

УДК 612.821

Г.А. Демченко, С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Торманов\*, А.К. Баймуратов

Институт физиологии человека и животных, Казахстан, г. Алматы  
 Казахский государственный университет имени аль-Фараби,  
 факультет биологии и биотехнологии, Казахстан, г. Алматы  
 \*e-mail: Nurtay.Tormanov@kaznu.kz

### Лимфодинамика при интоксикации фенилгидразином

Разработан новый способ хронической интоксикации крыс производным диметилгидразина НДМГ 1,1 – фенилгидразином и изониазидом, который ориентирован на внутрибрюшинное введение токсиканта дробно 3 раза в неделю через день, что экономично вместо 90 дневной заправки через пищевод с помощью катетера. Из представленных данных видно, что у крыс и кроликов после хронической интоксикации фенилгидразином нарушаются обмен белков и т.д.

**Ключевые слова:** крысы, хроническая интоксикация, фенилгидразин, токсикант

Г.А. Демченко, С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Торманов, А.К. Баймуратов  
**Лимфаайналымына фенилгидразиннің әсері**

Диметилгидразин НДМГ туындысы 1,1 – фенилгидразин және изониазидпен созылмалы гепатиті алудың жана тәсілі жасалынды, токсикантты аптасына 3 рет бөліп құрсақ ішіне енгізілді, бұл катетер арқылы асқазанға 90 күн уландыруға карағанда үнемді болды. Алынған мәліметтер бойынша, егеуқұйрықтар мен үй қояндарын фенилгидразинмен созылмалы уландырудан кейін белок алмасуы мен басқа да жүйелердің зақымдануына әкеледі.  
**Түйін сөздер:** егеуқұйрықтар, созылмалы уыттылық, фенилгидразин, токсикант.

G.A. Demchenko, S.T. Tuleuhanov, N.T. Tormanov, A.K. Baimuratov  
**Limfodimaka during intoxication phenylhydrazine**

A new method of chronic intoxication of rats derived 1,1-dimethylhydrazine UDMH phenylhydrazine and isoniazid, which focuses on the intraperitoneal administration of toxicant fractional 3 times a week, every other day, that day instead of 90 economically seed through the esophagus through a catheter. The presented data shows that in rats and rabbits after chronic intoxication phenylhydrazine violated metabolism of proteins, etc.

**Key words:** rats, chronic intoxication, phenylhydrazine, toxicant

#### Сокращения и обозначения

НДМГ – несимметричный диметилгидразин  
 1,1-ДМГ – 1,1-диметилгидразин  
 ПОЛ – перекисное окисление липидов  
 ГИНК – Гидразид изоникотиновой кислоты  
 изониазид  
 АЛТ – аланинаминотрансфераза  
 АСТ – аспаратаминотрансфераза  
 ИЖ – интерстициальная жидкость  
 АД – артериальное давление  
 АГ – артериальная гипертензия  
 ДВС – десименированное внутрисосудистое свертывание

ЭКГ – электрокардиограмма

Лимфодимака при интоксикации фенилгидразином

Несимметричный диметилгидразин 1,1 (1,1 НДМГ) обладает высокой токсичностью. Для Казахстана, где находится космодром «Байконур», особую значимость приобретает ракетное топливо, содержащее 1,1 –НДМГ

Известно токсическое воздействие 1,1-диметилгидразина (1,1 -ДМГ) и его производных на систему крови, морфологию печени и иммунную систему. Однако, отсутствуют исследования о влиянии производных гидразина на функции

лимфатической системы. Цель исследования – изучить биохимические и реологические показатели лимфы и крови при интоксикации фенилгидразином.

#### Материалы и методы исследования

Опыты проведены на 45 белых лабораторных крысах (180 – 220 г), наркоз эфирный. Фенилгидразин (1,88 мг/100 г), вводили **per os** через катетер в желудок крыс ежедневно в течение 90 дней. 10 крыс составили контрольную группу. Лимфоток регистрировали из грудного протока. Время свертывания крови и лимфы определяли по Сухареву, вязкость – на вискозиметре ВК-4, рН лимфы и крови – на анализаторе OSMETECH OPTI™ ССА (США). Форменные элементы крови, гематокрит и гемоглобин изучали на гематологическом анализаторе SYSMEX KX-2199 (Япония). В пробах лимфы и плазме крови опре-

деляли содержание общего белка биуретовым методом, концентрацию глюкозы – на приборе «Глюкотренд-2» (Швейцария) с помощью бумажных тест-полосок. Содержание мочевины, креатинина, активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) определяли по методам, описанным в руководстве на анализаторе автоматическом открытого типа «Analett» с использованием препаратов фирмы «Витал» (Россия). Материал обработан статистическим методом с использованием критерия Стьюдента на ЭВМ.

#### Результаты исследования

Результаты исследования показали, что лимфоток снижался от  $0,32 \pm 0,01$  (контроль) до  $0,21 \pm 0,01$  мл/час, т.е. уменьшался на 35%. Время свертывания крови и лимфы после хронической интоксикации фенилгидразином сокращалось

**Таблица 1** – Морфологический состав крови у крыс с острой и хронической интоксикацией фенилгидразином

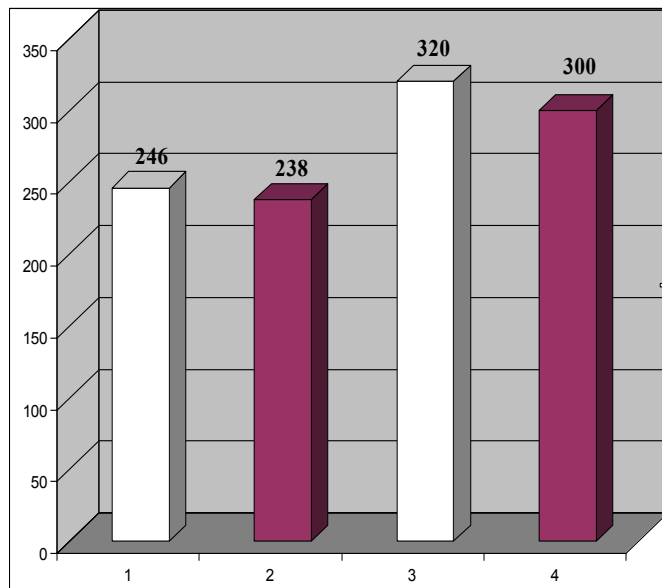
| Наименование показателей                        | Контрольная группа         | Острая интоксикация          | Хроническая интоксикация        |
|---|----------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Лейкоциты, мкл                                  | $7,4 \times 10^3 \pm 0,5$  | $11,8 \times 10^3 \pm 0,7^*$ | $13,6 \times 10^3 \pm 0,8^*$    |
| Эритроциты, мкл                                 | $5,87 \times 10^6 \pm 0,5$ | $7,30 \times 10^6 \pm 0,6^*$ | $9,64 \times 10^6 \pm 0,6^{**}$ |
| Гемоглобин, г/dl                                | $13,5 \pm 1,7$             | $14,2 \pm 1,5$               | $15,9 \pm 0,9^*$                |
| Содержание гемоглобина в одном эритроците, г/dl | $32,4 \pm 2,5$             | $31,5 \pm 2,0$               | $30,6 \pm 2,1$                  |
| Гематокрит, %                                   | $43 \pm 2,0$               | $44 \pm 2,5$                 | $52,4 \pm 3^*$                  |
| Тромбоциты, мкл                                 | $380 \times 10^3 \pm 9,8$  | $540 \times 10^3 \pm 7,0^*$  | $696 \times 10^3 \pm 9,0^{**}$  |

\* Достоверно по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ , \* -  $p < 0,01$ \*\*

**Таблица 2** – Реологические показатели лимфы и крови при острой и хронической интоксикации крыс фенилгидразином

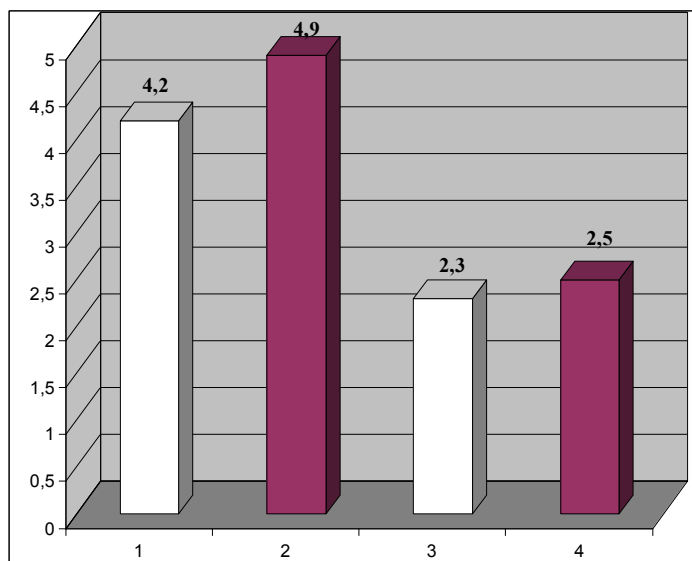
| Названия показателей       | Контрольная группа | Хроническая интоксикация |
|----------------------------|--------------------|--------------------------|
| 1                          | 2                  | 4                        |
| Лимфоток, мл/час           | $0,32 \pm 0,01$    | $0,21 \pm 0,01^{**}$     |
| Время свертывания крови, с | $246 \pm 4,4$      | $255 \pm 4,3^*$          |
| Время свертывания лимфы, с | $320 \pm 5,1$      | $282 \pm 8^*$            |
| Вязкость крови, сп         | $4,2 \pm 0,2$      | $5,8 \pm 0,4^*$          |
| Вязкость лимфы, сп         | $2,3 \pm 0,2$      | $2,9 \pm 0,2^*$          |
| рН крови                   | $7,40 \pm 0,02$    | $7,24 \pm 0,02^*$        |
| рН лимфы                   | $7,56 \pm 0,08$    | $7,27 \pm 0,06^*$        |
| Гемоглобин, г/dl           | $13,2 \pm 0,6$     | $15,5 \pm 0,6^*$         |
| Гематокрит, %              | $46 \pm 2$         | $54 \pm 3^*$             |

\* Достоверно по сравнению с контролем при  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$



**Рисунок 1** – Сдвиги времени свертывания крови (1, 2) и лимфы (3, 4) при отравлении фенилгидразином.

Обозначения: белые столбики – норма, красные - после хронического отравления (сек.)



**Рисунок 2** – Сдвиги вязкости крови (1, 2) и лимфы (3, 4) при отравлении фенилгидразином.

Обозначения: белые столбики – норма, красные - после хронического отравления (сп).

на 32 и 28%, соответственно. Вязкость крови и лимфы значительно возрастала, рН сдвигался в сторону ацидоза (Рис. 1.2). В контроле у крыс рН крови составил, в среднем,  $7,4 \pm 0,2$  после интоксикации крыс фенилгидразином он сдвигался в сторону ацидоза до  $7,24 \pm 0,02$ . (таблица 2). Морфологический состав крови после инток-

сикации ФГ значительно изменялся (таблица 1) После хронической интоксикации крыс фенилгидразином наблюдалось повышение уровня глюкозы в крови и лимфе (рис. 1). Вероятно, фенилгидразин угнетает  $\beta$ - клетки поджелудочной железы, которые продуцируют инсулин. Полагают, что фенилгидразин вызывает активацию

перекисного окисления липидов, 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. Содержание общего белка в плазме крови и лимфе снижалось, так как фенилгидразин избирательно поражает ткани печени. 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 аминотрансферазных ферментов – 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. При экспериментальной интоксикации крыс фенилгидразином обнаружены значительные повреждения структуры печени, проявля-

ющихся развитием гидропатической дистрофии гепатоцитов и повышением перекисного окисления липидов. 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.

#### **Выводы**

1) Длительная интоксикация крыс фенилгидразином привела к возрастанию числа эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита и уровня гемоглобина в крови. Через 8-10 дней эти явления уменьшались. Эффект хронической интоксикации указывает на появление ацидоза, усиления тенденции к тромбозу сосудов и становление окислительного стресса.

2) Биохимический состав плазмы крови и лимфы при хронической интоксикации животных фенилгидразином показал значительные сдвиги в содержании глюкозы, общего белка в крови и лимфе и в уровне конечных продуктов азотистого обмена.

#### **Литература**

- 1 Балхыбекова А.О., Ахметбаева Н.А., Булекбаева Л.Э. Состояние адренергической иннервации лимфатических сосудов и узлов при аллоксановом диабете // Известия НАН РК, МОН РК. Сер. биол. и мед. – 2007. – №1. – С. 37–40.
- 2 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. Бородина (Новосибирск, 1-3 июня 2004 г.). – Новосибирск, 2004. – С. 5–12
- 3 Говырин В.А. Адаптационно-трофическая функция сосудистых нервов // Развитие научного наследия акад. Л.А. Орбели. – Л.: Наука, 1982. – С. 162–181.
- 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 Исследование токсического воздействия ракетного топлива на периферическую нервную систему и функциональные показатели крови лабораторных животных / И.А. Лавриненко, С.Е. Батырбекова, В.А. Лавриненко, А.В. Бабина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, №2. – С. 60–64.
- 6 Состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих центра ликвидации баллистических ракет / И.А. Макаров, М.А. Бобоха, А.В. Литовская, Т.В. Шамова, П.Н. Морозова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2009. – Т. 65, №1. – С. 122–126.
- 7 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.
- 8 Панин Л.Е., Клейменова Е.Ю., Русских Г.С. Влияние несимметричного диметилгидразина (гептила) на продукцию иммуноглобулинов М и G и развитие иммунодефицитов // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 118, №4. – С. 42–45.

**Reference**

- 1 Balhyibekova A.O., Ahmetbaeva N.A., Bulekbaeva L.E. Sostoyanie adrenergicheskoy innervatsii limfaticheskikh sosudov i uzlov pri alloksanovom diabete // *Izvestiya NAN RK, MON RK. Ser. biol. i med.* – 2007. – #1. – S. 37–40.
- 2 Borodin Yu.I. 50 let limfologii // *Problemy limfologii i interstitsialnogo massoperenosa: materialy nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyasch. 75-letiyu so dnya rozhdeniya i 50-letiyu nauch.-pedag. deyatel'nosti Yu.I. Borodina (Novosibirsk, 1-3 iyunya 2004 g.)*. – Novosibirsk, 2004. – S. 5–12
- 3 Govyirin V.A. Adaptatsionno-troficheskaya funktsiya sosudistyykh nervov // *Razvitie nauchnogo naslediya akad. L.A. Orbeli*. – L.: Nauka, 1982. – S. 162–181.
- 4 Ergozhin E.E., Solomin V.A., Yakunov V.V. Himiko-ekologicheskii monitoring ob'ektov okruzhayushey sredy – odno iz osnovnykh napravleniy izucheniya ekologicheskikh aspektov vliyaniya kosmodroma «Baykonur» // *Vestnik KarGU. Seriya biologii, meditsiny i geografii*. – 2001. – # 1 (21) – S. 93–96.
- 5 Issledovanie toksicheskogo vozdeystviya raketnogo topliva na perifericheskuyu nervnuyu sistemu i funktsionalnyie pokazateli krovi laboratornykh zhivotnykh / I.A. Lavrinenko, S.E. Batyrbekova, V.A.Lavrinenko, A.V. Babina // *Byulleten SO RAMN*. – 2010. – T. 30, #2. – S. 60–64.
- 6 Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy u rabochikh tsentra likvidatsii ballisticheskikh raket / I.A. Makarov, M.A. Boboha, A.V. Litovskaya, T.V. Shmakova, P.N. Morozova // *Byulleten VSNTs SO RAMN*. – 2009. – T. 65, #1. – S. 122–126.
- 7 Muravleva L.E., Kulmagambetova I.R., Terehin S.P. Vliyanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina na morfologiyu pecheni rastuschikh zhivotnykh, poluchayuschiy ratsion s nizkim soderzhaniem belka i vyisokim soderzhaniem zhira // *Uspehi sovrem. estestvoznaniya*. – 2008. – T.8. – S. 62.
- 8 Panin L.E., Kleymenova E.Yu., Russkih G.S. Vliyanie nesimmetrichnogo dimetilgidrazina (geptila) na produktsiyu immunoglobulinov M i G i razvitie immunodefitsitov // *Byulleten SO RAMN*. – 2005. – T. 118, #4. – S. 42–45