

03.00.00 Biological Sciences

03.00.00 Биологические науки

Morpho-functional Blood Changes Under the Influence of Hydrazine and Correction with “Salsokollin” Drug¹ Marat R. Khanturin² Gulnur E. Saspugayeva³ Raikhan R. Beysenova¹ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan

Astana, 010008, str. Munaitpasova, 5

Professor, doctor (biological)

E-mail: khanturin@yahoo.com

² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan

Astana, 010008, str. Munaitpasova, 5

PhD

E-mail: gulnur.er@mail.ru

³ L.N. Gumilyov Eurasian National University, Kazakhstan

Astana, 010008, str. Munaitpasova, 5

PhD (biological), Associated professor

E-mail: raikhan_b_r@mail.ru

Abstract. Hydrazine derivatives are used in different areas: aerospace industry, healthcare, laboratory-diagnostic activity, that's why the environment is subjected to contamination by hydrazines. For Kazakhstan, which houses the "Baikonur" Cosmodrome, the problem of environmental pollution by rocket fuel and its components is a burning issue nowadays. This article deals with the impacts by industrial hydrazines on biochemical data of the blood and its correction with the “Salsokollin” Drug. The samples of bilirubin, the whole protein, urea, creatinine, cholesterol, glucose, aminotransferase a-amylases, α -amylase were taken. The thymol test was carried out.

Keywords: hydrazide of isonicotinic acid; dimethylhydrazine; nitrosodimethylamene; phenylhydrazine; hydrazine sulphate; intoxication.

Введение. В последние десятилетия особое внимание общественности уделяется ракетному топливу, как опасному загрязнителю окружающей среды, в состав которого входит высокотоксичное соединение 1,1-диметилгидразин (1,1-ДМГ). Результаты российских и казахстанских комплексных экспедиционных работ, проводимых в местах падения остаточных частей космических ракет, показали наличие 1,1-ДМГ и продуктов его окисления в почве, воде и растениях в концентрациях, превышающих предельно допустимые. Рядом авторов показано, что в результате разлива и рассеивания таких компонентов ракетного топлива, как керосин, несимметричный диметилгидразин, его производных (диметиламин, тетраметилтетразен, нитрозодиметиламин) и других высокотоксичных соединений, на обширных территориях вокруг полигонов выгорает растительность, гибнут животные, ухудшается состояние здоровья населения. Очень часто уцелевшие при падении фрагменты отделяющихся частей ракет с остатками топлива используются местным населением в личных хозяйствах, что также представляет значительную угрозу для их здоровья [3]. Однако многие вопросы их действия в этом плане остаются открытыми и по настоящее время.

Оценка воздействия военно-космической деятельности отличается крайней сложностью в связи с отсутствием возможности проведения непосредственных измерений в каждой точке огромной территории, влияния даже для текущего процесса, не говоря уже о ретроспективной оценке. Источники информации по этой проблеме до настоящего времени остаются труднодоступными. В настоящее время особенно актуален вопрос о влиянии

производных гидразина на организм человека и животных, возможные пути его детоксикации [1].

Согласно данным литературы, при остром отравлении нитрозодиметиламином (НДМА) нарушается деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а для хронического отравления НДМА характерны симптомы прогрессирующей недостаточности печени – нарушения белкового, углеводного и пигментного обменов – и в меньшей степени почек [4].

По мнению казахстанских ученых, на сегодняшний день научная и производственная составляющие фармацевтической отрасли республики достигли такой степени развития, когда можно и нужно говорить о планомерном снижении зависимости страны от импорта лекарственных средств. Подтверждением тому является разработка и подготовка к промышленному производству казахстанским Институтом фитохимии более 20 оригинальных фитопрепаратов. Шесть из них включены в Список основных жизненно важных лекарственных средств и средств дезинфекции [6]. Одним из таких препаратов является гепатопротекторный препарат «Салсоколлин», разработанный в Институте фитохимии под руководством академика Адекенова на основе экстракта солянки холмовой (*Salsola collina* Pall). По данным ряда авторов, показана выраженная эффективность препарата «Салсоколлин» для лечения заболевания печени и желчевыводящих путей [7].

Разработаны фармакопейная статья салсоколлин субстанция (ФС РК 42-650-05 взамен ВФС РК 42-330-00), которые утверждены Комитетом фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Стандартный образец салсоколлина (РК ЛС-5- № 000597) включены в Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан. Разработаны опытно-промышленные регламенты производства препарата «Салсоколлин» (ОПР 30672903-09-06) [5].

Материалы и методы. Эксперименты проводились на 510 белых беспородных крысах массой 250-300 гр. Были сделаны 2 серии опытов, в первой серии были изучены действие острых доз производных гидразина – гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК), нитрозодиметиламина (НДМА), гидразин сульфата и 2,4-динитрофенилгидразина, и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» во второй серии экспериментов были изучены хронические дозы производных гидразина, а также на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин». Экспериментальные животные в каждой серии были разделены на 9 групп. Первая группа (n=20) получала воду в объеме 1мл., второй группе (n=10) внутрижелудочно вводили 40 мг/кг НДМА однократно при острой и 4мг/кг НДМА при хронической интоксикации в течение 3-х месяцев, третью группу (n=10) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг и 40 мг/кг НДМА однократно при острой и 4мг/кг НДМА при хронической интоксикации в течение 3-х месяцев. Четвертой группе (n=10) внутрижелудочно вводили 143 мг/кг ГИНК однократно при острой и 14,3 мг/кг ГИНК в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации, пятую группу (n=10) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг и 143 мг/кг ГИНК однократно при острой и 14,3 мг/кг ГИНК в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации. Шестую группу (n=10) составляли животные, которым внутрижелудочно вводили 188 мг/кг фенилгидразина однократно при острой и 18,8 мг/кг фенилгидразина в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации, седьмую группу (n=10) составляли животные, которым внутрижелудочно вводили препарат «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг и 188 мг/кг фенилгидразина однократно при острой и 18,8 мг/кг в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации. Восьмой группе (n=10) животных вводили 100 мг/кг гидразин сульфат однократно при острой и 10,0мг/кг гидразин сульфат в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации, девятую группу (n=10) составляли животные, которым внутрижелудочно вводили препарат «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг гидразин сульфат однократно при острой и 10,0мг/кг гидразин сульфата в течение 3-х месяцев при хронической интоксикации, третьей, пятой, седьмой и девятой группе при хронической интоксикации в последний месяц затравки было введено препарат «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг ежедневно.

Результаты исследований и их обсуждение. Результаты исследования биохимического состава крови даны в таблице 1.

Таблица 1

Биохимические показатели крови крыс контрольной группы

Показатели	ед.изм.	контроль	Показатели	ед.изм.	контроль
АлАТ (аланинаминотрансфераза)	нмоль/с*л	323,8±10	Тимоловая проба	ед/мут	1±0,06
АсАТ (аспартатаминотрансфераза)	нмоль/с*л	353±10,8	Креатинин	мкмоль/л	54,8±0,25
Билирубин общий	мкмоль/л	13,8±0,68	Глюкоза	ммоль/л	6,4±0,3
Билирубин связанный	мкмоль/л	3,35±0,16	α-амилаза	мг/с*л	64,69±1,5
Общий белок	г/л	69±2,26			

В результате наших исследований выявлено увеличение содержания глюкозы при острой загрузке НДМА на 32 % ($P<0,001$), при загрузке гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) на 35 % ($P<0,05$), при загрузке фенилгидразином – на 43 % ($P<0,01$), при загрузке гидразин сульфатом на 51 % ($P<0,01$). При введении препарата «Салсоколлин» на фоне острой интоксикации гидразидами концентрация глюкозы приближены к контрольным данным (рис. 1).

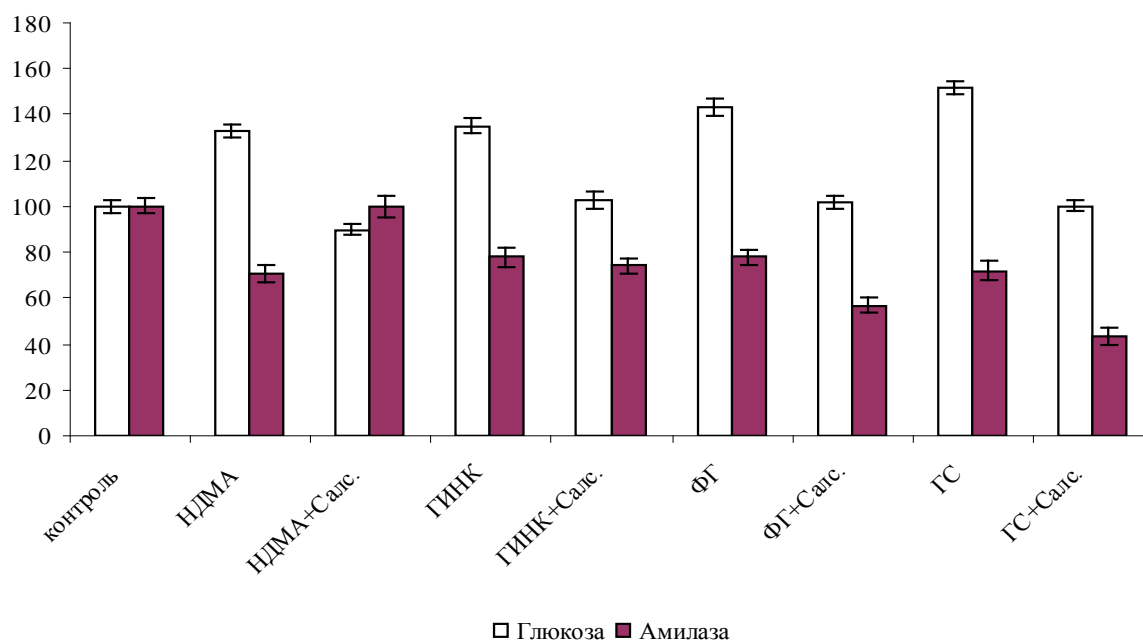


Рис. 1. Изменения в содержании глюкозы и α-амилазы крови при острой интоксикации производными гидразина 1-серия

При хронической интоксикации НДМА уровень глюкозы в крови был выше на 61 % ($P<0,01$), ГИНК – на 16,23 % ($P<0,05$), фенилгидразином – на 2 %, а гидразин сульфат вызвал понижение глюкозы на 31 % ($P<0,05$). На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» содержание глюкозы в плазме было в пределах контрольных данных, во второй и девятой группе было ниже контрольных данных в 2 раза ($P<0,001$) (рис. 2.)

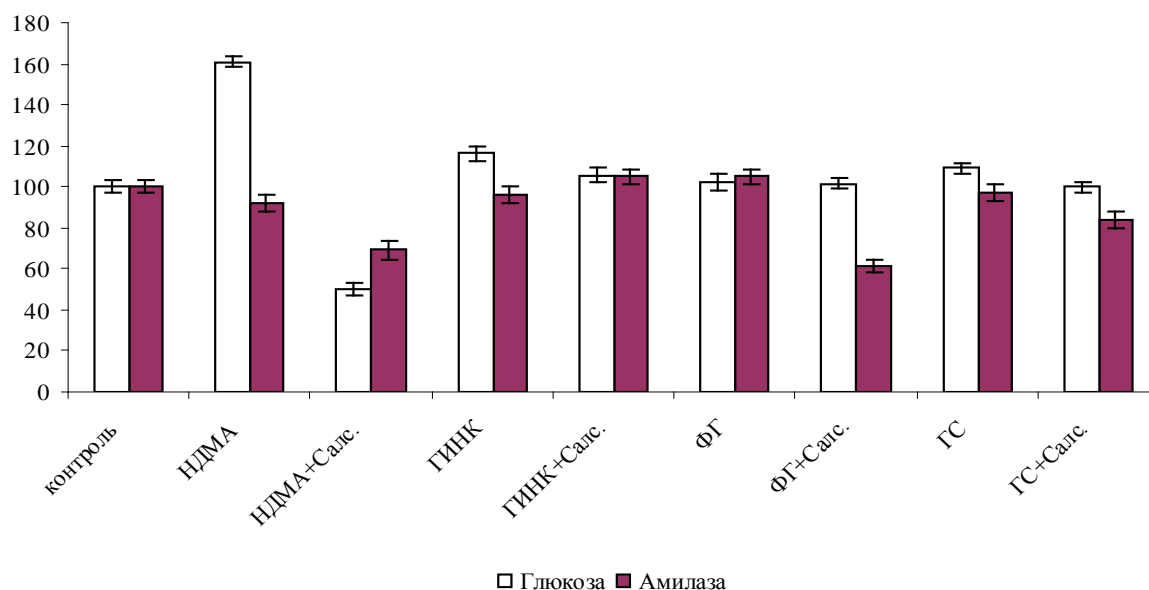


Рис. 2. Изменения в содержании глюкозы и α -амилазы крови при хронической интоксикации производными гидразина 2-серия

При острой интоксикации нитрозодиметиламином содержание общего белка в плазме крови понижено на 49,05 % ($P < 0,01$), в лимфе повышено в 4 раза ($P < 0,001$), объем плазмы крови уменьшен на 24 % ($P < 0,05$) [3]. При острой интоксикации ГИНК в крови содержание общего белка уменьшено на 42,1 % ($P < 0,01$), в лимфе увеличено на 51,7 % ($P < 0,001$), объем плазмы уменьшен на 23,4 % ($P < 0,05$). При острой интоксикации фенилгидразином общий белок в крови уменьшен на 21,02 %, в лимфе увеличен на 55,4 % ($P < 0,001$), объем плазмы уменьшен на 29,6 % ($P < 0,01$). При острой интоксикации гидразин сульфатом содержание общего белка в крови уменьшено на 26,2 % ($P < 0,05$), в лимфе увеличено на 44,8 % ($P < 0,05$), объем плазмы уменьшен на 17,3 %. Это свидетельствует о переходе плазменных белков в интерстициальную ткань, видимо, это связано с увеличением проницаемости стенок капилляров, а также влиянием гидразинов на пептидные связи полипептидов, что улучшает миграцию белковых частиц из кровяного русла в лимфу [4].

Известно, что гидразины реагируют со всеми аминокислотами за исключением С-концевой аминокислоты, у которой карбоксильная группа не участвует в образовании пептидной связи. При введении препарата «Салсоколлин» происходит улучшение показателей белкового обмена [2].

При хронической интоксикации нитрозодиметиламином в крови отмечено повышение количества общего белка на 21,5 %, ГИНК – увеличение на 58 % ($P < 0,05$), фенилгидразином – увеличение на 14,91 % ($P < 0,05$), гидразин сульфатом – увеличение на 54 % ($P < 0,001$), при введении «Салсоколлина» на фоне хронической интоксикации нитрозодиметиламином общий белок в крови увеличен на 21,5 % ($P < 0,01$), ГИНК – на 48,8 % ($P < 0,01$), фенилгидразином – на 11,2 %, гидразин сульфатом – на 54,7 % ($P < 0,01$).

При введении «Салсоколлина» на фоне острой интоксикации в третьей группе было выше на 16 %, в пятой группе на 36 % ($P < 0,01$), в седьмой группе – на 54 %, в девятой группе – на 105 % ($P < 0,001$). При хронической интоксикации НДМА тимоловая проба была положительной, во второй группе на 55,4 % ($P < 0,01$) выше, в четвертой группе незначительно ниже, в шестой группе на 82,6 % ($P < 0,01$) выше и в восьмой группе на 41,7 % выше контрольных данных. При введении препарата «Салсоколлин» на фоне хронической интоксикации тимоловая проба была немного приближена к контрольным данным.

При хронической интоксикации уровень креатинина увеличен во второй группе на 140,2 % ($P < 0,001$), в четвертой группе – на 230,5 % ($P < 0,01$), в шестой группе – на 240,7 % ($P < 0,01$), в восьмой группе – на 230,8 % ($P < 0,001$). При введении препарата «Салсоколлин» данные остались на уровне затравленных групп. Увеличение креатинина в плазме крови,

особенно при хронической интоксикации, может быть связано с увеличением синтеза креатинина в мышечной ткани.

Активность аминотрансфераз в экспериментальных группах достоверно была выше контрольных данных. Активность АлАТ в группе, получавшей острые дозы гидразинов в 6 раз ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, активность АсАТ также повышена во всех затравленных острыми дозами гидразинов группах животных в 6–7 раз ($P < 0,001$) (рис. 3).

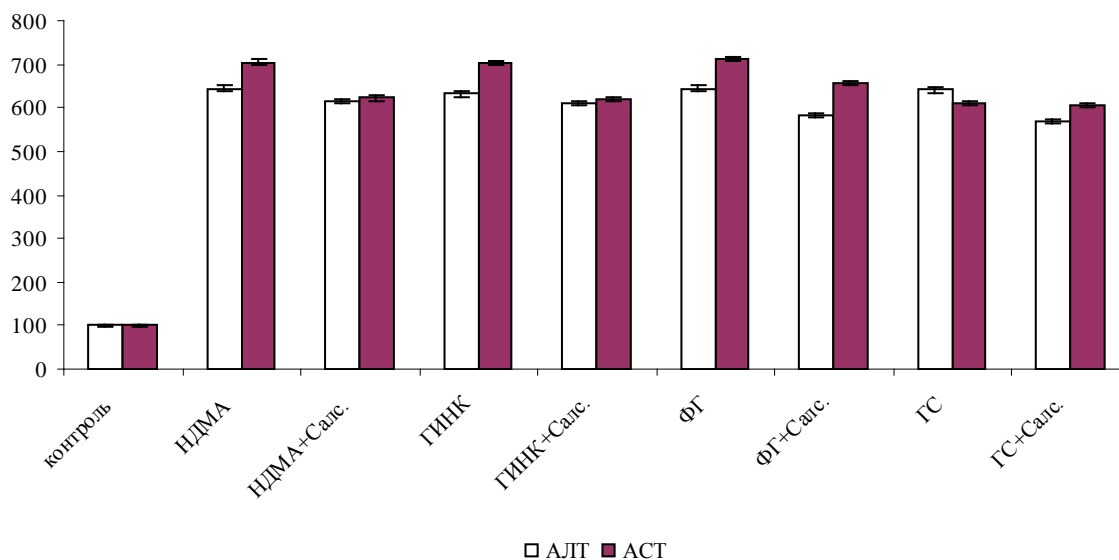


Рис. 3. Активность аминотрансфераз при острой интоксикации производными гидразина, 1-серия

Активность АлАТ в группе, получавшей хронические дозы гидразинов в 5–6 раз ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, активность АсАТ также повышена во всех затравленных хроническими дозами гидразинов группах животных в 4-5 раз ($P < 0,001$) (рис. 4).

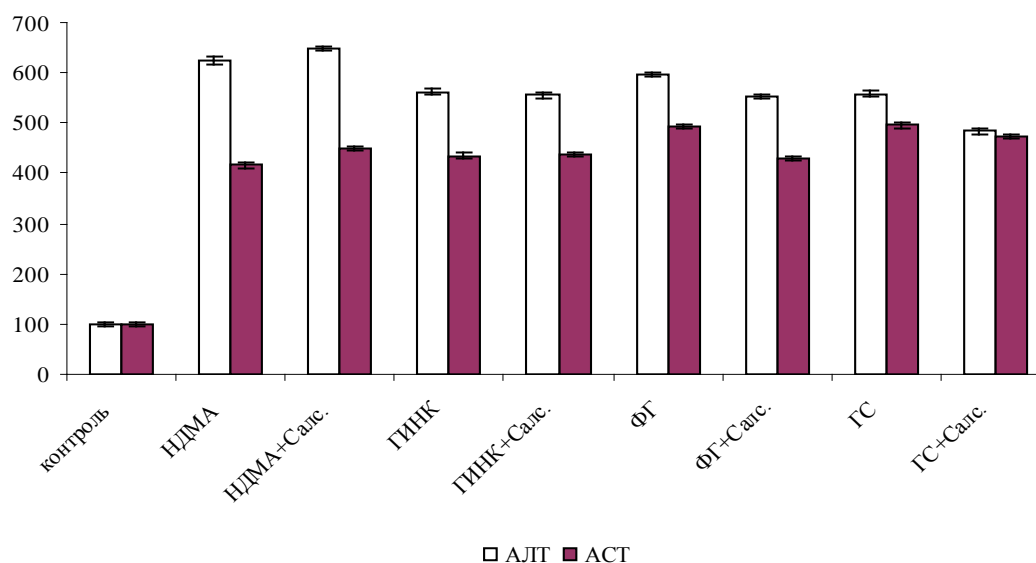


Рис. 4. Активность аминотрансфераз при хронической интоксикации производными гидразина, 2-серия

При введении «Салсоколлина» активность АЛАТ была ниже уровня затравленных групп, выше контрольной группы в 2 раза, но ниже затравленных групп в несколько раз (рис. 3-4).

Коэффициент де Ритиса, который показывает соотношение аминотрансфераз, в группах при острой интоксикации гидразинами выше 1, что может свидетельствовать о значительных поражениях сердечной мышцы наряду с поражениями печени. Увеличение активности названных ферментов при хронической интоксикации и коэффициент де Ритиса ниже 1 могут свидетельствовать о значительных неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. Препарат «Салсоколлин» коррелирует изменения в печени, о чем свидетельствуют данные об активности трансфераз плазмы крови.

Содержание общего и связанного билирубина в крови меняется в сыворотках крови экспериментальных животных. Во второй группе уровень общего билирубина повышался на 260,5 % ($P < 0,001$), а связанный – в 2 раза ($P < 0,001$), в четвертой группе – на 61,1 % и 42,15 % ($P < 0,01$), в шестой группе – на 84,7 %, и на 85,1 % ($P < 0,05$), в восьмой группе эти показатели были выше соответственно на 156,5 % выше и на 125,1 % ($P < 0,01$) выше данных контрольной группы. На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» в третьей, пятой группах были приближены к контрольным данным, а в седьмой и девятой группах остались на уровне данных затравленных групп.

При хронической интоксикации во второй группе уровень общего и связанного билирубина было в 2 раза выше ($P < 0,001$), в четвертой группе 1,5 и 1,6 раза ($P < 0,01$) выше, в шестой группе общий билирубин на 57% выше, а связанный в 2 раза ($P < 0,01$) выше, в восьмой группе и общий, и связанный билирубин в 2 раза выше контрольных данных. На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» заметных улучшений в обмене билирубина не отмечено. Эти сдвиги в обмене билирубина, то есть билирубинемия показывает поражение паренхимы печени, билирубин проникает в кровь через разрушенные печеночные клетки. Общеизвестно, что при застое желчи переполненные желчные каналцы травмируются и пропускают билирубин в кровь, а значительные изменения биохимических показателей крови показывают о развитии токсического гепатита, когда происходит тяжелые изменения в белковообразовательной, желчеобразовательной функции печени. «Салсоколлин» лишь при острой интоксикации НДМА и ГИНК оказывает благоприятное воздействие на этот сдвиг [8].

Выводы. Таким образом, при острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени.

Положительная тимоловая проба при интоксикации гидразинами свидетельствует о значительных изменениях в паренхиме печени.

При введении препарата «Салсоколлин» на фоне хронической интоксикации тимоловая проба была немного приближена к контрольным данным, активность АЛАТ и АСАТ приближены к контрольным данным, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата «Салсоколлин» на печень.

Со стороны углеводного обмена наблюдалось повышение уровня глюкозы и понижение альфа-амилазы, что показывает на нарушение окисления углеводов с замедлением распада их в тканях при острой и хронической интоксикации гидразинами и о наибольшем влиянии больших доз гидразинов на обмен углеводов. Наибольшим влиянием на обмен углеводов оказали НДМА и гидразин сульфат. Препарат «Салсоколлин» коррелирует изменения в обмене белков.

Увеличение креатинина в плазме крови, особенно при хронической интоксикации, может быть связано с увеличением синтеза креатинина в мышечной ткани. При введении препарата «Салсоколлин» данные остались на уровне затравленных групп.

Билирубинемия, наблюдаемая во всех затравленных гидразинами группах, показывает поражение паренхимы печени, билирубин проникает в кровь через разрушенные печеночные клетки. Общеизвестно, что при застое желчи переполненные желчные каналцы травмируются и пропускают билирубин в кровь, а значительные изменения биохимических показателей крови показывают о развитии токсического гепатита, когда происходит тяжелые изменения в белковообразовательной, желчеобразовательной

функции печени. «Салсоколлин» лишь при острой интоксикации НДМА и ГИНК оказывает благоприятное воздействие на этот сдвиг.

Примечания:

1. Акылбаев Ж.С., Бахтыбеков К.С., Быйстро В.К. и др. Несимметричный диметилгидразин и продукты его превращения как фактор загрязнения окружающей среды. // Вестник КарГУ Специальный выпуск. 2001. № 1 (21). С. 54-56.
2. Богданов Н.А. Патология, клиника и терапия поражений жидкими ракетными топливами. Л.: ВМОЛА, 1970. С. 36–38.
3. Гембицкий Е.В., Клинецвич Г.Н. Влияние неблагоприятных факторов военного труда на состояние здоровья военнослужащих // Военно-медицинский журнал. 1983. № 40. С. 20–23.
4. Горшкова Р.Б., Кушнева В.С. Современные токсико-гигиенические критерии безопасности населения в районах осуществления ракетно-космической деятельности // Космонавтика и ракетостроение. 1999. № 15. С. 11.
5. Кусаинова Д.Д. и др. Биодоступность и фармакокинетика препарата Салсоколлин // Акмола медициналык журналы. №3. 2000. С. 65–67.
6. Кусаинова Д.Д. Фармакологическая характеристика «Салсоколлина» // Фармация Казахстана. Специальный выпуск, Сентябрь, 2004. С. 31–33.
7. Жабаяева А. Н. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование капсулированных лекарственных форм препаратов «Арглабин», «Салсоколлин» и их стандартизация. Автореферат диссертации. Караганда, 2009. 27 с.
8. Saspugayeva G.Y., Beysenova R.R., Khanturin M.R. Dynamics of plasma proteins under the influence of hydrazine and vanadium oxide derivatives // Journal of Environmental Science and Engineering. USA: 2011, P. 1155–1161.

УДК 591.41:547.231

**Морфо-функциональные изменения крови под воздействием гидразинов
и коррекция с помощью препарата «Салсоколлин»**

¹ Марат Рашитович Хантурин
² Гульнур Ержановна Саспугаева
³ Райхан Рымбаевна Бейсенова

¹⁻³ Евразийский Национальный университет им. Гумилева, Казахстан
010008, Астана, ул. Мунайтпасова, 5

¹ доктор биологических наук, профессор

E-mail: khanturin@yahoo.com

² Кандидат наук

E-mail: gulnur_erzhanovna@mail.ru

³ E-mail: raihan_b_r@mail.ru

Аннотация. Производные гидразина используются в различных сферах, в аэрокосмической деятельности, медицинской практике, лабораторно-диагностической деятельности, поэтому загрязнению гидразинами окружающая среда подвергается в больших размерах. Для Казахстана, на территории которого располагается космодром «Байконур», проблема загрязнения окружающей среды ракетным топливом и его компонентами приобретает особую актуальность. В данной статье рассматривается влияние производных гидразинов на биохимические показатели крови и его коррекция с помощью препарата «Салсоколлин». Было определено содержание общего и связанного билирубина, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, тимоловой пробы, общего холестерина, глюкозы, активность аминотрансфераз, α-амилазы.

Ключевые слова: Гидразид изоникотиновой кислоты; диметилгидразин; нитрозодиметиламин; фенилгидразин; гидразин сульфат; интоксикация.