

**ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ
РАСТУЩИХ ЖИВОТНЫХ ПРИ
ОДНОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ
НЕСИММЕТРИЧНОГО
ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА**

Муравлева Л.Е., Кулмагамбетов И.Р.,
Койков В.В., Муратова А.З., Клюев Д.А.,
Абдрахманова Ю.Э., Позднякова Е.В.,
Мурзатаева А.М.
*Медицинская академия
Караганда, Казахстан*

Производные гидразина входят в состав ракетного топлива "Аэрозин 50", широко применяется в фармацевтической промышленности, при получении инсектицидов, для предохранения от коррозии металлов. Причиной загрязнения окружающей среды производными гидразина являются выброс при пуске и остановке двигателей, сбросе дренажных газов и сточных вод без очистки, а также при сливно-наливных операциях с ракетных комплексов и на складах горючего, при аварийных ситуациях и проливах (А.А. Белов, 1999; Е.Т. Токбергенов, 2002). Изучение влияния производных гидразина на организм экспериментальных животных традиционно проводится в условиях острого, подострого или хронического эксперимента. Вместе с тем, практически не изучен метаболический статус животных в динамике после однократного введения токсиканта. Отсутствуют систематические исследования влияния одного из компонентов ракетного топлива – несимметричного диметилгидразина (НДМГ) на организм растущих животных, системы детоксикации которых не являются функционально состоятельными (С.А. Куценко, 2004).

В связи с этим, целью нашего исследования явилось изучение окислительного метаболизма в организме растущих животных обоего пола в динамике после однократного введения несимметричного диметилгидразина.

Эксперимент проводился на 180 крысах обоего пола в возрасте 3 недель (крысят-отъемыши). Контрольную группу составили 40 животных, опытную – 140 животных. Водный раствор НДМГ вводили однократно внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг массы тела. Животных выводили из эксперимента на 30 и 90 сутки после введения токсиканта.

В гомогенатах головного мозга, печени и почек определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов (КД), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ШО) и активность каталазы. В плазме крови определяли уровень продуктов спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков (ОМБ), содержание нитрит-иона – одного из стабильных метаболитов оксида азота. В эритроцитах крови определяли уровень ДК, МДА, ШО, а также содержание суммарных первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Так-

же оценивали сорбционную емкость эритроцитов. В крови животных определяли содержание гемоглобина, общих липидов, общего белка, глюкозы и активность трансаминаз. Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Манна - Уитни.

В результате проведенного исследования были получены следующие результаты. Зафиксированы определенные отличия как по степени аккумуляции продуктов ПОЛ, так и по виду накапливающихся продуктов в головном мозге самок и самцов после однократного введения НДМГ. В гомогенатах головного мозга самок на 30 сутки после однократного введения НДМГ уровень ДК превышал контроль на 52% ($p < 0.05$), КД в 4.5 раза ($p < 0.001$), ШО – в 17.8 раза ($p < 0.001$). На 90 сутки содержание КД было ниже такового контроля на 78%, тогда как уровень ШО превышал контроль в 4.8 раза. На 30 сутки после однократного введения НДМГ в гомогенатах головного мозга самцов уровень ДК и ШО достоверно превышали контроль на 51% и 92%, соответственно. На 90 сутки эксперимента содержание ШО и МДА в гомогенатах головного мозга самцов превышало таковое контроля на 38% и 96% ($p < 0.05$).

В гомогенатах печени животных опытной группы обоего пола на 30 сутки после однократного введения НДМГ достоверно возросло содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. К 90 суткам после однократного введения НДМГ в печени самок опытной группы достоверные отличия от контроля зафиксированы для МДА (в 7.7 раза) и суммарных вторичных продуктов при супрессии активности каталазы. К 90 суткам после однократного введения НДМГ в печени самцов опытной группы все изучаемые параметры ПОЛ находились в пределах значений контроля.

В гомогенатах почек животных опытной группы обоего пола на 30 сутки после однократного введения НДМГ достоверно возросло содержание первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ. К 90 суткам после однократного введения НДМГ в почках животных достоверные отличия от контроля зафиксированы для МДА (рост на 70% у самок и в 2.4 раза у самцов) и практически полное подавление активности каталазы.

Следовательно, при однократном введении НДМГ на 30 сутки зафиксирована активация ПОЛ в головном мозге, почках и печени животных. На 90 сутки аккумуляция катаболитов ПОЛ зафиксирована в головном мозге и почках животных обоего пола.

При изучении показателей окислительного метаболизма в крови растущих животных не выявлено различий по направленности и степени изменения изучаемых показателей в зависимости от пола животных. На 30 сутки после однократного введения НДМГ возрос уровень нитрит -

иона в плазме крови крыс и превысил таковой контроля на 74% ($p<0.01$). К 90 суткам этот показатель снизился, но достоверно превышал контроль на 40% ($p<0.05$).

В плазме крови животных опытной группы усиление окислительной модификации белков. Это документируется достоверным увеличением в плазме крови животных опытной группы на 30 сутки после динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера, образующихся при спонтанной и металл-катализируемой окислительной модификации белков. Так, кетондинитрофенилгидразоны основного и нейтрального характера возрастали на 47% ($p<0.05$) и в 2.2 раза ($p<0.001$); содержание альдегиддинитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера превышало значения контроля, соответственно, на 53% ($p<0.05$) и 2 раза ($p<0.001$). К 90 суткам после однократного введения НДМГ в плазме крови крыс содержание кетондинитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера достоверно превышало значения контроля на 25% и 31%, уровень альдегиддинитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера был выше нормы, соответственно, на 67% и 63% ($p<0.01$).

Уровень катаболитов металл-катализируемой ОМБ в плазме крови крыс на 30 сутки после однократного введения НДМГ достоверно возрастал вдвое по сравнению с таковыми группы контроля. К 90 суткам наблюдения содержание 2,4 динитрофенилгидразонов превышало значение контроля в среднем на 40% ($p<0.05$).

Следовательно, однократное введение НДМГ создает условия для пролонгированной окислительной деструкции белков. Спектр накапливающихся катаболитов спонтанной и металл-катализируемой ОМБ позволяет сделать вывод, как о фрагментации белковых молекул, так и их агрегации с образованием крупных белковых конгломератов. В том и другом случае, это приводит к нарушению или исчезновению функциональной активности белков.

Сорбционная емкость эритроцитов была повышенной во все сроки наблюдения. По нашему мнению, увеличение сорбционной емкости эритроцитов обусловлено сорбцией на мембранах красных клеток продуктов фрагментации белков, образующихся в результате окислительной деструкции. Следствием повышения сорбционной емкости эритроцитов может быть изменение клеточной проницаемости, тарнсмембранного переноса, что создает условия для нарушения метаболизма эритроцитов.

На 30 сутки после однократного введения НДМГ в эритроцитах крови крыс достоверно возрастал уровень катаболитов ПОЛ, образующихся на разных этапах липоперекисного каскада. Так, содержание ДК и КД превышало таковой контроля, соответственно, на 37% ($p<0.05$) и 50%

($p<0.05$), суммарных вторичных продуктов и МДА – на 55% ($p<0.01$) и 40% ($p<0.05$), конечных продуктов – ШО – на 75% ($p<0.01$). На 90 сутки после однократного введения НДМГ в эритроцитах крови крыс значение контроля достоверно превышало содержание КД (на 31%), суммарных вторичных продуктов (на 82%, $p<0.01$) и оснований Шиффа (в 2 раза, $p<0.01$).

Следовательно, однократное введение НДМГ создает условия для стойкой активации перекисного окисления липидов в эритроцитах крови животных.

На 30 сутки после однократного введения НДМГ уровень гемоглобина у самок – был ниже контроля на 55% ($p<0.001$). Содержание глюкозы в крови самок превышало контроль в 5 раз ($p<0.001$), у самцов – в 6.8 раза ($p<0.001$). Содержание общего белка в плазме крови животных опытной группы увеличивалось у самок на 62,3% ($p<0.01$), у самцов – на 88,2% ($p<0.001$) по сравнению с контролем. Активность аланинаминотрансферазы в плазме крови самок возрастала на 138% ($p<0.001$), у самцов – на 76% ($p<0.001$). В плазме крови самок опытной группы в 6.9 раза ($p<0.001$) возрастало содержание общих липидов.

На 90 сутки после однократного введения НДМГ не было зафиксировано достоверных изменений содержания гемоглобина и активности трансаминаз в крови животных обоего пола. В тоже время содержание общего белка в плазме крови самок и самцов достоверно возрастало по сравнению с контролем на 102,7% ($p<0.01$) и 28,5% ($p<0.01$) соответственно. Содержание глюкозы в крови возрастало на 321,5% ($p<0.01$), у самцов увеличивается на 295,2% ($p<0.01$).

Таким образом, однократное введение НДМГ индуцирует развитие окислительного стресса и дезорганизацию обменных процессов в организме животных. Эти нарушения носят пролонгированный характер и сохраняются в течение 90 суток. Выявлена различная органная чувствительность к НДМГ. Наиболее стойкие нарушения окислительных процессов зафиксированы в головном мозге животных. Установлены определенные отличия характера ряда показателей в зависимости от пола животных.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с требованиями GLP в рамках гранта Министерства образования и науки Республики Казахстан «Молекулярно-клеточные, системные изменения в растущем организме при действии производных гидразина и алиментарного дисбаланса. Разработка способов немедикаментозной коррекции» (2006-2008 гг), № 0106PK00412.