

**Национальная академия наук Кыргызской Республики
Институт биотехнологии**

Диссертационный совет Д.03.10.418

На правах рукописи
УДК 616:616.94 [591.41:547.231]

БЕЙСЕНОВА РАЙХАН РЫМБАЕВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕХАНИЗМОВ
ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИНА И ПУТИ ДЕТОКСИКАЦИИ
ОРГАНИЗМА**

03.03.01 - Физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Бишкек, 2012

**Работа выполнена в лаборатории экспериментальной экологии и
ботологии Евразийского национального университета им. Л.Н.Гумилева
Министерства образования и науки Республики Казахстан**

- Научный консультант:** доктор биологических наук, профессор
Хантурин Марат Рашитович
- Официальные оппоненты:** доктор биологических наук, профессор
Мурзахметова Майра Кабдраушевна
- доктор биологических наук, профессор
Жумадина Шолпан Молдажановна
- доктор медицинских наук, профессор
Тухватшин Рустам Романович
- Ведущая организация:** Челябинский государственный
педагогический университет

Защита состоится “_____” _____ 2012 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета **Д.03.10.418.** при Институте биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, Кыргызская Республика, г.Бишкек, проспект Чуй, 265.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной библиотеке Национальной академии наук Кыргызской Республики по адресу: 720071, Кыргызская Республика, г.Бишкек, проспект Чуй, 265а.

Автореферат разослан “_____” _____ 2012 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
кандидат биологических наук _____

Т.А.Корчубекова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Гидразин и его производные широко используются в промышленности, в сельском хозяйстве и в медицине. 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). Для Казахстана, на территории которого располагается космодром «Байконур», проблема загрязнения окружающей среды ракетным топливом и его компонентами приобретает особую актуальность. 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 [Ергожин и др., 2001]. Однако многие вопросы их действия в этом плане остаются открытыми и по настоящее время.

Изучению действия гидразина и его производных на организм посвящено значительное количество исследований. Ранее были исследованы влияние производных гидразина на печень, кровь, их канцерогенное действие [Колла и др., 1976, Авакян 1990]. В литературе малочисленны сведения о влиянии производных гидразина на функциональное состояние центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, об их мутагенности.

Катастрофический прессинг вредных ксенобиотиков на организм человека и животных приводит к изменениям в генетическом аппарате и к патологическим мутациям, которые сохраняются и передаются по наследству. Важным цитогенетическим параметром оценки действия загрязнителей среды является изучение количества микроядер в клетках. Исследование крови является одним из главных и важных диагностических методов. Кроветворные органы чувствительны к патологическим изменениям в организме [Трахтенберг и др., 1991].

Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторов, ферментов, биологических мембран), химические агенты изменяют процессы клеточного и тканевого гомеостаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях [Трахтенберг и др., 1991]. Лимфатическая система является одной из важнейших звеньев сердечно-сосудистой системы, принимающая участие в дренаже тканей, резорбции воды и белков, в водно-солевом обмене, а также в иммунных и защитно-приспособительных реакциях организма. В последние годы установлена важная роль лимфатической системы в детоксикации организма при отравлении токсическими веществами. Через лимфатические

пути распространяются многие патологические процессы [Бородин, 2000, Булекбаева и др., 2001].

В литературе малочисленны сведения о влиянии производных гидразина на функциональное состояние центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, об их генотоксических эффектах, совсем не изучено их влияние на лимфатическую систему, на проницаемость гисто-гематических барьеров, не изучено сравнительное действие различных производных гидразина.

На сегодняшний день научная и производственная составляющие фармацевтической отрасли Республики Казахстан 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. Одним из таких препаратов является гепатопротекторный препарат «Салсоколлин», разработанный в Институте фитохимии под руководством академика Адекенова С.М. на основе экстракта солянки холмовой (*Salsola collina* Pall).

По данным ряда авторов, показана выраженная эффективность препарата «Салсоколлин» для лечения заболевания печени и желчевыводящих путей [Токпаев, 2006]. Антиоксидантная активность «Салсоколлина» не уступает таковой «Эссенциале», а по некоторым показателям даже превышает [Жабаева, 2009].

Возможность использования салсоколлина для коррекции нарушений вызванных гидразинами до сих пор не исследовано. Так как известно, что гидразины способны образовывать свободные радикалы в организме, что побудило нас к использованию салсоколлина в качестве протектора при гидразиновых отравлениях.

Связь данной работы с другими НИР и различными государственными и международными программами. Диссертационная работа является фрагментом НИР «Методы ранней диагностики и реабилитации функционального состояния организма при воздействии стрессовых факторов среды» 2009-2011 г. № госрегистрации 0103РК00209.

Цель исследования. Выявить действие различных производных гидразина на морфо-функциональные показатели организма и пути детоксикации организма с помощью препарата «Салсоколлин».

В соответствии с указанной целью для исследования были определены следующие задачи:

1 Изучить действие производных гидразина (гидразида изоникотиновой кислоты, нитрозодиметиламина, фенилгидразина и гидразин сульфата) на центральную нервную систему.

2 Изучить влияние производных гидразина на цитологические и биохимические показатели крови

3 Изучить генотоксическое действие производных гидразина.

4 Изучить действие производных гидразина на гладкомышечные клетки лимфатических сосудов и лимфатических узлов и механизмы их регуляции.

5 Изучить морфологические изменения в структуре печени, почек и мозга при интоксикации производными гидразина.

6 Исследовать возможность применения препарата «Салсоколлин» для устранения морфо-функциональных нарушений, вызванных производными гидразина.

Научная новизна исследований. Впервые было выявлено влияние различных производных гидразина (нитрозодиметиламина, фенилгидразина, серного гидразина и гидразида изоникотиновой кислоты) на двигательную и исследовательскую активность поведенческих реакции у крыс. Это дополняется морфологическими изменениями мозга, которые показывают поражения сосудистой системы мозга и изменения соотношения нервных клеток при интоксикации указанными производными гидразина.

Впервые определена генотоксическое влияние производных гидразина (нитрозодиметиламина, фенилгидразина, серного гидразина и гидразида изоникотиновой кислоты) у крыс.

Сравнительная характеристика влияния производных гидразина на сократительную активность грудного лимфатического протока, висцеральных лимфатических узлов показала угнетение функции гладкой мускулатуры. Угнетение сокращения данных сосудов и узлов происходит из-за нарушений адренорецепторного звена нервно-мышечной передачи. Впервые показано влияние производных гидразина на транскапиллярный обмен белков и воды. Выявлено, что под влиянием производных гидразина происходит сгущение крови, содержание общего белка в крови уменьшается за счет перехода их в интрестициальную жидкость, из-за чего показано увеличение концентрации белков в лимфе.

Впервые в сравнительном аспекте были показаны морфологические изменения в структуре печени, которые оценивают гепатотоксичность различных производных гидразина.

Впервые обнаружены микроциркуляторные расстройства почек и развитие токсического нефроза.

Сравнительный анализ показал, что наибольшее влияние на морфо-функциональные показатели мозга крыс оказал фенилгидразин, по генотоксичности - нитрозодиметиламин, далее следуют гидразин сульфат, гидразид изоникотиновой кислоты.

Впервые выявлена эффективность препарата «Салсоколлин» для устранения функциональных нарушений при интоксикации производными гидразина.

Практическая значимость полученных результатов. Результаты сравнительного исследования морфо-физиологических особенностей центральной нервной системы, системы крови, лимфатической системы, печени и почек при интоксикации различными производными гидразина очень важны для выявления и диагностирования отравлений этими веществами.

Результаты, полученные при использовании препарата «Салсоколлин» имеют практическую значимость при лечении интоксикации населения, подвергнутого влиянию производными гидразина.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту. 1. При интоксикации производными гидразина поражается сосудистая система мозга, изменяется соотношение нервных клеток. Наиболее токсичное влияние на центральную нервную систему оказали фенилгидразин и нитрозодиметиламин.

2. Производные гидразина имеют генотоксичное влияние, но у нитрозодиметиламина и гидразина сульфата степень генотоксичности выше.

3. При интоксикации производными гидразина наблюдаются функциональные расстройства печени, почек, транскапиллярного обмена белков. Гистологические анализы свидетельствуют о поражении печени, развитии токсического гепатита. Канальцево-клубочковые изменения в почках характеризуют развитие токсического нефроза.

4. Под действием производных гидразина угнетается сократительная активность лимфатического протока и висцеральных лимфоузлов.

5. Применение препарата «Салсоколлин» существенно снижает выявленные нами морфо-функциональные нарушения печени и частично нарушения почек, лимфатической системы и центральной нервной системы.

Личный вклад соискателя. Сбор и обработка материалов, проведение экспериментов, лабораторных исследований, анализ и интерпретация результатов выполнены автором самостоятельно.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертации представлены: в международном 6-съезде физиологов Казахстана. (Караганда, 2007); на международной научно-практической конференции «Современные методы и принципы проведения медико-биологических исследований по изучению адаптации растительных и животных организмов» (Караганда, 2007); на международной научно-практической конференции «Наука и образование – 2007» (Астана, 2007); на международной научно-практической конференции «Ломоносов- 2007» (Москва, 2007); на международной научно-практической конференции «Современные проблемы экологической физиологии», (Алматы, 2008); на международной научно-практической конференции «Научно пространство на Европа» (София, 2008); на международной научно-практической конференции «Экологическая безопасность урбанизированных территорий в условиях устойчивого развития» (Астана, 2008); на международной научно-практической конференции студентов, магистрантов и молодых ученых «Ломоносов-2008» (Астана, 2008); на международной научно-практической конференции «Динамика исследования-2008» (София, 2008); на международной научно-практической конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии». (Новосибирск, 2008); на международной научно-практической конференции «Wykształcenie I nauka bez granic-2008». (Przemysl, 2008); на международной научно-практической конференции «Nastoleni moderní vedy-2008». (Praha, 2008); на международной научно-практической конференции «Наука и ее роль в современном мире». (Караганда, 2008); на

международной научно-практической конференции «Валихановские чтения-2009» (Кокшетау, 2009); на международной научно-практической конференции «Наука и образование-2009» (Астана, 2009); на международной научно-практической конференции «Veda a technologie: krok do budoucnosti - 2009». (Praha, 2009); на международной научно-практической конференции «Moderní vymoženosti vědy - 2009» (Praha, 2009); на международном курсе Холландера (Астана, 2009); На международном симпозиуме «Современные проблемы лимфологии» (Алматы, 2009).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 46 печатные работы, из них: 1 монография, 8 тезисов, 37 статьи, 5 из них зарубежные публикации и 14 единоличные работы.

Структура и объем работы по теме. Диссертация состоит из введения, основной части, включающей обзор литературы и результаты собственных исследований, заключения, списка использованной литературы. Работа изложена на 248 страницах компьютерного текста, содержит 102 рисунка. В указателе литературы 138 источников на русском и 31 - на английском языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В главе 1 приведен обзор научной литературы по проблеме производных гидразина. Проанализированы научные исследования по разливу ракетного топлива на территории Республики Казахстан, и интоксикациям различными производными гидразина [Справочник по токсикологии и гигиеническим нормативам, 1999].

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.

Эксперименты проводились на 510 белых беспородных крысах массой 250-300 гр. Были проведены 2 серии опытов, в первой серии изучены действия острых доз производных гидразина – нитрозодиметиламина (2-группа), гидразида изоникотиновой кислоты (4-группа), фенилгидразина (6-группа), гидразин сульфата (8-группа) и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» (3,5,7,9-группы соответственно); во второй серии экспериментов были изучены хронические дозы производных гидразина, а также на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин».

Поведенческие реакции изучали методом «Открытое поле». Определение цитологического и биохимического состава крови лабораторными клиническими методами. Микроядерный тест проводили методом Май-Грюнвельда в модификации Паппенгейма. Сократительную активность лимфатических сосудов, лимфатических узлов крыс изучали по общепринятой методике [Блаттнер и др., 1983].

Органы, взятые для гистологического исследования, фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили в спиртах возрастающей крепости и заливали в воск-парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Все гистопрепараты исследовались на микроскопе МБИ-15 на всех режимах увеличения (от 70 до 1000 крат) с последующей микрофотосъемкой.

ГЛАВА 3. Результаты исследований и их обсуждение.

Изменения в поведении животных при интоксикации гидразинами и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин»

По результатам наших экспериментов при острой и хронической интоксикации производными гидразина была подавлена двигательная активность от 22,36% до 84,26 % ($P < 0,001$), усилена исследовательская активность животных от 11% до 81,25% ($P < 0,05$), а на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» двигательная активность животных была частично восстановлена (Рисунок 1).

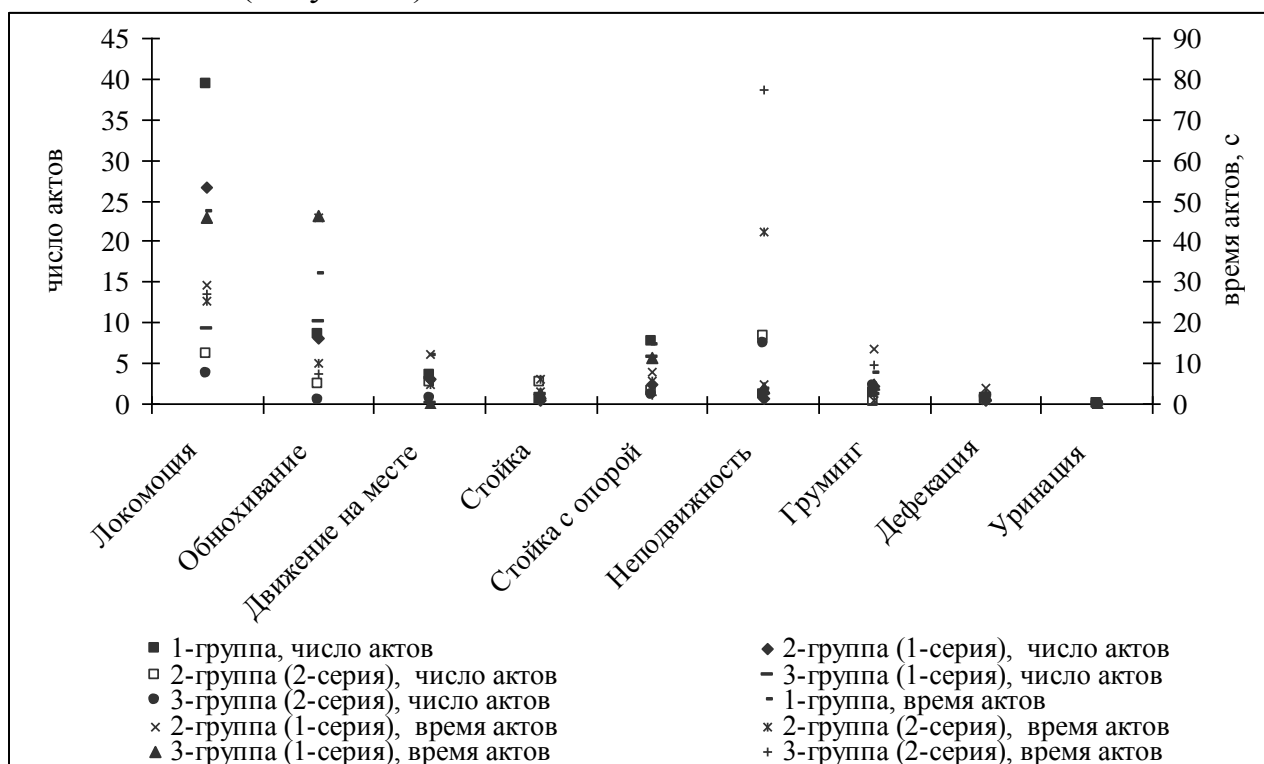


Рис. 1. Среднее количество основных элементов поведения крыс при острой и хронической интоксикации нитрозодиметиламином (2-группа) и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» (3-группа).

Таким образом, производные гидразина обладают нейротоксичностью и влияют на функционирование ЦНС. Из всех изученных нами токсикантов, в большей степени на функцию нервной системы влияет фенилгидразин, далее по нейротоксичности следуют нитрозодиметиламин и гидразин сульфат. Менее токсичным на ЦНС из изученных нами гидразинов оказался гидразид изоникотиновой кислоты.

Влияние производных гидразина на систему крови и их коррекция препаратом «Салсоколлин»

По результатам наших исследований при острой интоксикации гидразинами концентрация гемоглобина увеличивалась от 31,15% ($P < 0,05$) до 146% ($P < 0,001$) по сравнению с контрольными животными. А при введении препарата «Салсоколлин» концентрация гемоглобина приблизилась к контрольным данным и наблюдались незначительные изменения.

При хронической интоксикации концентрация гемоглобина в крови незначительно увеличилась в первой, второй, седьмой группах животных, в четвертой группе концентрация гемоглобина понизилась на 15% (P<0,01), в пятой группе была ниже контрольных данных на 8,7%, в девятой группе была в пределах контрольных данных. При хронической интоксикации количество эритроцитов уменьшилось во всех экспериментальных группах от 13% (P<0,05) до 31% (P<0,001).

В результате наших исследований количество лейкоцитов в экспериментальных группах увеличилось от 35,01% (P<0,05) до 50,26% (P<0,01) по сравнению с данными контрольных животных. При хронической заправке наблюдалось повышение количества лейкоцитов от 31,2%(P<0,05) до 268% (P<0,05), а при введении салсоколлина наблюдалось возвращение числа лейкоцитов к контрольным значениям.

По результатам наших экспериментов число палочкоядерных нейтрофилов повышено при острой интоксикации гидразидами до 58,33% (P<0,01), число сегментоядерных нейтрофилов уменьшалось до 79,95% (P<0,01). число моноцитов экспериментальных животных второй группы выше от 114,29% (P<0,01) до 328,57% (P<0,001), число лимфоцитов в крови животных было умеренно повышено до 23,24% (P<0,05). При введении «Салсоколлина» данные были ближе к контрольным значениям (Таблица 1).

Таблица 1- Изменения в лейкоцитарной формуле крыс при острой интоксикации гидразидами

№ групп	Палочкояд нейтроф.	Сегментояд нейтроф.	Эозинофи лы	Базофил ы	Моноциты	Лимфоци ты
1	3,00±0,07	18,70±0,55	3,50±0,01	0,1±0,06	2,80±0,13	72,0±1,0
2	4,75±0,2**	5,33±0,9*	3,05±0,6		6,0±0,6**	80,87±2,3*
3	1,1±0,2***	15,4±2,9	4,1±0,3		4,3±0,6**	71,8±3,8
4	4,31±0,6** *	7,15±1,1**	1,0±0,02** *		11,99±0,8* **	75,55±0,9
5	2,0±0,4*	12,70±2,06* *			6,9±0,9**	78,4±2,6*
6	2,5±0,2	10,0±0,8**	0,6±0,1**		3,2±0,3	83,7±1,5* *
7	1±0,13***	14,5±1,3***	1,8±0,25** *	1,5±0,25 ***	4,6±0,2***	76,6±1,5* *
8	3,12±0,5	3,75±0,61**	1,0±0,2**		3,4±0,34*	88,73*
9	1,1±0,1***	17,6±1,3	2±0,4***		4,7±0,3***	74,6±1,6

Примечание -* - p< 0,05; ** - p< 0,01; *** - p< 0,001 по сравнению с данными контрольных животных

После хронической затравки гидразинами наблюдалось понижение количества палочкоядерных нейтрофилов от 50 % до 80% ($P < 0,001$) с повышением сегментоядерных нейтрофилов от 8% до 70% ($P < 0,01$), и значительное повышение моноцитов от 39% до 110% ($P < 0,001$) с числом лимфоцитов близким к контрольным данным. При введении салсоколлина наблюдалось незначительное уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов (4%) в сравнении с контролем, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов до 45% ($P < 0,01$) и увеличение количества моноцитов до 53% ($P < 0,01$) по сравнению с контрольными данными, а число лимфоцитов не изменилось.

В основе лейкоцитоза могут лежать различные патофизиологические механизмы, связанные с продукцией, созреванием и выселением лейкоцитов из кроветворных органов, а также с их перераспределением в кровяном русле. Все эти факторы могут комбинироваться или выявляться в отдельности.

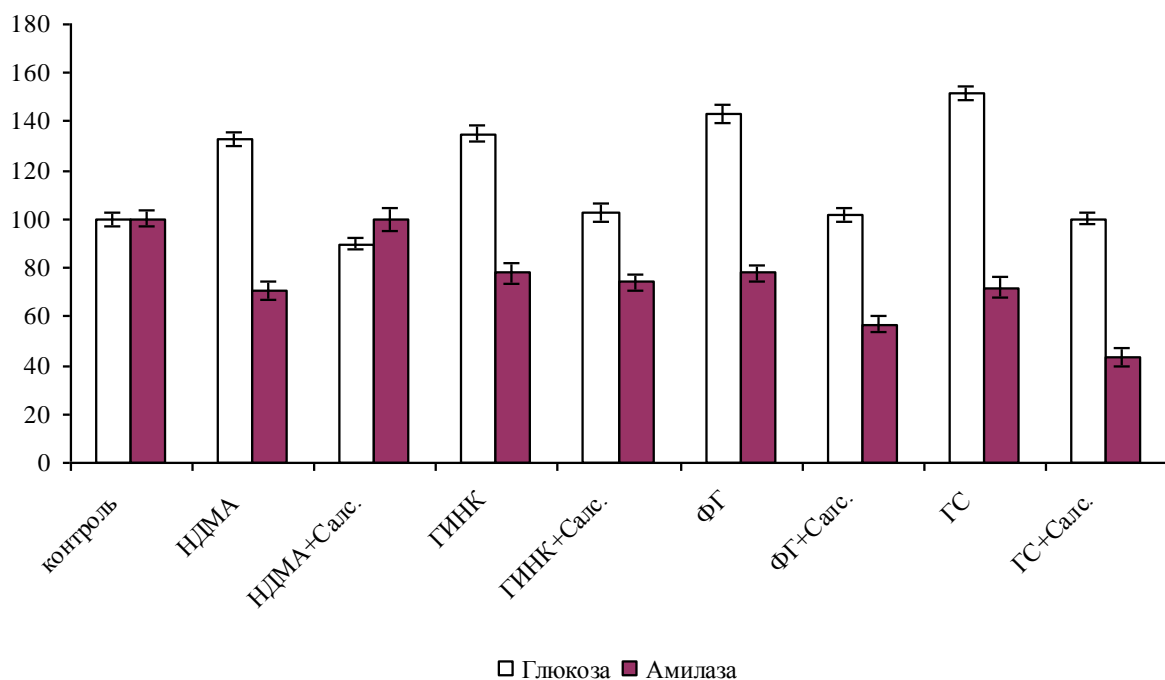
Результаты микроядерного тестирования и биохимического исследования крови при интоксикации производными гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин»

В результате цитогенетического исследования крови крыс установлено, что при острой интоксикации гидразинами наблюдалось повышение количества микроядер в эритроцитах периферической крови во второй группе на 34%, в четвертой группе на 17%, в шестой группе на 44%, в восьмой группе на 48%. При введении препарата «Салсоколлин» число микроядер приблизилось к контрольным данным.

При хронической интоксикации гидразинами во второй и восьмой группах животных в 1,5 раз выше, в четвертой группе на 25% выше, в шестой группе на 30% выше, чем в контроле. При введении препарата «Салсоколлин» число микроядер стало меньше, чем в затравленных гидразинами группах животных.

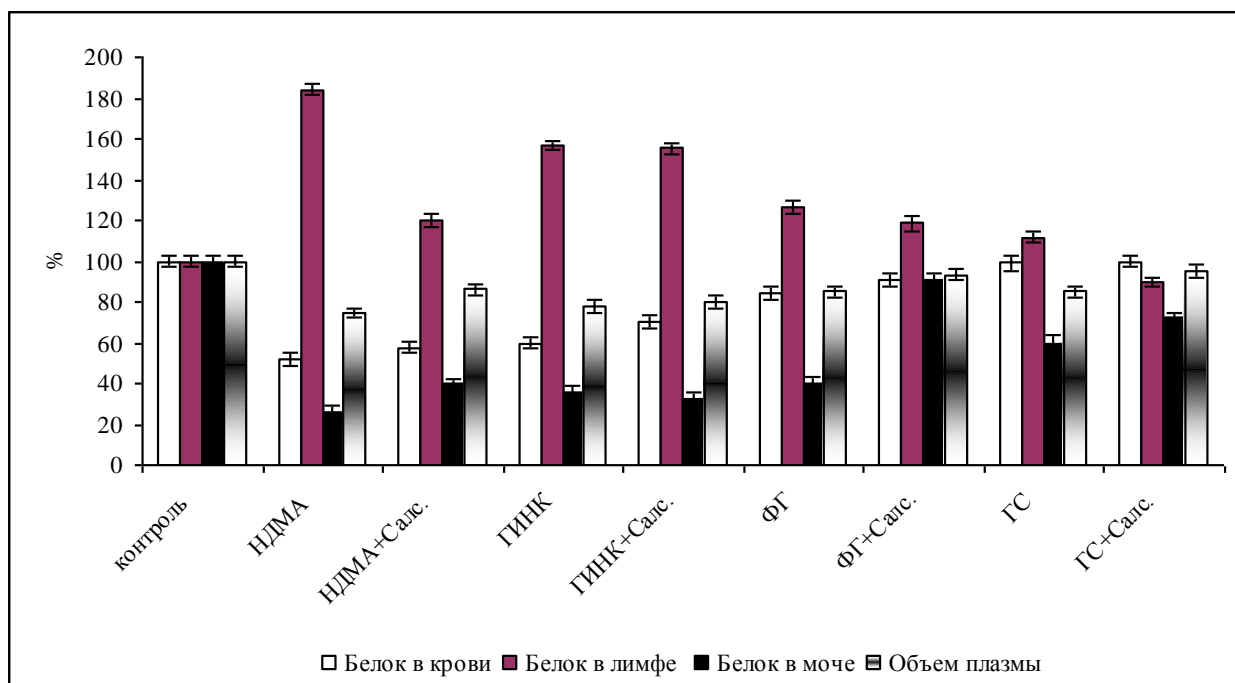
В результате наших исследований выявлено увеличение содержания глюкозы при острой и хронической затравке гидразинами от 2% до 61% ($P < 0,01$). При введении препарата «Салсоколлин» на фоне острой интоксикации гидразинами концентрация глюкозы приближены к контрольным данным (Рисунок 2). Активность α -амилазы у экспериментальных животных при острой и хронической затравке гидразинами снижена от 22,25% ($P < 0,05$) до 74% ($P < 0,01$).

При острой интоксикации гидразинами содержание общего белка в плазме крови понижено от 20 % до 49,05% ($P < 0,01$), в лимфе повышено в 4 раза ($P < 0,001$), объем плазмы крови уменьшается от 13% до 24% ($P < 0,05$). 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. При введении препарата «Салсоколлин» происходит нормирование показателей белкового обмена (Рисунок 3).



Примечание - I - $p < 0,05$; I - $p < 0,01$; I - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

Рис. 2. Изменения в содержании глюкозы и а-амилазы крови при острой интоксикации производными гидразина 1-серия



Примечание: I - $p < 0,05$; I - $p < 0,01$; I - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

Рис. 3. Изменения в содержании общего белка крови при острой интоксикации производными гидразина 1-серия

При хронической интоксикации гидразинами в крови отмечено повышение количества общего белка от 21,5% до 58% ($P < 0,05$), при введении «Салсоколлина» на фоне хронической интоксикации гидразинами общий белок в крови увеличен от 21,5% ($P < 0,01$) до 54,7% ($P < 0,01$). Содержание общего белка в лимфе в хронически затравленных гидразинами группах животных было увеличено до 72,08% ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. При введении препарата «Салсоколлин» наблюдалось приближение к контрольным значениям.

Тимоловая проба, которая показывает патологию печени, была умеренно увеличена во всех затравленных гидразинами группах от 20% до 120% ($P < 0,001$). При введении «Салсоколлина» на фоне острой интоксикации в третьей группе было выше от 16% до 105% ($P < 0,001$). При хронической интоксикации тимоловая проба была положительной до 82,6% ($P < 0,01$). При введении препарата «Салсоколлин» на фоне хронической интоксикации тимоловая проба была немного приближена к контрольным данным.

Уровень креатинина в крови был увеличен в экспериментальных группах при острой и хронической интоксикации от 122,3% ($P < 0,01$) до 240,7% ($P < 0,01$). 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 и хронические дозы гидразинов в 6 раз ($P < 0,001$) выше, чем в контрольной группе, активность АсАТ также повышена во всех затравленных острыми и хроническими дозами гидразинов группах животных в 4-7 раз ($P < 0,001$). При введении «Салсоколлина» активность АлАТ была ниже уровня затравленных групп, выше контрольной группы в 2 раза, но ниже затравленных групп в несколько раз.

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.

При острой и хронической интоксикации во второй группе уровень общего билирубина повышался на 260,5% ($P < 0,001$), а связанный – в 2 раза ($P < 0,001$), в четвертой группе – до 1,5 раза ($P < 0,01$), в шестой группе – до 84,7%, и до 2 раз ($P < 0,05$), в восьмой группе эти показатели были выше соответственно до 2 раз выше 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.

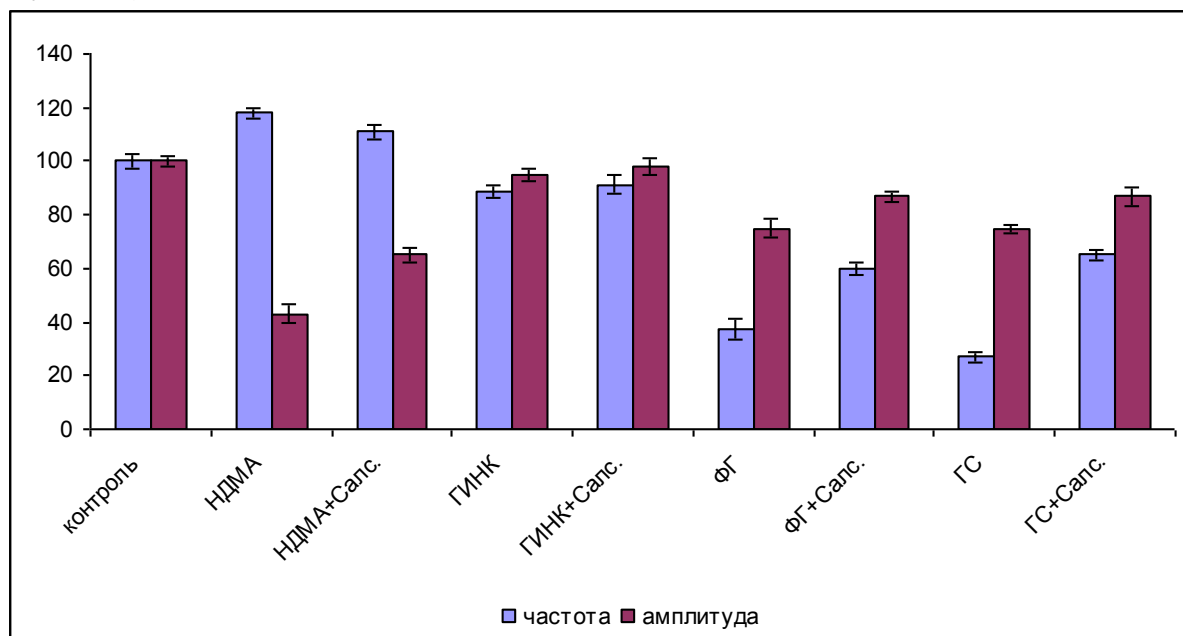
Итак, при острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, положительная тимоловая проба, билирубинемия, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. При острой интоксикации понижался уровень общего белка, а при хронической интоксикации повышался уровень общего белка, что свидетельствует об изменениях лимфотока при острой интоксикации на химический раздражитель, и о нарушении обмена белка из-за воздействия гидразинов на пептидные связи белков.

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.

Сравнительная характеристика действий производных гидразина на функциональное состояние лимфатических сосудов и узлов и их коррекция препаратом «Салсоколлин»

По результатам наших исследований частота спонтанных ритмических сокращений грудного лимфатического протока контрольных животных была $6,2 \pm 0,01$ сокращений/мин, а амплитуда спонтанных ритмических сокращений была $6 \pm 0,4$ мг.

Понижение амплитуды спонтанных ритмических сокращений на 46,67% ($p < 0,001$) наблюдалось у животных затравленных нитрозодиметиламином (Рисунок 4),



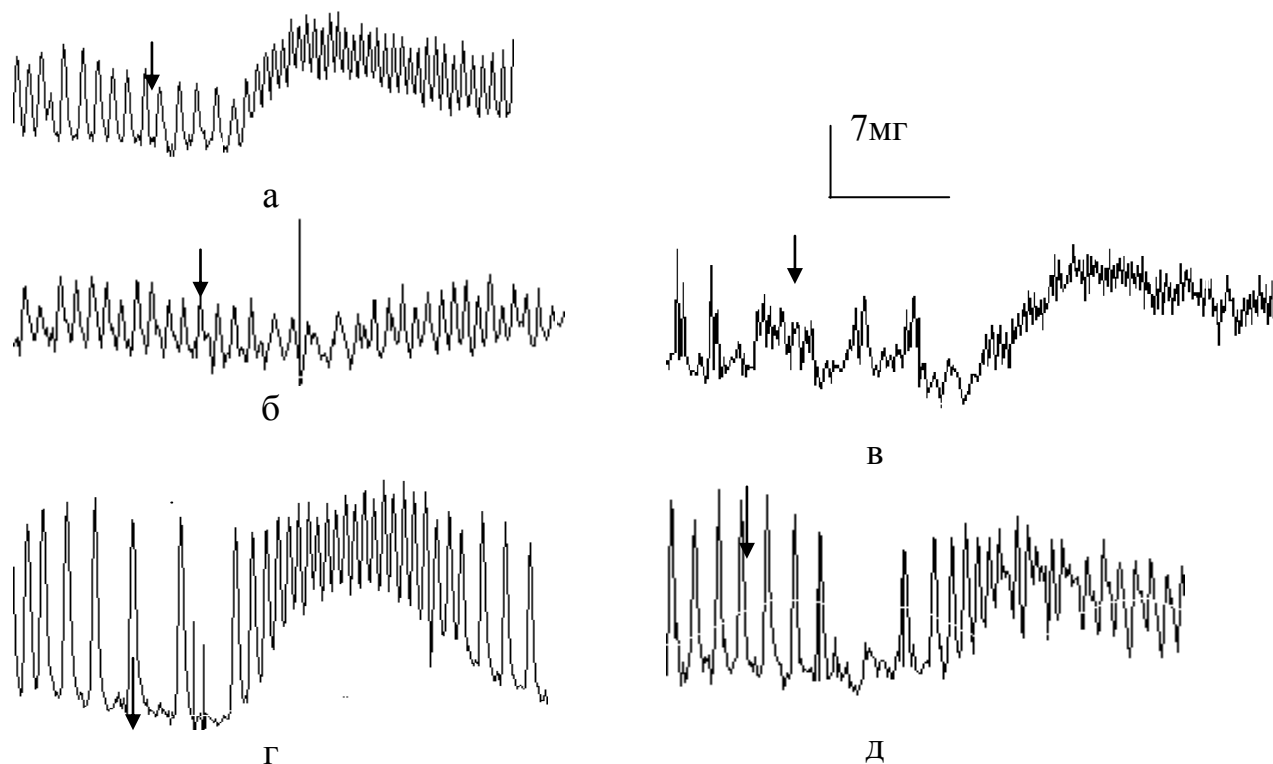
Примечание: - $\bar{1}$ - $p < 0,05$; $\bar{1}$ - $p < 0,01$; $\bar{1}$ - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

Рис. 4. Частотно-амплитудная характеристика спонтанных ритмических сокращений грудного лимфатического протока при острой интоксикации производными гидразина

повышение амплитуды спонтанных ритмических сокращений в меньшей степени на 12,9% наблюдалось при затравке изониазидом. Самая большая частота спонтанных ритмических сокращений наблюдается у 2-группы животных на 14,52%. Самая малая частота, по сравнению с контролем, наблюдается у 8-группы животных на 70,97%. Незначительные отклонения от контроля наблюдались только у группы животных, затравленных изониазидом.

Препарат «Салсоколлин» уменьшал негативный эффект производных гидразина на сократительную активность грудного лимфатического протока, о чем свидетельствуют данные экспериментов.

Адреналин в концентрациях 1×10^{-9} – 1×10^{-5} М/л вызывал дозозависимое увеличение частоты ритмических сокращений, увеличение амплитуды на малые и уменьшение на большие концентрации адреналина в изолированных препаратах у контрольных животных (Рисунок 5).



Буквами обозначены группы животных: а- 1-группа, б- 2-группа при острой интоксикации, в – 3-группа при острой интоксикации, г - 2-группа при хронической интоксикации, д - 3-группа при хронической интоксикации.

Рис. 5. Влияние адреналина 1×10^{-6} М/л на сократительную активность грудного лимфатического протока у 1-3 групп животных (стрелкой отмечен момент введения)

Эксперименты с вазоактивным веществом – адреналином и его антагонистами показали, что при интоксикации гидразинами выявлено подавление сократительной активности грудного лимфатического протока от 20% до 68%, и что подавление данной функции лимфатического протока осуществляется путем нарушения рецепторного аппарата мембран миоцитов.

Из всех изученных нами производных гидразина большее влияние на лимфатический проток оказал нитрозодиметиламин и фенилгидразин, затем гидразин сульфат, а изониазид оказал наименьший негативный эффект, но все же отрицательно повлиял на функционирование данного сосуда (Рисунок 5).

Также по нашим экспериментальным данным с использованием адrenoблокаторов можно сказать, что гидразины в большей степени подавляют альфа-адренорецепторы при хронической интоксикации, и в одинаковой степени подавляют работу альфа и бетта-адренорецепторов при острой интоксикации.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что сократительная активность грудного лимфатического протока у животных получавших различные производные гидразина как в хроническом, так и в остром эксперименте угнетается. По нашим данным, эти изменения связаны с нарушениями рецепторного звена нейрогуморальной регуляции данного сосуда.

Под действием гидразинов транспортная функция грудного лимфатического протока угнеталась более чем на 40%, следовательно, уменьшался возврат белков из тканей в лимфу. Об этом также можно утверждать по уменьшению концентрации общего белка в плазме крови и повышению их количества в лимфе, а также по показаниям гематокрита, которые в наших экспериментах показали уменьшение объема плазмы крови по отношению к клеточной фракции крови.

Изменение спонтанных ритмических сокращений висцеральных лимфатических узлов при интоксикации производными гидразина

По результатам экспериментов препараты висцеральных лимфатических узлов крыс обладают спонтанной сократительной активностью в пределах 3,45 – 3,71 сокращений/мин и силой в пределах 2,69 – 3,22мг.

При интоксикации животных производными гидразина самая высокая частота спонтанных ритмических сокращений почечного узла наблюдается у 2-й группы животных, затравленных НДМА. Самая низкая частота спонтанных ритмических сокращений наблюдается у группы, затравленной гидразинсульфатом. Амплитуда спонтанных ритмических сокращений больше угнетается во 2-группе, затравленной НДМА и увеличивается, по сравнению с контролем, в группе, затравленной фенилгидразином. Препарат «Салсоколлин» значительно коррегировал нарушения в функционировании почечного узла.

Самая высокая частота спонтанных ритмических сокращений кишечного узла наблюдалась у 2-группы животных, затравленной НДМА. У этой же группы была самая низкая амплитуда спонтанных ритмических сокращений. Самая же высокая амплитуда спонтанных ритмических сокращений была зарегистрирована у животных группы, затравленных гидразинсульфатом. Самая низкая частота спонтанных ритмических сокращений наблюдается у группы животных, затравленной фенилгидразином.

Самая низкая частота спонтанных ритмических сокращений печеночного узла наблюдается у группы животных, затравленной гидразинсульфатом, а

самая низкая амплитуда спонтанных ритмических сокращений наблюдается у 2 группы животных, затравленной НДМА.

Морфологические изменения в мозге при интоксикации производными гидразина

При микроскопическом исследовании всех топографических зон головного мозга, включая ствол и мозжечок, у экспериментальных животных на фоне введения фенилгидразина и НДМА на первый план выступали диффузные цереброваскулярные нарушения гемодинамики, которые захватывали как мягкие мозговые оболочки так и внутричерепную полость системы артериального и венозного кровеносного русла (Таблица 2).

Таблица 2 - Соотношение удельных площадей различных структур (коры, продолговатого мозга) головного мозга (%).

Группы животных	Кора			
	Нервные клетки	Глиоциты	капилляры	Белое вещество
Контроль	8,9±0,2	5,6±0,2	4,1±0,1	81,2±3,2
Производные гидразина, введенные животным				
Фенилгидразин	6,3±0,3*	9,1±0,3**	2,6±0,3***	81,8±2,4
На фоне приема препарата «Салсоколлин»	6,8±0,4*	8,9±0,3**	3,2±0,2**	81,5±3,5
НДМА	6,5±0,3*	8,9±0,3**	2,4±0,3***	84,0±1,8
На фоне приема препарата «Салсоколлин»	6,8±0,2*	8,8±0,3**	3,5±0,2**	82,5±3,2
Гидразин сульфат	7,7±0,2*	8,4±0,4**	2,7±0,1***	80,8±2,3
На фоне приема препарата «Салсоколлин»	7,6±0,2*	8,5±0,4**	3,1±0,2**	78,8±2,1
Изониазид	7,9±0,4*	8,1±0,35*	2,6±0,2***	80,4±3,1
На фоне приема препарата «Салсоколлин»	8,2±0,4	7,8±0,35*	3,2±0,1**	76,8±3,5

Примечание - * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

Повсеместно выявлялось изменение проницаемости стенок сосудов, с нарушением реологических свойств крови, а так же структурные изменения в стенках самих сосудов. Эндотелиальные клетки выглядели набухшими, вакуолизированными, выбухали в просвет сосудов с просветленным матриксом в стенки артерий мелкого и среднего калибра, а так же артериол во всех отделах головного мозга, были утолщены за счет плазматического пропитывания.

В отдельных сосудах мышечного типа отмечалось пролиферация миоцитов среднего слоя, по-видимому, как компенсаторная реакция на нарушение гемодинамики. В системе венозного русла отмечалось

паретическое расширение венул, их полнокровие, периваскулярный отек или диапедез эритроцитов (Рисунок 6). Эритроциты имели бледно-оранжевый или желтый цвет в окраске гематоксилином и эозином. Набухшими повсеместно отмечалась их пристеночная агрегация с частичным гемолизом.

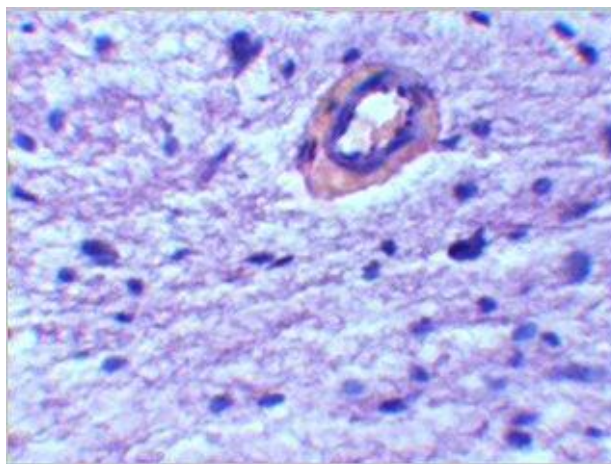


Рис. 6. Ствол мозга. Плазматическое пропитывание стенок артериолы с очаговым фибриноидным некрозом. Пристеночная агрегация эритроцитов с частичным гемолизом последних.

Окраска: Гематоксилином и эозином. Увеличение: Ок.10., Об.40.

Такая патоморфологическая картина сосудистого русла была характерна для всех топографических отделов головного мозга. В полости желудочков мозга так же выявлялись кровоизлияния с характерным пристеночным расположением. Нарушалась проницаемость стенок сосудистых сплетений желудочков, что сопровождалось периваскулярным отеком и периваскулярными кровоизлияниями.

В коре мозга увеличивалось количество гиперхромных клеток и клеток в состоянии набухания и хроматолиза, как показала окраска по Нисслю. Часто обнаруживались нейроны, отростки которых выглядели укороченными и имели неровные контуры. В белом веществе мозга так же выявлялись набухшие нервные клетки в состоянии сегментарного или диффузного хроматолиза. Выявлялся перинейрональный отек, вакуолизация цитоплазмы. Появлялись клетки «тени». В центральном сером веществе среднего мозга, а так же в лобной, теменной и затылочной областях обнаруживались диффузные изменения в виде набухания, хроматолиза, вакуолизации нейронов с изменением рельефа их отростков в виде варикозных утолщений. В различных отделах мозга обнаруживались нервные клетки с признаками атрофии, которые были меньших размеров, гиперхромные, тигроидная субстанция в них не определялась.

Патоморфологические преобразования нервных клеток и глиоцитов выражались в их набухании, гидропической дистрофии, а в некоторых случаях наоборот сморщиванием. И те, и другие изменения приводили к их гибели, что также характерно было и для мозжечка. Таким образом, полученные нами

данные свидетельствуют о том, что наряду с десиминированной альтерацией нервных клеток у животных первых двух групп, принимавших фенилгидразин и гидразин сульфат, возникали относительно крупные фокусы некроза в структурах головного мозга, приводящие к уменьшению относительной плотности нервных клеток, как видно из таблицы, что является, по-видимому, результатом прямого токсического эффекта данных веществ, приводящих к выраженным расстройствам церебральной гемодинамики. В мелких и средних церебральных сосудах отмечалось частичное склерозирование стенок. Это было характерным и для сосудистых сплетений боковых желудочков мозга.

Хроническое воздействие различных производных гидразина во всех случаях не ограничивается поражением его сосудистой системы и нервных клеток, страдают и подвергаются деструкции белое вещество мозга и глиоциты. Важным элементом реакции мозга на повреждение производными гидразина является пролиферация глиальных элементов, описанные выше признаки ремоделирования головного мозга нарушают количественные взаимоотношения между образующими его структурными компонентами.

Достоверно возросла удельная площадь нервных клеток в коре и в продолговатом мозге (соответственно на 11% и 7%), нарастала удельная площадь функционирующих капилляров (на 15 и 13%), соответственно снижалась реакция макро- и микроглиальных клеток, что, по-видимому, объясняется понижением степени токсичности производных гидразинов при применении препарата «Салсоколлин» из-за улучшения детоксикационных свойств печени.

Морфологические изменения в печени при интоксикации производными гидразина

В группе интактных животных микроскопическое исследование ткани печени выявило: дольки печени разграничены четко, балочное строение хорошо выражено, печеночные клетки морморфные, синусоидные капилляры дифференцируются. Портальные тракты без морфологических особенностей, центральные вены зияют.

При микроскопическом исследовании печени экспериментальных животных, при хронической загрузке гидразином, выявлялись стереотипные патоморфологические изменения, которые варьировали только по степени выраженности тяжести патологического процесса (Таблица 3).

В целом они характеризовались гемодинамическими нарушениями, воспалительной инфильтрацией мононуклеарными клетками как портальных трактов, так и внутри долек, дистрофическими и деструктивными изменениями в клетках функциональной паренхимы, что в конечном итоге проявлялось нарушением гистоархитектоники органа, а также развитием различной степени выраженности фибропластических процессов. Так, микроскопический и морфометрический анализ гистологических препаратов показал, что в случае использования в опыте НДМА и фенилгидразина на первый план выступали гемодинамические нарушения, особенно, в системе оттока крови из паренхимы органа.

Таблица 3- Соотношение объемных долей различных измененных структур печени

Производные гидразина	Фенилгидразин	НДМА	Гидразин сульфат	Изониазид
Vv дистрофически измененных гепатоцитов	18,9±0,9*	26,7±1,1**	23,2±2,9**	20,5±2,8***
Vv двухъядерных гепатоцитов	0,3±0,5*	0,5±0,3*	1,14±0,20*	1,86±0,20*
Vv инфильтрата	19,1±0,7*	14,4±0,7*	11,1±0,6*	9,4±0,3*
Vv некроза	9,9±1,3*	7,2±0,5*	5,6±0,6*	9,4±0,3**
Vv фиброза	9,1±0,8**	6,5±0,7*	7,0±0,6*	3,3±0,7*
На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин»				
Vv дистрофически измененных гепатоцитов	9,0±0,8*	8,4±0,6*	8,1±0,9**	7,8±0,6*
Vv двухъядерных гепатоцитов	2,55±0,3**	3,11±0,20*	3,86±0,5*	3,69±0,5*
Vv инфильтрата	14,0±0,9**	9,1±0,7*	5,9±0,5*	3,8±0,4*
Vv некроза	2,3±0,2*	1,2±0,1*	0,14±0,02*	0,017±0,02*
Vv фиброза	5,4±0,7*	2,2±0,4*	1,6±0,2*	1,1±0,9*

Примечание - * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

Центральные вены и прилежащие к ним синусоидные капилляры были расширены, заполнены эритроцитами, нередко были очаги диапедезных кровоизлияний (Рисунок 7).

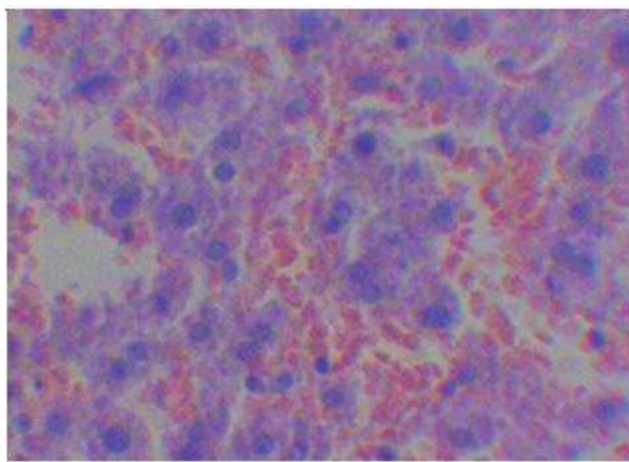


Рис. 7. Полнокровие синусоидных капилляров очаги диапедезных кровоизлияний в паренхиме печени.

Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.40.

В паренхиме печени преобладали деструктивные изменения, особенно в центральных отделах долики, что выражалось мелко-среднекапельной жировой и гидропической дистрофией. Очаги некроза гепатоцитов носили мозаичный характер. Альтеративные изменения гепатоцитов соответственно сопровождалось развитием как портального, так и перипортального инфильтрата, а в дольке перинекротических воспалительных инфильтратов, которые в основном носили лимфоцитарный характер с примесью полиморфноядерных лейкоцитов и плазматических клеток. Портальные тракты были расширены, лимфоцитарный инфильтрат проникал в окружающую печеночную паренхиму, где были видны ступенчатые некрозы.

Наряду с морфологическими признаками повреждения органа отмечались разрастания грануляционной ткани на месте некротизированных гепатоцитов с выраженной фибробластической реакцией. Как показала PAS-реакция на гликоген, уровень его содержания в гепатоцитах значительно снижался. Методом сравнительного морфометрического и микроскопического анализа гистологических препаратов установлено, что в случае использования в опыте гидразин сульфата, хронический гепатит, который развивался у опытных животных и носил слабовыраженную степень активности.

Некротизированные гепатоциты выявлялись преимущественно в перипортальных и центральных зонах, V_v которых была достоверно ниже, по сравнению с группой, получавшей фенилгидразин ($9,9 \pm 1,3$ и $7,2 \pm 0,5$). Очаги некроза были окружены лимфоидными клетками и макрофагами. Иногда единичные некрозы печеночных клеток встречались в других отделах долек. Хотя V_v доля дистрофически измененных гепатоцитов существенно не отличалась от группы, получавшей фенилгидразин. Преобладала зернистая и вакуольная дистрофия печеночных клеток.

V_v доля клеточной инфильтрации была так же несколько ниже в сравнении с группой, получавшей фенилгидразин. Объемная доля постнекротического фиброза так же была несколько ниже. При микроскопическом исследовании ткани печени животных, получавших нитрозодиметиламин, морфологические изменения так же характеризовались сосудистой реакцией, что проявлялось умеренным полнокровием синусоидных капилляров и сосудов.

Печеночные макрофаги умеренно пролиферировали. Как показал морфометрический анализ, сохранялась и нарастала тенденция к снижению количественно-качественных показателей деструктивных изменений в паренхиме органа. В гепатоцитах преобладала зернистая дистрофия, которая проявлялась накоплением белковых гранул в цитоплазме печеночных клеток. Отмечались единичные клетки с гидропической дистрофией. В различных отделах печеночных долек встречаются мелкие очаги некроза паренхимы с разрушением аргирофильной стромы и скоплением в этих участках макрофагов и лимфоцитов сегментоядерных лейкоцитов. Выражена пролиферация и гипертрофия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов.

PAS-реакция на гликоген отражала снижение его насыщенности в центральных отделах, что создавало неравномерность его распределения в

дольке. В периферических отделах дольки его насыщенность была высокой и снижалась в интермедиарном и центральном отделах.

Гистоархитектоника печени значительных изменений не претерпевала. Vv доля постнекротического фиброза достоверно снижалась в сравнении с группами, получавшими фенилгидразин и НДМА.

В группе животных, получавших изониазид, гистологические и морфометрические исследования показали картину портального гепатита. Клеточный инфильтрат составлял $9,4 \pm 0,3$. Явления интоксикации проявлялись с различной степенью выраженности в основном зернистой дистрофией. Гидропическая дистрофия выявлялась в отдельных клетках печеночной ткани. Все указанные виды дистрофии были локализованы преимущественно в перипортальной и промежуточных зонах. Некрозы гепатоцитов были единичны, преимущественно колликвационного характера и встречались в промежуточной зоне.

Пролиферативная активность звездчатых ретикулоэндотелиоцитов носила очаговый характер и имела различную степень выраженности. Гликогенизация гепатоцитов выглядела относительно равномерной и была несколько снижена в центральных отделах дольки. Гистоархитектоника печени изменений не претерпевала, Vv фиброза составляла $3,3 \pm 0,7$.

Таким образом, при длительном введении различных химических соединений гидразина наблюдались патоморфологические изменения, которые начинались с гемомикроциркуляторных нарушений в виде полнокровия вен, нарушения проницаемости стенки сосудов, кровоизлияний в окружающие ткани с дальнейшим развитием деструктивных изменений в функциональной паренхиме. Глубина и степень выраженности морфологических изменений находились в прямой зависимости от вида использованного химического соединения гидразина.

Наиболее выраженные деструктивные изменения печени, сопровождающиеся интенсивной инфильтрацией портальных трактов и внутри дольки мононуклеарными клетками, а также развитием постнекротического фиброза, обнаруживались при интоксикации фенилгидразином и НДМА и в меньшей степени гидразинсульфатом и изониазидом.

К концу эксперимента с введением лечебной дозы «Салсоколлина» наше комплексное исследование гистологических препаратов, как видно из вышеприведенной таблицы, выявило достоверное снижение объемных показателей, отражающих деструктивные изменения в паренхиме органа, и возрастание показателей, отражающих репаративные процессы в ткани печени.

Так существенным образом возросло количество двухъядерных гепатоцитов. Появлялось большое количество гипертрофированных печеночных клеток, что отражало внутриклеточные репаративные процессы.

При микроскопическом исследовании ткани печени, по сравнению с нелеченной группой, патоморфологические изменения были менее выражены. Некрозы паренхимы в группе, получавшей нитрозодиметиламин и фенилгидразин, носили мелкоочаговый или флокальный характер, объемная

доля которых была значительно меньше по сравнению с контрольной группой, а в группах, получавших гидразинсульфат и изониазид, не выявлялись.

Портальные тракты выглядели несколько расширенными умеренно или скудно инфильтрированными. В инфильтрате преимущественно определялись клетки лимфоцитарного ряда. Инфильтраты, как правило, не выходили за пределы портальной стромы, которая была в этой группе очагово склерозирована. Существенно снижались объемные показатели воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и внутри долек.

Объемная доля дистрофически измененных гепатоцитов существенно снижалась и имела белковую зернистую структуру. Признаки жировой или вакуольной дистрофии не обнаруживались. При постановке PAS-реакции на гликоген, обнаруживалось его равномерное распределение в цитоплазме. Чаше встречались частицы гликогена средних размеров.

Морфологические изменения в структуре почек при интоксикации производными гидразина

При гистологическом исследовании почек выраженность патоморфологических, гемодинамических, и особенно дистрофических изменений находились в прямой зависимости от вида использованного в опыте химического соединения гидразина. Так в группе с использованием НДМА и фенилгидразина преобладали микроциркуляторные расстройства. Что сопровождалось нарушением проницаемости стенок сосудов, их плазматическим пропитыванием, очаговым фибриноидным некрозом и периваскулярным отеком.

В эпителии проксимальных канальцев на фоне зернистой дистрофии обнаруживался коагуляционный некроз отдельных клеток с отторжением некротических масс в просвет канальцев, лизис или некроз отдельных ядер, отдельные клетки подвергались гидропической дистрофии. В дистальных канальцах так же превалировали зернистая дистрофия, пикноз или лизис отдельных ядер, нарушение связи эпителиальных клеток с базальной мембраной и отторжение пластов эпителия в просвет канальцев (таблица 4). Застой крови и нарушение проницаемости стенок сосудов приводил к отеку межтубулярной ткани (Рисунок 8).

Здесь отмечалась гнездная инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. В клеточных элементах клубочков обнаруживались дистрофические изменения эпителия капсул, эндотелиальные капилляры клубочков были расширены. В просвете отдельных капсул обнаруживались белковые массы. Белковый выпот обнаруживался и за пределами отдельных клубочков. Ряд клубочков был разрушен или склерозирован.

Как показало патоморфологическое исследование ткани почек, в группах, получавших гидразин сульфат и нитрозодиметиламин, развивались стереотипные изменения. Наблюдалось полнокровие капилляров, как коркового, так и мозгового слоя с нарушением проницаемости их стенок и диапедезом эритроцитов. В эпителии извитых канальцев отмечались явления

выраженной белковой дистрофии вплоть до паранекроза и некроза отдельных клеток или их групп.

Таблица 4 - Морфометрические показатели структур коркового слоя почки при действии производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин»

Показатели	Vv интерстициальной ткани коркового слоя почки	Vv дистрофических и деструктивных изменений в корковом слое почки	Vv склерозированных клубочков
Интактные	10,3±0,2	1,09±0,1	0,001±0,0001
Гидразин сульфат	14,5±0,4**	26,1±0,5***	3,8±0,11**
Гидразин сульфат на фоне «салсоколлина»	10,9±0,2**	7,6±0,2*	0,3±0,05*
Фенилгидразин	19,1±0,5**	39,4±1,1***	6,1±0,2*
Фенилгидразин на фоне «салсоколлина»	13,7±0,3	11,9±0,2**	1,8±0,08**
НДМА	17,3±0,5*	28,3±0,8**	5,7±0,1*
НДМА на фоне «салсоколлина»	13,9±0,4	12,3±0,3**	1,8±0,1*
Изониазид	11,9±0,3	13,3±0,2**	1,9±0,1**
Изониазид на фоне «салсоколлина»	10,6±0,3	7,4±0,1*	0,19±0,01*

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ по сравнению с данными контрольных животных

В просвете канальцев обнаруживались слущенные клетки эпителия или их бесструктурные аморфные массы. Капилляры клубочков расширены, запустевшие со стороны приносящих артериол и полнокровные со стороны выносящих. Эндотелиоциты набухшие, цитоплазма вакуолизирована. Отдельные клубочки фрагментированы или склерозированы. В сохраненных клубочках мезангиальный матрикс расширен, клетки мезангиума умеренно пролиферируют.

После получения лечебной дозы «Салсоколлина», во всех группах экспериментальных животных кроме обычных для хронического гломерулонефрита изменений канальцев и клубочков, во многих канальцах

дистрофические изменения сменялись проявлениями регенеративных процессов.

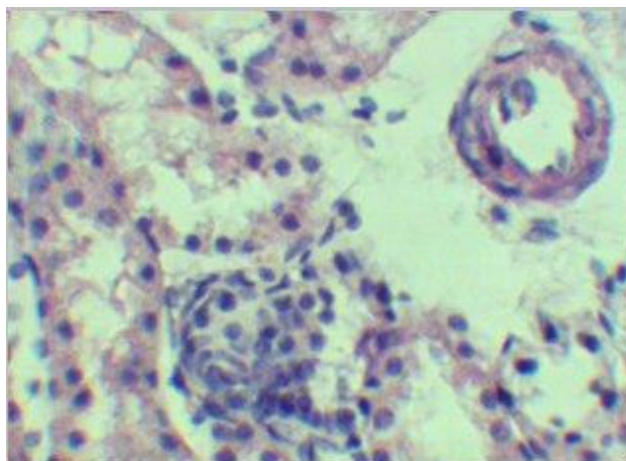


Рис. 8. Стромальный отек функциональной паренхимы коркового слоя почки.

Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.40.

Регенерирующий эпителий выглядел полиморфным, в одних регенирующих канальцах он был уплощенным, в других кубическим или приближался к таковому, из-за чего канальцы имели «неправильные» очертания. Ядра клеток нефроцитов выглядели крупными. Регенерирующий эпителий является функционально неполноценным. Просвет капсул клубочков был свободным во всех случаях. Фибропластические изменения и склероз клубочков были выражены меньше, чем в контрольной группе.

Признаком созревания эпителия являлось правильное расположение ядер, нормализация высоты эпителия, появление границ клеток, ослабление базофильности цитоплазмы, восстановление щеточной каемки. Наиболее выраженные признаки регенераторных проявлений обнаруживались в группах, получавших нитрозодиметиламин и изониазид, тогда как в группах, получавших фенилгидразин и гидразин сульфат характерным было заместительное постнекротическое склерозирование, так как проявление деструктивных изменений в этих группах носило более выраженный и глубокий характер.

Таким образом, отмеченные комплексные канальце-клубочковые изменения говорят о значительном токсическом повреждении органа, что приводило к развитию токсического нефроза.

Обобщение и оценка результатов исследований

Результаты тестирования поведения животных методом «открытое поле» свидетельствуют о подавлении двигательной активности животных при интоксикации производными гидразина. Например, количество акта локомоции подавлено при интоксикации всеми нами изученными производными гидразина, тогда как продолжительность акта уменьшается в большей степени при интоксикации нитрозодиметиламином и серным

гидразином, при интоксикации фенилгидразином и гидразидом изоникотиновой кислоты сокращение времени акта было в меньшей степени, чем в других затравленных группах.

Из всех изученных нами токсикантов, в большей степени на функцию нервной системы влияет фенилгидразин, далее по нейротоксичности следует нитрозодиметиламин и гидразин сульфат. Менее токсичным на ЦНС из изученных нами гидразинов оказался ГИНК.

Также производные гидразина при хронической интоксикации подавили горизонтальную двигательную активность, увеличили исследовательскую активность животных, подавили эмоциональную сферу животных в меньшей степени, чем при острой интоксикации.

В опытах проводимых на животных показано, что как сам гидразин, так и его производные, являются сильными метгемоглобинообразователями. Наиболее сильное действие на кровь оказывают фенилгидразин и ацетилфенилгидразин, которые вызывают деструкцию эритроцитов, изменение кровяных пигментов и метгемоглобинемию [Максимова-Вознесенская Г. А., 1961]. Эти вещества не только вызывают изменения крови, но и действуют как общеклеточные яды. При этом, вызывая истощение организма, причем степень его далеко не всегда соответствует нарушениям со стороны крови. Лизис зрелых эритроцитов характерен для действия фенилгидразина и слабо проявляется у самого гидразина. Применение больших доз или длительное введение меньших количеств позволяет отметить гемолитическое действие и у других производных гидразина. Длительное лечение туберкулостатиками изоникотинового ряда приводит к возникновению сидеро-ахрестической анемии, так как производные гидразина образуют комплексные соединения с пиридоксином, а недостаточность последнего препятствует включению ионов железа в гемоглобин. Гидразингидрат [Максимова-Вознесенская Г. А., 1961] вызывает серьезные нарушения кроветворной системы, причем особое внимание обращает на себя скопление молодых форм эритроцитов и особенно эозинофилов в костном мозге. Даже малые дозы сернокислого гидразина, при длительном применении, вызвали у крыс накопление гемосидерина в селезенке и постепенное падение веса животных. При отравлении фенилгидразином в эритроцитах появляется гемоглобиновая зернистость - тельца Гейнца. Факт удаления эритроцитов, содержащих тельца Гейнца, селезенкой подтверждается экспериментально.

По результатам наших исследований произошло повышение содержания гемоглобина при острой интоксикации, вероятно, связанное с увеличением объема эритроцитов, так как количество эритроцитов при затравке производными гидразина остается на уровне контрольных данных. А при введении препарата «Салсоколлин» концентрация гемоглобина приблизилась к контрольным данным. При хронической интоксикации гидразинами и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» цветовой показатель был в пределах контрольных данных.

По литературным источникам при остром отравлении гидразинами в периферической крови происходит - транзиторная лейкопения с последующим

лейкоцитозом [Купчинская К.К., Василюк Б.И., Кемпинская В.В. 1972]. При хроническом отравлении наблюдаются изменения ряда гематологических показателей. Морфологически регистрируется нейтрофильный лейкоцитоз, относительная лимфопения, эозинопения.

Наши исследования показали, что количество лейкоцитов в экспериментальных группах увеличилось.

Анализ соотношений морфологических форм лейкоцитов свидетельствует о наличии нейтрофиллеза с увеличением общего количества лейкоцитов, что отмечается при острых воспалительных процессах, различных интоксикациях. При хронической загрузке животных гидразинами наблюдались моноцитоз, нейтрофиллез со сдвигом вправо, что может свидетельствовать об усиленном иммунном ответе организма на введение токсического вещества. А введение салсоколлина нормализовало показатели лейкограммы, что может быть следствием устранения влияния гидразинов на кровь.

Микроядра могут быть результатом как структурных, так и численных хромосомных aberrаций. Используются в качестве индикатора этих нарушений, возникающих под воздействием антропогенных загрязнителей [Козинец Г.И., Высоккий В.В., Захаров В.В., Оприщенко С.А., Погорелов В.М.2007].

Из наших результатов микроядерного тестирования следует, что все изученные нами производные гидразина обладают мутагенностью, но степень мутагенности нитрозодиметиламина и серного гидразина выше, чем у гидразида изоникотиновой кислоты и фенилгидразина. А препарат салсоколлин оказывает антимуtagenный эффект, видимо, вследствие уменьшения степени токсичности гидразинов и улучшения функции печени.

Гипергликемия, наблюдаемая во всех затравленных группах, кроме хронической интоксикации гидразин сульфатом, может быть связана с усилением распада гликогена в печени и мышцах, замедлением биосинтеза белков и жиров, также уменьшением скорости окисления глюкозы в тканях. Видимо, это объясняет глюконеогенетический механизм гипергликемии, из литературы известно, что гидразины ингибируют глюконеогенез. Гидразин сульфат при хронической интоксикации оказывает незначительный гипогликемический эффект, хотя при однократном введении он оказывает значительный гипергликемический эффект. Гидразин-сульфат под названием "Сигразин" нашел применение в медицине при лечении больных раком [Wolf T, Niehaus-Rolf C, Luerke NP.2003]. Наибольшим влиянием на обмен углеводов оказали НДМА и гидразин сульфат. Препарат «Салсоколлин» корректирует изменения в обмене белков.

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, активность АЛТ и АсАТ приближены к

контрольным данным, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата «Салсоколлин» на печень.

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 каналы травмируются и пропускают билирубин в кровь, а значительные изменения биохимических показателей крови свидетельствуют о развитии токсического гепатита, когда происходят тяжелые изменения в белковообразовательной, желчеобразовательной функции печени. «Салсоколлин» лишь при острой интоксикации НДМА и ГИНК оказывает благоприятное воздействие на этот сдвиг. Увеличение креатинина в плазме крови, особенно при хронической интоксикации, может быть связано с увеличением синтеза креатинина в мышечной ткани. При введении препарата «Салсоколлин» показатели остались на уровне затравленных групп.

Результаты наших исследований показали, что сократительная активность грудного лимфатического протока у животных, получавших различные производные гидразина, как в хроническом, так и в остром эксперименте угнетается.

Также на основании наших экспериментальных данных с использованием адrenoблокаторов, можно сказать, что гидразины в большей степени подавляют альфа-адренорецепторы при хронической интоксикации, и в одинаковой степени подавляет работу альфа и бета-адренорецепторов при острой интоксикации.

Итак, по результатам биохимических исследований крови, лимфы и изучения функционального состояния грудного протока можно заключить, что под действием гидразинов транспортная функция грудного лимфатического протока угнеталась более чем на 40%, следовательно, уменьшается возврат белков из тканей в лимфу. Так, амплитуда спонтанных сокращений грудного лимфатического протока подавлялась на 46% при острой и хронической интоксикации НДМА, в остальных группах отмечалось подавление силы сокращения грудного лимфатического протока от 20 до 37%. Об этом также можно утверждать по уменьшению концентрации общего белка в плазме крови и повышению их количества в лимфе, а также по показаниям гематокрита, которые в наших экспериментах показали уменьшение объема плазмы крови по отношению к клеточной фракции крови.

Сделав сравнительный анализ частотно-амплитудных характеристик спонтанных ритмических сокращений изученных лимфатических узлов, можно увидеть, что сильнее всего уменьшает амплитуду спонтанных ритмических сокращений у всех животных вещество НДМА, что свидетельствует о наличии у него свойства подавления лимфодренажа висцеральных лимфатических узлов. Также НДМА, помимо уменьшения амплитуды, повышает частоту спонтанных ритмических сокращений. Вещество изониазид на изменение спонтанной ритмической активности действует слабо: наблюдаются незначительные изменения частоты и

амплитуды. У группы животных, затравленной фенилгидразином, наблюдаются следующие изменения: по сравнению с контрольными данными увеличивается частота и амплитуда спонтанных ритмических сокращений у почечного лимфатического узла (амплитуда спонтанных ритмических сокращений увеличивается сильнее); у печёночного лимфатического узла наблюдается спад частоты спонтанных ритмических сокращений и значительное увеличение амплитуды; у кишечного лимфатического узла также происходит увеличение амплитуды спонтанных ритмических сокращений и значительное урежение частоты спонтанных ритмических сокращений. Таким образом, каждый лимфатический узел реагирует по-своему, но во всех типах лимфатических узлов наблюдается увеличение амплитуды спонтанных ритмических сокращений, что может свидетельствовать о высокой токсичности данного вещества.

У группы животных, затравленной гидразинсульфатом, наблюдается значительное снижение частоты спонтанных ритмических сокращений у всех изученных в ходе эксперимента узлов и значительное повышение амплитуды спонтанных ритмических сокращений этих же объектов. Препарат «Салсоколлин» эффективно устраняет нарушения в сократительной функции изученных нами висцеральных лимфатических узлов, о чем ясно говорят результаты экспериментов.

По результатам морфологических исследований мозга, картина патоморфологических изменений сосудов в церебральной гемодинамике, связанной с общетоксическим действием используемого вещества, приводила к неадекватности и дефициту мозгового кровотока и как следствие к гипоксии мозговой ткани с последующим развитием дистрофических и деструктивных изменений нейронов вплоть до некроза во всех отделах головного мозга.

Хроническое воздействие различных производных гидразина на мозг во всех случаях не ограничивается поражением его сосудистой системы и нервных клеток, страдают и подвергаются деструкции белое вещество мозга и глиоциты. Важным элементом реакции мозга на повреждение производными гидразина является пролиферация глиальных элементов. Описанные выше признаки ремоделирования головного мозга нарушают количественные взаимоотношения между образующими его структурными компонентами.

При длительном введении различных химических соединений гидразина наблюдались патоморфологические изменения печени, которые начинались с гемомикроциркуляторных нарушений в виде полнокровия вен, нарушения проницаемости стенок сосудов, кровоизлияний в окружающие ткани с дальнейшим развитием деструктивных изменений в функциональной паренхиме. Глубина и степень выраженности морфологических изменений находились в прямой зависимости от вида использованного химического соединения гидразина.

Наиболее выраженные деструктивные изменения печени, сопровождающиеся интенсивной инфильтрацией портальных трактов и внутри дольки мононуклеарными клетками, а также развитием постнекротического

фиброза обнаруживались при интоксикации фенилгидразином и НДМА и в меньшей степени гидразинсульфатом и изониазидом.

К концу эксперимента с введением лечебной дозы «Салсоколлина» наше комплексное исследование гистологических препаратов показало достоверное снижение объемных показателей, отражающих деструктивные изменения в паренхиме органа, и возрастание показателей, отражающих репаративные процессы в ткани печени.

Под воздействием производных гидразина на почечную ткань преобладали микроциркуляторные расстройства, отмечены комплексные канальце-клубочковые изменения, которые показывают значительное токсическое повреждение почек и развитие токсического нефроза. После получения салсоколлина кроме изменений канальцев и клубочков во многих канальцах дистрофические изменения сменялись проявлениями регенеративных процессов.

Выводы:

1. Из всех изученных нами токсикантов, в большей степени на функцию нервной системы влияет фенилгидразин, далее по нейротоксичности следуют нитрозодиметиламин и гидразин сульфат. Хроническое воздействие различных производных гидразина характеризовалось поражением сосудистой системы мозга, деструкцией белого вещества мозга и глиоцитов.
2. Наличие нейтрофиллеза с увеличением общего количества лейкоцитов в 2 раза, увеличение СОЭ при острой загрузке гидразинами свидетельствует об острых воспалительных процессах, а лейкоцитоз с моноцитозом на 50% при хронической загрузке связан с увеличением иммунной реакции организма в ответ на вводимое вещество.
3. Изученные нами производные гидразина оказывают генотоксичное влияние, степень генотоксичности нитрозодиметилamina и серного гидразина выше.
4. Острая и хроническая интоксикация гидразинами показала повышение активности аминотрансфераз в 5-6 раз и билирубина в 2 раза, положительную тимоловую пробу. Гистологически обнаруживались наиболее выраженные деструктивные изменения печени, что свидетельствует о развитии токсического гепатита.
5. Уровень общего белка в плазме крови под действием острых доз гидразинов понижался на 50%, в лимфе повышался на 60%. Наблюдалось уменьшение объема плазмы крови по гематокриту на 30%, это свидетельствует о нарушениях транскапиллярного обмена белков и о сгущении крови.
6. При острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдалось повышение уровня глюкозы на 50% и понижение альфа-амилазы на 25%, что свидетельствует о нарушении окисления углеводов в тканях. Наибольшее влияние на обмен углеводов оказали НДМА и гидразин сульфат.

7. Под действием гидразинов частота спонтанных сокращений грудного протока угнеталась более чем на 40%, их амплитуда подавлялась на 46%, амплитуда спонтанных ритмических сокращений почечного, печеночного и кишечного узлов увеличилась при интоксикации изониазидом, фенилгидразином, гидразинсульфатом, при интоксикации НДМА амплитуда уменьшалась, частота спонтанных ритмических сокращений урежалась. Эти изменения связаны с нарушениями в большей степени альфа-адренорецепторного и в меньшей степени бета-адренорецепторного звена нейрогуморальной регуляции данного сосуда.
8. Под воздействием производных гидразина преобладали микроциркуляторные расстройства, отмечены комплексные канальце-клубочковые изменения, которые говорят о значительном токсическом повреждении почек, что приводило к развитию токсического нефроза.
9. Сравнительный анализ изученных нами экотоксикантов показал, что наибольшее влияние на морфо-функциональные показатели организма крыс оказывает нитрозодиметиламин, далее следуют фенилгидразин, гидразин сульфат, гидразид изоникотиновой кислоты.
10. На фоне введения препарата «Салсоколлин» комплексное исследование гистологических препаратов и физиологических параметров организма показало достоверное снижение токсических явлений: во всех группах экспериментальных животных деструктивные изменения в печени, почках, мозге сменялись проявлениями регенеративных процессов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бейсенова. Р.Р. Влияние производных несимметричного диметилгидразина на сократительную активность аорты [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Биология и окружающая среда. – 2006. – №1. – С. 2 –5. - ISSN 1217-6539.
2. Бейсенова. Р.Р. Биологические аспекты сравнительной характеристики производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КарГУ. №3(43). 2006. – С. 53-59. - ISSN 0142-0843.
3. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Влияние производных гидразина на сократительную активность грудного лимфатического протока [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы междунар. 6-съезда физиологов Казахстана. Караганда, 2007. – С. 24-26.-500 экз.
4. Бейсенова. Р.Р., Коваленко О.Л. Влияние производных гидразина и нитрата ртути на некоторые гематологические и цитогенетические показатели / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / «Современные методы и принципы проведения медико-биологических исследований по изучению адаптации растительных и животных организмов»: матер. междунар. научно-практич. конф./ Караганда: изд-во КарГУ, 2007. – С. 52-57. – 500 экз.
5. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Изменения сократительной активности лимфатических узлов под воздействием производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КазНУ. №4(34), 2007. – С. 164-168. - ISSN 1563-034X.

6. Бейсенова. Р.Р. Изменения в поведении лабораторных крыс при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КарГУ. №1(45), 2007. – С. 25-31. - ISSN 0142-0843.
7. Бейсенова. Р.Р. Цитогенетическая оценка мутагенности производных гидразина по микроядерному тесту / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Наука и образование – 2007: Сборник междунар. научной конференции молодых ученых. Астана, 2007. – С. 96. – 1000 экз.
8. Бейсенова. Р.Р. Изменения в биохимическом составе крови под влиянием производных гидразина / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Ломоносов- 2007: матер. докладов XIV междунар. конф. Студентов, аспирантов и молодых ученых. Москва: МГУ им. М.В.Ломоносова, 2007. - /www.msu - Lomonosov/.
9. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Воздействие производных гидразина и препарата «Салсоколлин» на систему крови [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы экологической физиологии», Алматы, 15-16.05.2008, Алматы, 2008, С.172. – 500 экз.
10. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Изменение поведения животных под влиянием гидразинов и на фоне коррекции препаратом салсоколлин [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы за 4-а международна научна практична конференция «Научно пространство на Европа» - 2008, т.21. София. «Бял ГРАД-БГ» 2008. С.68-70. – 200 экз.
11. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р., Ибраева А.О., Мустафина Р. Изменения в поведении лабораторных животных под влиянием хронических доз производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы Международной научно-практической конференции «Экологическая безопасность урбанизированных территорий в условиях устойчивого развития». Астана, 2008. С.83-85. – 1000 экз.
12. Бейсенова. Р.Р. Влияние производных гидразина на функциональное состояние лимфатической системы [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы Международной научно-практической конференции «Экологическая безопасность урбанизированных территорий в условиях устойчивого развития». Астана, 2008. С.87-89. – 500 экз.
13. Бейсенова. Р.Р., Тулегенова А.М. Влияние производных гидразина на сократительную активность лимфатической системы / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы Международной научной конференции студентов, магистрантов и молодых ученых «Ломоносов-2008». Астана, 2008. С.281-284. – 1000 экз.
14. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Влияние производных гидразина на биохимический состав крови / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы за 4-а международна научна практична конференция «Динамика изследвания-2008». –Биология. – Т.22. –София. «Бял ГРАД-БГ» 2008. - С.65-68. – 500 экз.

15. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Влияние производных гидразина на лимфатическую систему [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии». Новосибирск, 2008.Т1 (А-Л) – С. 38-41. – 500 экз.
16. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Сравнительная характеристика действий производных гидразина на функциональное состояние лимфатических сосудов и их коррекция препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Materialy IV miedzynarodowej naukowii-praktycznej konferencji «Wykształcenie I nauka bez granic-2008». Przemysl, Nauka i studia, 2008. Volume 15.- С. 74-77. – 500 экз.
17. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Изменения гематологических показателей крыс под воздействием гидразинов и на фоне коррекции [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Nastoleni moderni vedy-2008». Praha, Publishing House «Educathion and Science», 2008. Dil.10.-Р. 8-13. – 200 экз.
18. Бейсенова. Р.Р. Изменения гематологических показателей организма под влиянием производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Наука и ее роль в современном мире». Караганда, Болашак-Баспа, 2008. С. 407-413. – 500 экз.
19. Бейсенова. Р.Р. Хантурин М.Р., Ибраева А.О., Мустафа Р. Изменения в поведении лабораторных животных под влиянием производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник ЕНУ. №6(67)/2008. – С. 46-53 - ISSN 0175-0976.
20. Бейсенова. Р.Р. Результаты микроядерного тестирования при гидразиновой интоксикации и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник ЕНУ. №6(67)/2008. – С. 79-83. - ISSN 0175-0976.
21. Р.Р.Бейсенова Исследования крови под влиянием производных гидразина. /Р.Р.Бейсенова /Вестник КарГУ. №2(50)/2008. – С. 47-53.- ISSN 0142-0843.
22. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р. Изменения в функциональном состоянии лимфатической системы под воздействием производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Научные труды II съезда физиологов СНГ. Москва-Кишинев.: Медицина-Здоровье, 2008. С.261-262. – 500 экз.
23. Бейсенова Р.Р. Влияние производных гидразина на сократительную активность лимфатической системы / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Сборник трудов конференции: Москва: МГУ им. М.В.Ломоносова, 2008. - С. 9-11. – 500 экз.
24. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р., Кенжекеева Ж.Б. Влияние нитрозодиметиламина на биохимические показатели крови / [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Валихановские чтения». Кокшетау, 2009. Том 8. С. 268-271. – 400 экз.

25. Бейсенова. Р.Р. Хантурин М.Р., Кенжекеева Ж.Б. Экологическая и биохимическая характеристика производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Валихановские чтения». Кокшетау, 2009. Том 11. С. 149-152. – 400 экз.
26. Бейсенова. Р.Р. Хантурин М.Р., Кенжекеева Ж.Б. Изменения в обмене веществ при интоксикации нитрозодиметиламином [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Наука и образование-2009». Астана, 2009. С. 245-248. – 500 экз.
27. Бейсенова. Р.Р., Макимова Ж.А. Изменения поведения животных под влиянием нитрозодиметиламина и гидразида изоникотиновой кислоты [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Наука и образование-2009». Астана, 2009. С. 268-271. – 1000 экз.
28. Бейсенова. Р.Р. Мустафина К.С. Влияние производных гидразина на цитологический состав крови [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Наука и образование-2009». Астана, 2009. С. 393-395. – 500 экз.
29. Бейсенова. Р.Р. Морфологическое исследование печени при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Материалы международной научно-практической конференции «Veda a technologie: krok do budoucnosti - 2009». Praha, Publishing House «Eduacathion and Science», 2009. Dil.12.-P. 59-64. – 200 экз.
30. Бейсенова Р.Р. Влияние производных гидразина на функциональное состояние висцеральных лимфатических узлов [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Межд. научно-практ. конф. «Moderní vymoženosti vedy - 2009». Praha, Publishing House «Eduacathion and Science», 2009. Dil.11.-P. 22-27. – 500 экз.
31. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р., Ибраева А.О. Патоморфологические изменения различных структур головного мозга при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КазНУ. Серия биологическая. № 2(41) 2009. – С. 101-107. - ISSN 1563-034X.
32. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р. Действие производных гидразина на функциональное состояние лимфатических сосудов и их коррекция препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Международн. научно-практ. симпозиум «Современные проблемы лимфологии». Алматы, 2009. – С. 18-19. – 1000 экз.
33. Бейсенова. Р.Р., Хантурин М.Р. Патоморфологические изменения почки при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КазНУ. Серия экология. №2(25)/2009. – С.59-67. - ISSN 1563-034X.
34. Бейсенова. Р.Р. Морфологические изменения печени при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КарГУ. №2(54)/2009. – С.43-52. - ISSN 0142-0843.

35. Бейсенова Р.Р. The influence of hydrazin's derivatives on a functional condition of lymphatic system [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Сборник межд. научно-практ. курса Холландера -2009, Астана, 2009. – С. 76-77.- 500 экз.
36. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р., Саспугаева Г.Е. Изменение гепатобилиарной системы под действием производных гидразина и на фоне коррекции [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник науки Казахского агратехнического университета им. С.Сейфуллина. №4(55)/2009. – С. 298-306. - ISSN: 2079-939X.
37. Бейсенова Р.Р. Изучение генотоксичности производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Биотехнология. Теория и практика. №4/2009. С.109-112. - ISSN: 1028-9399.
38. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р. и др. Changes of rats behavioral reactions under intoxication by NDMA [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КарГУ. №4(56) 2009. – С. 20-25 - ISSN 0142-0843.
39. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р., Сапарбаев М.К., Айкешев Б.М., Масалимов Ж.К. Изменения сократительной активности лимфатических сосудов под влиянием нитрозодиметиламина (NDMA) [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КазНУ. Серия экология. №2(25) 2009. – С.83-92. - ISSN 1563-034X.
40. Бейсенова Р.Р., Мустафа Р., Хантурин М.Р. Гидразин туындыларының тексіз егеуқұйрықтардың мінез-құлқына әсерін зерттеу [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Актуальные проблемы экологии: Матер. междунар. научно-практ. конф. [Текст] / КарГУ. – Караганда: Изд-во КарГУ, 2010. – С. 141-147. – 1000 экз.
41. Бейсенова Р.Р., Алейник А.Ю. Экологические проблемы военно-космической деятельности [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Актуальные проблемы экологии: Матер. междунар. научно-практ. конф. / КарГУ. – Караганда: Изд-во КарГУ, 2010. – С. 261-265. – 500 экз.
42. Бейсенова Р.Р. Сравнительная характеристика механизмов действия производных гидразина на организм [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Астана, 2010. – 224 с. - ISBN 9965-31-423-3.
43. Бейсенова Р.Р., Хантурин М.Р., Сапарбаев М.К., Айкешев Б.М., Масалимов Ж.К. Changes in biochemical and Cellular structure of rats blood under NDMA action and under Cytofat preparation correction [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник КарГУ. №1(57) 2010. – С.9-16.- ISSN 0142-0843.
44. Бейсенова Р.Р., Айкешев Б.М., Хантурин М.Р., Сапарбаев М.К. Изменения в геноме крыс при действии нитрозодиметиламина. [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Матер. докладов междунар. конф. Экология/1.Состояние биосферы и ее влияние на здоровье человека, 2010. - [http:// www.rusnauka. Com /11 _EISN_ 2010 / Ecologia / 64392.doc.htm](http://www.rusnauka.com/11_EISN_2010/Ecologia/64392.doc.htm)
45. Бейсенова Р.Р., Саспугаева Г.Е., Хантурин М.Р. Действие производных гидразина на транскапиллярный обмен белков [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Вестник науки Казахского агратехнического университета им. С.Сейфуллина. – 2011. - №1. – <http://www.agun.kz>

46. Бейсенова Р.Р., G.Y. Saspugayeva, M.R. Khanturin. Dynamics of crossing over of plasma protein with influence of derivatives of hydrazine and vanadic oxide [Текст] / Р.Р.Бейсенова / Journal of Environmental Science and Engineering. – 2011. – V.5.No.9. – P. 1155-1162. - - ISSN 4309-4520.

Бейсенова Райхан Рымбаевнанын «Гидразиндин туундуларының аракеттенүү механизмдеринин салыштырмалуу мүнөздөмөлөрү жана организмди детоксикациялоо жолдору» деген темада 030301- Физиология адистиги боюнча биологиялык илимдеринин доктору илимий даражасына талапкерликке жазылган диссертациясынын

КОРУТУНДУСУ

Эмгектин максаты: ар кандай гидразиндин туундулар аракеттенүү механизмдерин жана «Салсоколлин» препаратынын жардамы менен организмди детоксикациялоонун жолдорун үйрөнүү.

Изилдөө объектиси жана предмети

Эксперимент породасыз ак келемиш чычканга жүргүзүлгөн. Канды цитологиялык, биохимиялык жана цитогенетикалык изилдөө үчүн, анын уйку артериясынан кан алынды. Жыйрылуу активдүүлүгүн иликтөө үчүн көкүрөк лимфа түтүктөрүнөн, висцералдык лимфа түйүндөрүнөн (боор, бөйрөк, ичеги) изоляцияланган булчун препараттары колдонулган. Ал эми морфологиялык изилдөөлөр үчүн келемиштин мээсинин, боорунун жана бөйрөгүнүн кесиктери пайдаланылды.

Колданулган усулдар

Келемишти изилдөө «Ачык тилке» ыкмасы менен жүргүзүлсө, микроядердик тест Паппенгейм боюнча мазокторду боё ыкмасы менен ишке ашырылган. Жылмакай булчуңдун жыйрылуу активдүүлүгүн, кандын биохимиялык жана цитологиялык курамын жалпы кабыл алынган ыкмада аныктадык.

Изилдөөнүн натыйжалары

Биз иликтеген токсиканттардын ичинен нерв системасынын функциясына, фенилгидразин көбүрөөк таасирин тийгизди, андан кийин нитрозодиметиламин жана гидразин сульфат болду, ал эми ГИНКтин борбордук нерв системасын ууландыруусунун таасири азыраак болгон. Биз иликтеген туунду гидразиндер мутагендүүлүккө ээ, бирок нитрозодиметиламиндин жана күкүрт гидразиндин мутагендүүлүгү контролдукка алынган жаныбарлардын тобуна караганда 150% жогору, ал эми изоникотин кислотасынын жана фенилгидрозиндики 30% жогорулаган.

Гидразин менен оор интоксикация учурунда аминотрансфераздардын активдүүлүгүнүн 5-6 эсеге жана билирубиндики 2 эсеге жогорулагандыгы байкалган, гидразин менен интоксикация учурунда 65% алгалыктуу тимолдук проба, боордун паренхимасындагы олуттуу өзгөрүүлөрдү маалымдап турат. Күчтүүрөөк интоксикация учурунда кандын плазмасындагы жалпы белоктун деңгээли 50% төмөндөсө, лимфада 60% жогорулаган, кандын гематокрит

боюнча плазмасынын көлөмү да 30% азайгандыгы байкалган, бул белоктордун транскапиллярдык алмашуусунун жана кандын коюланып кеткендигин тастыктап турат. Гидразиндин таасири алдында көкүрөк түтүктөрүнүн жыйрылышынын тездиги 40% начарлаган, ал эми алардын амплитудасы НДМА менен күчтүүрөөк интоксикацияланууда 46% басылган, калган топтордо басуу күчүнүн 20 % дан 37% чейин кыскаруусу белгиленген, бул өзгөрүүлөр бул тамырдын нейрогуморалдык регуляциясынын көбүнчө альфа-адренорецептордук звеносунун жана бир аз бета- адренорецептордук звеносунун бузулууларына байланыштуу болгон. Биз изилдеп жаткан экотоксиканттардын салыштырма анализи көрсөткөндөй, келемиштердин организмнин морфо-функционалдык көрсөткүчтөрүнө нитрозодиметиламин көбүрөөк, андан кийин фенилгидразин, гидразин сульфат, изоникотин кислотасынын гидрозити таасир этишкен. Ал эми «Салсоколлин» препаратын органдарга таралышы алкагында гистологиялык препараттарды жана организмдин физиологиялык параметрлерин комплекстүү изилдөө, уулуу заттардын азаюусун көрсөткөн.

РЕЗЮМЕ

диссертации Бейсеновой Райхан Рымбаевны на тему «Сравнительная характеристика производных действия производных гидразина и пути детоксикации организма», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 03.03.01- Физиология

Цель исследований: изучение сравнительной характеристики механизмов действия производных гидразина на организм и путей детоксикации организма.

Предмет и объекты исследований: Эксперименты проводились на белых беспородных крысах. Для цитологического, биохимического и цитогентического анализа взяли кровь из сонной артерии. Для изучения сократительной активности были использованы изолированные мышечные препараты грудного лимфатического протока, висцеральных лимфатических узлов (почечный, печеночный и кишечный). Для морфологических исследований органов приготовлены срезы мозга, печени и почек.

Методы исследований: Поведение животных изучали методом «Открытого поля», микроядерный тест проводили методом окраски мазков в модификации Паппенгейма. Сократительную активность гладкой мускулатуры и биохимический состав крови изучали общепринятыми методами.

Результаты исследований:

Из изученных нами токсикантов на функцию нервной системы наибольшее влияние оказывает фенилгидразин, далее следуют нитрозодиметиламин и гидразин сульфат, а наименьшее влияние на нервную систему оказывает гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК). Изученные нами производные гидразинов обладают генотоксичным эффектом,

генотоксичность нитрозодиметиламина и гидразин сульфата на 150% выше по сравнению с контрольной группой животных, а у гидразида изоникотиновой кислоты и фенилгидразина на 30% выше.

При интоксикации производными гидразинами, активность аминотрансфераз повысилась в 5-6 раз, а уровень билирубина повышался в 2 раза, тимоловая проба повысилась на 65%, что свидетельствует о функциональных нарушениях в паренхиме печени. При острой интоксикации в плазме крови наблюдалось понижение уровня белка на 50%, увеличение уровня белка в лимфе на 60%, гематокрит крови показал, что объем плазмы уменьшен на 30%, это указывает на нарушение транскапиллярного обмена белка и сгущение крови. При интоксикации гидразинами спонтанная сократительная активность грудного лимфатического протока снижалась на 40%, и это особенно заметно при интоксикации нитрозодиметиламином – на 46%, а в других группах подавление сократительной активности отмечалось на 20-37%. Эти изменения свидетельствуют о нарушении нейро-гуморальной регуляции, особенно альфа-адренорецепторного звена, чем бета – адренорецепторного. Сравнительный анализ действия изученных нами токсикантов показал, что нитрозодиметиламин сильнее оказывает влияние на морфо-функциональные показатели организма, далее следуют фенилгидразин и гидразин сульфат, гидразид изоникотиновой кислоты соответственно. А применение препарата «Салсоколлин», при комплексном изучении морфо-физиологических показателей организма, показало, что он уменьшает токсические эффекты производных гидразина.

SUMMURY

of Beisenova Raikhan Rymbaevna dissertation on the theme "Comparative feature of mechanism actions hydrazine's derivatives and methods of detoxication of the organizm", presented for scientific degree competition of doctor of biological sciences on specialty: 03.03.01-Physiology

Purpose. Investigate the comparative characterization of the mechanisms of action of various hydrazine derivatives and ways of detoxication by means of preparation "Salsokollin".

The object of study. Experiments were conducted on white rats. There have been 2 series of experiments, in the first series had been examined the effect of acute doses of hydrazine derivatives - hydrazide isonicotinic acid, nitrozodimetylamin, hydrazine sulphate and 2,4-dinitrophenylhydrazin, and on the background correction of preparates "Salsokollin" in the second series of experiments were examined the chronic dose of hydrazine derivatives as well as the background correction preparates by "Salsokollin".

Methods of research. Behavioral reactions were studied by the method "Open field". Determination of cytological and biochemical composition of blood were studied by clinical laboratory methods. Blood sampling for biochemical analysis carried out in the morning on an empty stomach of the carotid artery. Micronucleus

test was carried out by May-Grunveld in the modification Pappenheim. Methods of studying the contractile activity of visceral organs. Contractile activity of the blood and lymph vessels, lymph nodes and ileum of rats studied by the conventional method.

Results of the study. Of all examined toxicants, to a greater extent on the function of the nervous system affects phenylhydrazine, followed by neurotoxicity should nitrozodimetilamin and hydrazine sulphate. Less toxic to the central nervous system of hydrazine studied by us was GINK. In acute and chronic toxicity of hydrazine derivatives suppressed locomotor activity by 50% and emotional sphere of 33%, increased research activity of the animals by 40%. On the background correction preparates "Salsokollin" motor and research activity of the animals were reinforced, and the emotional sphere of activity has remained subdued. Content of erythrocytes as a result of our experiments varies slightly, but statistically significant increase in erythrocyte sedimentation rate of 49%, probably related to the development of initial stages of inflammatory processes. Moderate increase in the color index indicates an increase in saturation of erythrocyte hemoglobin. Value of morphological forms of white blood cells indicates the presence of neutrophils with an increase in the total number of leukocytes in 2 times, indicating an acute inflammatory processes, various intoxications, and leukocytosis with monocytosis of 50% associated with an increase in the immune response of an organism in response to the entered substance.

All we examined hydrazine derivatives mutagenic, but the degree of mutagenicity nitrozodimetilamin sulfur and hydrazine in 1,5 times higher than that of isonicotinic acid hydrazide and phenylhydrazine at 30%. In acute and chronic toxicity hydrazines observed increase in aminotransferase activity by 5-6 times, bilirubinemia in 2 times, positive thymol test by 65% during intoxication hydrazines shown significant changes in liver parenchyma. The introduction of the preparates "Salsokollin" against the background of chronic intoxication bilirubin, thymol test, as well as activity aminotransferas was close to the reference data, which indicates the favorable influence of the preparates "Salsokollin" on the liver.

Under the action of hydrazine transport function of thoracic lymph duct was suppressed by more than 40%. The amplitude of spontaneous contractions of the lymphatic thoracic duct was suppressed by 46% in acute and chronic toxicity NDMA, in the other groups mentioned the suppression of force reduction of breast lymphatic duct from 20 to 37%, these changes are associated with violations of more alpha-adrenoreceptor and to a lesser extent, beta - adrenoreceptor level neurohumoral regulation of the vessel. Chronic effects of various hydrazine derivatives in all cases the lesions were characterized by vascular and nerve cells of the brain. White matter of the brain and glyotsites suffer and go the destruction. An important part of the brain's response to injury is the proliferation of hydrazine derivatives glial elements described above signs of remodeling of the brain violate the quantitative relationship between the generators of its structural components.

The introduction of the preparates "Salsokollin" against the backdrop of the impact of various hydrazine derivatives showed statistically significant downward trend manifestations of the toxic and associated ischemic effect on the cellular

structure of the cerebral cortex, white matter, medulla oblongata and cerebellum. Accordingly, decreased response of macro-and microglial cells, which apparently is due to a decrease in the toxicity of hydrazine derivatives in the application of the preparates "Salsokollin" due to the improvement of liver detoxification properties. Under the influence of hydrazine derivatives in the group with the use of phenylhydrazine dominated microcirculatory disorders marked by complex tubule-glomerular changes show significant toxic damage of the kidneys, which led to the development of toxic nephrosis. As demonstrated pathomorphological study of kidney tissue in the groups treated with hydrazine sulphate and nitrozodimethylamin developed hyperemia of the capillaries, as the cortex and medulla in violation of the permeability of their walls, and diapedesis of erythrocytes.

The most marked destructive changes in the liver, accompanied by intense infiltration of portal tracts and lobules within mononuclear cells, as well as the development of healed fibrosis were found during phenylhydrazine intoxication and hydrazinesulphate and to a lesser extent, NDMA, and isoniazid. With the introduction of therapeutic doses "Salsokollin" study of morphological preparates showed a significant decrease in volume indicators that reflect the destructive changes in the parenchyma of the liver, and the growth indicators of the reparative processes in the liver tissue.

Comparative analysis of toxicity we studied ecotoxicants showed that the most toxic is nitrozodimethylamin, followed by phenylhydrazine and hydrazine sulphate, has the lowest toxicity of isonicotinic acid hydrazide.

The practical significance. The results of a comparative study of morpho-physiological changes central nervous system, blood system, lymphatic system, liver and kidney during intoxication by various hydrazine derivatives are very important for the identification and diagnosis of intoxication of various poisoning.