

УДК 577.19.591.21

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНОГО МАСЛА ОРЕГАНО НА ПРИВИВАЕМОСТЬ И РАЗВИТИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИС У МЫШЕЙ-ГИБРИДОВ F1 DBA C57 BLACK

© 2013 г. Т. А. Мишарина, Е. Б. Бурлакова, Л. Д. Фаткуллина, Е. С. Алинкина, А. К. Воробьева, И. Б. Медведева, В. Н. Ерохин, В. А. Семенов, Л. Г. Наглер, А. И. Козаченко

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва 119334

e-mail: tmish@rambler.ru

Поступила в редакцию 06.11.2012 г.

In vivo изучено влияние приема эфирного масла орегано (*Origanum vulgare* L.) в малых дозах с питьевой водой в течение 3 мес. на степень прививаемости опухоли карциномы Льюис и на некоторые показатели окислительного стресса у мышей-гибридов линии F1 DBA C57 Black. Установлено, что эфирное масло орегано обладало противораковой активностью. Его прием снижал степень прививаемости опухоли в 1.8 раза, уменьшал ее размер в 1.5 раза и существенно ингибировал развитие опухоли у заболевших мышей. Найдено, что прием эфирного масла не влиял на интенсивность перекисного окисления липидов в мозге мышей и приводил к значительному (на 36%) снижению содержания вторичных продуктов окисления липидов по их реакции с тиобарбитуровой кислотой в липидах печени по сравнению с контролем. Установлено, что через 3 мес. приема эфирного масла в печени мышей увеличивалась активность антиоксидантных ферментов (в 1.5–3 раза) по сравнению с контрольной группой. Такое действие эфирного масла подтверждает наличие у него свойств биоантиоксиданта.

DOI: 10.7868/S0555109913040090

Актуальной задачей современной биохимии является поиск веществ, защищающих живые организмы от неблагоприятного действия окружающей среды, в том числе от канцерогенных факторов. Ранее было показано, что заметную противоопухолевую активность проявляли синтетические антиоксиданты из группы экранированных фенолов, действие которых может быть обусловлено их способностью ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) и стабилизировать геном при их введении в организм животных в малых и даже в сверхмалых дозах [1–3].

Известно, что многие продукты растительного происхождения, травы, пряности и их экстракты обладают биологической, в том числе антиоксидантной и фармакологической активностью [4, 5]. Эти продукты мало токсичны и рекомендуются для снижения риска заболеваний, вызываемых повышенным окислением компонентов клеток. Было показано, что натуральные антиоксиданты – α -токоферол, β -каротин и ликопин ингибировали окислительную модификацию липопротеинов низкой плотности *in vitro* [6–8]. Добавление в корм мышам флавоноидов, а также продуктов, содержащих эти соединения (сушеные яблоки, лук), увеличивало в печени животных содержание восстановленного глутатиона, уменьшало содер-

жание окисленного глутатиона и смешанного дисульфида белка с глутатионом [9]. Антиоксидантная активность флавоноидов обусловлена их способностью ингибировать прооксидантные ферменты, давать комплексы с катионами железа и меди и дезактивировать радикалы кислорода и азота [9].

Среди натуральных антиоксидантов растительного происхождения важное место принадлежит эфирным маслам, которые являются смесью летучих веществ, выделяемых из пряно-ароматических растений. В модельных экспериментах доказано наличие антиоксидантных свойств у многих эфирных масел, в том числе не содержащих производные фенола [10, 11]. Значительно меньше выполнено работ по оценке биологической активности эфирных масел на культурах клеток и *in vivo*. Было показано, что эфирное масло лимона и его отдельные компоненты ингибировали окисление липопротеинов низкой плотности человека *in vitro* с эффективностью, близкой к эффективности синтетических фенольных антиоксидантов [12]. Тимол, карвакрол, эвгенол и их производные показали зависимое от дозы уменьшение митохондриальной активности раковых клеток [13], доказана их способность уменьшать последствия окислительных стрессов [14]. Упо-

требление крысами с кормом эфирного масла тимьяна увеличивало активность антиоксидантных ферментов печени и общий антиоксидантный статус крыс [15]. Это свидетельствует о том, что некоторые эфирные масла могут проявлять свойства биоантиоксидантов, однако таких данных к настоящему времени крайне мало.

Цель работы – изучение *in vivo* влияния эфирного масла орегано (*Origanum vulgare* L.), принимаемого мышами-гибридами линии F1 DBA C57 Black в малых дозах с питьевой водой в течение 3 мес., на устойчивость мышей к прививаемой опухоли карциномы Льюиса и на некоторые показатели окислительного стресса у этих животных.

МЕТОДИКА

Эфирное масло орегано (ЭМО) получено из листьев и цветов растения орегано *Origanum vulgare* L. (компания Lionel Hitchen Ltd., Великобритания). Мышей – гибридов линии F1 DBA C57 Black получали из питомника (“Столбовая”, Московская обл.) в возрасте 7–9 нед (в среднем 2 мес.), размещали в клетках из нержавеющей стали размером 220 × 320 × 500 мм и в течение последующих экспериментов содержали на общевиварном рационе при температуре воздуха в помещении 20–22°C и при естественном освещении. 10 мышей в возрасте 2 мес. использовали для определения биохимических показателей в крови, печени и мозге молодых интактных мышей. Оставшиеся мыши были разделены случайным образом на 2 группы по 80 штук в каждой. Контрольная группа животных получала гранулированный стандартный лабораторный корм (ООО “Лабораторкорм”, Москва) и чистую питьевую воду (*ad libitum*). Опытная группа получала ЭМО с питьевой водой (концентрация масла в воде 0.15 мкг/мл) и стандартный корм. Каждая мышь в 1 сут выпивала 2 мл воды, то есть доза эфирного масла орегано составляла около 0.3 мкг/сут. Через 3 мес. эксперимента брали по 5 мышей в возрасте 5 мес. из контрольной и опытной групп для определения физико-химических характеристик крови и органов. Оставшимся животным контрольной и опытной групп переживали опухоль путем внутримышечного введения суспензии опухолевых клеток карциномы Льюиса в двух концентрациях: 5×10^4 или 5×10^5 кл. в 1 мл инокулята. Полученные таким образом 4 группы животных наблюдались в течение 1 мес., у них определяли степень прививаемости опухоли, ее размер и продолжительность жизни животных.

Определение степени гемолиза эритроцитов. Гемолиз проводили по следующей методике. 5%-ную взвесь отмытых эритроцитов в трис-НСI-буфере (рН 7.4), разведенном в соотношении 1 : 1 физиологическим раствором, центрифугировали при 700 g в течение 10 мин, отделяли супернатант и определяли его оптическую плотность при $\lambda =$

$= 532$ нм в кюветах толщиной 1 см на СФ-2000 (ЗАО “ОКБ Спектр”, Россия). Степень гемолиза эритроцитов рассчитывали по формуле:

$$\text{Степень гемолиза} = 0.5 \times A_{532} \times 100\%, \quad (1)$$

где A_{532} – оптическая плотность при $\lambda = 532$ нм.

Содержание веществ, образующихся при реакции тиобарбитуровой кислоты с продуктами ПОЛ (ТБК-АП). Содержание ТБК-АП в эритроцитах определяли следующим образом: 5%-ную взвесь отмытых эритроцитов в трис-НСI-буфере (рН 7.4), разведенном в соотношении 1 : 1 физиологическим раствором, контрольных и опытных образцов инкубировали с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) на кипящей водяной бане в течение 30 мин, охлаждали и измеряли оптическую плотность супернатанта при $\lambda = 532$ нм и 600 нм (A_{532} и A_{600}). Содержание ТБК-АП рассчитывали по формуле:

$$\text{ТБК-АП} = (A_{532} - A_{600}) \times 686.4 \text{ (нмоль/л)}. \quad (2)$$

Для определения содержания ТБК-АП в тканях мышей навески печени (по 1 г) и мозга (0.5 г) гомогенизировали вручную с 4 мл 5%-ной трихлоруксусной кислоты (ТХУ) и 0.25 мкл 0.01%-ного дибунола стеклянным пестиком с тефлоновым наконечником. Далее из каждой пробы брали по 2 навески, центрифугировали при 1800 g в течение 10 мин. К супернатанту добавляли по 1.36 мл 0.7%-ного раствора ТБК и фиксировали вес полученной пробы. Затем образцы на 15 мин помещали в кипящую водяную баню. После охлаждения образцов измеряли оптическую плотность проб при $\lambda = 532$ нм (A_{532}). Количественное содержание образовавшихся ТБК-АП рассчитывали по формуле:

$$\text{ТБК-АП} = (\text{вес пробы, г} \times A_{532}) / \text{навеска, г} \times 1.56 \times 10^5 \text{ (нмоль/мл)}. \quad (3)$$

Микровязкость мембран эритроцитов. Определение проводили методом ЭПР-спектроскопии с помощью двух парамагнитных зондов, локализующихся в поверхностном слое липидов мембран на разной глубине. Оба зонда являлись стабильными иминоксильными радикалами [16]: 2,2,6,6-тетраметил-4-каприлоилоксипиперидин-1-оксил (зонд 1) и 5,6-бензо-2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,4-тетрагидро- γ -карболин-3-оксил (зонд 2). Зонд 1 локализуется преимущественно в поверхностном гидрофобном слое липидов мембраны 2–4 Å, зонд 2 проникает в гидрофильную область прибрежных липидов на глубину 6–8 Å [17]. По поведению зондов 1 и 2 можно судить об изменениях в структуре и липидно-белковых взаимодействиях в клеточных мембранах. В 5%-ную взвесь эритроцитов добавляли спиртовые растворы зондов до их конечной концентрации 10^{-4} М, образцы инкубировали в течение 30–40 мин при температуре 6°C, затем регистрировали спектры ЭПР на спектрометре

ER-200D SRC (“Bruker”, Германия) при комнатной температуре. Анализ полученных спектров позволил определить время вращательной корреляции зонда, характеризующее микровязкость компонентов мембраны. Время вращательной корреляции зонда имеет значение промежутка времени, за который спин радикала успевает переориентироваться на угол $\pi/2$ и представляет собой величину $\tau_c \times 10^{-10}$ с [17, 18].

Активность ферментов печени. Активности антиоксидантных ферментов Cu,Zn- и Mn-супероксиддисмутаза (Cu,Zn-СОД, Mn-СОД), глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионтрансферазы (ГТ) определяли в цитозольной и митохондриальной фракциях печени мышей по методикам, приведенным в работе [19]. Активность ферментов ГП и ГТ измеряли в международных единицах (ед./мг белка). За одну единицу активности принимали количество фермента, превращающее 1 мкмоль субстрата в 1 мин. Для Cu, Zn-СОД и Mn-СОД определяли количество образца в 1 мл, вызывающее 50%-ное ингибирование ксантинооксидазной реакции в стандартных условиях, и относили к 1 мг белка [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перевивание опухолевых клеток карциномы Льюис лабораторным животным является удобной экспериментальной моделью для изучения противоракового действия препаратов. При этом определяется влияние препарата на устойчивость организма к введению раковых клеток и его сопротивляемость к развитию опухолевого процесса. Контролируемыми параметрами являются степень прививаемости опухоли, кинетика ее роста и продолжительность жизни животных. Обработка полученных результатов выявила, что даже 3 мес. прием ЭМО в малых дозах оказывал значительное противораковое действие в изученной модели перевиваемой карциномы Льюис (табл.1). При концентрации клеток опухоли в инокуляте 5×10^5 кл./мл все животные контрольной группы погибли за 32 сут. В опытной группе также погибли все животные, но за 40 сут. Кроме того, в опытной группе опухоль развивалась медленнее и ее размер был достоверно меньше на 10% по сравнению с контрольной группой.

В группах мышей, которым прививали клетки в концентрации 5×10^4 кл./мл, различия были более значимыми: степень прививаемости опухоли в контрольной группе составляла 52%, а в опытной она была меньше в 1.8 раза и составляла только 29% (табл. 1). Кроме того, при этой концентрации клеток опухоль монотонно увеличивалась в размере до 50 сут в контрольной группе мышей, но в опытной группе она достигала максимального размера к 30 сут и более не увеличивалась вплоть до 60 сут. В среднем максимальный размер

Таблица 1. Влияние приема мышами эфирного масла орегано в течение 3 месяцев на степень прививаемости карциномы Льюис и максимальный размер опухоли

Концентрация клеток карциномы Льюис		Степень прививаемости, %	Максимальный размер опухоли, мм ³
5×10^5	Контроль (вода)	100	7800
	Опыт (вода + орегано)	100	7100
5×10^4	Контроль (вода)	52	6000
	Опыт (вода + орегано)	29	4100

опухоли у мышей опытной группы был на 30% меньше по сравнению с контролем (табл. 1). Эти данные с высокой достоверностью свидетельствуют о том, что даже краткосрочный прием мышами малых доз ЭМО увеличивал сопротивляемость организма воздействию агрессивных канцерогенных факторов, снижал степень заболеваемости и размеры опухоли у заболевших животных, то есть эфирное масло проявляло профилактическое действие. Следует отметить, что подобная активность ЭМО обнаружена впервые. Ранее сообщалось о способности ЭМО модулировать экспрессию ряда противовоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α – одного из ключевых компонентов цитокиновой сети, обладающего выраженной противоопухолевой активностью [20]. Возможно, и в нашем случае, ЭМО влияло на развитие и течение опухолевого процесса также через активацию регуляторных молекул клеток.

Для более детального определения влияния приема малых доз ЭМО на организм мышей мы сравнили некоторые физико-химические показатели крови и органов мышей контрольной группы, получавшей чистую питьевую воду, и опытной группы, употреблявшей ЭМО в течение 3 мес. В табл. 2 приведены величины степени гемолиза эритроцитов, микровязкости мембран эритроцитов и содержание ТБК-АП.

Степень гемолиза эритроцитов является характеристикой устойчивости клеточных мембран к механическому разрушению. Одной из причин снижения их прочности может быть интенсификация процессов перекисного окисления липидов. Видно, что степень гемолиза эритроцитов достоверно снижалась на 20% у мышей в возрасте 5 мес. по сравнению с 2 мес. животными. Это означает, что в процессе роста мышей происходило увеличение резистентности мембран эритроцитов. Прием эфирного масла орегано в этот период (в течение 3 мес.) в дозировке 0.15 мкг/мл питьевой воды практически не изменял степень гемолиза, то есть не влиял на устойчивость мембран эритроцитов.

Таблица 2. Величины степени гемолиза, концентрации ТБК-АП и микровязкости липидов в мембранах эритроцитов и концентрации ТБК-АП в печени и мозге мышечной контрольной и опытной групп в возрасте 2 и 5 мес

Показатель	Контроль, возраст 2 мес.	Контроль, возраст 5 мес.	Опыт, возраст 5 мес.
Степень гемолиза эритроцитов, %	38.2 ± 1.5	29.5 ± 1.2	29.7 ± 1.5
Микровязкость поверхностных липидов эритроцитов, $\tau_c \times 10^{-10}$ с	0.34 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.01
Микровязкость приобелковых липидов эритроцитов, $\tau_c \times 10^{-10}$ с	2.31 ± 0.08	2.04 ± 0.07	2.14 ± 0.07
ТБК-АП эритроцитов, нМ/л	68.2 ± 3.0	27.5 ± 2.0	26.0 ± 2.1
ТБК-АП в гомогенате печени, нМ/л	28.2 ± 2.5	24.5 ± 2.2	17.9 ± 1.9
ТБК-АП в гомогенате мозга, нМ/л	8.5 ± 1.5	6.2 ± 2.5	6.1 ± 2.5

Найденное увеличение устойчивости мембран эритроцитов обусловлено тем, что в период от 2 до 5 мес. снижалось содержание продуктов перекисного окисления липидов, которое характеризуется величинами ТБК-АП. Определение содержания вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов в виде их продуктов реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных соединений) является общепринятой методикой оценки интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты расщепления пероксидов жирных кислот в липидах, в основном малоновый диальдегид, дают окрашенные азометиновые комплексы с ТБК, содержание которых количественно определяется спектрофотометрическим методом.

Как видно из табл. 2, с увеличением возраста мышечной от 2 до 5 мес. содержание ТБК-АП существенно (~ в 2 раза) снижалось в опытной и в контрольной группе. Мыши в таком возрасте относятся к молодым, растущим организмам и, как видно из полученных данных, взросление приводит к снижению процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов и это сопровождается найденным нами снижением величин степени гемолиза. Таким образом, снижение степени окисления липидов мембран эритроцитов хорошо коррелирует с устойчивостью мембран к механическому гемолизу. Краткосрочный, в течение 3 мес. прием ЭМО в период взросления мышечной незначительно увеличивал устойчивость липидов эритроцитов к окислению. Вероятно, на этом этапе жизни мышечной в клетках присутствует достаточное количество эндогенных ферментов-антиоксидантов с высокой активностью, которые поддерживают антиоксидантный статус организма на стабильном высоком уровне.

Следующей характеристикой мембран эритроцитов, связанной с их составом и степенью окисления липидов, являются величины микровязкости липидов в мембранах. Для определения этого параметра использовали метод ЭПР-спектроскопии, который контролирует изменение молекулярной подвижности парамагнитных частиц — стабильных

органических радикалов при изменении состава среды, в которой находятся эти частицы [16–18, 21]. Изменения в структуре клеточных мембран отражают их функциональное состояние, в частности, позволяют выявить отклонения в системе регуляции клеточного метаболизма. Так, например, изучение микровязкости различных областей клеточной мембраны дает возможность оценить качественные изменения в структуре мембран, не прибегая к их дезинтеграции и не нарушая естественной упаковки. С увеличением возраста мышечной микровязкость липидного бислоя мембран эритроцитов снижалась на 12%, прием ЭМО в течение 3 мес. приводил к снижению этого параметра на 6%. Аналогичные тенденции обнаружены и при исследовании микровязкости глубоколежащих приобелковых липидов эритроцитарных мембран (табл. 2). Найдено, что при увеличении возраста мышечной с 2 до 5 мес. микровязкость обеих областей мембраны эритроцитов незначительно снижалась, а прием ЭМО фактически возвращал величины микровязкости мембран эритроцитов к их значениям для 2 мес. мышечной.

Таким образом, найдено, что в молодом возрасте по мере взросления организма мышечной-гибридов снижалась интенсивность ПОЛ в мембранах эритроцитов и это приводило к увеличению их резистентности, незначительному снижению микровязкости, но не изменяло их структуру. Прием эфирного масла орегано незначительно, но улучшал эти характеристики мембран эритроцитов.

Для оценки возможного влияния малых доз ЭМО на антиоксидантный статус печени и мозга мы определили в этих органах величины ТБК-АП у мышечной контрольной и опытной групп (табл. 2). Можно видеть, что с увеличением возраста интенсивность ПОЛ в мозге мышечной снижалась на 27%, в печени — на 13%. Прием эфирного масла не влиял на этот процесс в мозге мышечной, величины ТБК-АП в контрольной и опытной группе были одинаковы (табл. 2). Прием масла приводил к значительному (на 36%) снижению содержания ТБК-АП в липидах печени мышечной по сравнению

Таблица 3. Активность антиоксидантных ферментов в цитозоле (цит) и митохондриях (мх) печени мышей контрольной и опытной групп в возрасте 5 мес

Образец	Cu,Zn-СОД, ед./мг	ГП цит, ед./мг	ГТцит, ед./мг	Mn-СОД, ед./мг	ГПмх, ед./мг	ГТмх, ед./мг
Контроль	251 ± 19	0.98 ± 0.08	0.24 ± 0.02	10.1 ± 0.2	0.067 ± 0.008	0.057 ± 0.004
Опыт	253 ± 21	1.23 ± 0.11	0.64 ± 0.05	15.2 ± 0.3	0.079 ± 0.006	0.104 ± 0.007

с 2 мес. контролем (табл. 2). Одной из причин такого снижения процессов ПОЛ в печени может быть увеличение активности антиоксидантных ферментов в печени мышей, принимавших ЭМО. Известно, что в формировании противоопухолевой активности принимает участие ферментная система организма, чувствительность которой к разного рода воздействиям зависит от локализации ферментов [19]. В нашей работе были измерены активности ферментов (Cu, Zn-СОД, Mn-СОД, ГП и ГТ) в двух фракциях клеток печени – в цитозольной и митохондриальной. Полученные результаты представлены в табл. 3. Измеренные ферменты участвуют в детоксикации супероксидных радикалов (СОД), пероксида водорода и органических пероксидов (ГП), а также различных ксенобиотиков (ГТ). Как видно из табл. 3, через 3 мес. после приема масла активности всех ферментов, кроме Cu,Zn-СОД, заметно повышены: активность Mn-СОД в 1.5 раза, ГП цитозоля и митохондрий – в 1.2 раза, ГТ цитозоля – в 3 раза и ГТ митохондрий – в 2 раза. Ранее было обнаружено, что способность некоторых природных соединений, в том числе эфирных масел, индуцировать активность детоксицирующих ферментов, например ГТ [22], может коррелировать с их противораковой активностью. Полученные данные свидетельствуют о том, что прием малых доз ЭМО увеличивал АО статус печени, снижал в ней уровень ПОЛ. Обменные процессы в печени идут намного быстрее, чем в мозге, принимаемые компоненты эфирного масла, такие, как карвакрол и тимол, попадая в печень, влияют на активность антиоксидантных ферментов, сами могут участвовать в обменных процессах и проявлять при этом *in vivo* свойства биоантиоксидантов.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить наличие противораковой активности у ЭМО. Даже кратковременное 3 мес. употребление малых доз этого масла в качестве добавки в питьевую воду снижало степень прививаемости опухоли в 1.8 раза, уменьшало ее размер в 1.5 раза, увеличивало устойчивость к действию раковых клеток на здоровых животных и существенно ингибировало развитие опухоли у заболевших мышей. Впервые установлено, что в молодом возрасте по мере взросления организма мышей-гибридов увеличивалась механическая и окислительная резистентность мембран эритро-

цитов. Совокупность полученных данных по изменению биохимических и физико-химических показателей эритроцитов, печени и мозга мышей в процессе их взросления и влияния на эти параметры 3 мес. приема ЭМО свидетельствует о том, что масло не действовало отрицательно ни на один параметр. Наоборот, в опытной группе мышей, принимавших ЭМО, отмечено увеличение активности антиоксидантных ферментов печени мышей, снижение интенсивности ПОЛ в печени и эритроцитах мышей, увеличение антиоксидантного статуса организма, что характеризует ЭМО как природный биоантиоксидант. Совокупность различных видов биологической активности у ЭМО, включая его свойства биоантиоксиданта, способствуют увеличению сопротивляемости организма мышей вредным факторам окружающей среды, в том числе вводимой в их организм культуре раковых клеток. С большой степенью уверенности можно рекомендовать систематический прием малых доз эфирного масла орегано или экстракта травы орегано (душицы) в виде ежедневного чая как средство с профилактическим действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурлакова Е.Б. Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты / Ред. Е.Б. Бурлакова, С.Д. Варфоломеев. М.: Наука, 2005. Т. 2. С. 1–27.
2. Беспалов В.Г., Александров В.А., Корман Д.Б. // Сибирский онколог. журн. 2012. Т. 50. № 2. С. 52–56.
3. Ерохин В.Н., Кременцова А.В., Семенов В.А., Бурлакова Е.Б. // Изв. РАН. Сер. биол. 2007. № 5. С. 583–590.
4. Dragland S., Senoo H., Wake K., Holte K., Blomhoff R. // J. Nutr. 2003. V. 133. P. 1286–1290.
5. Lampe J.W. // Amer. J. Clin. Nutr. 2003. V. 78. P. 579S–583S.
6. Jessup W., Rankin S.M., De Whalley C.V., Hout J.R.S., Scott J., Leake D.S. // Biochem. J. 1990. V. 265. № 2. P. 399–405.
7. Oshima S., Ojima F., Sakamoto H., Ishiguro Y., Terao J. // J. Agric. Food Chem. 1996. V. 44. № 10. P. 2306–2309.
8. Carpenter K.L.H., Van der Veen C., Hird R., Dennis I.F., Ding T., Mitchinson M.J. // FEBS Lett. 1997. V. 401. № 1. P. 262–266.
9. Meyers K.J., Rudolf J.L., Mitchell A.E. // J. Agric. Food Chem. 2008. V. 56. № 3. P. 830–836.

10. Ruberto G., Baratta M. // Food Chem. 2002. V. 69. P. 167–174.
11. Мишарина Т.А., Теренина М.Б., Крикунова Н.И. // Прикл. биохимия и микробиология. 2009. Т. 45. № 6. С. 642–647.
12. Takahashi Y., Inaba N., Kuwahara S., Kuki W. // Biosci. Biotechnol. Biochem. 2003. V. 67. № 1. P. 195–197.
13. Mastelić J., Jercović I., Blažević I., Poljak-Blaži M., Borović S., Ivančić-Baće I., Smrečki V., Žarković N., Brčić-Kostić K., Vikič-Topič D., Müller N. // J. Agric. Food Chem. 2008. V. 56. № 11. P. 3989–3996.
14. Danesi F., Elementi S., Neki R., Maranesi M., D'Antuono L.F., Bordoni A. // J. Agric. Food Chem. 2008. V. 56. № 21. P. 9911–9917.
15. Youdim K.A., Deans S.G. // British J. Nutr. 2000. V. 83. № 1. P. 87–93.
16. Кузнецов А.Н. Метод спинного зонда. М.: Наука, 1976. 248 с.
17. Голощанов А.Н., Бурлакова Е.Б. // Биофизика. 1975. Т. 20. № 5. С. 816–821.
18. Степовая Е.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В. // Бюлл. Экспер. биол. и мед. 2003. Т. 136. № 11. С. 553–557.
19. Вартамян Л.С., Гуревич С.М., Козаченко А.И., Наглер Л.Г., Бурлакова Е.Б. // Биохимия. 2001. Т. 66. № 7. С. 896–904.
20. Vukovská A., Cikos S., Juhás S., P'ková G., Reháč P., Koppel J. // Mediators Inflamm. 2007. V. 51. № 2. P. 254–260.
21. Бинюков В.И., Борунова С.Ф., Гольдфельд М.Г. // Биохимия. 1972. Т. 36. № 6. С. 1149–1152.
22. Lam L.K.T., Hasegawa S. // Nutrition and Cancer. 1989. V. 12. № 1. P. 43–47.

Effect of Oregano Essential Oil on the Engraftment and Development of Lewis Carcinoma in F1 DBA C57 Black Hybrid Mice

T. A. Misharina, E. B. Burlakova, L. D. Fatkullina, E. S. Alinkina, A. K. Vorob'eva, I. B. Medvedeva, V. N. Erokhin, V. A. Semenov, L. G. Nagler, and A. I. Kozachenko

*Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia
e-mail: tmish@rambler.ru*

Received November 6, 2012

Abstract—The effect of a low uptake dose of oregano essential oil with drinking water for three months (*Origanum vulgare* L.) on the degree of Lewis carcinoma engraftment and some parameters of oxidative stress has been studied in vivo using F1 DBA C57 Black hybrid mice. Oregano essential oil has been established to possess an anticancer activity. The degree of tumor engraftment decreased by 1.8 times, its size decreased by 1.5 times, and the development of tumor was significantly suppressed in sick mice under the effect of oregano essential oil. It was found that the uptake of essential oil did not affect the intensity of lipid peroxidation in the brain of mice and resulted in a significantly (by 36%) decreased content of secondary lipid oxidation products in the liver as shown in a reaction with thiobarbituric acid as compared to control subjects. The activity of antioxidant enzymes was found to increase after three months of essential oil uptake (by 1.5–3 times) as compared to the control group. This effect of essential oil supports the presence of bioantioxidant properties in this essential oil.