

В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, О.П. Макарова, Н.П. Бгатова, Л.Н. Рачковская

## ЭФФЕКТЫ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ КАРБОНАТА ЛИТИЯ НА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕПАТОКАРЦИНОМЫ-29

ФБГУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН  
г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 2

Подобно другим солидным опухолям гепатокарцинома характеризуется высокой степенью гетерогенности по морфологическим признакам, по степени дифференцировки и способности к пролиферации, а также по чувствительности к противоопухолевым препаратам [8]. Среди клеток гепатокарциномы встречаются мультидрагрезистентные клетки, что существенно снижает эффективность традиционной терапии и повышает риск рецидивирования и увеличения смертности среди больных [10]. В связи с этим разрабатываются новые терапевтические подходы, способные разрешить эту проблему. Известно, что наноразмерные частицы (НЧ) обладают высокой цитотоксичностью [17]. В настоящее время НЧ металлов используют для усиления фотодинамической [14] и гипертермической терапии [15] гепатокарциномы. Площадь свободной поверхности материала в ультрадисперсном состоянии превышает площадь свободной поверхности вещества, сохраняющего высокую степень порядка, и в результате в твердом теле возникают новые физические явления и свойства, которых не было ранее и которые невозможно предсказать, исходя из строения и свойств массивного вещества [2, 6]. НЧ обладают высокоразвитой активной поверхностью, высокой сорбционной емкостью и благодаря своим размерам могут приближаться к биообъекту, взаимодействовать и связываться с ним [16].

Предполагается, что НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  токсичны для большинства подтипов опухолевых клеток, а также способны путем медленного растворения в микросреде клеток опухолевого узла, оказывать противовоспалительный эффект. Известно, что в прогрессировании рака печени не менее важную роль играет воспалительная реакция [11]. Показано, что  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  обладает противовоспалительным эффектом за счет усиления деградации белка p105 в макрофагах, являющегося прекурсором транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B – индуктора экспрессии провоспалительных генов, а также индукции апоптоза этих клеток [18]. Хроническое воспаление предрасполагает к развитию гепатокарциномы благодаря окислительному стрессу, являющемуся движущей силой гепатоканцерогенеза [7]. Основным проявлением окислительного стресса может считаться усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое является универсальным ответом клеток и тканей на повреждающий агент [3]. Активность процессов ПОЛ определяется состоянием системы антиоксидантов в тканях. В связи с этим целью данного исследования явилось изучение влияния НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  на активность процессов ПОЛ и антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы при развитии гепатокарциномы-29 (Г-29).

## **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проведено на мышах-самцах линии СВА массой 18-20 г в возрасте 3 месяцев. Животных содержали на стандартной диете со свободным доступом к воде и пище. Работу с животными проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». В эксперименте использовано 4 группы животных. В 1 группу вошли интактные мыши. Животные 2 группы получали внутримышечно (в/м) 0,1 мл взвеси НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в дозе 0,058 мг,

приготовленной на стерильном 0,85 % водном растворе NaCl. НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  диаметром 10-20 нм были получены путем механоактивации образцов в мельнице-активаторе планетарного типа АГО-2С (разработка ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск) при частоте вращения барабанов —  $1820 \text{ об/мин}^{-1}$  и центробежном ускорении —  $400 \text{ м/с}^2$ . Мелющими телами являлись стальные шары диаметром 8-10 мм. Масса шаров при загрузке одного барабана — 0,2-0,5 кг, навеска образца — 15-20 г, время обработки — 2 минуты. Перед приготовлением суспензии НЧ простерилизовали нагреванием до  $100^\circ\text{C}$  90 мин. Размер НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  был определен под электронным микроскопом с помощью компьютерной программы Image Tool. Забор материала для исследований проводили на 2 сут после 1-кратного введения НЧ, на 5 сут после 4-кратного введения и на 10, 13 и 20 сут после 5-кратного введения. У животных 3 группы опухолевый процесс индуцировали инокуляцией клеток Г-29. Г-29 получена и верифицирована сотрудниками Института цитологии и генетики СО РАН [4] и любезно предоставлена для нашего исследования. Клетки Г-29 перевивали мышам линии СВА в брюшную полость, через 10 сут забирали асцитическую жидкость, разводили в 10-кратном объеме 0,85 % раствора NaCl и вводили по 0,1 мл интактным животным в мышцу правого бедра. У животных 3 группы забор материала производили на 3, 7 и 13 сут после введения опухолевых клеток. Животным 4 группы после индукции опухолевого процесса вводили НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в указанной дозе 1-кратно (3 сут) и 5-кратно (7 и 13 сут). Многократное внутримышечное введение было выбрано с целью направленной доставки НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  к месту инициации опухолевого процесса, что дало возможность использовать препарат в пониженной концентрации и ограничить токсическое влияние лития на почки. Забор

материала производили на 3, 7 и 13 сутки после введения опухолевых клеток.

Для определения активности ПОЛ образцы мышечной ткани правого бедра гомогенизировали на холоде в гомогенизаторе Поттера в 2 мл 0,85 % водного раствора NaCl, содержавшего 0,1 % ЭДТА, затем центрифугировали 15 мин при 4000 об/мин, супернатанты замораживали при  $-18^{\circ}\text{C}$ . В гомогенатах определяли активность ПОЛ по концентрации продуктов взаимодействия с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [1]. Концентрацию ТБК-активных продуктов измеряли при длине волны 532 нм и выражали в мкмоль/кг, принимая молярный коэффициент экстинкции равным  $1,56 \times 10^5 \text{ моль}^{-1} \text{ см}^{-1}$ . Для оценки состояния ферментативного звена антиоксидантной системы определяли уровень активности каталазы и СОД. Активность каталазы оценивали по методу, основанному на способности  $\text{H}_2\text{O}_2$  образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс [5]. Измерение проводили при длине волны 410 нм и выражали активность в условных единицах (U) на 100 мг ткани, принимая молярный коэффициент экстинкции  $\text{H}_2\text{O}_2$  равным  $22,2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ см}^{-1}$ . Активность СОД в гомогенатах ткани определяли по методу, основанному на способности энзима конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные радикалы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия НАДН и феназинметосульфата [9]. Количественные параметры протекающей реакции измеряли при длине волны 540 нм. За единицу активности принимали 50 % торможение реакции восстановления нитросинего тетразолия, активность фермента выражали в U/100 мг ткани. Все измерения выполняли на спектрофотометре «SmartSpec Plus» (Bio-Rad, США)

Состояние мышечной ткани после введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  документировалось морфологическими исследованиями. Для изучения биологических образцов в просвечивающем режиме электронного микроскопа их фиксировали в 1% растворе  $\text{OsO}_4$  на фосфатном буфере ( $\text{pH}=7,4$ ), дегидратировали в этиловом спирте возрастающей концентрации и заключали в эпон. Из полученных блоков готовили полутонкие срезы толщиной 1 мкм, окрашивали толуидиновым синим, изучали под световым микроскопом и выбирали необходимые участки тканей для исследования в электронном микроскопе. Из отобранного материала получали ультратонкие срезы толщиной 35-45 нм на ультратоме LKB-NOVA, контрастировали насыщенным водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1010.

Результаты подвергали дисперсионному анализу ANOVA с последующей оценкой межгрупповых отличий по критерию Манна – Уитни.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

При введении НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  у животных 2 группы развивались процессы деструкции в мышечной ткани бедра – области введения частиц. Через сутки после введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в область бедра животным в месте введения наблюдали скопления частиц и повышенное количество макрофагов, с литием в цитоплазме (рис 1, 2б). Отмечали участки некроза мышечной ткани и признаки воспаления (рис. 2в, г). В результате повреждения мышечной ткани у животных 2 группы через 2 сут после введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в область бедра активность ПОЛ в мышечной ткани усиливалась. Концентрация ТБК-активных продуктов в образцах повышалась в 1,7 раза по сравнению с контрольными показателями (табл. 1). К 5 сут после 4-кратного введения НЧ содержание ТБК-активных

продуктов снижалось в 1,8 раза по сравнению с контрольным уровнем и в 3 раза по сравнению с показателями предыдущего срока (1-кратным введением). Через 10 сут после 5-кратного введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ возобновилось, и их содержание в гомогенатах мышечной ткани бедра выросло в 1,5 раза по сравнению с контрольным уровнем и в 2,6 раза по сравнению с показателями предыдущего срока. К 13 сут уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ в гомогенатах возвращался к норме и не изменялся до конца исследования. Динамика концентрации вторичных продуктов ПОЛ после многократного введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  носила волнообразный характер, косвенно отражая первичное повреждение мышечной ткани НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  и ее вторичное повреждение за счет развития воспалительной реакции. Важную роль в ограничении повреждающего действия продуктов ПОЛ на клеточные мембраны играет ферментативное звено антиоксидантной системы, эффективность которого определяется сбалансированностью активности СОД, инактивирующей супероксид анион-радикал и каталазы, инактивирующей  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Подавление активности одного из ферментов антиоксидантной системы может привести к избыточному накоплению активных форм кислорода, интенсификации процессов ПОЛ и деструкции клеток. После 1-кратного введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  на 2 сут активность каталазы в мышечной ткани повышалась в 4,3 раза по сравнению с контрольным уровнем (табл. 1). В то же время 4-кратное введение суспензии НЧ (5 сут) ингибировало рост активности каталазы, и ее показатели были в 7,6 раза ниже, чем после 1-кратного введения и не отличались от нормы. На 10 сут после 5-кратного введения НЧ активность каталазы находилась в пределах нормы, и вновь увеличивалась к 13 сут, превышая контрольный уровень в 2,3 раза. К 20 сут активность каталазы

вновь возвращалась к норме. Динамика активности СОД после введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  отличалась от изменений уровня активности каталазы. Так, после 1-кратного введения НЧ на 2 сут активность СОД не менялась, но после 4-кратного введения на 5 сут уровень активности этого антиоксиданта падал в 3,1 раза по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). После 5-кратного введения НЧ активность СОД на 10 и 13 сут от начала исследования оставалась ниже нормы в 1,2 и 3,4 раза соответственно. На 20 сут активность СОД возвращалась к норме. Динамика содержания ТБК-активных продуктов в мышечной ткани после введения НЧ была сопряжена с динамическими изменениями активности ферментативного звена антиоксидантной системы. Так, максимальное увеличение содержания ТБК-активных продуктов в мышечной ткани бедра на 2 сут после 1-кратного введения НЧ сочеталось с компенсаторным повышением активности каталазы. Снижение концентрации вторичных продуктов ПОЛ после 4-кратного введения НЧ на 5 сут сочеталось с уменьшением активности каталазы и СОД. Повторное повышение активности ПОЛ на 10 сут происходило на фоне пониженной активности СОД. Вновь последовавший рост активности каталазы на 13 сут приводил к нормализации уровня показателей ПОЛ на последних сроках исследования.

После введения мышам 3 группы суспензии клеток Г-29, в мышечной ткани правого бедра наблюдали существенные изменения свободнорадикального окисления липидов. На 3 сут после инициации неопластического процесса в мышце бедра мышей концентрация ТБК-активных продуктов снижалась в 2,4 раза по сравнению с уровнем этих продуктов у животных 1 группы (табл. 2). В последующие сроки исследования наблюдали повышение уровня вторичных продуктов ПОЛ в

мышечной ткани: на 7 сут — в 2,1 раза, на 13 сут — в 1,4 раза относительно контрольных величин. Накопление продуктов ПОЛ в мышечной ткани после введения асцитной жидкости, видимо, связано с инвазией опухолевых клеток и повреждением мембранных структур миоцитов. Липоперекиси и продукты их распада могут вызывать повреждение мембранно-связанных ферментов и других макромолекул, включая ДНК, и способствовать быстрому развитию опухолевого процесса [2]. В терминальную фазу развития неопластического процесса (33 сут) уровень активности ПОЛ значительно снижался. Так, содержание ТБК-активных продуктов в этот период падало в 6,1 и 8,5 раза по сравнению с контрольными показателями и значениями, полученными на 13 сут. Повышение концентрации ТБК-активных продуктов в мышечной ткани, пораженной Г-29, на 7 сут совпадало со снижением активности СОД, элиминирующей супероксидный радикал, в 1,8 раза, а замедление роста их уровня на 13 сут сопровождалось более чем 3-кратным ростом активности каталазы (табл. 3).

Инъекции суспензии НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  непосредственно в пораженную ткань при развитии опухолевого процесса в правой мышце бедра вносили изменения в динамику активности процессов ПОЛ. Рост опухоли у мышей 4 группы также подавлял процессы ПОЛ в ранний период, как и у животных 3 группы (табл. 2). Однако в последующие сроки исследования у мышей 4 группы уровень ТБК-активных продуктов в пораженной ткани бедра возвращался к норме, тогда как у животных 3 группы происходило существенное накопление вторичных продуктов ПОЛ. На 7 сут у животных 4 группы после 5-кратного введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , концентрация ТБК-активных продуктов оказалась ниже в 2,4 раза величин показателей, наблюдаемых у мышей 3 группы (табл. 2). На 13 сут у животных 4 группы



уровень ТБК-активных продуктов находился в пределах нормы и был ниже в 1,4 раза показателей у мышей 3 группы. Введение НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  существенно ингибировало активность ПОЛ в ткани, пораженной Г-29. Рост опухоли к 13 сут как у животных 4 группы, так и 3 группы сопровождался повышением активности каталазы, способной элиминировать  $\text{H}_2\text{O}_2$  из микроокружения опухолевых клеток и способствовать их активной пролиферации (табл. 3). Многократное введение НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в область бедра при развитии опухолевого процесса не влияло на уровень и характер изменений активности каталазы и СОД в гомогенатах мышечной ткани на всех сроках исследования (табл. 3).

Таким образом, введение НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  активизировало ПОЛ в мышечной ткани, что приводило к первичной альтерации и развитию воспалительной инфильтрации, о чем свидетельствовали морфологические изменения в мышечной ткани. Вслед за развитием воспаления после инъекций НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  наступало вторичное повышение активности ПОЛ, по-видимому, связанное с фазой вторичной альтерации, вызванной высвобождением из клеток лизосомальных ферментов и активных метаболитов кислорода. Динамические изменения интенсивности ПОЛ оказались сопряжены с усилением активности каталазы и снижением активности СОД. Механизмы цитотоксичности НЧ, вероятно, связаны с усилением продукции реактивных метаболитов кислорода, преодолевающих антиоксидантную защиту, при соприкосновении поверхности частицы с мембраной клетки, а также при дальнейшем попадании в митохондрии, нарушение функционирования которых вызывает последующую гибель клетки [12]. Развитие опухолевого процесса после инокуляции клеток Г-29 в мышечную ткань правого бедра, приводило к двухфазному изменению активности ПОЛ: в момент инвазии

опухолевых клеток интенсивность ПОЛ снижалась, в период значительного увеличения размеров опухоли активность ПОЛ возрастала и в терминальную фазу падала. Вероятно, снижение активности ПОЛ в мышечной ткани, пораженной опухолью, происходило в результате избыточного накопления одного из мощных антиоксидантов – каталазы. В период максимального развития опухоли зафиксирован значительный рост активности каталазы и снижение активности СОД. Это свидетельствует о диспропорции образования супероксидного анион-радикала и перекиси водорода в трансформированных клетках опухоли, растущей в мышечной ткани бедра. Активатором каталазы в клетках гепатокарциномы служит транскрипционный фактор Oct-1, который связывается с промотором каталазы [13]. При развитии опухолевого процесса в условиях многократного введения НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  активность процессов ПОЛ в ткани, пораженной Г-29, существенно снижалась, но активность антиоксидантных ферментов — каталазы и СОД оставалась неизменной. Эффекты НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  на уровень ПОЛ в мышечной ткани, пораженной Г-29, видимо, обусловлены отчасти усилением апоптоза опухольассоциированных макрофагов, способных продуцировать активные метаболиты кислорода, индуцирующие ПОЛ, а также снижением их провоспалительной активности [18]. Таким образом, эффекты НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  при развитии гепатокарциномы направлены (обеспечивают поддержание) на поддержание баланса между прооксидантами и антиоксидантами, что вероятно может помочь лимитировать (может лимитировать) малигнизацию предраковых клеток и опухолевый рост.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Волчегорский И.А, Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма.- Челябинск: Издательство Челябинского государственного педагогического университета, 2000.- 167 с.
2. Гусев А.И., Ремпель А.А. Нанокристаллические материалы. М.: Физматлит, 2001. 224 с.
3. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания.- Новосибирск: АРТА, 2008.- 284 с.
4. Каледин В.И., Жукова Н.А., Николин В.П. и др. Гепатокарцинома-29 – метастазирующая перевиваемая опухоль мышей, вызывающая кахексию // Бюлл. экспер биол. – 2009.- Том 148, № 12.- С. 664-669.
5. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.- 1988.- № 1.- С. 16-18.
6. Суздальев И.П. Нанотехнология: физико-химия нанокластеров, наноструктур и наноматериалов. М.: КомКнига, 2006. 592 с.
7. Bishayee A., Bhatia D., Thoppil R.J., et al. Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms // Carcinogenesis. – 2011. - Vol. 32, № 6. - P. 888-896.
8. Colombo F., Baldan F., Mazzucchelli S., et al. Evidence of distinct tumour-propagating cell populations with different properties in primary human hepatocellular carcinoma // PLoS One. – 2011. - Vol. 6, № 6.- e21369.
9. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochimie. - 1975. - Vol. 57, № 5. - P. 657-660.

10. Gu W, Zhang YN, Li B, Han J, et al. Establishment of a multidrug-resistant cell line BEL-7402/5-FU of human hepatocellular carcinoma and its biological characteristics // *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* – 2006. – Vol. 4, № 3. - P. 265-270.
11. Martin M, Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms // *Genome Med.* – 2012- Vol. 4, № 1. - P. 8.
12. Oberdorster G., Oberdorster E., Oberdorster J. 3 Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles // *Environ Health Perspect.* -2005. – Vol. 113.- P. 823–839.
13. Quan X, Lim SO, Jung G. Reactive oxygen species downregulate catalase expression via methylation of a CpG island in the Oct-1 promoter // *FEBS Lett.* - 2011. - Vol. 585, № 21. - P. 3436-3441.
14. Rakovich A., Rakovich T., Kelly V., et al. Photosensitizer methylene blue-semiconductor nanocrystals hybrid system for photodynamic therapy // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2010. – Vol. 10, № 4.- P. 2656-2662.
15. Raoof M., Curley S.A. Non-invasive radiofrequency-induced targeted hyperthermia for the treatment of hepatocellular carcinoma // *Int J Hepatol.* 2011; 2011:676957.
16. Salata O.V. Applications of nanoparticles in biology and medicine <http://www.jnanobiotechnology.com/content/2/1/3>
17. Sycheva L.P., Zhurkov V.S., Iurchenko V.V., et al. Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo // *Mutat Res.* -2011.- Vol. 726, № 1.- P. 8-14.
18. Zhang M., Jin W., Yu J., et al. Deregulation of Tpl2 and NF- $\kappa$ B signaling and induction of macrophage apoptosis by the anti-depressant drug lithium // *Cell Signal.* -2009 –Vol. 21, № 4. - P. 559–566. doi:10.1016/j.cellsig.2008.12.010.

Таблица 1

Изменение концентрации ГБК-активных продуктов и активности каталазы, супероксиддисмутаза в мышечной ткани бедра после введения наноразмерных частиц карбоната лития ( $M \pm m$ )

Сроки исследования	Каталаза (U/100 мг ткани)	Супероксид дисмутаза (U/100 мг ткани)	ГБК-активные продукты (мкмоль/кг ткани)
1 группа (4)	24,9±7,7	162,9±6,6	10,86±0,87
2 сут (5)	97,7±14,8**	144,4±32,2	18,34±1,63**
5 сут (4)	12,8±6,3	52,8±12,5*	6,15±1,12* <sup>+</sup>
10 сут (5)	25,7±6,1	135,5±8,2*	15,76±1,55* <sup>+</sup>
13 сут (4)	63,2±5,8**	47,8±11,3**	8,14±2,72
20 сут (5)	55,1±17,4	238,2±52,2	13,07±2,47

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  по сравнению с показателями в 1 группе; в скобках указано количество животных; <sup>+</sup> -  $P < 0,05$  по сравнению с предыдущим сроком исследования.

Таблица 2

Содержание ГБК-активных продуктов в мышечной ткани бедра при развитии опухолевого процесса в условиях введения наноразмерных частиц карбоната лития ( $M \pm m$ )

Сроки исследования	Группы животных	
	3 группа	4 группа
1 группа	10,86 ± 0,87 (4)	
3 сут	4,47 ± 1,37* (4)	5,06 ± 1,46* (4)
7 сут	23,2 ± 7,75 (3)	9,64 ± 1,39 <sup>+</sup> (5)
13 сут	15,18 ± 1,37* (4)	10,66 ± 2,12 (4)
33 сут	1,79 (1)	3,21 (1)

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , по сравнению с показателями в 1 группе животных; <sup>+</sup> -  $P < 0,05$  по сравнению с показателями в 3 группе животных; в скобках указано количество животных.

Таблица 3

Изменение активности каталазы и супероксиддисмутаза в мышечной ткани бедра при развитии опухолевого процесса в условиях введения наноразмерных частиц карбоната лития ( $M \pm m$ )

Сроки исследования	Каталаза (U/100 мг)		Супероксиддисмутаза (U/100 мг)	
	3 группа	4 группа	3 группа	4 группа
1 группа	24,9±7,7 (4)		162,9±6,6 (4)	
3 сут	23,7±7,3 (4)	36,6±12,6 (4)	152,1±10,4 (4)	138,4±66,1 (4)
7 сут	12,1±6,5 (3)	23,7±3,8 (5)	87,9±19,5* (5)	74,9±23,4** (3)
13 сут	91,4±12,3* (4)	95,4±12,8* (4)	107,2±38,2 (4)	111,7±35,1 (4)
33 сут	31,0 (1)	36,4 (1)	93,1 (1)	135,4 (1)

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$  по сравнению с показателями в 1 группе животных; в скобках указано количество животных.

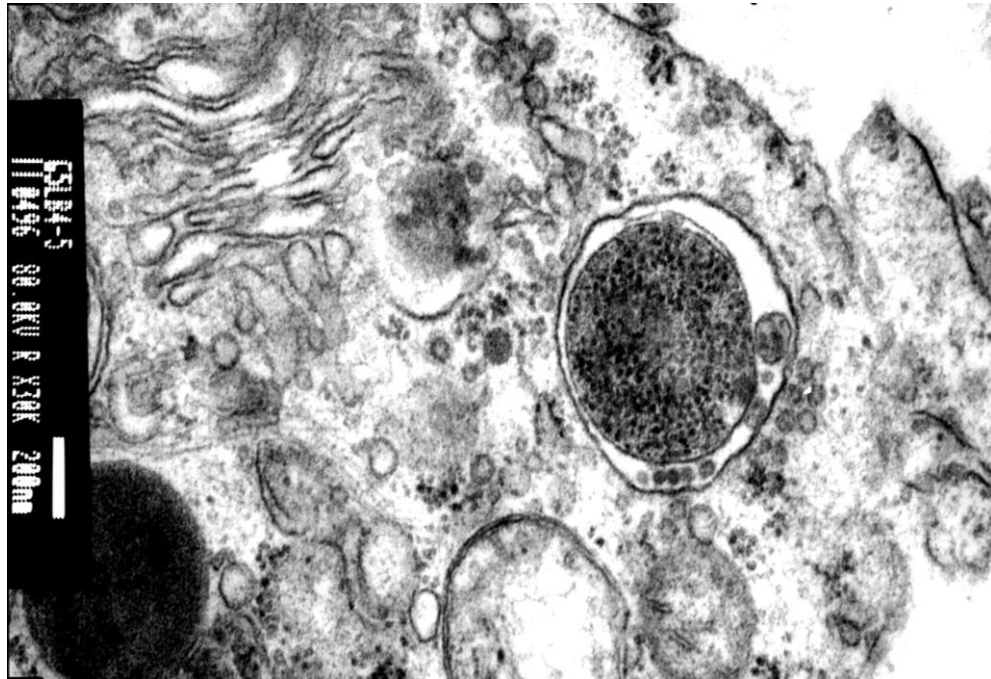


Рис. 1. Фагосома с НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в цитоплазме макрофага. Размер НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  составляет  $14 \pm 3,12$  нм.

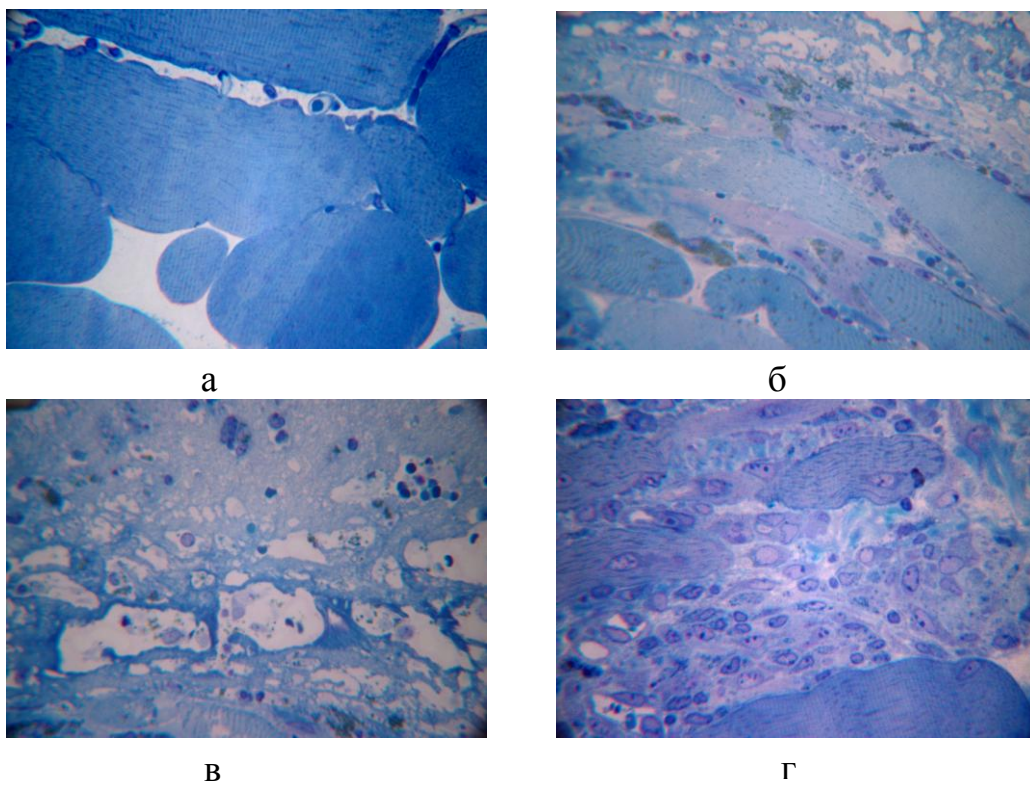


Рис. 2. Структура мышечной ткани через 1 сутки после введения наноразмерных частиц карбоната лития в бедро интактным животным: а – мышечная ткань бедра интактной крысы; б – накопление НЧ  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  в цитоплазме макрофагов в области введения; в – некроз мышечного волокна; г – развитие воспалительного процесса. Окраска толуидиновым синим. Увеличение 10x40.