

Г.Е.Саспугаева, Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин

*Евразийский национальный университет им. Л.Н.Гумилева, Астана (E-mail: gulfur.er@mail.ru, raihan\_b\_r@mail.ru)*

## **Нарушения в обмене веществ под действием нитрозодиметиламина**

В данной статье рассмотрены влияние производного гидразина — нитрозодиметиламина на биохимические показатели крови и его коррекция с помощью препарата «Цитафат». При заправке организма грызунов нитрозодиметиламином произошли изменения в обмене углеводов, белков и жиров, также наблюдалось повышение уровня глюкозы и понижение альфа-амилазы. При коррекции цитафатом активность альфа-амилазы, гамма-глутамилтранспептидазы повысилась, активность аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы понизилась. Было также зафиксировано благоприятное действие цитафата на антитоксическую функцию печени и сердечную мышцу.

*Ключевые слова:* Гидразин, несимметричный диметилгидразин, ракетно-космическая деятельность, биохимические показатели крови, коррекция функциональных нарушений организма, препарат «Цитафат», билирубин, общий белок, мочевины, мочевиная кислота, креатинин, общий холестерин, глюкоза, ферменты, триглицериды, экспериментальные животные.

### *Введение*

Производные гидразина используются в различных сферах — в аэрокосмической деятельности, медицинской практике, лабораторно-диагностической деятельности, поэтому загрязнению гидразинами окружающая среда подвергается в больших размерах. 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; 54].

Использование несимметричного диметилгидразина (НДМГ) сопровождается загрязнением окружающей среды и прежде всего почвы. Особенно в данной проблеме следует отметить ракетно-космическую деятельность, которая с медико-гигиенических позиций классифицируется как потенциально высокоопасная для здоровья людей, что обусловлено применением в качестве ракетного топлива высокорективных химических соединений, обладающих пожаро-, взрывоопасными и выраженными токсическими свойствами, в частности НДМГ.

Наработка ракетного горючего НДМГ на промышленных объектах производится в строгих рамках сравнительно стабильного, контролируемого технологического регламента, обеспечивающего безопасные условия труда и сохранение здоровья работающих.

В то же время при применении НДМГ, а также при ликвидации ракетно-космических изделий и при аварийных ситуациях возникают экстремальные ситуации, которые сопровождаются кратковременным поступлением значительных концентраций токсиканта в воздух и объекты окружающей среды, представляя при этом серьезную потенциальную опасность для людей.

В связи с этим мы поставили перед собой цель — изучить негативное влияние нитрозодиметиламина (НДМА) на некоторые биохимические показатели крови и коррекцию функциональных нарушений организма препаратом «Цитафат».

### *Материалы и методы исследований*

Эксперимент проводили на 90 белых беспородных крысах. Крысы были разделены на 3 группы. Первую группу составляли контрольные крысы, во второй группе изучалось влияние на крыс нитрозодиметиламина в дозе 1/10 LD<sub>50</sub> (1,34 мг/мл) в течение трех месяцев и в третьей — детоксицирующее действие препарата «Цитафат» в дозе 30 мг/мл.

Забор крови для биохимического анализа осуществляли утром, натощак, из сонной артерии в количестве 10 мл, без консерванта. После охлаждения кровь центрифугировали на протяжении 20 мин (при обороте 1500 в минуту). Полученную сыворотку отбирали в сухую чистую пробирку. Определяли содержание общего и связанного билирубина, общего белка, мочевины, мочевиной кислоты, креатинина, общего холестерина, глюкозы, активность ферментов (АсАТ, АлАТ, α-амилазы, гам-

ма-глутамилтранспептидазы –g-ГТП, лактатдегидрогеназы — ЛДГ, креатинфосфокиназы — КФК, щелочной фосфатазы), а также содержание триглицеридов и тимоловую пробу по общепринятым методикам [2; 45].

Цифровые данные статистически обработаны по критерию Стьюдента [3; 113].

#### Результаты исследований и их обсуждение

Согласно данным литературы, при остром отравлении НДМА нарушается деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а для хронического отравления НДМА характерны симптомы прогрессирующей недостаточности печени (нарушения белкового, углеводного и пигментного обмена) и в меньшей степени почек. Со стороны отдельных биохимических показателей экспериментальных групп имели место изменения, близкие или выходящие за пределы физиологических колебаний [4; 71].

В результате наших исследований выявлено увеличение содержания глюкозы при затравке НДМА на 99,5 % ( $P < 0,001$ ), а при применении цитафата в лечении отравления этот показатель повышен на 106,87 % ( $P < 0,001$ ), что свидетельствует о нарушении в обмене углеводов при интоксикации НДМА (рис. 1).

Характер изменений  $\alpha$ -амилазы у экспериментальных животных — снижение во второй группе на 30,06 % ( $P < 0,001$ ), в третьей группе на 10,97 % показывает нарушение окисления углеводов с замедлением распада их в тканях. По-видимому, и увеличение уровня глюкозы, и снижение активности  $\alpha$ -амилазы, катализирующей гидролиз крахмала, также связаны с этим механизмом токсического действия НДМА (рис. 1).

Применение цитафата для лечения не меняет уровень глюкозы в крови, но активность  $\alpha$ -амилазы усиливается по сравнению с затравленной группой.

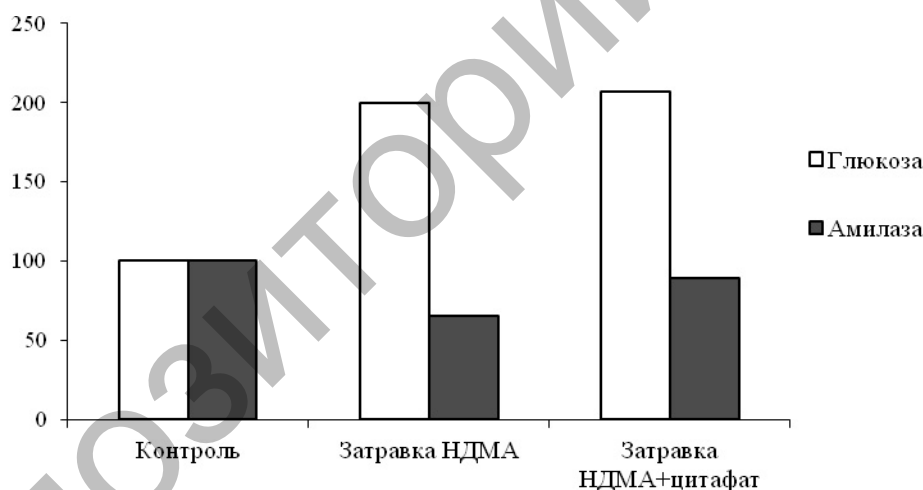


Рисунок 1. Изменения в содержании глюкозы и  $\alpha$ -амилазы крови при затравке НДМА и лечении цитафатом

По результатам наших исследований НДМА вызывал увеличение уровня триглицеридов в крови на 18 % ( $P < 0,001$ ), холестерина — на 36,57 % ( $P < 0,001$ ), которое может подтверждать изменения в липидных обменных процессах при затравке производными НДМГ. Это, видимо, связано с нарушением функции печени, следствием чего является увеличение секреции липопротеинов печени в плазму. При использовании гепатопротектора цитафат триглицериды повышены на 5,47 % ( $P < 0,001$ ), а холестерин на 17 % ( $P < 0,01$ ) в сравнении с контрольными данными, что свидетельствует о положительном эффекте данного препарата на жировой обмен (рис. 2).

В показателях обмена белков при затравке НДМА в наших экспериментах тоже произошли существенные изменения. Содержание общего белка в плазме повышено во второй группе на 9,7 %, в третьей — на 3,65 %. Тимоловая проба во всех группах оказалась в пределах физиологической нормы.

По данным эксперимента мочевины во второй группе животных, получавших НДМА, уменьшалась на 17,06 % ( $P < 0,01$ ), в третьей группе, крысы получали вместе с НДМА цитафат, — на 9,08 % ( $P < 0,001$ ) меньше по сравнению с контрольными данными. Мочевая кислота увеличивалась на 9,08 % во второй группе животных и на 9,7 % — в третьей. Креатинин незначительно изменялся в экспериментальных группах. Согласно данным литературы и нашим исследованиям, отклонения от нормального содержания мочевины сыворотки крови зависят от синтеза и выделения. Снижение уровня мочевины может быть связано с угнетением синтеза мочевины в печени.

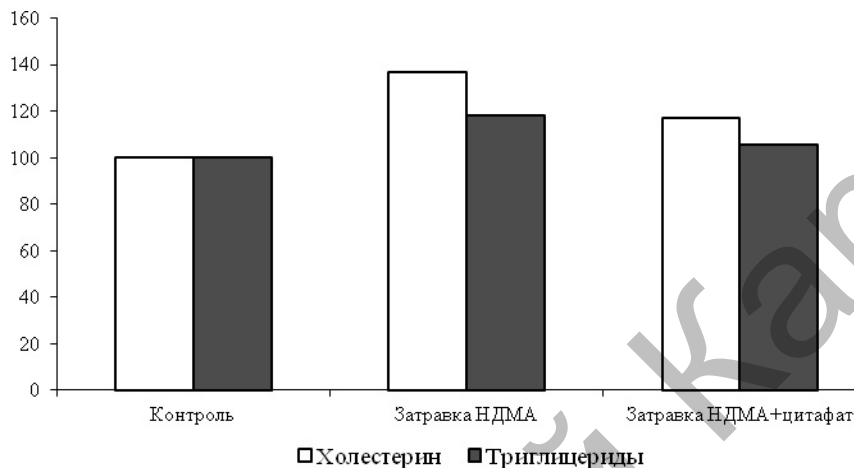


Рисунок 2. Изменения содержания триглицеридов и холестерина в плазме крови при затравке НДМА и лечении цитафатом

Действие производных НДМГ на различные ферментные системы не специфично. Они вызывают повышение или угнетение активности многих ферментов.

В основе механизма токсического действия производных гидразина лежит их способность ингибировать пиридоксальзависимые ферменты — аминотрансферазы, аминоксидазы, декарбоксилазы и др. Это приводит к изменению реакций переаминирования, фосфорилирования, декарбоксилирования, окисления, ацетилирования и др. жизненно важных процессов [4].

Нами были выявлены следующие изменения в активности ферментов.

Активность аминотрансфераз в экспериментальных группах достоверно была выше контрольных данных. Активность АлАТ в группе, получавшей НДМА, на 101 % выше, чем в контрольной, а при детоксикации цитафатом наблюдалось понижение интенсивности указанной выше реакции на 84 %, но уровень активности АлАТ остается повышенным и в третьей группе животных по сравнению с контролем. Активность АсАТ также повышена во второй группе животных на 303,37 %, в третьей — на 64,92 %.

Коэффициент де Ритиса, который показывает соотношение аминотрансфераз, в первой группе равен 2,72; а при введении цитафата — 1,02, что свидетельствует о тяжелом поражении печени и о благоприятном течении заболевания при введении цитафата.

Щелочная фосфатаза увеличилась во второй группе на 30 %, в третьей — на 10,87 % (рис. 3). Увеличение активности названных ферментов может свидетельствовать о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени, а понижение активности ферментов при детоксикации гепатопротектором дает возможность применять этот препарат для лечения отравлений производными НДМГ.

Изменения активности ЛДГ и КФК имеют место при различных патологических состояниях, в том числе и при тяжелых формах интоксикации [5].

По нашим экспериментальным данным, активность ЛДГ увеличена на 22,53 % во второй группе животных, на 11,33 % — в третьей. Активность КФК на 8,6 % ниже во второй группе и на 27 % выше в третьей группе животных в сравнении с контрольными данными.

Уровень ГГТП несколько понижен, но находится в пределах физиологической нормы (рис. 4).

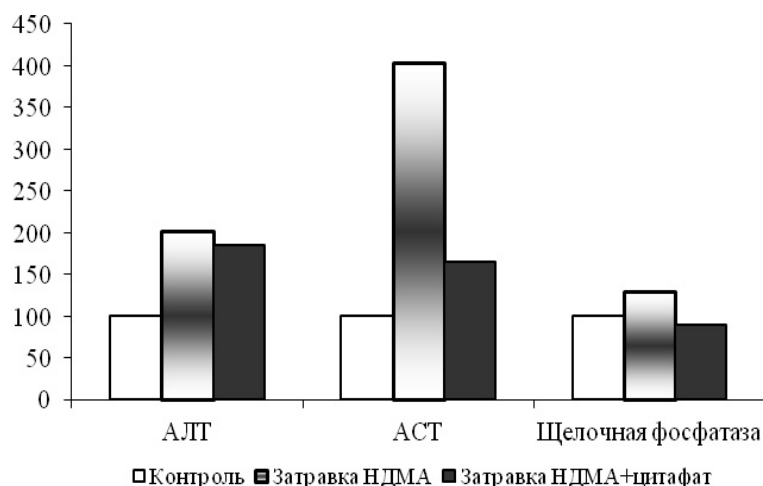


Рисунок 3. Активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы при интоксикации НДМА и детоксикации цитафатом

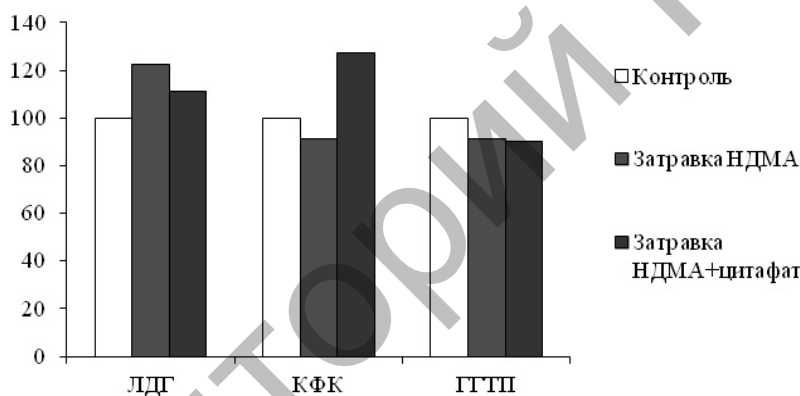


Рисунок 4. Изменения активности ЛДГ, КФК, ГГТП при интоксикации НДМА и детоксикации цитафатом

Из указанного выше следует отметить, что при хронической интоксикации НДМА происходят умеренные изменения в сердечной мышце. Увеличение креатинфосфокиназы в сыворотке крови в группе, получавшей НДМА вместе с цитафатом, объясняется, по крайней мере, двумя причинами: 1) выходом в кровяное русло ферментов из поврежденных участков органов или тканей, 2) одновременным резким повышением каталитической активности тканевых ферментов, переходящих в кровь.

Содержание общего и связанного билирубина в крови меняется незначительно в сыворотках крови экспериментальных животных. Во второй группе общий билирубин понижался на 7,39 %, а связанный — на 10,45 % ( $P < 0,001$ ). В третьей группе животных эти показатели крови в пределах нормы.

#### Выводы

1. Затравка нитрозодиметиламином в дозе  $1/10 LD_{50}$  вызывает изменения в обмене белков, углеводов, жиров:

а) наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, общего белка; понижение уровня мочевины, креатининфосфокиназы, гамма-глутамил-транспептидазы, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени и сердечной мышцы;

б) со стороны углеводного обмена наблюдалось повышение уровня глюкозы и понижение альфа-амилазы, что, по-видимому, связано с нарушением функции поджелудочной железы и снижением уровня инсулина в крови;

в) в жировом обмене наблюдалось повышение триглицеридов и холестерина, что свидетельствует о нарушениях функции печени.

2. При коррекции цитафатом активность альфа-амилазы, гамма-глутамилтранспептидазы повысилась, активность аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы понизилась по сравнению с этими показателями у затравленных крыс, что свидетельствует об улучшении антитоксической функции печени и о благоприятном действии цитафата на сердечную мышцу.

### References

- 1 *Akylbaev Zh.S., Bahtybekov K.S., Bystro V.K.* Unsymmetrical dimethylhydrazine and products of its transformation as a factor in environmental pollution // *Vestnik of KarSU. Special Issue.* — 2001. — № 1(21) — P. 54–56.
- 2 *Guidelines for the use of standardized clinical laboratory methods of research / V.V.Menshikova.* — Moscow, 1973. — P. 45–47.
- 3 *Lakin G.F.* Biometrics. — Moscow: High School, 1990. — P. 113–128.
- 4 *Handbook of Toxicology and hygienic standards. (MPC) of potentially hazardous chemicals.* — Moscow: AT Publishing, 1999. — P. 71–75.
- 5 *Belov A.A.* On the question of the toxicity and hazards of hydrazine and its derivatives // *Industrial Toxicology.* — Web site. [www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/2000.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/2000.htm)

Г.Е.Саспугаева, Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин

### Нитрозодиметиламиннің әсерінен зат алмасуының бұзылуы

Мақалада ғарыш айлағында кең қолданылатын ұшак жаңармайларына жататын диметилгидразин және оның туындыларының тірі ағзаға әсерінен болатын кейбір өзгерістерге назар аударылады. Соның ішінде нитрозодиметиламиннің қанның кейбір биохимиялық көрсеткіштеріне кері әсері және оны «Цитафат» препараты арқылы ағзадағы өзгерістерді түзету жөнінде тәжірибелер жүргізілді. Алынған мәліметтер бойынша нитрозодиметиламиннің ақуыз, көмірсу және майлар алмасуында кері өзгерістер әкелетіні байқалды. «Цитафат» препараты арқылы коррекция жүргізгенде альфа-амилаза, гамма-глутамилтранспептидаза белсенділігі жоғарыласа, аминотрансфераза, лактатдегидрогеназа белсенділігі төмендейді. Сонымен қатар жүрек бұлшықеті және бауырға қолайлы әсер етуі байқалды.

G.E.Saspugaeva, R.R.Beisenova, M.R.Hanturin

### Disturbances in the metabolism under the influence of nitrosodimethylamine

This article examines the influence of hydrazine derivatives — nitrosodimethylamine on biochemical parameters of blood and correction by using the drug «Citafat». After injection of the body of rodents nitrosodimethylamine has been a change in the metabolism of carbohydrates, proteins and fats. Also, there was an increase of glucose and a decrease of alpha-amylase. After correction with drug «Citafat» activity of alpha-amylase, gamma-glutamyl transpeptidase increased, the activity of aminotransferase, lactate dehydrogenase decreased in comparison with these figures in the inoculated rats, which indicates an improvement antitoxic liver function and favorable effects on the heart muscle.