

Колумбаева С.Ж.,
Ловинская А.В.,
Шынбергенова Н.С.,
Рахимжанова А.А.,
Илиясова А.И.,
Бегимбетова Д.А.,
Воронова Н.В.

**Антигенотоксический эффект
фиточая из корней и корневищ
девясила (*Inula helenium L.*)**

Kolumbayeva S.Zh.,
Lovinskaya A.V.,
Shynbergenova N.S.,
Rakhimzhanova A.A.,
Iliasova A.I.,
Begimbetova D.A.,
Voronova N.V.

**Antigenotoxic effect from herbal
tea of elecampane
(*Inula helenium L.*)
roots and rhizomes**

Колумбаева С.Ж.,
Ловинская А.В.,
Шынбергенова Н.С.,
Рахимжанова А.А.,
Илиясова А.И.,
Бегимбетова Д.А.,
Воронова Н.В.

**Андыз (*Inula helenium L.*)
тамыры мен тамыр
сабақтарынан жасалған
фитошайдың
антигенотоксиндік әсері**

Изучены генотоксические и антигенотоксические свойства фиточая из корней и корневищ девясила (*Inula helenium L.*). С помощью метода ДНК-комет установлено, что несимметричный диметилгидразин в дозе 6,6 мг/кг вызывает разрывы ДНК в клетках различных органов мышей с частотой, достоверно превышающей спонтанный уровень. Настой девясила в дозе 600,0 мг/кг не проявил мутагенной активности в организме лабораторных животных, частота разрывов ДНК была на уровне контроля. Однако настой фиточая при совместном применении с несимметричным диметилгидразином существенно модифицировал мутагенный эффект ксенобиотика. При совместном применении фиточая с несимметричным диметилгидразином уровень разрывов ДНК в клетках всех исследуемых внутренних органов мышей статистически значимо снижился. Полученные результаты свидетельствуют о наличии антигенотоксических свойств фиточая из корней и корневищ девясила.

Ключевые слова: генотоксичность, антумутаген, метод ДНК-комет, ракетное топливо, девясил.

Genotoxic and antigenotoxic properties of herbal tea of Elecampane (*Inula helenium L.*) roots and rhizomes were studied. Using Comet assay method it was found that unsymmetrical dimethylhydrazine at a dose of 6.6 mg/kg caused DNA single-strand breaks in cells from different tissues of mice with frequency significantly exceeding the spontaneous level. Elecampane tincture at 600.0 mg/kg showed no mutagenic activity in laboratory animals, the frequency of DNA strand breaks was on the control level. But when combined with unsymmetrical dimethylhydrazine it substantially reduced mutagenic effect of the xenobiotic. Level of DNA strand breaks in cells of all the internal organs of mice was significantly decreased in a combined application of unsymmetrical dimethylhydrazine with herbal tea. The results indicate the presence of antigenotoxic properties of herbal tea of elecampane roots and rhizomes.

Key words: genotoxicity, antimutagen, Comet assay, rocket propellant, elecampane.

Қара андыз (*Inula helenium L.*) тамыры мен тамыр сабақтарынан жасалған фитошайдың генотоксиндік және антигенотоксиндік қасиеттері зерттелді. ДНК-комета әдісі көмегімен симметриялық емес диметилгидразиннің 6,6 мг/кг мөлшерінде тышқанның әртүрлі мүшелерінің клеткаларында жиілігі қалыпты деңгейден айтарлықтай жоғары ДНК үзілістері анықталды. Қара андыздың тұндырмасы 600,0 мг/кг мөлшерінде лабораториялық жануарлардың ағзасында мутагенді белсенділік көрсетпеді, ДНК үзілістерінің жиілігі бақылау деңгейінде болды. Бірақ, симметриялық емес диметилгидрозинмен бірге қолданған кезде ксенобиотиктің мутагенді әсерін төмендетті. Фитошайды симметриялық емес диметилгидрозинмен бірге қолданған кезде тышқандардың барлық зерттеліп отырған мүшелерінде ДНК үзілістері статистикалық мағынада төмендеді. Алынған нәтижелер андыз тамыры мен тамыр сабағынан жасалған фитошайдың антигенотоксиндік қасиетін дәлелдеді.

Түйін сөздер: генотоксиндік әсері, антумутаген, ДНК-комета әдісі, зымыран жанармайы, қара андыз.

**АНТИГЕНОТОКСИ-
ЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
ФИТОЧАЯ ИЗ КОРНЕЙ
И КОРНЕВИЩ
ДЕВЯСИЛА
(*Inula helenium L.*)**

Введение

На протяжении многих десятилетий человек использует в повседневной жизни достаточно широкий спектр искусственно синтезированных химических соединений. Их число неуклонно растет, о чем сообщает Chemical Abstracts Service (CAS). По данным регистра на 01 июня 2015 года зарегистрировано 98 411151 химических соединений [1]. Для многих из них установлена канцерогенная, генотоксичная, тератогенная активность [2]. Негативное влияние на все компоненты окружающей среды и здоровье человека оказывает космическая индустрия, особенно в связи с аварийными запусками ракетоносителей Протон, в частности на космодроме Байконур. В результате экспедиций на местах падения остаточных частей космических ракет установлено наличие компонента ракетного топлива несимметричного диметилгидразина (НДМГ) и продуктов его окисления в воде, почве, растениях в концентрациях, превышающих ПДК. В ряде работ было показано мутагенное и генотоксическое действие НДМГ на микробиологических, растительных и животных тест-системах [3, 4].

Исключить контакт человека с мутагенными факторами практически невозможно, поэтому одной из приоритетных задач современной генетики является поиск природных антимутагенов, способных предотвратить генотоксическое действие внешнесредовых факторов. С этой точки зрения определенный интерес представляют лекарственные растения, использование которых значительно возросло в последние годы. Это обусловлено тем, что для многих биологически активных веществ из растений характерны низкая токсичность и аллергогенность, комплексное воздействие на организм, возможность длительного применения без побочных эффектов.

В последние годы в исследованиях генотоксичности фармацевтических препаратов и промышленных химических веществ широкое применение нашел метод ДНК-комет (Comet assay), одним из преимуществ которого является его быстрота и высокая чувствительность. Этот метод позволяет регистрировать повреждения ДНК на уровне одиночных клеток в

тканях с низкой митотической активностью. Он применим в системах *in vivo* и *in vitro*. Успешное применение данного метода отмечается при изучении динамики действия мутагенных факторов в окружающей среде при длительном воздействии ксенобиотика в сочетании с его низкими дозами. Достоинством данного метода является возможность выявления органоспецифичности к генотоксическому действию мутагенного фактора независимо от степени митотической активности ткани [5].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилось изучение антигенотоксического эффекта фиточая из девясила у лабораторных мышей с использованием метода ДНК-комет.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования явились белые лабораторные мыши (*Mus musculus* Linn.) В качестве испытуемого препарата был взят фиточай из корней и корневищ растения девясила (*Inula helenium L.*, сем. *Compositae*, производитель – ЗердеФито). Он применяется как отхаркивающее средство при хронических заболеваниях дыхательных путей: трахеитах, бронхите с большим выделением слизи, язвенных болезнях кишечника, туберкулезе легких. В качестве генотоксиканта был использован водный раствор несимметричного диметилгидразина (НДМГ).

Для определения генотоксического действия изучаемых соединений с помощью метода ДНК-комет (щелочная вариация) были рассмотрены висцеральные органы мышей – костный мозг, печень, селезенка, легкие и головной мозг. Всего в экспериментах было использовано 20 лабораторных мышей в возрасте 3 месяцев. Животные подвергались как раздельному острому воздействию несимметричного диметилгидразина и настоя фиточая из девясила, так и совместному острому воздействию выше перечисленных веществ. Через 24 часа после внутрибрюшинного введения препаратов животных забивали. Контролем служила группа интактных животных. Животные были разделены на 4 группы по 5 особей в каждой: I – интактные животные; II – животные, получавшие внутрибрюшинно водный раствор НДМГ в дозе 6,6 мг/кг; III – животные, получавшие внутрибрюшинно настой девясила в дозе 600 мг/кг; IV – животные, получавшие совместно НДМГ и настой. Дозировка НДМГ была выбрана исходя

из имеющихся сведений о ЛД₅₀ для мышей – 132 мг/кг при внутрибрюшинном введении [6]. Уход за животными проводили согласно международным стандартам [7].

Для определения генотоксической/антигенотоксической активности изучаемых веществ был использован метод щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (метод ДНК-комет). Приготовление материала для анализа проводили в соответствии с методическими рекомендациями [8, 9]. Цитологические препараты анализировали с помощью микроскопа «Olympus» (Olympus Corporation, Япония) при увеличении об. 40х. Анализировали 300-400 «ДНК-комет» на каждую точку эксперимента. Параметры «процент ДНК в «хвосте кометы»» (%хДНК) и «момент хвоста по Оливе» (МХО) подсчитывали с помощью программного обеспечения Casp 1.2.2 (CASPlab, Вроцлав, Польша).

Параметр «процент ДНК в хвосте кометы» показывает количество низкомолекулярной ДНК в виде одонитевых фрагментов, образовавшихся в результате разрывов и реализации щелочлабильных участков ДНК, и мигрировавших в сторону анода при электрофорезе. «Момент хвоста по Оливе» определяется как произведение расстояния от центра ядра до центра плотности хвоста кометы на % ДНК в хвосте кометы. Показателем выраженного генотоксического действия является индекс повреждения (ИП), превышающий 2,0 усл.ед. [8]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью приложения для Excel – «Анализ данных» и программы StatPlus2009. Уровень значимости определяли по непараметрическому показателю U-критерию Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Для определения генотоксической и антигенотоксической активности фиточая из корней и корневищ девясила были рассмотрены следующие органы интоксцированных НДМГ мышей: костный мозг, селезенка, печень, легкие, головной мозг. Результаты изучения уровня повреждения ДНК в органах мышей, принимавших раздельно и совместно настоем девясила и водный раствор несимметричного диметилгидразина, представлены в таблице. Частота разрывов ДНК в клетках печени при воздействии фиточая из девясила статистически значимо не отличается от контрольной группы. При этом индекс повреждения по

показателям %хДНК и МХО составил соответственно 1,60 и 1,78, что подтверждает отсутствие у данного настоя в использованной дозе генотоксического эффекта. НДМГ в отличие от фиточая проявил выраженный генотоксический эффект в клетках печени экспериментальных животных. Индекс повреждения по показателям %хДНК и МХО был достоверно выше по сравнению с контрольной группой и соответственно составил 2,16 и 2,28. При сочетанном введении животным НДМГ и фиточая девясила наблюдалось статистически значимое

снижение частоты повреждений ДНК по сравнению с отдельным приемом ксенобиотика по показателям %хДНК и МХО, соответственно, в 1,47 раза и 1,63 раза ($p < 0,05$). При этом индекс повреждения снижался и составил соответственно 1,46 и 1,40.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фиточай из подземной части девясила статистически значимо модифицирует генотоксический эффект несимметричного диметилгидразина в клетках печени в сторону его снижения.

Таблица – Частота разрывов ДНК в клетках внутренних органов мышей, отдельно и совместно принимавших фиточай и НДМГ

Органы	Параметры	Экспериментальные группы животных			
		контроль	настой девясила, 600 мг/кг	НДМГ, 6,6 мг/кг	настой девясила+ НДМГ
Печень	%ДНК в хвосте кометы	6,10±0,63	9,72±0,64	13,20±1,15*	8,92±1,45**
	Момент хвоста по Оливе	3,33±0,44	5,94±0,52	7,59±0,56*	4,67±1,17**
Легкие	%ДНК в хвосте кометы	3,36±1,09	5,60±0,57	13,05±1,56*	2,68±0,61**
	Момент хвоста по Оливе	1,75±0,63	3,16±0,66	6,91±0,78*	1,21±0,25**
Головной мозг	%ДНК в хвосте кометы	1,41±0,55	2,08±0,36	10,16±1,31*	2,56±0,54**
	Момент хвоста по Оливе	0,64±0,26	1,09±0,28	7,26±0,87*	1,14±0,26**
Костный мозг	%ДНК в хвосте кометы	8,66±0,68	9,04±1,62	17,50±1,56*	8,96±1,57**
	Момент хвоста по Оливе	3,39±0,20	3,54±0,50	11,32±2,70*	6,20±0,98**
Селезенка	%ДНК в хвосте кометы	5,79±0,86	10,23±0,52	18,11±1,05*	6,49±1,40**
	Момент хвоста по Оливе	2,79±0,48	4,82±0,35	9,32±0,51*	2,73±0,58**

Приложение: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольными значениями;
** – $p < 0,05$ в сравнении между интоксцированными группами

Частота разрывов ДНК в клетках легких при воздействии фиточая статистически значимо не отличалась от контрольной группы. При этом индекс повреждения составил 1,66 и 1,81, соответственно, по показателям %х ДНК и МХО. Проведенный статистический анализ полученных результатов не выявил генотоксического эффекта настоя девясила в клетках легких лабораторных мышей. Однако несимметричный диметилгидразин в клетках легких вызвал разрывы ДНК с частотой, достоверно превышающей контрольный уровень. Индекс повреждения по показателям %хДНК и МХО составил соответственно 3,88 и 3,95 ($p < 0,05$), что свидетельствует о выраженном генотоксическом эффекте ксенобиотика в клетках легких. При сочетанном воздействии НДМГ и фиточая девясила также,

как и в печени, наблюдалось снижение частоты повреждений ДНК до уровня контроля. Следовательно, фиточай из девясила способен снижать генотоксический эффект несимметричного диметилгидразина, проявляемый в клетках легких интоксцированных животных.

В клетках головного мозга у интактных и принимавших фиточай животных частота разрывов ДНК была на одном уровне. Индекс повреждения у опытных мышей составил 1,47 и 1,71, соответственно по показателям %х ДНК и МХО. НДМГ индуцировал в клетках головного мозга разрывы ДНК с частотой, достоверно превышающей контрольный уровень. Индекс повреждения составил, соответственно, 7,20 и 11,39, что свидетельствует о высокой чувствительности клеток головного мозга к гено-

токсическому эффекту данного ксенобиотика. При сочетанном воздействии НДМГ и фиточая происходило снижение частоты повреждений ДНК по сравнению с отдельным воздействием НДМГ (показатели %хДНК и МХО) в 3,98 и 4,45 раза ($p < 0,05$), а индекс повреждения составил 1,81 и 1,78, соответственно. Фиточай, как и в предыдущей серии опытов, статистически значимо модифицировал мутагенный эффект несимметричного диметилгидразина, оказываемый на клетки головного мозга лабораторных животных, в сторону его снижения.

Аналогичные предыдущим были получены результаты и на клетках костного мозга. Фиточай, не проявив генотоксического эффекта, статистически значимо снижал частоту разрывов ДНК у интоксцированных НДМГ мышей. При сочетанном воздействии НДМГ и настоя девясила происходило снижение частоты повреждений ДНК по сравнению с НДМГ в 1,95 и 1,82 раза ($p < 0,05$), соответственно по показателям %хДНК и МХО. При этом индекс повреждения составил 1,03 и 1,83.

В клетках селезенки мышей, подверженных воздействию фиточая, частота разрывов ДНК была на уровне контроля, индекс повреждения составил 1,77 и 1,73, соответственно (%хДНК и МХО). НДМГ статистически значимо увеличил частоту повреждений ДНК в клетках селезенки по сравнению с контролем. При сочетанном действии НДМГ и настоя девясила также, как и в клетках выше проанализированных органов, наблюдалось снижение частоты повреждений ДНК до уровня контроля. Частота разрывов ДНК по сравнению с НДМГ снизилась в 2,79 раза и 3,41 раза ($p < 0,05$).

В результате проведенных исследований с использованием метода ДНК-комет установлен выраженный генотоксический эффект несимметричного диметилгидразина. НДМГ является одним из приоритетных загрязнителей в Казахстане, особенно в последнее время в связи с участвовавшими случаями аварийных ситуаций на территориях, подверженных ракетно-космической деятельности. Данный ксенобиотик с высокой частотой индуцировал в клетках различных органов мышей разрывы ДНК. В целом, изучаемые органы по чувствительности к ДНК-повреждающему действию НДМГ можно расположить в следующем порядке: печень < костный мозг < селезенка < легкие < головной мозг (рисунок).

Сравнительный анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при совместном воздействии фиточая из корней и корне-

вищ девясила и НДМГ происходит снижение мутагенной активности последнего. При этом в таких органах как печень, селезенка и легкие девясил выступает как абсолютный антагонист, то есть эффект совместного действия веществ меньше, чем эффект каждого из них, действующих порознь.

Несимметричный диметилгидразин по физиологическому воздействию на организм человека и животных можно квалифицировать как супертоксикант [10, 11]. Агентство по охране окружающей среды США (US EPA) не классифицирует несимметричный диметилгидразин как потенциальный канцероген, однако, Международное агентство по изучению рака (МАИР) определяет НДМГ как возможный канцероген для человека (группа 2В) [12]. В основе токсического действия НДМГ лежит его взаимодействие с пиридоксальфосфатом, содержащим группу $O=CH-$. Известно, что пиридоксальфосфат является основной коферментной формой витамина В₆, в силу этого при отравлениях НДМГ в организме наступает острый дефицит этого витамина [10]. Также происходит нарушение окисления углеводов, аминокислот и, как следствие, замедление синтеза белков и распада углеводов в тканях.

По современным оценкам количество загрязняющих окружающую среду веществ ежегодно увеличивается на 4%. В настоящее время преобладающее большинство (до 90%) всех случаев рака у человека обусловлено воздействием факторов окружающей среды, из них 70-80% – воздействием химических канцерогенов и около 10% – радиационных [5]. Для профилактики и предотвращения этой генетической опасности необходим поиск и вовлечение эффективных антимуtagenных агентов в рацион питания. Показано, что от 7% до 31% случаев рака можно было бы избежать с помощью диет, богатых фруктами и овощами [13].

Изучение лекарственных растений в качестве перспективных источников биологически активных веществ (БАВ), обладающих антимуtagenной и антиоксидантной активностью, значительно активизировалось и возросло в последние годы. Это обусловлено низкой токсичностью и аллергенностью БАВ, комплексным воздействием на организм и возможностью длительного применения без побочных эффектов [14]. Тем не менее, исследования показывают, что лекарственные растения могут обладать как мутагенной [15, 16], так и антимуtagenной активностью [17, 18].

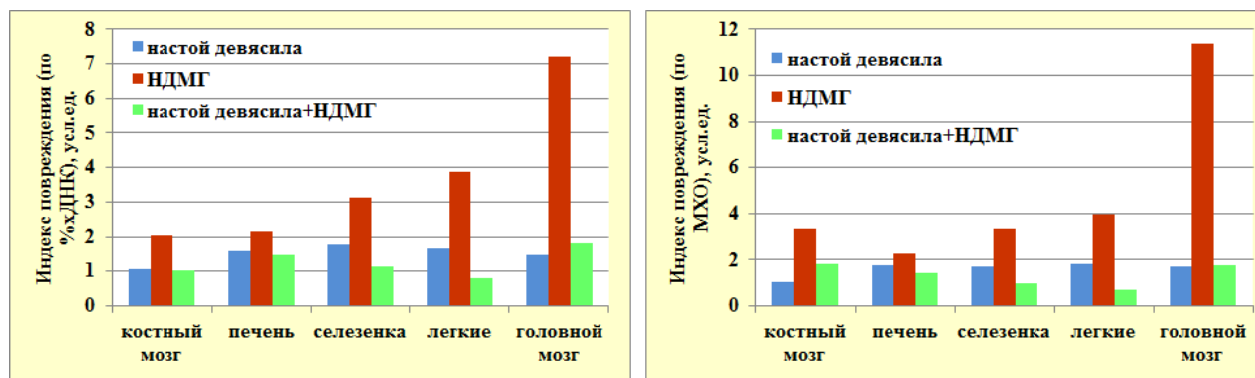


Рисунок – Индекс повреждения генотоксического действия на клетки различных органов мышей при раздельном и сочетанном воздействии девясила и несимметричного диметилгидразина

Природные антимуагены и антиоксиданты лекарственных растений имеют особое значение в связи с возможностью профилактики таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, диабет, инсульт, рак, ревматоидный артрит, а также могут выступать в качестве протекторов при воздействии ксенобиотиков на живые организмы [19].

Известно, что ряд БАВ природного происхождения обладают антимуагенными свойствами. В связи с этим, нами была изучена частота повреждения ДНК у животных, получавших фиточай из подземной части девясила (*Inula helenium* L. (сем. *Compositae*)), и его модифицирующее влияние на мутагенный эффект несимметричного диметилгидразина. Установлено, что при остром воздействии фиточая из корней и корневищ девясила в клетках органов мышей не происходило статистически достоверного увеличения частоты разрывов ДНК по сравнению с интактными животными. Эти результаты указывают на отсутствие мутагенной активности у фиточая из девясила в использованной дозе. При совместном воздействии НДМГ и настоя отмечено достоверное

снижение частоты разрывов ДНК, индуцированных ксенобиотиком.

В составе растений рода *Inula* имеются полисахариды, аминокислоты, витамины, дубильные вещества, сапонины, флавоноиды, которые известны как ингибиторы свободнорадикальных процессов [20]. Антимуагенный эффект растений рода *Inula* может быть связан с их способностью ингибировать свободнорадикальные процессы и активацией или восстановлением репарационных систем клетки, поврежденных мутагенами.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами было установлено, что настой из корней и корневищ девясила (фиточай) не проявлял генотоксической активности в организме лабораторных мышей. Однако девясил при совместном применении с несимметричным диметилгидразином существенно модифицировал мутагенный эффект последнего. Частота разрывов ДНК у животных, получавших совместно НДМГ и фиточай, была достоверно ниже по сравнению с интоксцированными НДМГ мышами. Полученные результаты указывает на наличие антимуагенных свойств у фиточая из корней и корневищ девясила.

Литература

- 1 База данных Chemical Abstracts Service (CAS) – <https://www.cas.org/>.
- 2 Курляндский Б.А., Филлов В.А. (ред.) Общая токсикология. – М.: Медицина, 2002. — 608 с.
- 3 Carlsen L., Nauryzbaev M., Kenesova O., Batyrbekova S. A preliminary assessment of the potential environmental and human health impact of unsymmetrical dimethylhydrazine as a result // *Chemosphere*. – 2007. – Vol. 67. – P. 1108-1116.
- 4 Колумбаева С.Ж., Бегимбетова Д.А. Мутагенные эффекты химических загрязнителей окружающей среды. – Алматы: Казак университет, 2013. – 196 с.
- 5 Гераськин С.А., Сарапульцева Е.И., Цаценко Л.В. и др. Биологический контроль окружающей среды. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 208 с.

- 6 Lijinsky W. Chemistry and Biology of N-nitroso-compounds. – Cambridge Monographs on Cancer Research, 2011. – 482 p.
- 7 Guide for the care and use of laboratory animals: Eight Education. – The National Academies Press, 2011. – 246 p
- 8 Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: Методические рекомендации / А.Д. Дурнев [и др.]; утв. РАМН и РАСН.: М. – 2006.
- 9 Osipov A., Arkhangelskaya E., Vinokurov A., Smetanina N., Zhavoronkov A., Klokov D. DNA Comet Giemsa Staining for Conventional Bright-Field Microscopy // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – № 15. – P. 6086-6095
- 10 Ушакова В.Г., Шпигун О.Н., Старьгин О.И. Особенности химических превращений НДМГ и его поведение в объектах окружающей среды // Ползуновский Вестник. – 2004. – № 4. – С. 177-184.
- 11 Панин Л.Е., Перова А.Ю. Медико-социальные и экологические проблемы использования ракет на жидком топливе (гептил) // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 1 (119). – С. 124-131.
- 12 EPA. Hazard Summary 1,1-Dimethylhydrazine. -2000. – <http://www.epa.gov/ttn/uatw/hlthef/dimethyl.html>
- 13 Kundu K.J., Surh J-Y. Breaking the relay in deregulated cellular signal transduction as a rationale for chemoprevention with antiinflammatory phytochemicals // Mutation Research. – 2005. – Vol. 591. – P. 123–146.
- 14 Гончарова Р.И., Кужир Т.Д. Молекулярные основы применения антимуtagens в качестве антиканцерогенов // Экологическая генетика. – 2005. – Т. 3. – № 3. – С. 19-32.
- 15 Kalantari H., Galehdari H., Zaree Z., Gesztelyi R., Varga B., Haines D., Bombicz M., Tosaki A., Juhasz B. Toxicological and mutagenic analysis of Artemisia dracunculoides (tarragon) extract // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – Vol. 51. – P. 26–32.
- 16 Timothy O., Idu M., Olorunfemi D.I., Ovuakporie-Uvo O. Cytotoxic and genotoxic properties of leaf extract of *Icacina trichantha* Oliv. // South African Journal of Botany. – 2014. – Vol. 91. – P. 71–74.
- 17 Sarac N., Sen B. Antioxidant, mutagenic, antimutagenic activities, and phenolic compounds of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *Orientalis* // Industrial Crops and Products. – 2014. – Vol. 53. – P. 60–64
- 18 Агабейли Р.А. Антимутагенная активность масла плодов *Fagus Orientalis (Fagaceae)* // Растительные ресурсы. – 2012. – Т. 48. – № 2. – С. 267-273.
- 19 Devasagayam T.P., Tilak J.C., Bloor K.K., Sane K.S., Ghaskadbi S.S., Lele R.D. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects // J Assoc Physicians India. – 2004. – Vol. 52. – P. 794-804.
- 20 Мамурова А., Мухитдинов Н., Абидкулова К. Фитохимическое изучение трех видов *Inula* из Казахстана // Вестник Киевского национального университета имени Т.Шевченко. – 2009. – № 25-27. – С. 105-107.

References

- 1 Database of Chemical Abstracts Service (CAS) – <https://www.cas.org/>.
- 2 Kurlyandskiy B.A., Filov V.A. (red.) Obshchaya toksikologiya. – М.: Meditsina, 2002. — 608 p.
- 3 Carlsen L., Nauryzbaev M., Kenesova O., Batyrbekova S. A preliminary assessment of the potential environmental and human health impact of unsymmetrical dimethylhydrazine as a result // Chemosphere. – 2007. – Vol. 67. – P. 1108-1116.
- 4 Kolumbayeva S.Zh., Begimbetova D.A. Mutagennye efekty khimicheskikh zagryazniteley okruzhayushchey sredy. – Almaty: Kazakh university, 2013. – 196 p.
- 5 Geras'kin S.A., Sarapul'tseva E.I., Tsatsenko L.V. et al. Biologicheskij kontrol' okruzhayushchey sredy. – М.: Izdatel'skiy tsentr «Akademiya», 2010. – 208 p.
- 6 Lijinsky W. Chemistry and Biology of N-nitroso-compounds. – Cambridge Monographs on Cancer Research, 2011. – 482 p.
- 7 Guide for the care and use of laboratory animals: Eight Education. – The National Academies Press, 2011. – 246 p
- 8 Primenenie metoda shchelochnogo gel'-elektroforeza izolirovannykh kletok dlya otsenki genotoksicheskikh svoystv prirodnykh i sinteticheskikh soedineniy: Metodicheskie rekomendatsii / A.D. Durnev [et al]; utv. RAMN i RASN: M. – 2006.: М. – 2006.
- 9 Osipov A., Arkhangelskaya E., Vinokurov A., Smetanina N., Zhavoronkov A., Klokov D. DNA Comet Giemsa Staining for Conventional Bright-Field Microscopy // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – № 15. – P. 6086-6095
- 10 Ushakova V.G., Shpigun O.N., Sarygin O.I. Osobennosti khimicheskikh prevrashcheniy NDMG i ego povedenie v objektakh okruzhayushchey sredy // Polzunovskiy Vestnik. – 2004. – № 4. – P. 177-184.
- 11 Panin L.E., Perova A.Yu. Mediko-sotsial'nye i ekologicheskie problemy ispol'zovaniya raket na zhidkom toplive (geptil) // Byulleten' SO RAMN. – 2006. – № 1 (119). – P. 124-131..
- 12 EPA. Hazard Summary 1,1-Dimethylhydrazine. -2000. – <http://www.epa.gov/ttn/uatw/hlthef/dimethyl.html>
- 13 Kundu K.J., Surh J-Y. Breaking the relay in deregulated cellular signal transduction as a rationale for chemoprevention with antiinflammatory phytochemicals // Mutation Research. – 2005. – Vol. 591. – P. 123–146.
- 14 Goncharova R.I., Kuzhir T.D. Molekulyarnye osnovy primeneniya antimutagenov v kachestve antikantserogenov // Ekologicheskaya genetika. – 2005. – V. 3. – № 3. – P. 19-32.
- 15 Kalantari H., Galehdari H., Zaree Z., Gesztelyi R., Varga B., Haines D., Bombicz M., Tosaki A., Juhasz B. Toxicological and mutagenic analysis of Artemisia dracunculoides (tarragon) extract // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – Vol. 51. – P. 26–32.

- 16 Timothy O., Idu M., Olorunfemi D.I., Ovuakporie-Uvo O. Cytotoxic and genotoxic properties of leaf extract of *Icacina trichantha* Oliv. // *South African Journal of Botany*. – 2014. – Vol. 91. – P. 71–74.
- 17 Sarac N., Sen B. Antioxidant, mutagenic, antimutagenic activities, and phenolic compounds of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *Orientalis* // *Industrial Crops and Products*. – 2014. – Vol. 53. – P. 60–64
- 18 Agabeyli R.A. Antimutagenная активность масла плодов *Fagus Orientalis* (*Fagaceae*) // *Rastitel'nye resursy*. — 2012. – Vol. 48. – № 2. – P. 267-273.
- 19 Devasagayam T.P., Tilak J.C., Bolor K.K., Sane K.S., Ghaskadbi S.S., Lele R.D. Free Radicals and Antioxidants in Human Health: Current Status and Future Prospects // *J Assoc Physicians India*. – 2004. – Vol. 52. – P. 794-804.
- 20 Mamurova A., Mukhitdinov N., Abidkulova K. Fitokhimicheskoe izuchenie trekh vidov *Inula* iz Kazakhstana // *Vestnik Kievskogo natsional'nogo universiteta imeni T.Shevchenko*. – 2009. – № 25-27. – P. 105-107.