

УДК 636.5.033:612.015.348

У.И. Кундрюкова, Е.Н. Беспамятных,  
Л.И. Дроздова, Н.Ю. Попова, Н.Н. Дудкина  
U.I. Kundryukova, Ye.N. Bespamyatnykh,  
L.I. Drozdova, N.Yu. Popova, N.N. Dudkina

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТУЛИНА НА ПЕРЕПЕЛАХ

### THE METABOLIC EFFECTS OF BETULIN APPLICATION IN QUAILS

**Ключевые слова:** перепела, метаболизм, биохимические маркеры, бетулин, эссенциальные элементы, липидный состав, белковый и ферментный состав.

Описаны выявленные метаболические эффекты, проявившиеся в изменении состава плазмы крови, что, в свою очередь, является отражением изменений в организме перепелов, вызванных применением бетулина, которые проявлялись в изменении белкового состава (альбумина и глобулиновых фракций), в содержании эссенциальных макро- и микроэлементов (железа, магния, кальция, фосфора), изменении активности ферментов (общей креатинкиназы, сердечного изофермента креатинкиназы, холинэстеразы, глутаматдегидрогеназы и аланинаминотрансферазы), а также в тенденциях к изменению липидного состава, а именно общего холестерина и триглицеридов, а также продуктов азотистого обмена (креатинина и мочевой кислоты). Суммируя метаболические эффекты применения бетулина на перепелах, можно отметить его положительные эффекты, которые выражались как в нормализации метаболических процессов в организме этих птиц и, как следствие, улучшении состояния их здоровья, так и потенциальные эффекты при использовании продуктов, получаемых от них. Эти эффекты выражались в улучшении водно-солевого баланса, по всей видимости, из-за снижения воспалительных процессов, протекавших в желудочно-кишечном тракте птицы. Также положительные эффекты проявлялись в нормализации содержания макро- и микроэлементов в плазме крови, что указывает на лучшую их утилизацию тканями птицы, получавшей бетулин. Наряду с этим у птиц обнаружен гиполипидемический эффект, проявившийся в снижении холестерина и триглицеридов в крови, исследованного препарата, что, вероятно, будет способствовать получению от них продукции с более низким атерогенным индексом и, как

следствие, возможности питания такими продуктами для людей с атеросклерозом.

**Keywords:** quails, metabolism, biochemical markers, betulin, essential elements, lipid composition, protein and enzyme composition.

This paper describes the revealed metabolic effects manifested by the changes in blood plasma composition which in turn is a reflection of changes in quail organism caused by betulin application manifested in protein composition changes (albumin and globulin fractions), in the content of essential macro- and microelements (iron, magnesium, calcium, phosphorus), changes in the enzymes activity (total creatine kinase, cardiac isoenzyme of creatine kinase, cholinesterase, glutamate dehydrogenase and alanine transferase), as well as in the tendencies to change the lipid composition, namely total cholesterol and triglycerides, and the products of nitrogenous metabolism (creatinine and uric acid). Summing up the metabolic effects of the application of betulin to quails, we may emphasize its positive effects expressed both in the normalization of metabolic processes in the body of these birds and as a consequence, the improvement of their health and the potential effects when using products derived from them. These effects were expressed in the improvement of water-salt balance, apparently due to decrease of inflammatory processes which took place in the gastro-intestinal tract of the birds. Also positive effects were manifested in the normalization of macro- and microelements content in plasma which indicated better utilization by tissues of the betulin receiving poultry. At the same time in birds the hypolipidemic effect was found which was shown in decrease of cholesterol and triglycerides in blood, of the studied product, that probably will promote receiving from them the products with lower atherogenic index, and as a consequence the possibility of feeding people with atherosclerosis with such products.

**Кундрюкова Ульяна Ивановна**, к.в.н., доцент, доцент каф. морфологии и экспертизы, Уральский государственный аграрный университет. E-mail: angel-55551@mail.ru.

**Kundryukova Ulyana Ivanovna**, Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Chair of Morphology and Expertise, Ural State Agricultural University. E-mail: angel-55551@mail.ru.

**Беспамятных Елисей Николаевич**, к.б.н., с.н.с., Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН. E-mail: demonorth@mail.ru.

**Дроздова Людмила Ивановна**, засл. деятель науки РФ, д.в.н., проф., зав. каф. морфологии и экспертизы, Уральский государственный аграрный университет. E-mail: drozdova43@mail.ru.

**Попова Надежда Юрьевна**, ветеринарный врач, каф. морфологии и экспертизы, Уральский государственный аграрный университет. E-mail: naduha\_vet@mail.ru.

**Дудкина Надежда Николаевна**, с.н.с., Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН. E-mail: besnadya@inbox.ru.

**Bespanyatnykh Yelisey Nikolayevich**, Cand. Bio. Sci., Senior Staff Scientist, Ural Federal Agricultural Research Center, Ural Branch of Rus. Acad. of Sci., Yekaterinburg. E-mail: demonorth@mail.ru.

**Drozdova Lyudmila Ivanovna**, Dr. Vet. Sci., Prof. Head, Chair of Morphology and Expertise, Ural State Agricultural University. E-mail: drozdova43@mail.ru.

**Popova Nadezhda Yuryevna**, Veterinarian, Chair of Morphology and Expertise, Ural State Agricultural University. E-mail: naduha\_vet@mail.ru.

**Dudkina Nadezhda Nikolayevna**, Senior Staff Scientist, Ural Federal Agricultural Research Center, Ural Branch of Rus. Acad. of Sci., Yekaterinburg. E-mail: besnadya@inbox.ru.

## Введение

Птицеводство является стратегической отраслью, особенно в сложных экономических условиях, так как обеспечивает продовольственную безопасность государства. Птицеводство способно относительно быстро обеспечивать белковое питание населения при низких затратах кормов и их высокой конверсии.

Одним из направлений птицеводства является разведение и выращивание перепелов, которые способны производить яйца, богатые белковыми и витаминными компонентами.

В то же время условия среды в Уральском регионе осложняют получение качественной продукции птицеводства из-за техногенного и естественного загрязнения. В свою очередь, техногенное загрязнение приводит к ухудшению состояния здоровья птицы, что негативно сказывается на ее состоянии, продуктивности и качестве получаемой продукции, так как организм птицы вынужден тратить энергию и питательные компоненты на детоксикационную функцию, особенно учитывая тот факт, что выделительная система птиц менее совершенная, чем у млекопитающих.

Поэтому в сложившихся условиях все более актуальным становится поиск недорогих

средств, способствующих защите птицы от неблагоприятных условий и позволяющих как можно дольше сохранять их продуктивное здоровье, что дает возможность получать от них более качественные продукты питания.

Одним из таких средств, вероятно, является бетулин, один из пентациклических три-терпенов, относящихся к группе люпанов [1].

У бетулина обнаружены противовоспалительные свойства, а также изучается его применение при лечении малярии, различных опухолей и ВИЧ инфекции у людей [2-4].

В других исследованиях было показано, что бетулин ингибирует созревание белка, связывающего регуляторный элемент стереола (SREBPs). Ингибирование SREBP бетулином снижало биосинтез холестерина и жирных кислот. In vivo бетулин уменьшал вызванное диетой ожирение, содержание липидов в сыворотке и тканях, а также повышал чувствительность к инсулину [5, 6].

В некоторых работах рассмотрены аспекты воздействия кормовой добавки на основе эмульгированного бетулина на белковые показатели крови, лейко- и эритроцитоз, показатели фагоцитарной активности лейкоцитов крови цыплят-бройлеров современного промышленного кросса. Показано положитель-

ное влияние на иммунный статус, интенсивность метаболизма и продуктивные качества цыплят-бройлеров [7].

Исходя из вышесказанного была поставлена **цель** – выявить метаболические эффекты бетулина на организм перепелов на основании изменения биохимических маркеров плазмы крови, отражающих состояние обмена веществ, получавших рационы, изготовляемые из компонентов, произведенных в Уральском регионе.

### Материал и методы

Опыт был проведен на перепелах кросса «Фараон» на кафедре морфологии, экспертизы и хирургии Уральского ГАУ и в отделе промышленного птицеводства ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научный центр Уральского отделения Российской академии наук».

Дизайн исследования прошел контроль выполнения правовых и этических норм при проведении научных исследований в комиссии по биоэтике Уральского ГАУ.

Для исследования действия бетулина 30 перепелов разделили на контрольную (15 перепелов) и опытную (15 перепелов) группы. Птиц контрольной и опытной групп кормили полнорационным комбикормом для сельскохозяйственной птицы ПК 2-0 для цыплят до 7 недель, произведенным в ОАО «Богдановичский комбикормовый завод». В опытных группах перепелам с 10 сут. в корм добавляли биологически активную добавку бетулин по 25 мг/кг живой массы.

Для оценки метаболических эффектов на 40-й день опыта у перепелов была отобрана кровь в вакуумные пробирки с литиевой солью гепарина, из подкрыльцовой вены, для получения плазмы крови.

В дальнейшем плазма была подвергнута анализу на автоматическом биохимическом

анализаторе ChemWell 2910 Combi (Awareness technology, Inc., USA) с применением диагностических наборов, рекомендованных IFCC и DGKC.

Результаты, полученные в ходе исследований, анализировались методами математической статистики с вычислением средней величины и стандартного отклонения. Нормальность выборки определялась при помощи критерия Shapiro-Wilk.

Для оценки наличия достоверных отличий между группами по различным показателям в случае нормального распределения выборок использовали методы ANOVA, при невыполнении указанных условий непараметрическими методами – критерий Mann-Whitney.

### Результаты и обсуждение

В результате оценки влияния бетулина на организм перепелов были отмечены некоторые эффекты, которые выражались в изменении содержания или активности ряда биохимических маркеров в крови.

Всего было проанализировано 32 биохимических показателя крови перепелов. В статью включены показатели с высокой вероятностью достоверности различий и показатели, изменение которых носило характер тенденции. Эти маркеры разбиты нами на две категории: первая – показатели с вероятностью различий  $\geq 65\%$  (табл. 1), вторая – с более низкой достоверностью, но с характером тенденции к изменению (табл. 2).

В опытной группе перепелов, получавших бетулин, отмечено снижение количества общего белка на 15,7%, что сопровождалось снижением фракции альбуминов на 12,3% и глобулиновой фракции – на 19,5%. При этом не отмечено существенного изменения соотношения альбумин/глобулинового индекса. Выявленное изменение, вероятно, свя-

зано с изменением водного баланса в сторону большей обводнённости при сохранении электролитного баланса, на что указывает сохранение концентраций натрия, калия, хлоридов и бикарбонатов на сопоставимом уровне с контрольной группой.

В отношении состава эссенциальных элементов отмечено снижение сывороточного железа на 22%, общего кальция – на 24 и неорганического фосфора – на 27%. При этом соотношение кальция и фосфора в опытной и контрольной группе не претерпело существенного изменения и составило 2,1 и 2,0 соответственно. Данные изменения указывают на улучшение потребления этих элементов тканями перепелов, получавших

бетулин, а также на снижение высвобождения этих элементов в результате повышения проницаемости клеточных мембран и/или цитолиза клеток.

Значимые изменения активности ферментов в опытной группе отмечены только в отношении сердечной фракции креатинкиназы и псевдохолинэстеразы, что в отношении холинэстеразы выразилось в снижении ее активности на 13,7%, а в отношении сердечной креатинкиназы – в увеличении 2,2 раза по отношению к контрольной группе. Снижение уровня холинэстеразы, в данном случае, указывает на снижение воспалительных процессов в тонком отделе кишечника перепелов опытной группы [6].

Таблица 1

**Биохимические показатели крови перепелов при  $p \leq 0,35$**

Группа	Параметры	Альбумин, г/л	Глобулины, г/л	Общий белок, г/л	Fe, мкмоль/л	КФК-МВ, Ед/л	Са, ммоль/л	Р, ммоль/л	Mg, ммоль/л	Холинэстераза, Ед/л
Контроль	Mean (n=5)	14,7	12,8	27,5	76,6	380	5,1	2,6	2,3	4641
	Std. Dev.	2,6	3,2	5,3	21,4	39	2,3	0,6	0,5	721
Опытная группа (бетулин)	Mean (n=5)	12,9	10,3	23,2	59,6	823	3,9	1,9	2,0	4007
	Std. Dev.	2,1	3,5	5,4	13,7	420	2,2	0,6	0,2	842
Бетулин/контроль ( $\pm\%$ )		-12,3	-19,5	-15,7	-22,2	116	-24,1	-27,3	-10,6	-13,7
Вероятность различий, %		75	70	86	86	86	91	86	65	65

Во второй группе показателей отмечалась тенденция к снижению содержания липидов

в плазме перепелов опытной группы, что выразилось в снижении содержания триглицеридов

церидов на 27% и общего холестерина – на 16% [5].

Также нами была отмечена тенденция к росту уровня АлТ на 20% и количества мочевой кислоты – на 14%, что совместно с падением активности ГлДГ на 13% указывает на интенсификацию азотистого обмена за счет увеличения процессов трансаминирования аминокислот при снижении уровня цитолиза гепатоцитов у перепелов, получавших бетулин.

Наряду с этим у перепелов опытной группы был отмечен рост общей креатинкиназы в 1,62 раза, что указывает на интенсификацию энергетического обмена в тканях пере-

пелов. Основной вклад в это увеличение активности вносит КФК-МВ. Так, ее доля в опытной группе составила 30% от общей, а в контрольной группе – 22,7%.

Рост общего билирубина в 1,5 раза в крови перепелов, получавших бетулин, может указывать на интенсификацию обмена тканевых ферропротеинов. На это также указывают снижение уровня сывороточного железа на 22,2% по отношению к контрольной группе и снижение уровня цитолиза гепатоцитов и, как следствие, снижение высвобождения из гепатоцитов тканевых ферропротеинов (ферритина).

Таблица 2

**Биохимические показатели крови перепелов при  $p \geq 0,35$**

Группа	Параметры	АлТ, Ед/л	Альбумин/глобулины, у.е.	Креатинин, мкмоль/л	Общий билирубин, мкмоль/л	ГлДГ, Ед/л	КФК-Нас, Ед/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
Контрольная группа	Mean (n=5)	58,6	1,2	54,5	2,1	89	1671	569	5,7	7,0
	Std.Dev.	14,8	0,2	17,7	2,0	86	156	42	5,2	2,5
Опытная группа (бетулин)	Mean (n=5)	70,2	1,3	48,8	3,2	77	2700	654	4,2	5,9
	Std.Dev.	23,4	0,4	11,0	2,4	92	1323	219	4,2	1,3
Бетулин/контроль ( $\pm\%$ )		20	14	-10	50	-13	62	14	-27	-16
Вероятность различий, %		0	47	32	40	32	47	25	8	32



### Заключение

Суммируя метаболические эффекты применения бетулина на перепелах, хотелось бы отметить его положительные эффекты, которые выразались как в нормализации метаболических процессов в организме этих птиц и, как следствие, улучшении состояния их здоровья, так и потенциальные эффекты при использовании продуктов, получаемых от них.

Эти эффекты выражались в улучшении водно-солевого баланса, по всей видимости, из-за снижения воспалительных процессов, протекавших в желудочно-кишечном тракте птицы.

Также положительные эффекты проявлялись в нормализации содержания макро- и микроэлементов в плазме крови, что указывает на лучшую их утилизацию тканями птицы, получавшей бетулин.

Наряду с этим у птиц обнаружен гиполипидемический эффект исследованного препарата, что, вероятно, будет способствовать получению от них продукции с более низким атерогенным индексом и, как следствие, возможности питания такими продуктами для людей с атеросклерозом.

### Библиографический список

1. Green, B., Bentley, M., Chung, B., et al. (2007). Isolation of Betulin and Rearrangement to Allobetulin. A Biomimetic Natural Product Synthesis. *Journal of Chemical Education*. 84. Doi: 10.1021/ed084p1985.

2. Alakurtti, S., Mäkelä, T., Koskimies, S., et al. (2006). Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. 29. 1-13. Doi: 10.1016/j.ejps.2006.04.006.

3. Król, S., Kielbus, M., Rivero-Müller, A., Stepulak, A. (2014). Comprehensive Review on Betulin as a Potent Anti-Cancer Agent. *BioMed Research International*. 2015. 11. Doi: 10.1155/2015/584189.

4. Jonnalagadda, S., Corsello, M., Sleet, C. (2013). Betulin-Betulinic Acid Natural Product Based Analogs as Anti-Cancer Agents. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 13. Doi: 10.2174/18715230113129990094.

5. Tang, J.-J., Li, J.-G., Qi, W., et al. (2011). Inhibition of SREBP by a Small Molecule, Betulin, Improves Hyperlipidemia and Insulin Resistance and Reduces Atherosclerotic Plaques. *Cell Metabolism*. 13. 44-56. Doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.004.

6. Laszczyk, M., Jäger, S., Simon-Haarhaus, B., et al. (2007). Physical, Chemical and Pharmacological Characterization of a New Oleogel-Forming Triterpene Extract from the Outer Bark of Birch (*Betulae Cortex*). *Planta medica*. 72. 1389-95. Doi: 10.1055/s-2006-951723.

7. Игнатъев, В. Э. Влияние адаптогена на основе бетулина на морфологические, иммунные и биохимические показатели крови цыплят-бройлеров / В. Э. Игнатъев, И. А. Лебедева, А. И. Белоусов, А. В. Бюлер. – Текст: непосредственный // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 173-176.

### References

1. Green, B., Bentley, M., Chung, B., et al. (2007). Isolation of Betulin and Rearrangement to Allobetulin. A Biomimetic Natural Product Synthesis. *Journal of Chemical Education*. 84. Doi: 10.1021/ed084p1985.

2. Alakurtti, S., Mäkelä, T., Koskimies, S., et al. (2006). Pharmacological properties of the ubiquitous natural product betulin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: official*

journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 29. 1-13. Doi: 10.1016/j.ejps.2006.04.006.

3. Król, S., Kielbus, M., Rivero-Müller, A., Stepulak, A. (2014). Comprehensive Review on Betulin as a Potent Anti-Cancer Agent. *BioMed Research International*. 2015. 11. Doi: 10.1155/2015/584189.

4. Jonnalagadda, S., Corsello, M., Sleet, C. (2013). Betulin-Betulinic Acid Natural Product Based Analogs as Anti-Cancer Agents. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 13. Doi: 10.2174/18715230113129990094.

5. Tang, J.-J., Li, J.-G., Qi, W., et al. (2011). Inhibition of SREBP by a Small Molecule, Betulin, Improves Hyperlipidemia and Insulin Resistance and Reduces Atherosclerotic Plaques. *Cell Metabolism*. 13. 44-56. Doi: 10.1016/j.cmet.2010.12.004.

6. Laszczyk, M., Jäger, S., Simon-Haarhaus, B., et al. (2007). Physical, Chemical and Pharmacological Characterization of a New Oleogel-Forming Triterpene Extract from the Outer Bark of Birch (*Betulae Cortex*). *Planta medica*. 72. 1389-95. Doi: 10.1055/s-2006-951723.

7. Ignatev V.E., Lebedeva I.A., Belousov A.I., Byuler A.V. Vliyanie adaptogena na osnove betulina na morfologicheskie, immunnye i biokhimicheskie pokazateli krovi tsyplyat-broylerov // Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii. – 2017. – No. 3. – S. 173-176.

*Работа подготовлена при поддержке ФГБОУ ВПО Уральского государственного аграрного университета; ФГБНУ Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр УрО РАН.*

