

УДК 612:[ 612.12:398.11.13.14]

<sup>1</sup>Р.Р. Бейсенова \*, <sup>1</sup>М.Р Хантурин., <sup>2</sup>Л.Э. Булекбаева, <sup>3</sup>Г.Е.Саспугаева, <sup>1</sup>А.О.Жанабергенов,  
<sup>1</sup>Р.С. Мустафа, <sup>1</sup>О.В.Толмачева  
<sup>1</sup>Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университеті, Астана қ., Қазақстан  
<sup>2</sup>Адам және жануар физиологиясы институты КН БФМ ҚР, Алматы қ., Қазақстан  
<sup>3</sup>С.Сейфуллин атындағы Қазақ агротехникалық университеті, Астана қ., Қазақстан  
 \*e-mail: [raihan-b-r@yandex.kz](mailto:raihan-b-r@yandex.kz)

### **Фенилгидразинмен уланған кездегі ағзаның биологиялық сұйықтықтарындағы жалпы ақуыздың көрсеткіштерінің өзгерісі**

Фенилгидразинмен уланған кездегі ағзаның биологиялық сұйықтықтарындағы жалпы ақуыздың көрсеткіштерінің өзгерісі зерттелеген. Фенилгидразинмен өткір улану кезінде байқалатын механизмдер, ақуыздың интрестициальды ұлпада шоғырлануына ықпалы, ағзаларда басқа да гидразин туындыларынан улануы нәтижесінде байқалатын салыстырмалы көрсеткіштер мен механизмдер сипатталған.

**Түйін сөздер:** гидразин туындылары, гидразин туындыларының өткір интоксикациясы, интерстициальды сұйықтықтардағы ақуыз.

Р.Р. Бейсенова, М.Р Хантурин., Л.Э. Булекбаева, Г.Е.Саспугаева, А.О.Жанабергенов,  
 Р.С. Мустафа, О.В.Толмачева

#### **Изменения в показателях общего белка в биологических жидкостях организма при интоксикации фенилгидразином**

Проведены исследования показателей общего белка в биологических жидкостях организма при интоксикации фенилгидразином. Приводятся описания характерные при острой интоксикации фенилгидразином, его влияние на скапливание белка в интерстициальной жидкости, сравнительные показатели и механизмы интоксикации организмов под воздействием других гидразинов.

**Ключевые слова:** производные гидразинов, острая интоксикация производными гидразинов, белок в интерстициальной жидкости.

R.R.Beisenova, M.R.Khanturin, L.E.Bulekbaeva, G.E. Saspugaeva, R.S.Mustafa,  
 O.V.Tolmacheva, A.O.Zhanabergenov

#### **Investigations of changes in indicators of common protein in body fluids during intoxication phenylhydrazine**

Investigations of changes in indicators of common protein in body fluids during intoxication phenylhydrazine. Descriptions of typical acute intoxication phenylhydrazine, its impact to accumulation of protein in the interstitial fluid, comparative indicators and mechanisms of intoxication under the influence of other hydrazine.

**Keywords:** derivatives of hydrazine, hydrazine derivatives acute toxicity, protein in the interstitial fluid.

Бүгінгі күні ғарыштың, техника және технологияның дамуына орай гидразиндердің тірі ағзаларға әсерін зерттеу өзекті болып табылады [1,2,3]. Көптеген зерттеу жұмыстарында көрсетілгендей фенилгидразин қан сарысуының холестерол метоболизміне әсер етіп, фенилгидразинмен уланған уақытта гемолизден соң жілік майының гиперплазиясы байқалаған [4,5]. Осыған қоса НДМА тікелей жасушалық ақуыздарға әсер етіп, өзалдына жасуша апоптозына қатысады, демек аталған қосылыстардың генетикалық белсенділігін

сипатталған [6, 7]. Ең парадоксальды оқиға ретінде Канадада өз уақытында рак ауруына қарсы бейдәстүрлі емдеу шараларында гидразин сульфатың қолданылғандығы тіркелген[8]. Алайда гидразинның он бір туындысы *Salmonella Typhimurium* – ге қатысты мутагендік және токсикалық деңгейде тікелей әсер ететіндігі зерттелген және дәлелденген. Оларға келесі туындылар жатады - фенилгидразин, 2-нитро-фенилгидразин, 4-нитрофенилгидразин, 2,4-динитрофенилгидразин, p-толигидразин и 4-

нитроанилин [7]. Зерттеулерде НДМА мен емделу кезінде оның өткір улағыштық қасиеті байқалған [3], ол өздігінен жасуша мембранасының бұзылуына және егеуқұйрықтың профильдық ақуызының өзгеруіне әкеліп соғады[9]. Осыған қоса нитрозодиметиламин сияқты химиялық қосылыстар бір моль формальдегид түзеді, ал ол өздігінен потенциалды қосымша канцерогенездік қасиетке ие [10].

Кейбір зерттеулерде егеуқұйрықтарға гидразин сульфатпен алдын ала өңдеу барысында өткір улану сипатындағыдай қан сарысуында гормондық критикалық өзгерістер байқалған. Біріккен терапиядағы рифампицин мен изониазидтің гепатотоксиндік модульденуші зерттеулері бойынша бауыр механизмінің зақымдануы түсіндіріледі. Изониазид (INH) бауырдың ауыр жарақаттануына және аутоиммундық реакцияларға әкеліп соғуына қарамастан, ағзаға әсерінің күштілігіне байланысты ұзақ уақыт бойы туберкулезді емдеу препараттарының алғашқыларының бірі болып қала берді. Туберкулезбен күрес кезінде аталмыш аурудың қоздырғыштарына қарсы әрбір клетканың иммундық жауап беру модельдері ойлап табылды. Сонымен қатар адамның аутоиммундық реакциясы және Atazanavir метаболизміндегі альдегид пен гидрозиннің әсері зерттелді.

Алғашқы зерттеулерде гидразиндердің әсерінен интерстициалдық кеңістік пен лимфа жүйесінде ақуыздың шоғырлануы, сонымен қатар лимфа түйіндерінің өткізгіштігінің төмендеуі нәтижесінде қан құрамындағы ақуыз бен сарысудың азаюы нәтижесінде, қанның қоюлануы байқалды. Сонымен қатар гидразин туындыларының қан мен лимфа арасындағы плазмалық ақуыздардың ығысуына, кеуде қуысының лимфа ағынының жиырылу белсенділігі және соған байланысты гемодинамикалық көрсеткіштердің өзгерістері қарастырылған [16].

#### **Зерттеу материалдары және әдістері**

Тәжірибе салмағы 250-300 гр аралығындағы 60 ақ тексіз егеуқұйрыққа жүргізілді. Гидразин туындысы -2,4-динитрофенилгидразиннің өткір интоксикациялық әсері зерттелді. Тәжірибе барысында жануарлар 2 топқа бөлінді. Бірінші топтағы жануарларға (n=30)

1 мл көлемінде су берілді, екінші топтағы жануарларға (n=30) өткір интоксикация жағдайында бір рет асқазан ішіне 188мг/кг көлемінде фенилгидразин енгізілді.

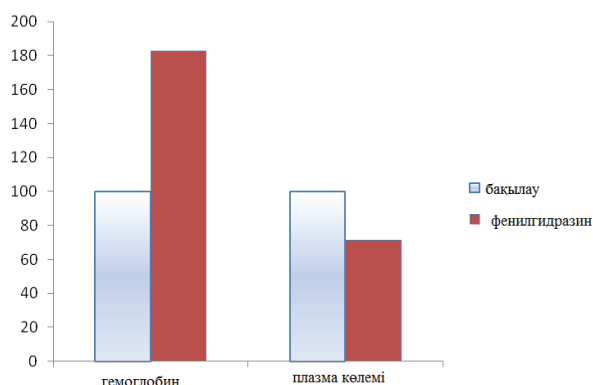
Биохимиялық анализ үшін қанды егеуқұйрықтардың ұйқы артериясынан таңертенгі уақытта, ашқарынға алынды. Қан салқындағаннан кейін 20 мин (минутына 1500 айналым) бойына центрифугаға қойылды. Алынған сарысу құрғақ, химиялық таза пробиркаға бөліп алынды. Гемоглабин гемиглобинцианидті әдіспен анықталды. Қанның биохимиялық көрсеткіштері фотоэлектроколориметр-3 арқылы жалпы ақуыз - биуреттік әдіспен анықталды. Биохимиялық анализ үшін «Агат» фирмасының диагностикалық жиынтығы қолданылды (кесте.1,2).

#### **Зерттеу нәтижелері және оларды талдау**

Тәжірибе нәтижелері бойынша өткір интоксикация кезінде гемоглабин концентрациясы фенилгидразин енгізілген жануарлар тобында бақыланушы топқа қарағанда 82,51%-ға ( $P<0,01$ ) өсті. Зерттеу тобындағы жануарлардың гемоглобинінің өсуі гидразин туындыларымен улау нәтижесінде эритроциттердің мөлшерінің артуымен байланысты болуы мүмкін. Бұл бауыр жұмысының бұзылуының көрсеткіші болуы мүмкін.

Фенилгидразинмен өткір улану барысында қанның құрамындағы ақуыз мөлшері 21,02%-ға азайған, лимфада 55,4%-ға жоғарлаған болса ( $P<0,001$ ), интерстициальді ұлпадағы ақуыз 19,7%-ға жоғарлаған ( $P<0,05$ ) және плазманың көлемі 29,6% азайған ( $P<0,01$ ) (1-кесте, 2-сурет).

Алынған нәтижелер плазмалық ақуыздардың интерстициальды ұлпаларға өткендігін сипаттайды, шамасы бұл капилляр қабырғаларының өткізгіштігінің жоғарлауымен байланысты. Интерстициальдық кеңістіктегі сұйықтық қан тамырларындағы сарысумен ұдайы алмасатындығы белгілі. Капиллярлардың артериалық бөлігінде қанның гидростатикалық қысымы қан сарысуы ақуызарының онкотикалық қысымына қарағанда жоғары, ұлпалық сұйықтықтың гидростатикалық қысымы мен су гистогематикалық тосқауыл арқылы интерстициалды кеңістікке өтеді.



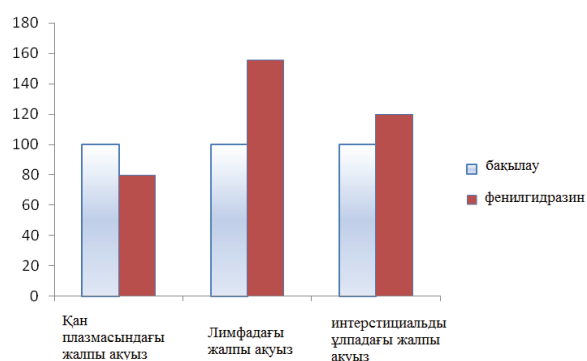
**Сурет 1** – Фенилгидразинмен улану нәтижесіндегі гемоглобин және плазма көрсеткіштері

**Кесте 1** – Фенилгидразинмен улану нәтижесінде организмнің биологиялық сұйықтықтарындағы гемоглобин мен қан плазмасының мөлшері

Жануарлар тобы	Қандағы гемоглобин	Қан плазмасының көлемі
Өлшем бірлігі	г/л	%
Бақылау тобы	125±2,4	42±0,4
Фенилгидразин	223±1,9***	37±0,15*

**Кесте 2** – Фенилгидразинмен улану нәтижесінде организмнің биологиялық сұйықтықтарындағы жалпы ақуыз, интерстициальды ұлпадағы және лимфадағы ақуыз мөлшері

Жануарлар тобы	Қан плазмасындағы жалпы ақуыз	Интерстициальды ұлпадағы жалпы ақуыз	Лимфадағы жалпы ақуыз
Өлшем бірлігі	г/л	г/л	г/л
Бақылау тобы	69±2,26	34,45±0,22	33±0,5
Фенилгидразин	58,37±2,4***	38,3±0,55***	41,5±0,3*



**Сурет 2** – Гидразиннің туындыларымен өткір улану кезіндегі ағзаның биологиялық сұйықтықтарының құрамындағы ақуыздың жалпы мөлшерінің өзгеруі

Капилляр күретамырының соңында қанның гидростатикалық қысымы төмендейді, судың ұлпадан шығуына байланысты плазма құрамындағы ақуыз концентрациясы біршама жоғарылайды және онкотикалық қысым гидростатикалық қысымнан жоғарылай бастайды, ал бұл ұлпадағы судың қайта қанға түсуін қамтамасыз етеді. Интерстициальді кеңістікте ақуыздың концентрациясының азаюы онкотикалық қысымның төмендеуінің алғы шарты. Қысымның көлемі негізінде,

интерстициальді кеңістіктің сулы фазасын сипаттайды және бұл құбылыс келесі себептерге – капиллярлардағы судың тазалану жылдамдығына; коллоидті фазамен байланысқан судың мөлшеріне, лимфатикалық капиллярға судың қайту жылдамдығына байланысты. Өз кезегінде интерстициальді кеңістіктегі қысым судың және лимфаның интенсивтілігін анықтайды. Біздің зерттеуіміздің нәтижесі фенилгидразинмен өткір улану кезінде қан плазмасындағы ақуыз концентрациясының төмендегенін, интерстициальді кеңістікте және лимфада концентрацияның жоғарлағанын көрсетті. Ал, бұл қан жүйесінен судың ұлпаға филтрленуінің интенсивтілігінің жоғарылағандығын көрсетеді, нәтижесінде қан плазмасының көлемі азаяды, яғни қан қоюлана түседі.

Осылайша, фенилгидразинмен өткір улану кезінде қан құрамындағы нәруыз 21% -ға азайды, лимфада 65%-ға және интерстициальді ұлпада 20%-ға жоғарылап, гематокрит бойынша плазманың көлемі 30%-ға төмендеді, бұл ақуыздың ұлпаға айналу барысында, транкапиллярлық өткізгіштіктің жоғарлауын айқын көрсетеді.

### Әдебиеттер

- 1 Зарипова М.А., Влияние низких концентраций несимметричного диметилгидразина на активные формы кислорода в объектах окружающей среды – Душанбе: Ирфон, 2006 – 158 с.
- 2 Зарипова, М.А. Теплофизические и термодинамические свойства водных растворов гидразина и фенилгидразина - Душанбе. – 2006. – 1-158с.
- 3 Белов А.А., К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных – Украина: 2000. – 1-13с.
- 4 S. Dessi, B. Batetta, O. Spano, D. Pulisci, C. Anchisi, P. Pani, G. Broccia. Serum lipoproteins during bone marrow hyperplasia after phenylhydrazine administration in rats// Int. J. Exp. Path 1990. - С. 671-675.
- 5 Роберт М., Tshikudi М.М., Дюмэ М., Dalko E., Gaudreault V., Romero Н., Мартино К., Кеворкова О., Санчес Х.Д., Линн Е.Д., Скотт Д.В., Скорца Т. Alterations in Bone and Erythropoiesis in Hemolytic Anemia: Comparative Study in Bled, Phenylhydrazine-Treated and *Plasmodium*-Infected Mice// Plos One: Universite ' du Que 'bec a ` Montreal. – 2012. – Vol 7. - No 9. – С.1-11.
- 6 Jablonski J., Jablonska E., Leonik A. The Effect of N-nitrosodimethylamine (NDMA) on Bax and Mcl-1 Expression in Human Neutrophils// Bull Environ Contam Toxicol. 2011. – С.638–642.
- 7 Malca-Mor L., Avishay A.S. Mutagenicity and Toxicity of Carcinogenic and Other Hydrazine Derivatives: Correlation Between Toxic Potency in Animals and Toxic Potency in Salmonella typhimurium TA1538 // Applied and environmental microbiology. – 1982. Vol. 44, No.4 – С.801-808.
- 8 Elizabeth K., MB, ChB, MSc, on behalf of the Task Force on Alternative Therapies of the Canadian Breast Cancer Research Initiative//Canadian Medical Association. – 1998. Vol.10, No.158. – С.1327-1330.
- 9 Aareba A., Ravish F., Veena M., Riaz A. Effect of N'-nitrosodimethylamine on red blood cell rheology and proteomic profiles of brain in male albino rats// Interdiscip Toxicol. – 2011. Vol. 4. No.3 – С.125–131.
- 10 Kun L., Sessaly C., Jun N., Benjamin C. M., James A.S. Use of LC-MS/MS and Stable Isotopes to Differentiate Hydroxymethyl and Methyl DNA Adducts from Formaldehyde and Nitrosodimethylamine // Chem Res Toxicol. – 2012. Vol.25. No.3– С.664–675.
- 11 Silverstein R., Brian R.T., Catherine A., Christoff'ersen D.C., Johnson S., Morrisont D.C., Hydrazine Sulfate Protects D-Galactosamine-sensitized Mice against Endotoxin and Tumor Necrosis Factor/Cachectin Lethality : Evidence of a Role for the Pituitary//J . Exp . Med . ® The Rockefeller University Press. – 1991. Vol.173. – С. 357-365.
- 12 Li F., Lu J., Cheng J., Wang L., Matsubara T., Csanaky I. L., Curtis D. K., Gonzalez F. J., Xiaochao M. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin
- 13 and isoniazid co-therapy//Nat Med. – 2013. Vol.19. No.4. – С.418-420.
- 14 Metushi I.G., Nakagawa T., Uetrecht J. Direct Oxidation and Covalent Binding of Isoniazid to Rodent Liver and Human Hepatic Microsomes: Humans Are More Like Mice than Rats// Chem. Res. Toxicol. – 2012. Vol. 25. –С. 2567–2576.
- 15 Guang F. D., Chien T. H., Yee J.S., SinghalA., Camacho L., Bifani P., Dartois V., Herve M. T Cell Monitoring of Chemotherapy in Experimental Rat Tuberculosis //Antimicrobial agents and chemotherapy . – 2011. Vol. 55, No. 8. –С.3677–3683.
- 16 Li F., Lu J., WangL., Ma X. CYP3A-Mediated Generation of Aldehyde and Hydrazine in Atazanavir Metabolism//The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2010. Vol. 39, No. 3. –С.394-401.
- 17 Саспугаева Г.Е., Бейсенова Р. Р.,Хантурин М.Р. Действие производных гидразина на транскапиллярный обмен белков//Ену им. Л.Н.Гумилева, г. Астана <http://enu.kz/repository/repository2013/vn1101agr07.pdf>