

УДК 616.43:613,63-057

**ВЛИЯНИЕ НЕСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА
НА УРОВЕНЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ
В КРОВИ РАСТУЩИХ ЖИВОТНЫХ, ПОЛУЧАВШИХ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ
НА ОСНОВЕ СТАХИСА И СТЕВИИ**

Л.Е. Муравлева, И.Р. Кулмагамбетов, Ю.А. Синявский,
Б.А. Сарсенбаев, В.В. Койков, Д.А. Клюев, Ш. Кенжебаева,
В.К. Мурсалиева, С.В. Нам, Ж.М. Сулейменова

*Государственная медицинская академия, Караганда, Казахстан
(470061, Республика Казахстан, Карагандинская область,
г. Караганда, ул. Гоголя, 40) info@ksma.krg.kz*

Изучено влияние биологически активных добавок на основе стахиса и стевии на содержание нуклеиновых кислот и кислоторастворимых предшественников нуклеиновых кислот в крови растущих животных. Включение стахиса и стевии в рацион интактных животных не влияло на изучаемые показатели. На 30-е сутки после однократного введения несимметричного диметилгидразина в крови растущих животных, получавших стахис или стевию, возрастал уровень циркулирующих нуклеиновых кислот при снижении содержания кислоторастворимых предшественников нуклеиновых кислот. При дефиците белка в рационе и однократном введении несимметричного диметилгидразина позитивный эффект при применении стахиса и стевии был менее значимым.

Ключевые слова: диметилгидразин, стахис, стевия

Изучению роли внеклеточных циркулирующих нуклеиновых кислот в крови уделяется достаточно большое внимание. На сегодняшний день нет единого мнения о биологической роли и происхождении внеклеточных нуклеиновых кислот в условиях нормы. Установлено увеличение содержания внеклеточных нуклеиновых кислот при ряде патологических состояний, что послужило основой для разработки новых диагностических методов [1 – 4]. В то же время нашими исследованиями показано, что в крови животных на 30-е сутки после однократного введения несимметричного диметилгидразина (НДМГ) и особенно при содержании животных на рационе с дефицитом белка уровень внеклеточных ДНК и РНК снижается при увеличении пула кислоторастворимых фракций (КРФ) нуклеотидной природы [5].

В связи с этим актуальным направлением является разработка подходов к коррекции метаболических нарушений, вызванных однократным введением

НДМГ и алиментарным дисбалансом. Одним из таких подходов является использование биологически активных добавок (БАД).

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния БАД на основе стахиса и стевии на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот в крови растущих животных на 30-е сутки после однократного введения НДМГ и на фоне алиментарного дисбаланса.

Выбор стахиса и стевии был обусловлен следующим. Однократное введение НДМГ индуцирует стойкое гипергликемическое состояние за счет повреждения островкового аппарата поджелудочной железы растущих животных. Содержание животных на малобелковом рационе усугубляло деструктивный эффект НДМГ [6, 7]. Это позволило высказать предположение о роли гипергликемии как одного из опосредованных механизмов реализации повреждающего действия НДМГ. В этих условиях представляется перспективным

использование стахиса и стевии, поскольку они снижают уровень глюкозы в крови, стабилизируют функцию эндокринных желез и повышают неспецифическую резистентность организма к токсичным веществам.

Эксперимент проводился на 120 белых крысах-отъемышах обоих полов с исходной массой 45 ± 2 грамма. Животные были разделены на 6 групп. В каждую группу вошло по 10 самок и 10 самцов-отъемышей, содержащихся на стандартном рационе вивария. В первую группу вошли интактные животные, которые ежедневно с кормом получали БАД на основе стахиса. Во вторую группу вошли интактные животные, которые ежедневно с кормом получали БАД на основе стевии. Животным третьей, четвертой пятой и шестой групп однократно внутривенно вводили НДМГ в дозе 5 мг/кг. Животные третьей группы ежедневно с кормом получали биологически активную добавку на основе стахиса, крысята 4-й группы ежедневно получали БАД на основе стевии. Крысята-отъемыши пятой и шестой групп содержались на изокалорийном полусинтетическом рационе с дефицитом белка. Состав изокалорийного полусинтетического рациона: белок клейковины (8%), дефицитной по метионину, лизину и треонину, лярд (15%), углеводы (68%), минеральный компонент (4%), витаминная смесь (4%), мелкие древесные опилки (1%). Углеводный компонент представлен сахарным песком (10%) и картофельным крахмалом (58%) [8].

Отъемыши пятой группы ежедневно с кормом получали БАД на основе стахиса, крысята 6-й группы ежедневно получали БАД на основе стевии. Обе биологически активные добавки животные 3 – 6-й групп получали из расчета 2 г/кг массы тела.

Срок эксперимента составил 30 суток. Животных выводили из эксперимента методом неполной декапитации под легким эфирным наркозом. В крови животных определяли суммарное содержание ДНК, РНК и кислоторастворимых предше-

ственников нуклеиновых кислот по методу [9]. Результаты выражали в условных единицах/мл. Все результаты были обработаны методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали непараметрическим методом по X-критерию Ван-дер-Вальдена.

В табл. 1 представлены результаты определения содержания внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови растущих животных, получавших БАД на основе стахиса и стевии. Из данных табл. 1 следует, что в крови растущих животных, получавших в течение 30 суток ежедневно с кормом БАД, содержание внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ находилось в пределах физиологической нормы ($0,887 \pm 0,113$ – для КРФ, $3,94 \pm 0,23$ – для РНК и $2,05 \pm 0,15$ – для ДНК [5]). Не обнаружены различия по содержанию ДНК, РНК и КРФ в крови самцов и самок. В связи с этим при обсуждении результатов исследований будет использовано суммарное значение каждого показателя.

В табл. 2 представлены результаты исследования влияния НДМГ на содержание внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови растущих животных, получавших БАД на основе стахиса.

Из данных табл. 2 следует, что на 30-е сутки после однократного введения НДМГ в крови растущих животных, получавших стахис, уровень КРФ достоверно превышал таковой контроля на 34%. Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот в крови растущих животных этой группы было ниже таковых контроля, но эти различия не носили достоверного характера.

На 30-е сутки после однократного введения НДМГ в крови растущих животных, содержащихся на малобелковом рационе и получавших стахис, содержание КРФ достоверно превышало таковой контроля на 87 %. Уровень РНК в крови растущих животных этой группы был ниже таковой контроля на 67 %. Содержание ДНК в крови животных этой группы сопоставимо с контролем.

Таблица 1

Влияние БАД на основе стахиса и стевии на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови растущих крыс ($M \pm m$)

Группы животных	Количество животных	КРФ, усл. ед./мл	РНК, усл. ед./мл	ДНК, усл. ед./мл
1-я группа	Σ (n=18)	0,909 \pm 0,032	3,98 \pm 0,22	1,99 \pm 0,17
Контроль (стахис)	♀ (n=9)	0,899 \pm 0,038	3,92 \pm 0,19	1,95 \pm 0,15
	♂ (n=9)	0,919 \pm 0,021	4,04 \pm 0,23	2,02 \pm 0,18
2-я группа	Σ (n=19)	0,899 \pm 0,031	4,00 \pm 0,12	1,97 \pm 0,08
Контроль (стевия)	♀ (n=10)	0,897 \pm 0,026	4,01 \pm 0,12	1,93 \pm 0,05
	♂ (n=9)	0,902 \pm 0,036	3,99 \pm 0,14	2,02 \pm 0,09

Таблица 2

Влияние БАД на основе стахиса на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови крыс на 30-е сутки после однократного введения НДМГ и на фоне рациона с дефицитом белка ($M \pm m$)

Группы животных	Количество животных	КРФ, усл. ед.	РНК, усл. ед.	ДНК, усл. ед.
1-я группа (стахис)	Σ (n=18)	0,909 \pm 0,032	3,98 \pm 0,22	1,99 \pm 0,17
	♀ (n=9)	0,899 \pm 0,038	3,92 \pm 0,19	1,95 \pm 0,15
	♂ (n=9)	0,919 \pm 0,021	4,04 \pm 0,23	2,02 \pm 0,18
3-я группа (НДМГ + стахис)	Σ (n=20)	1,219 \pm 0,086 *	3,44 \pm 0,14	1,77 \pm 0,12
	♀ (n=10)	1,208 \pm 0,103 *	3,44 \pm 0,18	1,78 \pm 0,10
	♂ (n=10)	1,232 \pm 0,065 *	3,44 \pm 0,13	1,75 \pm 0,14
5-я группа (НДМГ + малобелковый рацион + стахис)	Σ (n=19)	1,7 \pm 0,135 *#	2,39 \pm 0,15 *#	1,74 \pm 0,08
	♀ (n=10)	1,72 \pm 0,1235 *#	2,41 \pm 0,17 *#	1,76 \pm 0,09 *
	♂ (n=9)	1,699 \pm 0,139 *#	2,37 \pm 0,12 *#	1,71 \pm 0,08 *

* – достоверность показателей по отношению к контролю ($p < 0,01$); # – достоверность различий по отношению к 3-й группе ($p < 0,01$)

В табл. 3 приведены результаты исследования влияния НДМГ на содержание внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови растущих животных, получавших БАД на основе стевии.

Таблица 3

Влияние БАД на основе стевии на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот и КРФ в крови крыс на 30-е сутки после однократного введения НДМГ и на фоне рациона с дефицитом белка ($M \pm m$)

Группы животных	Выборка	КРФ, усл. ед.	РНК, усл. ед.	ДНК, усл. ед.
2-я группа	Σ (n=19)	0,899 \pm 0,031	4,00 \pm 0,12	1,97 \pm 0,08
Контроль (стевия)	♀ (n=10)	0,897 \pm 0,026	4,01 \pm 0,12	1,93 \pm 0,05
	♂ (n=9)	0,902 \pm 0,036	3,99 \pm 0,14	2,02 \pm 0,09
4-я группа (НДМГ + стевия)	Σ (n=19)	1,299 \pm 0,159 *	3,54 \pm 0,17 *	1,76 \pm 0,10 *
	♀ (n=9)	1,283 \pm 0,147 *	3,49 \pm 0,19 *	1,79 \pm 0,09 *
	♂ (n=10)	1,314 \pm 0,170 * [@]	3,58 \pm 0,14 * [@]	1,74 \pm 0,11 *
6-я группа (НДМГ + малобелковый рацион + стевия)	Σ (n=20)	1,84 \pm 0,071 *#	2,59 \pm 0,23 *#	1,69 \pm 0,09 *
	♀ (n=10)	1,828 \pm 0,083 *#	2,4 \pm 0,25 *#	1,70 \pm 0,09 *
	♂ (n=10)	1,85 \pm 0,056 *#	2,6 \pm 0,22 *#	1,68 \pm 0,11 *

* – достоверность показателей по отношению к контролю ($p < 0,01$); # – достоверность различий по отношению к 4-й группе ($p < 0,01$)

Из данных табл. 3 следует, что уровень КРФ в крови животных, получавших стевию в течение 30 суток после однократного введения НДМГ, достоверно превышал контроль на 45%. Содержание внеклеточных РНК и ДНК в крови растущих животных этой группы достоверно от значений контроля не отличались.

У животных, содержащихся на рационе с дефицитом белка и получавших стевию в течение 30 суток после однократного введения НДМГ, уровень КРФ был достоверно ниже контроля в 2,1 раза, РНК – на 54% и ДНК – на 17%.

Следовательно, на 30-е сутки после однократного введения НДМГ в крови растущих животных, получавших БАД на основе стахиса и стевии, возрастал уровень циркулирующих нуклеиновых кислот при снижении содержания КРФ. При дефиците белка позитивный эффект при применении стахиса и стевии был менее значимым.

Ранее было выдвинуто предположение об увеличении нуклеазной активности крови при введении НДМГ, что и определило снижение содержания внеклеточных нуклеиновых кислот при увеличении пула веществ нуклеотидной природы [5]. Увеличение нуклеазной активности обусловлено деструкцией клеток с последующим выходом ферментов в кровь. Молекулярный механизм действия стахиса и стевии в данном случае может быть связан не только со снижением уровня глюкозы в крови, но и с протективным действием на клеточные мембраны либо, что представляется более вероятным, с усилением репаративных процессов. В условиях дефицита белка и незаменимых аминокислот интенсивность репаративных процессов снижается, что и определило более низкую эффективность стахиса и стевии.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют перспективность использования стахиса и стевии, но молекулярный механизм действия этих биоло-

гически активных добавок требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chan A.K., Chiu R.W., Lo Y.M. // *Ann Clin Biochem.* – 2003, Mar. – № 40 (Pt 2). – P. 122 – 30.
2. Lui Y.Y., Dennis Y.M. // *Clin Chem Lab Med.* – 2002, Oct. – № 40 (10). – P. 962 – 968.
3. Tamkovich S.N., Bryzgunova O.E., Rykova E.Y., Permyakova V.I., Vlassov V.V., Laktionov P.P. // *Clin. Chem.* – 2005. – V. 51(7). – P. 1317 – 1319.
4. Laktionov P.P., Tamkovich S.N., Rykova E.Yu., Bryzgunova O.Yu., Starikov A.V., Kuznetsova N.P., Vlassov V.V. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2004, Jun. – V. 1022. – P. 221 – 227.
5. Laktionov P.P., Tamkovich S.N., Rykova E.Yu., Bryzgunova O.Yu., Starikov A.V., Kuznetsova N.P., Sumarokov S.V., Kolomiets S.A., Sevostianova N.V., Vlassov V.V. // *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* – 2004. – V. 23, Nos. 6&7. – P. 879 – 883.
6. Муравлева Л.Е., Терехин С.П., Койков В.В., Ключев Д.А. Влияние несимметричного диметилгидразина на уровень внеклеточных нуклеиновых кислот крови растущих животных, получавших рацион с дефицитом белка // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – № 5. – С. 60 – 61.
7. Муравлева Л.Е., Кулмагамбетов И.Р., Койков В.В. [и др.] // *Материалы V Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»* (Москва, 30 октября – 2 ноября 2006 г.) – С. 607 – 609.
8. Терехин С.П., Муравлева Л.Е., Медведев В.А. [и др.] // *Здоровье и болезнь.* – 2007. – № 10 (66). – С. 143 – 147.
9. Шаблий В.Я., Игнатъев А.Д., Керимова М.Г. [и др.] // *Методические рекомендации по биологической оценке продуктов питания.* – М., 1973. – 30 с.
10. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2000. – № 7. – С. 18 – 20.

INFLUENCE OF NONSYMMETRICAL DIMETHYLHYDRAZINE ON THE LEVEL OF ANTIOXIDANT EXTRACELLULAR NUCLEAR ACIDS IN BLOOD OF THE GROWING ANIMALS, RECEIVING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVES ON BASE OF STAKHIS AND STEVIA

L.Ye. Muravleva, I.R. Kulmagambetov, Yu. A. Sinyavskiy, B.A. Sarsenbaev, V.V. Koikov, D.A. Klyuyev, Sh. Kenzhebaeva, V.K. Mursalieva, S.V. Nam, Zh.M. Suleimenova
State Medical Academy, Karaganda, Kazakhstan (470061, Republic Kazakhstan, the Karaganda area, Karaganda, Gogol's street, 40) info@ksma.krg.kz

The influence of biologically active additives on base stakhis and stevia on concentration of nuclear acids and acid – soluble predecessors of nuclear acids in blood of growing animal was studied. No changes in concentration of there parameters in blood of the growing animals receiving a normal diet with stahis or stevia are fixed. For 30 days after unitary NDMH injection in blood of growing animals receiving a normal diet with stahis or stevia concentration the circulating nuclear acid was increased on the contrary of reduction of level of acid – soluble predecessors. The positive effect of stahis or stevia was not more significant in the condition of unitary NDMH injection and a diet with deficiency of protein.

Keywords: NDMH, stakhis, stevia