

УДК 616,43:613,63-057

И. Р. КУЛМАГАМБЕТОВ, Л. Е. МУРАВЛЕВА, В. В. КОЙКОВ,  
К. С. АМАНОВА, Б. И. ТУЛЕУОВ, Э. К. ДОНБАЕВА

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ОКСИМ ПИНОСТРОБИНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТЕКТОРА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ПРИ СОЧЕТАННОМ ДЕЙСТВИИ НЕСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА И СВЧ-ОБЛУЧЕНИЯ

(Карагандинская государственная медицинская академия)

*Изучена возможность коррекции нарушений структуры нуклеиновых кислот при интоксикации, вызванной сочетанным действием несимметричного диметилгидразина (НДМГ) и СВЧ-облучения.*

Установлено, что сочетанное действие НДМГ и СВЧ-облучения потенцирует снижение уровня РНК и ДНК при параллельном росте продуктов деструкции и катаболизма нуклеиновых кислот – КРФ и мочевой кислоты. Уменьшается активность АДА.

Использование препарата оксим пиностробина позволяет предупредить накопление КРФ и мочевой кислоты, приводит к восстановлению уровня РНК и ДНК, повышает активность АДА. Таким образом, для оксима пиностробина отмечен достоверный нуклеопротекторный эффект.

Защита населения от неблагоприятного влияния среды обитания является одной из основных задач, требующих безотлагательного решения. При этом особую актуальность представляет поиск средств эффективной коррекции состояний, вызванных сочетанным действием повреждающих агентов, в частности электромагнитных полей и токсических веществ. Среди электромагнитных полей наибольшую биологическую активность имеют сверхвысокие частоты (СВЧ). К числу широко распространенных токсических компонентов продуктов промышленного и сельскохозяйственного назначения относятся гидразин и его производные [1, 2].

Установлено, что как изолированное, так и комбинированное воздействие данных факторов потенцирует комплекс деструктивных процессов со стороны ключевых биомакромолекул организма – липидов и белков [3]. Вместе с тем к числу высокочувствительных и легко повреждаемых компонентов клетки относятся и нуклеиновые кислоты – основные носители информации в ней [4].

Модификация нуклеиновых кислот вызывает существенные изменения в метаболизме всей

клетки в целом, поэтому изменения уровня данных веществ можно рассматривать в качестве интегрального показателя состояния клетки. В связи с этим именно метаболизм нуклеиновых кислот должен служить одной из основных мишеней для действия медикаментозных и немедикаментозных средств, ограничивающих токсические эффекты факторов окружающей среды.

Считается, что одним из перспективных направлений фармакологической коррекции метаболических нарушений является использование фитоадаптогенов – препаратов растительного происхождения, содержащих комплекс биологически активных веществ (витаминов, флавоноидов и др.) [5]. К числу новых отечественных фитопрепаратов относится оксим пиностробина – препарат, синтезированный из пиностробина, одного из флавоноидов, выделенного из почек тополя бальзамического (*Populus balsamifera L.*).

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня веществ нуклеотидной природы в крови крыс, подвергнутых сочетанному действию СВЧ-облучения, и одного их наиболее активных производных гидразина – несимметричного диметилгидразина (НДМГ), а также оценка нуклеопротекторных свойств препарата оксим пиностробина.

**Материалы и методы.** Объектом исследования служили эритроциты и плазма крови 29 беспородных белых крыс-самок весом 180–200 г. Все животные были разделены на контрольную (n=10) и две опытные группы. Первую группу животных составили крысы (n=10), которым в течение 4 недель внутрижелудочно, через зонд вводился водный раствор НДМГ в дозе 5 мг/кг (накопленная доза составила 100 мг/кг). Общее

количество внутривенно вводимого образца составило 1 мл/кг массы тела. Ежедневно в течение 10 мин животные подвергались также СВЧ-облучению в дозе 24 мВт/см<sup>2</sup> с использованием аппарата «Луч-3». Вторую группу животных (n=10) составили крысы, которые тоже были подвергнуты воздействию НДМГ и СВЧ-облучения, но спустя неделю после начала эксперимента и на протяжении трех недель всем животным внутривенно вводился препарат оксим пиностробина в дозе 25 мг/кг. В качестве контрольной группы использовали животных (n=9), которые не подвергались воздействию НДМГ и СВЧ и вместо лечения получали воду в количестве 1 мл/кг. Содержание животных, их облучение, введение НДМГ и оксима пиностробина осуществлялись в лаборатории НИЦ КГМА (отв. В. С. Тритэк). Все манипуляции, связанные с экспериментом, проводили в утренние часы во избежание влияния циркадных ритмов.

В эритроцитах определяли уровень кислото-растворимой фракции (КРФ), представляющей собой пул низкомолекулярных веществ нуклеотидной природы, а также уровень РНК и ДНК путем экстракции веществ нуклеотидной природы после последовательного гидролиза, проводимого при различной температуре с помощью 0,5 н. хлорной кислоты по методу E. W. Johns (1964) в модификации Л. И. Маркушева и соавт. [6]. В эритроцитах определяли активность аденозиндезаминазы (АДА) с использованием фосфатного буфера по методу В. Cronstein [7]. Уровень мочевой кислоты (МК) в плазме определяли по реакции с фосфорно-вольфрамовым реактивом, используя стандартный набор реактивов для определения мочевой кислоты фирмы «Агат». Полученные данные были обработаны методом вариационной статистики. Определяли среднюю

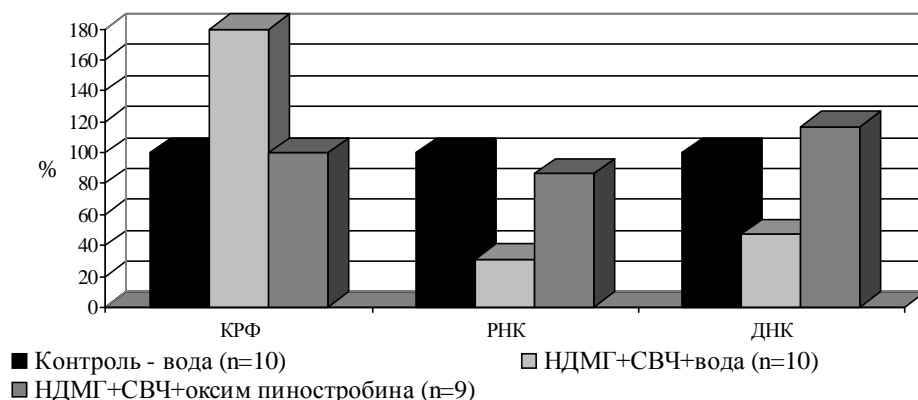
арифметическую выборки (X), ошибку средней арифметической (σ<sub>x</sub>). Достоверность различий оценивали непараметрическим методом по X-критерию Ван-дер-Вальдена.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты определения уровня КРФ, РНК и ДНК в эритроцитах экспериментальных животных представлены на рис. 1.

Достоверный рост характерен для КРФ – на 80% (p<0,01). КРФ включает в свой состав свободные нуклеотиды, олигонуклеотиды и другие низкомолекулярные вещества нуклеотидной природы [6]. На наш взгляд, подобный рост КРФ может быть связан с увеличением степени деструкции нуклеиновых кислот, что подтверждается достоверным снижением уровня РНК – на 69% (p<0,01) и ДНК – на 53% (p<0,01). Данные изменения можно объяснить наличием глубокого окислительного стресса в организме крыс. При этом, по-видимому, окислительной деструкции подвергаются как зрелые, так и незрелые формы эритроцитов. На преобладание деструктивных и катаболических процессов со стороны нуклеиновых кислот указывает существенный рост в плазме крови уровня МК – в 5,56 раза (p<0,01) (рис. 2). Изменения затрагивают и энергетический метаболизм эритроцитов. Так, уровень активности АДА снижается на 52% (p<0,01).

Использование препарата оксим пиностробина позволяет существенно снизить токсический эффект НДМГ и СВЧ. Достоверно (p<0,01) положительная динамика характерна и для уровня веществ нуклеотидной природы: КРФ относительно цифр, отмечаемых для группы животных, не подвергнутых коррекции фитопрепаратом, ниже на 44,7%, уровень РНК выше на 176,4%, уровень ДНК – на 152,3%. Достоверные различия свойственны и другим катаболитам: уровень

Рис. 1. Уровень продуктов нуклеотидной природы в эритроцитах крыс



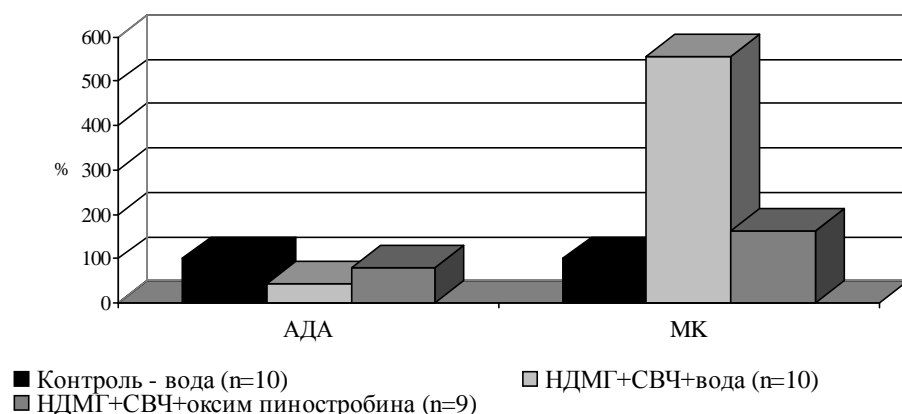


Рис. 2. Уровень энергетического метаболизма и катаболитов нуклеиновых кислот в эритроцитах крыс

МК ниже на 70,6% ( $p < 0,01$ ), уровень СМ – на 26,5%. Достаточно большие различия между двумя группами сравнения присущи и активности АДА – на 81,8% ( $p < 0,01$ ).

Итак, использование препарата оксим пиностробина позволяет существенно снизить степень деструкции и катаболизма нуклеиновых кислот при сочетанном действии на организм экспериментальных животных НДМГ и СВЧ-облучения. По-видимому, данный эффект нового фитопрепарата связан с тем, что в его основе лежит флавоноид пиностробин, обладающий антиоксидантной активностью, что позволяет ему ограничивать свободно-радикальное окисление биомолекул, в том числе предупреждать окислительную деструкцию нуклеиновых кислот. Кроме того, известно, что оксим пиностробина обладает гепатопротекторными свойствами: восстанавливая детоксицирующую функцию печени, он также способствует снижению уровня токсических агентов, в том числе и свободных радикалов, в организме [8].

Таким образом, препарат оксим пиностробина имеет достоверно высокую эффективность в качестве нуклеопротектора при интоксикации, вызванной сочетанным действием НДМГ и СВЧ-облучения теплового диапазона.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев Ю.Г. Электромагнитные поля и здоровье населения // Гигиена и санитария. 2003. № 3. С. 14-16.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. 720 с.

3. Муравлева Л.Е., Койков В.В., Култанов Б.Ж. Метаболический статус крыс при сочетанном действии несимметричного диметилгидразина и СВЧ-облучения // Мат-лы междунаро. научно-практич. конференции «Наука: теория и практика». Прага, 2005. С. 42-43.

4. Биохимические основы патологических процессов / Под ред. Е. С. Северина. М.: Медицина, 2000. 304 с.

5. Курашвили В.М., Майлэм Л. Новые возможности предотвращения оксидативного стресса // Общество натуральной медицины. 2001. Доступно по URL: <http://www.nutrition.ru/publication/jornal/001/articles/stress.htm>

6. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом // Клинич. лаб. диагностика. 2000. № 7. С. 18-20.

7. Cronstein B.N., Rosenstein E.D., Krammer S.V. et al. // I. Immunol. 1985. N 135. P. 1366-1371.

8. Альжанов С.С., Кульмагамбетова Э.А., Кулыясов А.Т. Гепатопротекторная активность пиностробина и его оксимпроизводного // Материалы шестого междунаро. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». СПб., 2002. С. 351-352.

#### Резюме

Симметриялы емес диметилгидразиннің (НДМГ) және ЭЖЖ – сәулеленудің бірлескен әсеріне ұшыраған егеуқұйрықтар қанындағы нуклеиндік заттар деңгейінің динамикасына, сонымен қатар, оксим пиностробин препаратының коррекциялық әсеріне зерттеулер жүргізілді.

#### Summary

We had studied dynamic of substances having nucleotide nature in blood of rats exposed to combined action of nonsymmetrical dimethylhydrazine (NDMH) and SHF-irradiation, and also at correction by preparation pinostrobin oxime.