

УДК 612.014.464 +612.111

Р.С. ОТЕФАЛИЕВА

## ЕГЕУҚҮЙРЫҚТАРДЫҢ КЛЕТКА МЕМБРАНАЛАРЫ ЛИПИДТЕРІНІҢ АСҚЫН ТОТЫГУЫНА НИТРОЗОДИМИТЕЛАМИННІҢ ӘСЕРІ

(КР БГМ БЗО Адам және жануарлар физиологиясы институты)

Жануарлардың эритроцит мембраналарына, ішкі органдардың микросомаларына нитрозодиметиламиннің (НДМА) әсері зерттелді. Токсиканттың әсерінен микросомаларда липидтердің асқын totығу артып, катализада бесенділігіндегі өзгерістер нитрозодиметиламиннің клетка мембранасын зақымдаушы әсерін көрсетті.

Қазақстанда кеңінен пайдаланылып отырған "Байқоңыр" ғарыш кешені зымырандарды ұшыру саны жағынан дүние жүзінде алдыңғы қатарлы орын алады. "Байқоңыр" кешенінен зымыран апаттарынан құлау аймағы биосферасының ластануының негізі – "Протон" зымыран-тасығыштарының бірінші бөліктерінен бөлініп отыратын 1,5-2,0 тоннаға дейін жанбай қалған "кепілдік көр" жанармайларының төгілуінен қоршаған ортаның үлкіні, кейінгі уақытта үлкен де өзекті проблемалардың біріне айналып отыр [1,2]. Зымыран жанармайының құрамына кіретін симметриялы емес диметилгидразин немесе 1,1-диметилгидразин (1,1-ДМГ) және оның туындылары нитрозодиметиламиннің (НДМА) адам, жануар, өсімдік организміне қолайсыз, зиянды әсерінде еш күмән жок. Бұл улы косылыстардың сыртқы ортада тұрақтылығы өте жоғары. Олар организмге тері, тыныс алу, ас қорыту жолдары арқылы енеді, органдар мен жүйелердің, әсіресе орталық нерв жүйесі, бауыр және басқа да жүйелердің қалыпты жұмысын зақымдап, метаболиттік өзгерістерге өкеледі [3,4,5]. Гидразиндер қанға тез сініп, созылмалы аурулардың туу қаупін арттыратындығы туралы мәліметтер бар [6,7]. НДМА-мен созылмалы уланғанда бүйрек пен бауырдың белоктық, көмірсулы зат алмасуларының бұзылуы және гематологиялық көрсеткіштерінде өзгерістер байқалады [8].

Гидразин және оның туындылары электронды тасымалдау реакциясында микросомалардың метаболизмін және липидтердің асқын totығу процесін зақымдайтындығы және клетка мембраналарында гидразиндердің әсерінен супероксидті радикалдардың концентрациясының артатындығы туралы мәліметтер белгілі [9].

Кез келген токсиканттың зиянды әсері клеткалық және молекулалық деңгейде мембрана қызметі мен құрылымының бұзылуынан баста-

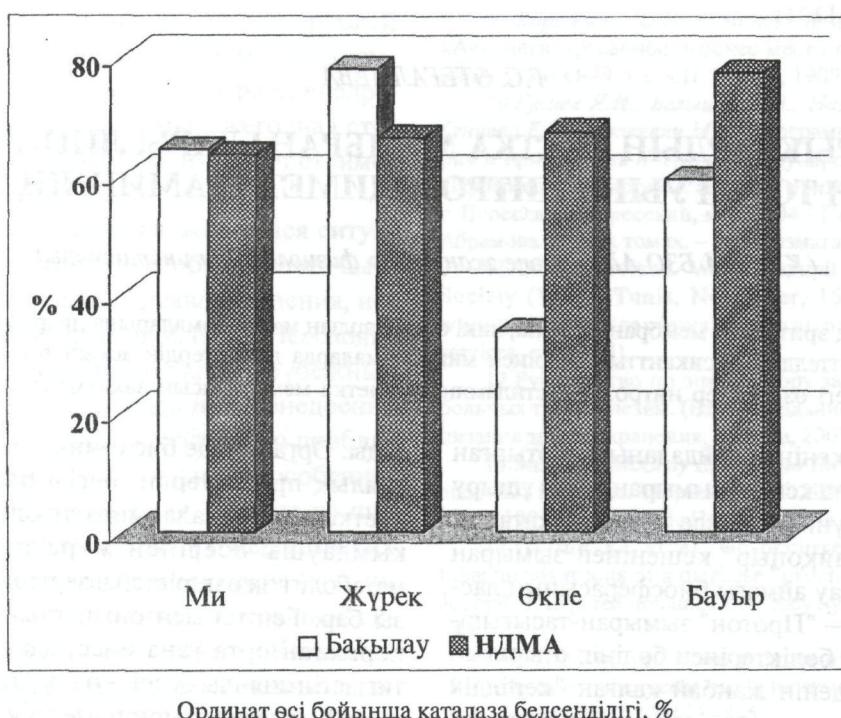
лады. Организмде биохимиялық және физиологиялық процестердің негізі болып саналатын клетка мембраналарында токсиканттардың зақымдаушы әсерінен жүретін құрылымдық, метаболиттік өзгерістерді зерттеудің үлкен маңызы бар. Гептил мен оның туындыларының тек коршаған орта ғана емес, адам денсаулығына тигизетін зиянды әсері – әлі күнге дейін шешімін таптай отырған өзекті мәселелердің бірі.

Сондықтан да бұл жұмыста нитрозодиметиламиннің *in vivo* жағдайында тыныс алу жолы арқылы өмірлік маңызды органдар (ми, жүрек, өкпе, бауыр) микросомаларына және олардың каталаза белсенділігіне үзақ мерзімді созылмалы әсері зерттелді.

### ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

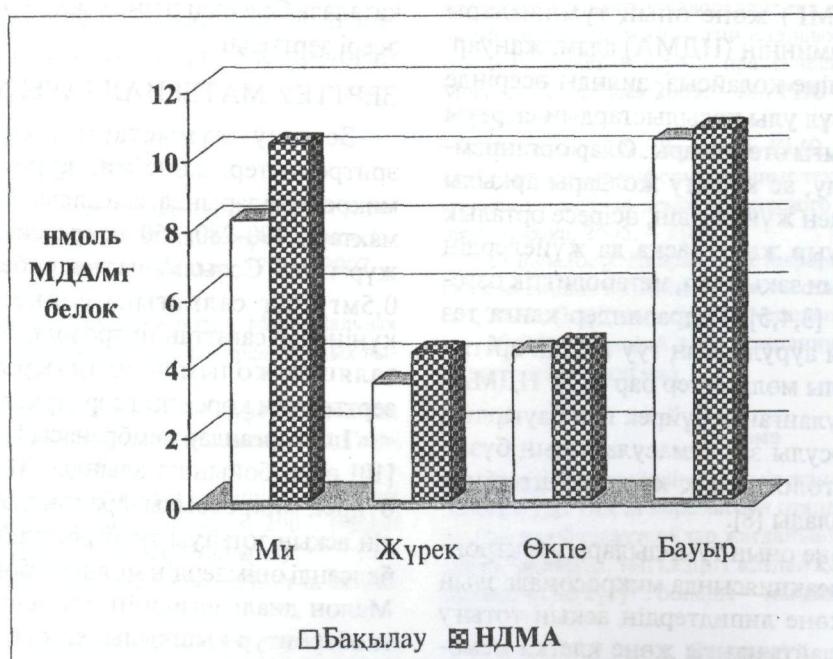
Зерттеу жұмыстары егеуқүйрыйқтардың эритроциттері және ми, жүрек, бауыр, бүйрек микросомаларында жасалды. Тәжірибелер салмақтары 190-280г. 50 әк ересек егеуқүйрыйқтарға жүргізілді. Созылмалы тәжірибелерде жануарлар 0,5мг/100г салмағына сәйкес екі апта бойы күніне бір сағаттан нитрозодиметиламинмен ингаляция жолымен уландырылып, кейіннен зерттелетін көрсеткіштер тіркелді.

Ішкі органдар мембрanaсы И.Я. Конь және т.б. [10] әдісі бойынша алынды. Ми, жүрек, бауыр, бүйрек микросомаларында липидтердің асқын totығу тиобарбитур қышқылы (ТБК)-белсенді өнімдердің мөлшері бойынша есептелді. Малон диальдегидінің концентрациясы (МДА) тиобарбитур қышқылымен өрекеттесуінің нәтижесінде бояу түсінің карқынды түрде өзгеруіне байланысты Н.О. Ohkawa e.a. [11] әдісі бойынша анықталды. Тиобарбитур қышқылымен өрекеттесуіші өнімдердің мөлшері МДА-нің 1,56 105 М-1 см тең молярлы экстинция коэффициентін ескере отырып өткізілді.



Ординат өсі бойынша каталаза белсенділігі, %

1-сурет. Нитрозодиметиламиннің ми, жүрек, өкпе және бауыр микросомаларының каталаза белсенділігіне ұзак мерзімді өсері.



Ординат өсі бойынша: нмоль МДА/мг белок

2-сурет. Ішкі органдар үлпаларында НДМА-ның созылмалы өсерінен липидтердің асқын тотығуының өзгеруі.

Микросомалардың каталаза белсенділігі Королюк және т.б. өдісі бойынша анықталды [12].

Алынған нәтижелердің арифметикалық ортақ көрсеткіші, ортақ квадраттық ауытқуы, ортақ арифметикалық қатесі есептеліп, Microsoft Excel бағдарламасымен өндөлді. Фишер-Стьюенттің критерийі ескеріліп, параметрлер сенімділігі Р 0,05.

## ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

Кatalаза ферменті өзінің энергиясын ұзақ үстап тұра алады және белсендендіру қуатын қажет етпейді, бұл ферменттің жылдамдық реакциясы тек қана субстраттың белсенді орталыққа жылдамдығын шектейді [12]. Ол ферменттің негізгі қызметі супероксидті анионның дисмутациясы кезінде түзілетін сутек асқын тотығының түзілуін жою болып табылады.

Ингаляция жолымен НДМА-мен созылмалы уландырылған және қалыпты топ жануарларының ми үлпаларының каталаза белсенділігінде үлкен өзгерістердің болмағандығы анықталды (4-сурет). Жүрек үлпаларында ферменттің белсенділігі төмендей, ал өкпе мен бауыр микросомаларында каталазаның белсенділігі анағұрлым артты. НДМА-мен тыныс алу жолымен уландыру барысында токсиканттың улы өсеріне өкпе мен бауыр үлпаларының антиоксиданттық қорғау ферменті белсene түсетеңдігін көруге болады.

Антиоксиданттық жүйенің негізгі ферменті болып саналатын каталазаның гидразиндер өсерінен белсенділігінің төмендеуі мемранада асқын тотығу процесіне байланысты жүруі мүмкін.

Егеуқүйрықтарды нитрозодиметиламинмен тыныс алу жолы арқылы интоксикациялау, зерттелген өмірлік маңызды органдарда липидтердің асқын тотығу өнімдерінің артуына өкелді, өсіреле ТБҚ-белсенді өнімдер ми және жүрек микросомдарында көп жинақталды (5-сурет). Тәжірибелік және қалыпты топтағы жануарлардың өкпе және гепатоцит клеткаларында липидтердің асқын тотығу өнімдерінің мөлшерінде үлкен өзгеріс байкалған жок.

Токсикант клетка мемраналарында бос радикалдар концентрациясының жоғарылауымен өмірлік маңызды органдар микросомаларында липидтердің асқын тотығуын арттырады. Молекулалық оттегіге қарағанда күшті тотықтырғыш болып саналатын оттегінің белсенді түрінін түзілуі – липидтердің асқын тотығу процесі жүруінің маңызды жолдарының бірі.

Нитрозодиметиламинмен уландыру өсерінен клетка мемранасын зақымдаушы липидтердің асқын тотығуының белсендендірілуі ең алдымен оның прооксиданттық қасиетіне байланысты болса керек. Асқын тотығуға алдымен мембрана фосфолипидтердің полиқанықпаған май қышқылының қалдықтары ұшырайды [12].

Сонымен, зерттеу нәтижелері және өдеби мәліметтер, НДМА-нің үйтты өсерінен ішкі органдар микросомаларындағы асқын тотығу өнімдері және биологиялық мемраналарда липидтердің асқын тотығу, яғни пероксидация процесінің арта түсінің нәтижесінде клетка мемраналарының зақымдалу мүмкіндігін көрсетті.

Гидразин туындыларының тотығу-тотықсызданду реакцияларында түзілетін бос радикалдар өр түрлі уландыру өсерін тудырып, өсіреле липидтердің асқын тотығу процесін арттыруы мүмкін [13]. Бос радикалдар мен антиоксиданттық қорғау жүйелері арасындағы теп-тендіктің бұзылуы – липид, белок, нуклеин қышқылдары, липидтері асқын тотығуға ұшырайтын мемраналардың зақымдалуына байланысты [14]. Бос радикалдардың өсерінен организмде тотығу гемолизі жүреді. Токсиканттың улы өсерінен антиоксиданттық ферменттердің белсенділігі өзгереді.

Липидтердің асқын тотығу процесі сыртқы ортаның қолайсыз өсерінен, өсіреле экстремалды факторлар кезінде патогенетикалық механизмнің негізгі буыны болып табылады. Өр түрлі органдардың ЛАТ деңгейі қарқындылығының өзгеруі, клеткалардың тотығуға қарсы жүйелерінің зақымдалуын көрсетеді. Липидтік асқын тотықтық қосылыстар клеткадағы зат алмасу процестерінің тұрақтылығына нұқсан келтіріп, мемраналардың кұрамы мен өткізгіштігін және белок-липидті әрекеттесулерінің өзгерістеріне, мембрана арқылы тасымалдың бұзылуына өкеледі [15].

Сонымен, зерттеу бойынша алынған көрсеткіштер, нитрозодиметиламиннің тыныс алу жолымен ұзақ мерзімді уландыру өсерінен мембрана фосфолипидтердің асқын тотығу процесінің нәтижесінде мембрана тұтастырының бұзылатындығын көрсетеді.

## ӘДЕБИЕТ

1. Ермекбаев К.К., Сраубаев Е.Н., Токбергенов Е.Т. Актуальные проблемы влияния космодрома "Байконур" на состояния здоровья населения // Вестник КарГУ. 2001. № 1(21). С. 193-198.

2. Белоног А.А., Слажнева Т.И., Корчевский А.А., Козловский В.А. Оценка и моделирование причинно-следственных связей влияния запусков ракет-носителей с космодрома "Байконур" на здоровье населения // Астана медициналық журналы. 2001. № 4. С.8-11.
3. Morris J., Densem J.W., Wald N.J., Doll R. Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Occup Environ Med. 1995. Vol.52. N 1. P. 43-45.
4. Choudhary G., Hansen H. Human health perspective on environmental exposure to hydrazines: a review. Chemosphere. 1998 Vol.37. N 5. P. 801-843.
5. Morgenstern H., Ritz B. Effects of radiation and chemical exposures on cancer mortality among Rocketdyne workers: a review of three cohort studies // Occup Med. 2001. Vol.16. N 2. P. 219-237.
6. Панин Л.Е., Перрова А.Ю. Медико-социальные и экологические проблемы использования ракет на жидкокомплексе // Бюлл. СО РАМН. №1. 2006. С.124.
7. Молдакаримов С.Б. Резистентность мембран эритроцитов при дейсивии 1,1 диметилгидразина, тяжелых металлов и биологически активных веществ // Канд. дисс. Алматы, 2007. С.84-85.
8. Горшкова Р.Б. Эколого-гигиеническая значимость и особенности поведения несимметричного диметилгидразина и продуктов его разложения в объектах окружающей среды // Вестник КарГУ. 2001. №1(21). С. 196-198.
9. Белов А.А. К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных (обзор) // Промышленная токсикология. - 1999. №5. С. 3-15.
10. Конь И.Я., Горгошидзе Л.Ш., Васильева О.Н., Кулакова С.Н. Витамин А и перекисное окисление липидов: влияние недостаточности ретинола // Биохимия. 1986. Т.51. № 1. С. 70-75.
11. Ohkawa H.O., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // Anal.Biochem., 1979. Vol.95. № 2. P.351-358.
12. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16-18.
13. Основы биохимии Уайт А, Хендлер Ф, Смит Э. И др. Пер. с англ. М. С. 1981. Т1-3.
14. Доценко З.М. Донченко Г.В., Шахман О.В. и др. Роль фосфолипидов в функционально различных клеточных мембранных в условиях нарушения антиоксидантной системы // Укр.биохим.журн. 1996. Т.68. N 3. С.49-54.
15. Ohkawa H.O. Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // Anal.Biochem. 1999. Vol.95. N 2. P.351-358.

### Резюме

Исследовано влияние нитрозодиметиламина на активность каталазы и перекисное окисление липидов в микросомах внутренних органов крыс. Показано, что нитрозодиметиламин при двухнедельном ингаляционном воздействии вызывает увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов и изменение активности каталазы.

### Summary

Influence of nitrosodimethylamine to catalase activity and lipoperoxidation in microsomes of internal organs of rat was investigated. It was shown that two-week inhalation influence of nitrosodimethylamine causes increasing of products of lipoperoxidation and change of catalase activity.