙ ЛЕГКИХ LEWIS ПРИ КОРРЕКЦИИ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТОЙ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫМИ**

Наталья Анатольевна ЖУКОВА<sup>1</sup>, Ирина Васильевна СОРОКИНА<sup>1</sup>, Татьяна Генриховна ТОЛСТИКОВА<sup>1</sup>, Дмитрий Евгеньевич СЕМЕНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

630090, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

<sup>2</sup> ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН

630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Проведено морфологическое и морфометрическое исследование влияния бетулоновой кислоты (I), [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислоты (III) и их метиловых эфиров (II и IV) на течение патологических процессов в печени животных с перевитой карциномой Lewis. Показано, что при действии бетулоновой кислоты уменьшается степень дистрофических поражений гепатоцитов, но возрастает объемная плотность зон некроза; [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислота повышает выраженность дистрофических изменений гепатоцитов и снижает количество некротических поражений. Оба тритерпеноида (I) и (III) влияют на существенное уменьшение объема клеточных метастазов в синусоидах, но не оказывают положительного влияния на течение стромально-сосудистой дистрофии. Метиловые эфиры этих кислот не оказывают статистически значимого влияния на изученные показатели при сравнении с контролем.

**Ключевые слова:** карцинома легких, метастазы, структура печени, бетулоновая кислота, [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислота и их метиловые эфиры.

В процессе развития злокачественных опухолей происходит высвобождение биологически активных метаболитов, вызывающих развитие опухолевой гипоксии и, как следствие, нарушение гемостаза и поражение сосудов микроциркуляторного русла [1]. В результате развиваются дистрофические изменения паренхиматозных клеток, тромбозы мелких сосудов, геморрагии, отек эндотелия и сосудистой стенки с выходом форменных элементов за пределы сосудистого русла, что приводит к нарушению функций жизненно важных органов и нередко — к неблагоприятному исходу при лечении онкологических заболеваний [2]. Это определяет актуальность изучения в эксперименте механизмов развития патологических изменений при злокачественных опухолях, что важно для коррекции схем лечения, поиска и разработки новых препаратов растительного происхождения [3].

В ряду агентов, обладающих коррекционным действием, большой интерес вызывают растительные метаболиты и их синтетические производные. Объектом нашего исследования стали индивидуальные тритерпеновые производные бетулоновой кислоты, синтезированные в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН из бетулина, содержащегося в коре березы. Они обладают низкой токсичностью и гепато-, нефропротек-

тивным, цитостатическим, иммуномодулирующим действием [4, 5, 6].

В ранее опубликованных работах показано, что эти соединения проявляют антиоксидантный и антицитолитический эффекты у мышей в условиях  $\text{CCl}_4$  — индуцированного токсического гепатита [7]. При воздействии комплекса цитостатических препаратов у крыс соединения оказывают гепато- и нефропротекторное действие [8], вызывают снижение объемной плотности метастатических поражений у мышей с переносимыми опухолями [9, 10]. У мышей с перевитой лимфомой RLS введение аланинамидного производного бетулоновой кислоты обуславливает уменьшение объемной плотности некрозов и степени дистрофических изменений гепатоцитов, снижает уровень холестаза, тогда как бетулоновая кислота вызывает лишь уменьшение выраженности деструкции гепатоцитов [11].

Цель данной работы — изучение влияния карциномы легких Lewis на структуру печени мышей, а также возможности коррекции развившихся вторичных патологических изменений при использовании бетулоновой, [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислот и их метиловых эфиров.

#### **Материал и методы исследования**

Цитопротекторное и противоопухолевое действие синтезированных соединений исследовали на мышах линии C57BL/6 с исходной

*Жукова Н.А.* — канд.м.н., старш.н.с. лаб. фармакологических исследований, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

*Толстикова Т.Г.* — д.б.н., зав. лаб. фармакологических исследований, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

*Сорокина И.В.* — канд.б.н., старш.н.с. лаб. фармакологических исследований, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

*Семенов Д.Е.* — д.м.н., вед.н.с. лаб. ультраструктурных основ патологии, e-mail: pathol@soramn.ru

массой тела 22–25 г, содержащихся в условиях стандартного вивария. При проведении экспериментов руководствовались правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите животных (Страсбург, 1986) и одобренными биоэтическим комитетом ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН. Всем животным в мышцу бедра перевивали карциному легких Lewis (2х10<sup>6</sup> клеток в 0,1 мл физиологического раствора), взятую из банка опухолей Института цитологии и генетики СО РАН. Исследуемыми тритерпеноидами были бетулоновая кислота (I), ее метиловый эфир (II), [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислота (III) и ее метиловый эфир (IV).

Через 10 дней после перевивки опухоли мышцей делили на 5 групп (по 10 особей в каждой). Соединения I, II, III, IV вводили через зонд в желудок в дозе 50 мг/кг ежедневно в течение восьми дней. Контролем служили мышши-опухоленосители, которым вводили эквивалентное количество дистиллированной воды с твином. Через 8 суток мышшей декапировали под эфирным наркозом, извлекали печень, фиксировали в 10% параформальдегиде на 0,1 М фосфатном буфере Зеренсена (рН 7,4) в течение 4 суток с последующей стандартной обработкой на гистологическом комплексе MICROM («Карл Цейс», Германия). Срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, а также по ван Гизону и ШИК – гематоксилином – оранжевым G.

Для получения полутонких срезов образцы печени фиксировали в 4% параформальдегиде, постфиксировали в четырехокиси осмия, затем обрабатывали по стандартным методикам для заключения в смесь эпона и аралдита. Полутонкие срезы получали на ультратоме «Tesla», окрашивали метиленовым синим и реактивом Шиффа. Парафиновые и полутонкие срезы исследовали в световом микроскопе «Axioskop 40» («Карл Цейс», Германия) при увеличении в 400 раз.

Морфометрический анализ срезов печени проводили на парафиновых срезах при увеличении микроскопа в 400 раз с использованием прямоугольной окулярной сетки на 289 точек [12], выполняли не менее 15 наложений тестовой системы на срез. В каждой группе для морфометрического анализа использовали по 5 животных. Подсчитывали объемную плотность клеток с дистрофическими и некротическими изменениями, а также объемную плотность синусоидов, результаты представляли в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,

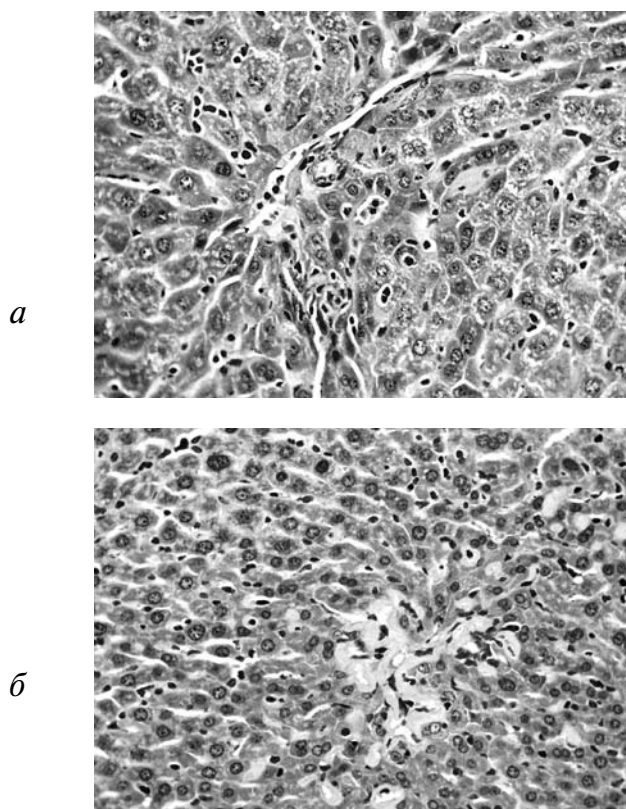
$m$  – ошибка среднего. Изменение объемной плотности в группах подопытных животных выражали в процентах относительно контроля. Статистическую обработку данных проводили методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Результаты считали достоверными при значении критерия Стьюдента  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

Патологические изменения в печени животных с перевитой карциномой Lewis можно разделить на специфические, непосредственно связанные с метастазированием опухоли, и неспецифические, обусловленные общим влиянием опухоли на организм. У животных всех групп типичные специфические изменения сформировались в виде очаговых порталных клеточных метастазов с активным делением в них опухолевых клеток. Перифокально выявлялись гепатоциты с дистрофическими-некротическими изменениями, отмечалось умеренное венозное полнокровие.

Существенные отличия во всех исследуемых группах в степени деструкции гепатоцитов, поражении стенок сосудов различного калибра, объеме клеточных метастазов и лейкоцитов в просвете синусоидов были установлены при оценке так называемого неспецифического (вторичного) влияния опухоли и тестируемых химических агентов на печень. В контрольной группе животных (опухоленосителей) в печени обнаружена тотальная мелкоvesикулярная липидная инфильтрация гепатоцитов с пылевидными частицами гликогена в отдельных клетках. Отмечалось очаговое плазматическое и фибриноидное пропитывание эндотелиоцитов синусоидов с периваскулярным отеком без перифокальной воспалительной инфильтрации (рис. 1, а). В просвете синусоидов на полутонких срезах выявлялись макрофаги с ШИК-позитивной субстанцией в цитоплазме, а также единичные звездчатые клетки с липидными включениями, полиморфноядерные лейкоциты и метастазы опухоли.

Наиболее выраженные деструктивные, а также компенсаторные изменения в печени выявлены у животных, получавших тритерпеновые соединения I и III. При введении бетулоновой кислоты (I) в печени животных отмечалось уменьшение, по сравнению с контролем, числа гепатоцитов с мелкоvesикулярной липидной инфильтрацией: они выявлялись лишь в центрoлoбулярных зонах долек, гликоген располагался диффузно в виде крупных гранул. В то же время при сравнении с контролем объемная плотность моноцеллюлярных некрозов



**Рис. 1.** Печень мышей с перивитой карциномой Lewis. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 400.  
а — плазматическое пропитывание эндотелиоцитов синусоидов; дистрофические изменения гепатоцитов;  
б — отек и плазматическое пропитывание стенок сосудов портального тракта после 8-дневного введения бетулоновой кислоты.

гепатоцитов увеличилась на 37% (табл.). У всех животных данной группы, по сравнению с контролем, были более выражены структурные изменения синусоидов центральных и портальных вен (рис. 1, б). При постановке ШИК-реакции набухшие структуры приобретали малиновый цвет, при окраске толуидиновым синим выявлялась метакромазия сосудистых стенок от бледно-розового до бледно-голубого цвета. При окрашивании по ван Гизону соединительнотканых волокон в периваскулярной ткани не выявлено. На этом фоне отмечено уменьшение на 50% объемной плотности клеточных метастазов в просвете синусоидов, кроме того, на 35% была увеличена доля лейкоцитов с преобладанием полинуклеарных и моноцитоподобных клеток.

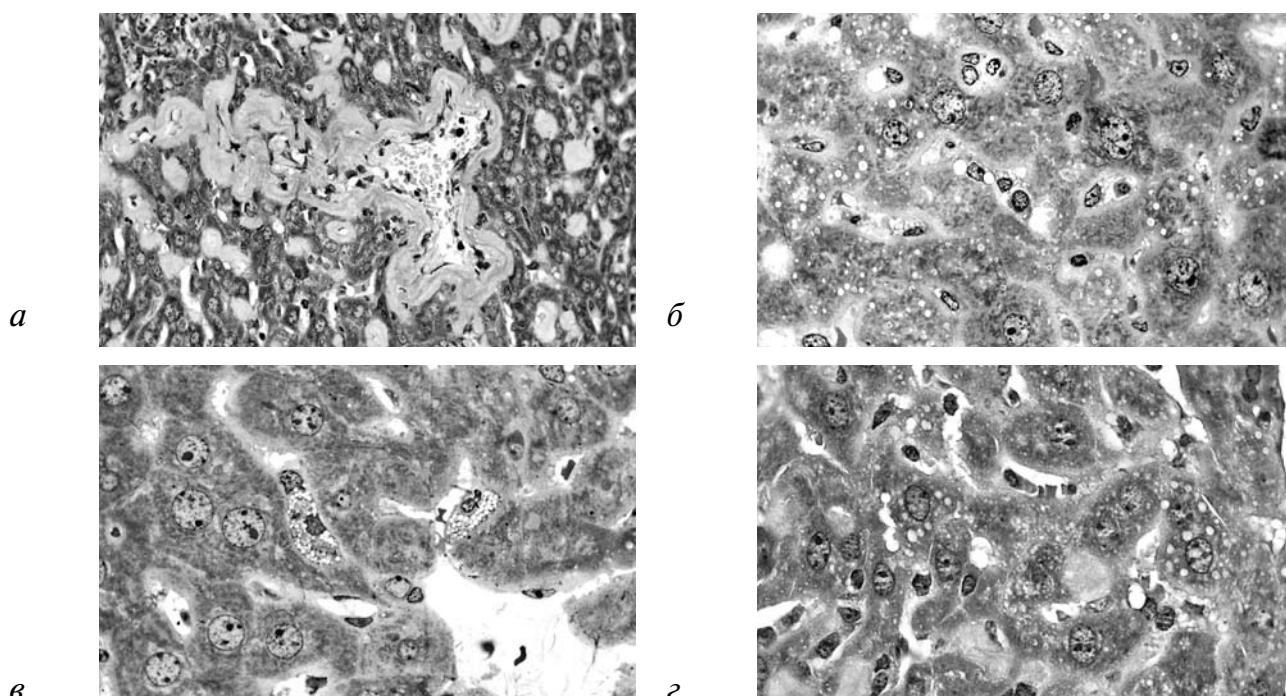
В группе животных после введения [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислоты (III) отмечено уменьшение объемной плотности очагов некроза гепатоцитов (на 49%) и клеточных метастазов в просвете синусоидов (на 63%) (табл.). Одновременно у животных развивалась тотальная стромально-сосудистая дистрофия с окклюзией просветов мелких сосудов (рис. 2, а), обуславливавшая выраженные дистрофические изменения гепатоцитов. Диффузная мелко- и средневезикулярная трансформация цитоплазмы гепатоцитов (рис. 2, б) и отсутствие зерен гликогена свидетельствовали о значительных изменениях метаболизма клеток [13]. В просветах синусоидов

**Таблица**

Результаты морфометрического анализа печени мышей с перивитой карциномой Lewis после введения тритерпеновых производных

Экспериментальная группа	Объемная плотность									
	дистрофических изменений		очагов некрозов		синусоидов (просветов)					
					свободных		лейкоциты		метастазы	
	Vv	%	Vv	%	Vv	%	Vv	%	Vv	%
Контроль (мышь-опухоленосители)	0,65 ± 0,22	100	0,08 ± 0,13	100	0,19 ± 0,22	100	0,017 ± 0,06	100	0,06 ± 0,09	100
Введение бетулоновой кислоты	0,64 ± 0,038	98	0,11 ± 0,05**	137	0,19 ± 0,03	100	0,023 ± 0,05	135	0,03 ± 0,03**	50
Введение метилового эфира бетулоновой кислоты	0,64 ± 0,064	98	0,09 ± 0,08	112	0,19 ± 0,09	100	0,025 ± 0,03	147	0,055 ± 0,02	91
Введение [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислоты	0,63 ± 0,08	97	0,041 ± 0,05**	51	0,27 ± 0,05*	142	0,024 ± 0,02	141	0,022 ± 0,04**	37
Введение метилового эфира [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислоты	0,64 ± 0,5	98	0,09 ± 0,07	112	0,16 ± 0,08	84	0,024 ± 0,02	141	0,051 ± 0,06	85

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$ , \*\* -  $p \leq 0,01$  при сравнении с контрольной группой; % - процентное содержание относительно контроля



**Рис. 2.** Морфологические изменения печени мышей с перевитой карциномой Lewis после 8-дневного введения [3-оксо-20(29)-лупен-28-ол]-3-амино-пропионовой кислоты. а — набухание и утолщение стенок сосудов и синусоидов с окклюзией просвета. Полутонкий срез, окраска толудиновым синим, увел. 400; б — отек эндотелиоцитов синусоидов, мелко- и средневезикулярные липидные включения в цитоплазме гепатоцитов. Полутонкий срез, ШИК-реакция, увел. 1000; в — звездчатые клетки в большом содержании липидных включений. ШИК-реакция, увел. 1000; г — набухание эндотелиоцитов синусоидов с окклюзией просветов; мелко- и средневезикулярные липидные включения в цитоплазме гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, увел. 1000.

на 40% возростала объемная плотность лейкоцитов с преобладанием в таких скоплениях полинуклеарных и моноцитоподобных клеток. На полутонких срезах перисинусоидально выявлялись звездчатые клетки, содержавшие большое количество липидных включений (рис. 2, в). Важно отметить, что в ряде случаев отмечены значительные утолщения эндотелиоцитов синусоидов в результате их выраженного отека и плазматического пропитывания (рис. 2, г). У животных, получавших метиловые эфиры соединений II и IV, статистически значимых отличий в морфологии печени по сравнению с контролем не выявлено.

Следует отметить сходство выявленных в контрольной группе сосудистых изменений с поражениями микроциркуляторного русла при антифосфолипидном синдроме, причиной развития которого может быть злокачественная опухоль любой локализации [14, 15]. Нельзя исключить из внимания и тот факт, что производные бетулина, обладая цитотоксическим действием [16], усиливают процессы элиминации метастазов не только в синусоидах, но и в первичном опухолевом узле, стимулируя выброс токсических продуктов распада, иммун-

ных комплексов, которые также могут индуцировать развитие сосудистых повреждений [17]. Кроме того, степень выраженности стромально-сосудистой дистрофии, возможно, связана и с особенностями метаболизма [3-оксо-20(29)-лупен-28-ол]-3-амино-пропионовой кислоты (III), который осуществляется, по всей видимости, не только в гепатоцитах, но и в синусоидальных эндотелиоцитах, способных к превращению ксенобиотиков. У ряда лекарств также выявляется селективная токсичность по отношению к этим клеткам по сравнению с гепатоцитами. Эта избирательность связана с более слабыми защитными механизмами синусоидальных эндотелиальных клеток к действию ксенобиотиков [18].

Можно предположить, что [3-оксо-20(29)-лупен-28-ол]-3-амино-пропионовая кислота (III) демаскирует скрытые патологические процессы, протекающие в эндотелиоцитах, активирует систему иммунитета, вызывая генерализованное поражение сосудистых стенок аутоиммунной природы. Выявленные в нашем эксперименте сосудистые расстройства могут быть связаны и с активацией медиаторами воспаления звездчатых клеток, которые становятся

главным источником избыточной коллагенизации стромы. Этот факт косвенно подтверждается увеличением лейкоцитарной инфильтрации синусоидов и появлением липидсодержащих клеток, которые при стимуляции могут обуславливать фиброзирование пространства Диссе и обуславливать, таким образом, «капилляризации» синусоидов, нарушения архитектоники и транссинусоидального обмена [19].

Таким образом, рост злокачественной опухоли — карциномы легких Lewis — приводит к развитию метастатической инфильтрации печени животных с развитием выраженных изменений синусоидов и сосудов порталных трактов, а также дистрофически-некротических изменений гепатоцитов. На фоне опухолевого процесса бетулоновая кислота снижает степень дистрофических поражений гепатоцитов, но обуславливает увеличение объема моноцеллюлярных некрозов. [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислота, напротив, обуславливает увеличение степени дистрофических изменений гепатоцитов и уменьшение объема их некротических поражений. Бетулоновая и [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислоты вызывают существенное уменьшение объема метастазов в просветах синусоидов. Бетулоновая и [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовая кислоты усугубляют течение вторичной стромально-сосудистой дистрофии с окклюзией просвета сосудов без перифокальной воспалительной реакции. В большей степени это свойство выражено у [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-амино-пропионовой кислоты. Все исследованные соединения проявляют тенденцию стимулировать воспалительную реакцию с увеличением числа макрофагов. Метилловые эфиры изучаемых тритерпеновых кислот не оказывают заметного влияния на структурные изменения печени животных с перевитой карциномой легких Lewis.

Работа выполнена в рамках Интеграционной программы СО РАН (№ 146) «Разработка лекарственных и профилактических препаратов для медицины. Фундаментальные основы и их реализация».

#### Литература

1. Петрищев Н.Н., Дубина М.В. Дисфункция эндотелия микрососудов как фактор метастазирования // Вопросы онкологии. 1999. Т. 45. № 5. 484-492.  
*Petrishchev N.N., Dubina M.V. Dysfunction of microvascular endothelium as a factor of dissemination of tumor // Voprosy onkologii. 1999. V. 45. № 5. 484-492.*
2. Кипиани В.А., Гамбашидзе К.Г. и др. Изменения

про- и антиоксидантного статуса тканей при паранеопластических процессах // Бюлл. exper. биол. 2006. Т. 141. № 1. 27-30.

*Kapiani V.A., Gambashidze K.G. etc. Changes of pro- and antioxidant status of tissues at paraneoplastic processes // Byul. eksper. biol. 2006. V. 141. № 1. 27-30.*

3. Гольдберг Е.Д., Зуева Е.П. Препараты из растений в комплексной терапии злокачественных образований. Томск, 2000. 125.

*Go'ldberg E.D., Zueva E.P. Plant preparation in complex therapy of malignant neoplasms. Tomsk, 2000. 125.*

4. Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З. и др. Синтез производных бетулоновой кислоты, содержащих аминокислотные фрагменты // Химия природных соединений. 2002. № 4. 276-283.

*Petrenko N.I., Elantseva N.V., Petukhova V.Z. etc. Synthesis of betulonic acid derivatives containing aminoacid fragments // Khimiya prirodnikh soedinenii 2002. № 4. 276-283.*

5. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А. и др. Терпеноиды ряда лупана как перспективные для медицины биологически активные агенты. Часть 1. Нативные производные лупана // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32, № 1. 42-55.

*Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A. etc. Terpenoids of lupane type as a perspective biological active agents. Part 1. Native derivatives of lupane // Bioorganicheskaya khimiya. 2006. V 32, № 1. 42-55.*

6. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А. и др. Терпеноиды ряда лупана как перспективные для медицины биологически активные агенты. Часть 2. Полусинтетические производные лупана // Биоорганическая химия. 2006. № 3. 291-307.

*Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A. etc. Terpenoids of lupane type as a perspective biological active agents. Part 2. Semisynthetic derivatives of lupane // Bioorganicheskaya khimiya. 2006. № 3. 291-307.*

7. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Бубнова Е.Б. и др. Изучение антиоксидантных свойств производных бетулоновой кислоты на модели острого токсического гепатита // Научный вестник Тюменской медицинской академии. Биоантиоксиданты. 2003. № 1. 60-61.

*Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Bubnova E.B. etc. Study of antioxidant properties of betulonic acid derivatives with the model of acute toxic hepatitis // Nauchnyi vestnik Tyumenskoi meditsinskoi akademii. Bioantioksidanty. 2003. № 1. 60-61.*

8. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А. и др. Бетулоновая кислота и ее производные — новая группа агентов, снижающих побочное действие цитостатиков // Доклады академии наук. 2004. Т. 399. 274-277.

*Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Zhukova N.A. etc. Betulonic acid and its derivatives — new group of agents decreasing cytostatics by-effect // Doklady akademii nauk. 2004. V. 399. 274-277.*

9. Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Жукова Н.А. и др. Оценка противоопухолевого и антиметастатического эффектов амидов бетулоновой кислоты на мышцах с перевиваемой карциномой Льюис // Бюлл. exper. биол. 2006. Т. 142. № 7. 78-81.

*Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Zhukova N.A. etc. Estimation of antineoplastic and antimetastatic effect of*

betulonic acid amides in mice with transplantable Lewis carcinoma // *Byul. eksper. biol.* 2006. V. 142. № 7. 78-81.

10. Сорокина И.В., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г. и др. Изучение влияния бетулоновой кислоты и её амидных производных на рост и метастазирование перевиваемых опухолей у мышей // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2006. № 1. 29-31.

Sorokina I.V., Zhukova N.A., Tolstikova T.G. etc. Study of betulonic acid and its amide derivatives influence on growth and dissemination of transplantable tumor in mice // *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii.* 2006. № 1. 29-31.

11. Жукова Н.А., Семенов Д.Е., Сорокина И.В. и др. Влияние бетулоновой кислоты и её [3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-3-аминопропионовой кислоты на структуру печени мышей с лимфомой RLS // *Бюлл. экспер. биол.* 2005. Т. 140. № 9. 348-350.

Zhukova N.A., Semenov D.E., Sorokina I.V. etc. Influence of betulonic acid and its [3-oxo-20(29)-lupene-28-oil]-3-aminopropionic acid on mice' liver structure with lymphoma RLS // *Byul. eksper. biol.* 2005. V. 140. № 9. 348-350.

12. Автандилов Г.Г. / Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384.

Avtandilov G.G. / Medical morphometry. M.: Meditsina, 1990. 384.

13. Лукьянова Л.Д. Гепатоцит. Функционально-метаболические свойства. М.: Наука, 1985. 273.

Lukyanova L.D. Hepatocyte. Functional-metabolic properties. M.: Nauka, 1985. 273.

14. Раденска-Ловопок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я. и др. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме // *Арх. патол.* 2001. Т. 63. № 6. 8-11.

Radenska-Lovopok S.G., Reshetnyak T.M.,

Zabek Ya. etc. Morphologic peculiarities of vessels at antiphospholipid syndrome // *Arkh. patol.* 2001. V. 63. № 6. 8-11.

15. Раденска-Ловопок С.Г., Решетняк Т.М. Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме // *Архив патологии.* 2002. Т. 64. №.1. 54-57.

Radenska-Lovopok S.G., Reshetnyak T.M. Pathology of vessels at antiphospholipid syndrome // *Arkhiv patologii.* 2002. V. 64. №.1. 54-57.

16. Шинтяпина А.Б., Покровский А.Г., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Индукция апоптоза бетулоновой кислотой в опухолевой клеточной линии человека // *СПИД, рак и общественное здоровье: 14-я межд. конф.* 2005. Т. 9, № 3. 10.

Shintyapina A.B., Pokrovski A.G., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. Induction of apoptosis by betulonic acid in tumorous human cellular line // *AIDS, tumor and public health: 14th International conference.* 2005. V. 9, № 3. 10.

17. Ворожейкина Е.Г., Бирюкова Л.С., Савченко В.Г. Синдром массивного цитолиза опухоли // *Терапевтический архив.* 2006. № 7. 99-103.

Vorozheikina E.G., Biryukova L.S., Savchenko V.G. Syndrome of massive cytolysis of tumor // *Terapevticheskii arkhiv.* 2006. № 7. 99-103.

18. Оковитый С.В. Клиническая фармакология гепатопротекторов // *Фарминдекс Практик, Гепатология.* 2002. Вып.3. 34-42.

Okovityi S.V. Clinical pharmacology of hepatoprotectors // *Farmindeks Praktik, Gepatologiya.* 2002. Issue.3. 34-42.

19. Непомнящих Д.Л., Айдагулова С.В., Непомнящих Г.И. Биопсия печени: Патоморфогенез хронического гепатита и цирроза. М.: Изд-во РАМН. 2006. 367.

Nepomnyaschikh D.L., Aidagulova S.V., Nepomnyaschikh G.I. Liver biopsy: Pathomorphogenesis of chronic hepatitis and cirrhosis. M.: Izd-vo RAMN. 2006. 367.

## MORPHOLOGICAL CHANGES OF ANIMAL LIVER WITH TRANSFERRED LEWIS CARCINOMA TREATED BY BETULONIC ACID AND ITS DERIVATIVES

Natalia Anatolievna ZHUKOVA<sup>1</sup>, Irina Vasilievna SOROKINA<sup>1</sup>, Tatiana Genrikhovna TOLSTIKOVA<sup>1</sup>, Dmitry Yevgenievich SEMENOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Vorozhtsov's Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS  
9, Ac. Lavrentiev str., Novosibirsk, 630090

<sup>2</sup> SI RI for regional pathology and pathomorphology of SB RAMS  
2, Ac. Timakov str., Novosibirsk, 630117

Morphological and morphometrical investigation of the influence of betulonic acid (I), N[3-oxo-20(29)-lupen-28-oil]-3-aminopropionic acid (III) and their methyl ethers (II and IV) on the pathologic processes in the liver of mice with transferred Lewis carcinoma was carried out. As the result it is showed, that (I) decreases degenerative lesions of the hepatocytes and increases volume density of necrotic zones; (III) increases manifestation of hepatic cell destruction and decreases the amount of necrotic lesions. Both triterpenoids (I) and (III) significantly decreases volume of cell metastases in sinusoids, but don't have positive influence on the process of the stromal-vessel dystrophy. Methyl ethers (II and IV) don't have statistically significant influence on these rates in comparison with control mice.

**Key words:** liver structure, betulonic acid, [3-oxo-20(29)-lupen-28-oil]-3-amino-propionic acid and their methyl ethers, stromal-vessel dystrophy, lung carcinoma, metastases

Zhukova N.A. — candidate of Medical Sciences, senior researcher of laboratory of pharmacologic investigations of, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

Tolstikova T.G. — doctor of Biological Sciences, head of laboratory of pharmacologic investigations, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

Sorokina I.V. — candidate of Biological Sciences, senior researcher of laboratory of pharmacologic investigations, e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

Semenov D.E. — doctor of Medical Sciences, e-mail: pathol@soramn.ru