

*Л. Э. БУЛЕКБАЕВА, М. Р. ХАНТУРИН,*

*Р. Р. БЕЙСЕНОВА, А. Е. ЕРЛАН, С. О. ОСИКБАЕВА*

(РГП «Институт физиологии человека и животных» КН МОН РК, г. Алматы)

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ И ЛИМФЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ФЕНИЛГИДРАЗИНОМ**

### **Аннотация**

В опытах на лабораторных крысах после хронического отравления фенилгидразином установлено снижение содержания общего белка, мочевины и повышение содержания глюкозы в плазме крови и лимфе и резкое увеличение активности аминотрансферазных ферментов: АЛТ и АСТ.

**Ключевые слова:** фенилгидразин, общий белок, мочевина, глюкоза, плазма крови, лимфа, аминотрансферазные ферменты.

**Кілт сөздер:** фенилгидразин, жалпы белок, несеп нәрқұрамы, глюкоза, қан плазмасы, лимфа, аминотрансфера ферменттері.

**Keywords:** phenilgidrazin, the general fiber, urea, glucose, plasma of blood, a lymph, aminotransferase enzymes.

Несимметричный диметилгидразин 1,1 (1,1 ДМГ) и его производные как химические токси-каны представляют большую опасность для живых существ [1-3]. Поскольку на территории Ка-захстана находится космодром «Байконур», особую значимость приобретает ракетное топливо как опасный загрязнитель окружающей среды, в состав которого входит высокотоксичное соединение 1,1 –ДМГ. В местах падения остаточных частей космических ракет и при разливе ракетного топлива в почве, воде и растениях обнаружены 1,1-ДМГ и продукты его окисления [4, 5]. В литературе имеются сведения о влиянии 1,1 –ДМГ и его производных на функции внутренних органов, систему крови и сердечно-сосудистую систему [6-8]. Однако отсутствуют исследования о влиянии производных 1,1 ДМГ на биохимический состав лимфы. Известна важная роль лимфатической системы в дренаже тканей, водно-солевом обмене, в обмене воды и белков в тканях, в иммунных реакциях, в детоксикации эндоэкологической среды, окружающей клетки [Бородин, 2004].

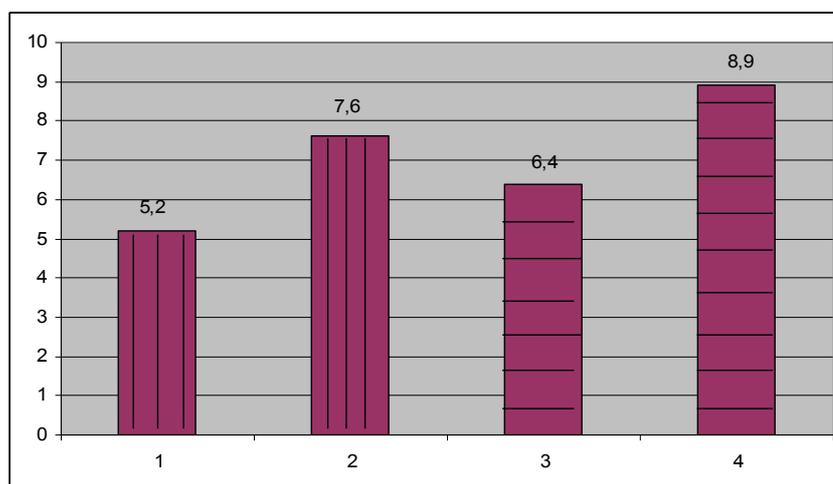
Цель исследования – изучить биохимический состав крови и лимфы при хронической интоксикации крыс фенилгидразином.

### **Материалы и методика исследования**

Опыты были проведены на 45 половозрелых беспородных крысах-самцах (масса 170—200 г), наркотизированных эфиром, из них контрольную группу составили 10 крыс. Фенилгидразин, являющийся производным несимметричного диметилгидразина (1,1 – ДМГ), вводили *per os* через катетер в желудок крыс в водном растворе (1,88 мг/100 г) ежедневно в течение 90 дней. Обе группы крыс содержались в виварии на стандартном рационе и свободным доступом к пище и воде. Лимфоток регистрировали из грудного протока. В пробах лимфы и плазме крови определяли содержание общего белка биуретовым методом. В цельной крови и лимфе у 10 крыс после 90-дневной интоксикации фенилгидразином определяли концентрацию глюкозы – на приборе «Глюко-тренд-2» (Швейцария) с помощью бумажных тест-полосок. Содержание мочевины определяли в плазме крови и в лимфе унифицированным методом по цветной реакции с диацетилмонооксимом, содержание креатинина – по цветной реакции Яффе с пикриновой кислотой, активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) в плазме крови определяли методом Райтмана-Френкеля [Колб, Камышников, 2000]. Содержание вышеуказанных биохимических компонентов плазмы крови и лимфы определяли на анализаторе автоматического открытого типа «Analett» с использованием препаратов фирмы «Витал» (Россия). При постановке опытов соблюдались правила гуманного обращения с подопытными животными согласно Хельсинской декларации. Материал обработан статистическим методом с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ.

### **Результаты и обсуждение**

Интоксикация крыс в течение 90 дней фенилгидразином привела к потере массы тела на 10% от первоначального значения. Летальность была высокой, составляя 25% от первоначальной численности крыс. Лимфоток из грудного протока после длительного отравления крыс фенилгидразином снижался на 35% по сравнению с контрольными данными. Артериальное давление снижалось на 10%, от 90–100 до 80–90 мм рт. ст. После хронической интоксикации крыс фенилгидразином наблюдалось повышение уровня глюкозы в крови и лимфе. В крови ее содержание увеличивалось на 46%, а в лимфе на 39% от контрольных данных, что отражено на рисунке.



Содержание глюкозы в крови и лимфе у крыс в норме и после хронической интоксикации фенилгидразином. Обозначения: по оси абсцисс: уровень глюкозы в крови и лимфе, в ммоль/л, по оси ординат:

1 – содержание глюкозы в крови у контрольных животных; 2 – ее содержание после интоксикации фенилгидразином;

3 – содержание глюкозы в лимфе в контрольной группе; 4 – ее содержание в лимфе после интоксикации

У крыс после длительного отравления крыс фенилгидразином отмечено снижение содержания общего белка в плазме крови на 20,5% и в лимфе на 25% по сравнению с контролем (таблица). Содержание мочевины в плазме крови и лимфе снижалось, соответственно, на 13,7 % и на 25% от контрольных показателей (таблица).

Биохимические показатели в крови и лимфе в контроле и при хроническом отравлении крыс фенилгидразином

Наименование показателей	Контрольная группа	Группа с хронической интоксикацией
Общий белок, г/л, в плазме крови	68,4± 2,3	54,3 ±3,8*
в лимфе, г/л	41,3 ± 3,5	32,2 ±4,2*

Мочевина, ммоль/л, в плазме крови	5,3±0,3	4,6 ±0,4
в лимфе	7,7±0,3	5,8±0,2*
Креатинин, ммоль/л, в плазме крови	64,4±1,6	87,8±2,3
в лимфе	52,4±1,5	75,3±3,2
АЛТ в плазме крови, ммоль/л	0,51±0,1	1,02±0,2**
АСТ в плазме крови, ммоль/л	0,65±0,1	1,63±0,2**
* Достоверно по сравнению с контролем при $P < 0,05^*$ , $P < 0,01^{**}$ .		

Содержание креатинина в плазме крови возрастало на 36%, в лимфе на 43,7% по сравнению с показателями у интактных животных (таблица). Активность аминотрансферазных ферментов в плазме крови резко возрастала на фоне хронического отравления крыс фенилгидразином. Уровень АЛТ возрастал в 2 раза, а АСТ в 2,5 раза по сравнению с контрольными данными.

Как видно из представленных данных, при хроническом отравлении крыс фенилгидразином уровень глюкозы в крови и лимфе возрастал, что, вероятно, связано с тем, что фенилгидразин угнетает  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, которые продуцируют инсулин. При экспериментальной интоксикации крыс фенилгидразином отмечена активация перекисного окисления липидов [Гуцол и др., 2008], что приводит к снижению антиоксидантной защиты многих систем организма. Как видно из полученных данных, уровень глюкозы в лимфе как в контрольной группе крыс, так и после отравления токсикантом был выше, чем в плазме крови. Подобный факт повышенного содержания глюкозы в лимфе по сравнению с ее уровнем в крови было описано нами ранее при моделировании аллоксанового диабета [Булекбаева и др., 2008]. Содержание общего белка в плазме крови и лимфе снижалось, так как фенилгидразин избирательно поражает ткани печени [Hussain, Frazier, 2002], вероятно, поэтому синтез белка в печени угнетается. Содержание мочевины уменьшалось, а содержание креатинина в плазме крови и лимфе повышалось по сравнению с контролем. Вероятно, в связи с токсическим поражением функции печени фенилгидразином нарушается соотношение конечных токсических продуктов азотистого обмена в крови и их выведение из организма.

Согласно нашим данным, резко возрастает активность ферментов аминотрансфераз – АЛТ и АСТ в плазме крови, что указывает на активацию цитолитических процессов, и, в частности, способствует разрушению гепатоцитов в печени. Согласно данным литературы, после отравления растущих животных несимметричным диметилгидразином обнаружены деструктивные очаги в разных долях печени и портальных трактах, признаки жировой дистрофии [Муравлева и др., 2008]. При интоксикации крыс фенилгидразином обнаружены значительные повреждения структуры печени,

проявляющихся развитием гидропатической дистрофии гепатоцитов и повышением перекисного окисления липидов [Гуцол и др., 2008].

Таким образом, биохимические исследования плазмы крови и лимфы при хронической интоксикации организма животных фенилгидразином выявили значительные сдвиги как в содержании общего белка в крови и лимфе, так и в уровне конечных продуктов азотистого обмена. Поскольку синтез белков осуществляется с участием печени, а дезактивация аммиака и креатина и их превращение в мочевины и креатинин осуществляется также в печени, то становится очевидным, что вся эта негативная картина сдвигов биохимических показателей в крови и лимфе обусловлена токсическим поражением печени фенилгидразином и с проявлением активации перекисного окисления липидов, которое угнетает функции многих внутренних органов.

## ЛИТЕРАТУРА

1 Колла В.Э. Вердинский И.С., Фармакология и химия производных гидразина. – Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1976. – С. 264.

2 Авакян А.Ж. Новые молекулярные критерии оценки токсических действия производных гидразина // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т. 53, № 1. – С. 70-73.

3 Белов А.А. К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – № 1. – С. 28-32.

4 Ергожин Е.Е., Соломин В.А., Якунов В.В. Химико-экологический мониторинг объектов окружающей среды – одно из основных направлений изучения экологических аспектов влияния космодрома «Байконур» // Вестник КарГУ. Серия биологии, медицины и географии. – 2001. – № 1(21). – С. 93-96.

5 Ворожейкин А.П., Королева Т. В., Проскурова Ю.В., Пузанов А.В. Поведение несимметричного диметилгидразина в ландшафтах районов падения остаточных частей ракет-носителей, стартующих с космодрома «Байконур»// Сибирск. эколог. журн. – 2001. – № 2. – С. 167-173.

6 Муравлева Л.Е., Кулмагамбетова И.Р., Терехин С.П. Влияние несимметричного диметилгидразина на морфологию печени растущих животных, получающих рацион с низким содержанием белка и высоким содержанием жира // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – Т. 8. – С. 62.

7 Макаров Н.А., Бобоха М.А., Литовская А.В., Шмакова Т.В., Морозова П.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих центра ликвидации баллистических ракет // Бюллетень ВСНЦ РАМН. – 2009. – № 1. – С. 122-126.

8 Лавриненко И.А., Батырбекова С.Е., Лавриненко В.А., Бабина А.В. Исследование токсического действия ракетного топлива на периферическую нервную систему и

функциональные показатели клеток крови лабораторных животных // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 60-64.

9 Бородин Ю.И. 50 лет лимфологии // Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса: Материалы науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию со дня рождения и 50-летию науч.-педаг. деятельности Ю. И. Бо-родина (Новосибирск, 1–3 июня 2004 г). – Новосибирск, 2004. – С. 5-12.

10 Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. – М., 2000. – Т. I–II. – С. 480.

11 Гуцол Л.О., Васильева Л.С., Четверикова Т.Д., Медведева С.А., Непомнящих С.Ф., Гузовская Е.В., Серебрен-никова С.Н. Коррекция нарушений метаболизма печени при фенилгидразиновой интоксикации введением арабино-галактана // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 39-42.

12 Булекбаева Л.Э., Балхыбекова А.О., Абдрешов С.Н. Лимфодинамика при аллоксановм диабете у крыс // Тез. докл. IV Сибирского физиол. съезда. – Барнаул, 2008. – Т. 2. – С. 170.

13 Hussain S.M., Frazier J.M. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes // Toxicol. Sci. – 2002. – V. 69. – P. 424-432.

## REFERENCES

1 Kolla V.Je. Verdinskij I.S., Farmakologija i himija proizvodnyh gidrazina. – Ioshkar-Ola: Marijskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1976. – S. 264.

2 Avakjan A.Zh. Novye molekuljarnye kriterii ocenki toksicheskikh dejstvii proizvodnyh gidrazina // Farmakologija i toksikologija. – 1990. – Т. 53, № 1. – S. 70-73.

3 Belov A.A. K voprosu o toksichnosti i opasnosti gidrazina i ego proizvodnyh // Sovremennye problemy toksikologii. – 2000. – № 1. – S. 28-32.

4 Ergozhin E.E., Solomin V.A., Jakunov V.V. Himiko-jekologicheskij monitoring ob#ektov okruzhajushhej sredy – odno iz osnovnyh napravlenij izuchenija jekologicheskikh aspektov vlijanija kosmodroma « Bajkonur» // Vestnik KarGU. Serija biologii, mediciny i geografii. – 2001. – № 1(21). – S. 93-96.

5 Vorozhejkin A.P., Koroleva T. V., Proskurova Ju.V., Puzanov A.V. Povedenie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina v landshaftah rajonov padenija ostatocnyh chastej raketnositelej, startujushhih s kosmodroma «Bajkonur»// Sibirsk. jekolog. zhurn. – 2001. – № 2. – S. 167-173.

6 Muravleva L.E., Kulmagambetova I.R., Terehin S.P. Vlijanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina na morfologiju pecheni rastushhih zhivotnyh, poluchajushhih racion s nizkim sodержaniem belka i vysokim sodержaniem zhira // Uspehi sovrem. estestvoznaniya. – 2008. – Т. 8. – S. 62.

7 Makarov N.A., Boboha M.A., Litovskaja A.V., Shmakova T.V., Morozova P.N. Sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u rabochih centra likvidacii ballisticheskikh raket // Bjulleten' VSNC RAMN. – 2009. – № 1. – S. 122-126.

8 Lavrinenko I.A., Batyrbekova S.E., Lavrinenko V.A., Babina A.V. Issledovanie toksicheskogo dejstvija raketnogo topliva na perifericheskiju nervnuju sistemu i funkcional'nye pokazateli kletok krovi laboratornyh zhivotnyh // Bjulleten' SO RAMN. – 2010. – T. 30, № 2. – S. 60-64.

9 Borodin Ju.I. 50 let limfologii // Problemy limfologii i intersticial'nogo massoperenosa: Materialy nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvjashh. 75-letiju so dnja rozhdenija i 50-letiju nauch.-pedag. dejatel'nosti Ju. I. Borodina (Novosibirsk, 1–3 ijunya 2004 g). – Novosibirsk, 2004. – S. 5-12.

10 Kolb V.G., Kamyshnikov V.S. Klinicheskaja biohimija. – M., 2000. – T. I–II. – C. 480.

11 Gucol L.O., Vasil'eva L.S., Chetverikova T.D., Medvedeva S.A., Nepomnjashhih S.F., Guzovskaja E.V., Serebrennikova S.N. Korrekcija narushenij metabolizma pecheni pri fenilgidrazinovej intoksikacii vvedeniem arabinogalaktana // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2008. – № 4. – S. 39-42.

12 Bulekbaeva L.Je., Balhybekova A.O., Abdreshov S.N. Limfodinamika pri alloksanovm diabete u krys // Tez. dokl. IV Sibirskogo fiziol. s#ezda. – Barnaul, 2008. – T. 2. – S. 170.

13 Hussain S.M., Frazier J.M. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes // Toxicol. Sci. – 2002. – V. 69. – P. 424-432.

## Резюме

*Л. Э. Бөлекбаева, М. Р. Хантурин, Р. Р. Бейсенова, А. Е. Ерлан, С. О. Өсікбаева*

(ҚР БҒМ ҒК «Адам және жануарлар физиологиясы институты» РМҚ, Алматы қ.)

## ФЕНИЛГИДРАЗИНМЕН УЛАНУ КЕЗІНДЕГІ ҚАН ЖӘНЕ ЛИМФАНЫҢ БИОХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІ

Тәжірибелерде ұзақ уақыт зертханалық егеуқұйрықтарды фенилгидразинмен уландыру нәтижесінде жалпы белок, несеп нәр құрамының төмендегені, лимфа және қан плазмасында глюкозаның жоғарылауы, аминтрансфера ферменттерінің: АЛТ және АСТ мезетте ұлғайғаны байқалды.

**Кілт сөздер:** фенилгидразин, жалпы белок, несеп нәрқұрамы, глюкоза, қан плазмасы, лимфа, аминотрансфера ферменттері.

## Summary

*L. E. Bulekbayeva, M. R. Khanturin, R. R. Beysenova, A. E. Yerlan, S. O. Osikbayeva*

(RSE «Institute of Human and Animal Physiology» SC MES RK, Almaty)

### BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD AND LYMPH IN INTOXICATION OF PHENYLHYDRAZIN

After prolonged poisoning phenylhydrazin installed decrease of total protein, urea and increase of glucose in the blood and lymph, activation of fermentes ALT and AST of rats in the experiments.

**Keywords:** phenilgidrazin, the general fiber, urea, glucose, plasma of blood, a lymph, aminotransferase enzymes.

*Поступила 05.03.2013 г.*