

**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 биологии 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**

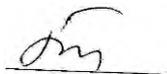
**Ведущая организация:** Челябинский государственный педагогический университет

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) [Колла и др., 1976, Белов и др., 2000]. 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, Муравлева и др., 2003]. 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. Было исследовано влияние некоторых производных гидразина на печень, кровь, их канцерогенное действие [Авакян 1990]. 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.

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 [Трахтенберг и др., 1991, Ильинских, 2001].

Вмешиваясь в молекулярные механизмы функционирования биохимических систем (рецепторов, ферментов, биологических мембран), химические агенты изменяют процессы клеточного и тканевого гомео-

стаза, что приводит к функциональным нарушениям на соответствующих уровнях [Трахтенберг и др., 1991]. Лимфатическая система является одним 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 [Булекбаева и др., 2005, Хантурин и др., 2009].

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 препарата «Салсоколлина» не уступает таковой «Эссенциале», а по некоторым показателям даже превышает [Жабаева, 2009].

Возможность использования препарата «Салсоколлин» 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 препарата «Салсоколлин» в качестве протектора при гидразиновых отравлениях.

**Связь данной работы с другими НИР и различными государственными и международными программами.** Диссертационная работа является фрагментом НИР «Системные, органные и клеточные механизмы повышения устойчивости организма человека и животных к действию экстремальных факторов среды» 2007-2009 г. № госрегистрации 0106РК00449.

**Цель исследования.** Изучение действия производных гидразина – нитрозодиметиламина, фенилгидразина, гидразида изоникотиновой кислоты, гидразин сульфата - на морфофункциональные показатели организма и возможности использования препарата «Салсоколлин» в качестве корректора при отравлениях производными гидразина.

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 поведенческие реакции у крыс.

2 Установить влияние производных гидразина на цитологические и биохимические показатели крови.

3 Выявить генотоксическое действие производных гидразина.

4 Исследовать действие производных гидразина на сократительную активность гладкомышечных клеток лимфатических сосудов и лимфатических узлов и механизмов ее регуляции.

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

6 Исследовать возможность применения препарата «Салсоколин» для устранения морфофункциональных нарушений, вызванных действием производных 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 нервных клеток при интоксикации указанными производными гидразина.

Впервые определено генотоксическое влияние производных гидразина 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 выявлено, что под влиянием производных гидразина происходит сгущение крови, понижение содержания общего белка в плазме крови, повышение концентрации белков в лимфе, что показывает их переход в интрестициальную жидкость, демонстрируя влияние производных гидразина на транскапиллярный обмен белков и воды.

Впервые в сравнительном аспекте были показаны морфологические изменения в структуре печени, что можно использовать для оценки степени гепатотоксичности различных производных гидразина.

Впервые обнаружены микроциркуляторные расстройства почек и развитие токсического нефроза при действии производных гидразина.

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

Впервые показана эффективность препарата «Салсоколлин» для устранения выявленных функциональных нарушений исследуемых органов при интоксикации производными гидразина.

**Практическая значимость полученных результатов.** Полученные результаты действия производных гидразина на морфофизиологические показатели центральной нервной системы, системы крови, лимфатической системы, печени и почек важны для диагностики и поиска способов детоксикации.

Результаты изучения эффективности применения препарата «Салсоколлин» имеют практическую значимость, так как позволяют рекомендовать его для профилактики и терапии интоксикации 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 оказывают фенилгидразин и нитрозодиметиламин.

2. Производные гидразина характеризуются генотоксическим действием. Более высокая генотоксичность определена у нитрозодиметиламина и гидразин сульфата.

3. Производные гидразина оказывают влияние на циркуляцию белка в тканях.

4. При интоксикации производными гидразина выявлены функциональные нарушения печени и почек. Гистологические исследования свидетельствуют о поражении печени с развитием токсического гепатита, канальце-клубочковые изменения в почках характеризуют развитие токсического нефроза.

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

6. Применение препарата «Салсоколлин» при интоксикации производными гидразина существенно снижает выявленные морфофункциональные нарушения в тканях печени, частично в тканях почек, а также улучшает цитологические и биохимические показатели крови,

функционирование лимфатической и центральной нервной систем, что в большей степени выражено при хронической интоксикации.

**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 международных научно-практических конференциях; «Наука и образование – 2007» (Астана, 2007); «Ломоносов-2007» (Москва, 2007); «Современные проблемы экологической физиологии», (Алматы, 2008); «Научно пространство на Европа» (София, 2008); «Экологическая безопасность урбанизированных территорий в условиях устойчивого развития» (Астана, 2008); «Динамика исследования-2008» (София, 2008); «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии». (Новосибирск, 2008); «Wykształcenie I nauka bez granic-2008». (Przemysl, 2008); «Nastoleni moderni vedy-2008». (Praha, 2008); «Veda a technologie: krok do budoucnosti - 2009». (Praha, 2009); «Moderni vymozenosti vedy - 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 опубликованы 46 печатных работ, из них: 1 монография, 8 тезисов, 37 статьи, 5 из них зарубежные публикации и 14 одиночные 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 88 рисунков. В указателе литературы 213 источников на русском и 65 - 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.

### ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования.

Эксперименты проводились на 540 белых беспородных крысах массой 180-220 гр. Были проведены 2 серии опытов, в первой серии изучены действия острых доз производных гидразина, во второй серии экспериментов были изучены влияния хронических доз производных

гидразина. Первая серия проводилась однократно, вторая – в течение 3-х месяцев. В обеих сериях также проводилось изучение действия гидразинов на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» в дозе 50 мг/кг. Животным третьей, пятой, седьмой и девятой групп в первой серии опытов препарат «Салсоколлин» вводили однократно, при хронической интоксикации – в последний месяц. Исследуемые вещества вводились внутривенно.

Экспериментальные животные в каждой серии были разделены на 9 групп. Первая контрольная группа (n=60) получала воду в объеме 1мл, животным второй группы (n=60) вводили 40 мг/кг нитрозодиметиламина (НДМА) при острой и 4 мг/кг НДМА при хронической интоксикации. Третью группу (n=60) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» и 40 мг/кг НДМА при острой и 4мг/кг НДМА при хронической интоксикации (НДМА+Салс). Животным четвертой группы (n=60) вводили 143 мг/кг гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) при острой и 14,3 мг/кг ГИНК при хронической интоксикации. Пятую группу (n=60) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» и 143 мг/кг ГИНК при острой и 14,3 мг/кг ГИНК при хронической интоксикации (ГИНК+Салс). Шестую группу (n=60) составляли животные, которым вводили 188 мг/кг фенилгиразина (ФГ) при острой и 18,8 мг/кг фенилгидразина при хронической интоксикации. Седьмую группу (n=60) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» и 188 мг/кг фенилгиразина при острой и 18,8 мг/кг при хронической интоксикации (ФГ+Салс). Животным восьмой группы (n=60) вводили 100 мг/кг гидразин сульфат при острой и 10,0мг/кг гидразин сульфат при хронической интоксикации. Девятую группу (n=60) составляли животные, которым вводили препарат «Салсоколлин» и 100 мг/кг гидразин сульфат (ГС) при острой и 10,0 мг/кг гидразин сульфата при хронической интоксикации (ГС+Салс).

Для изучения морфологических изменений брались различные структуры мозга, печени и почек. Для изучения сократительной активности использованы изолированные гладкомышечные препараты грудного лимфатического протока, висцеральных лимфатических узлов (печеночного, почечного, кишечного). Для цитологических, биохимических исследований крови осуществляли забор крови из сонной артерии.

Поведенческие реакции изучали методом «Открытое поле» [Крушинский, 1986]. Определение цитологических и биохимических показателей крови проводили общепринятыми лабораторными клиническими методами [Меньшиков, 1987]. Микроядерный тест проводили

методом Май-Грюнвельда в модификации Паппенгейма [Ильинских, 1982]. Сократительную активность лимфатических сосудов, лимфатических узлов крыс изучали по общепринятой методике [Блаттнер и др., 1983]. Для регистрации изменения регуляции сократительной активности гладкомышечных препаратов при интоксикации гидразинами проведено изучение действия вазоактивного препарата – адреналин гидрохлорида,  $\alpha$ -адреноблокатора – пиридоксина и  $\beta$ -адреноблокатора – обзидана.

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 микрофото съемкой.

### ГЛАВА 3. Результаты исследований и их обсуждение.

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

Проведенные исследования показали, что при острой и хронической интоксикации производными гидразина подавляется двигательная активность и эмоциональная сфера деятельности мозга, усиливается исследовательская активность животных (Рис. 1,2).

В первой серии опытов в «Открытом поле» за время локомоции животные 1 группы проходят  $8,6 \pm 0,12$  квадратов, 2 группы –  $7,6 \pm 0,03$  квадрата, что на 11,62% ниже контрольных данных, четвертой группы –  $6,6 \pm 0,52$  квадрата, то есть на 23,25% ниже данных первой группы, шестой группы –  $5,8 \pm 0,55$  квадрата, что ниже данных животных первой группы на 32,66%, восьмой группы –  $6,6 \pm 0,36$ , что на 23,6% ниже данных животных первой группы животных.

Показатель эмоциональности животных – акт дефекации во второй группе был по количеству на 16,66% выше и по времени на 77% больше, в третьей группе по количеству на 33,33% ( $P < 0,05$ ) выше данных контрольной группы, это свидетельствует об эмоциональной подавленности животных второй и третьей группы. В четвертой группе животных этот показатель был по количеству на 33% и по времени 63% ниже данных первой группы. В пятой группе животных эти показатели были по количеству на 33,33% ( $P < 0,05$ ) ниже, и по времени на 54,55% ниже данных первой группы. У животных шестой и седьмой групп акт дефекации подавлялся полностью, у животных восьмой группы изменился незначительно, а у животных 9 группы этот показатель был по количеству на 66,67% ( $P < 0,001$ ), по времени на 80% ( $P < 0,001$ ) ниже данных животных первой группы.

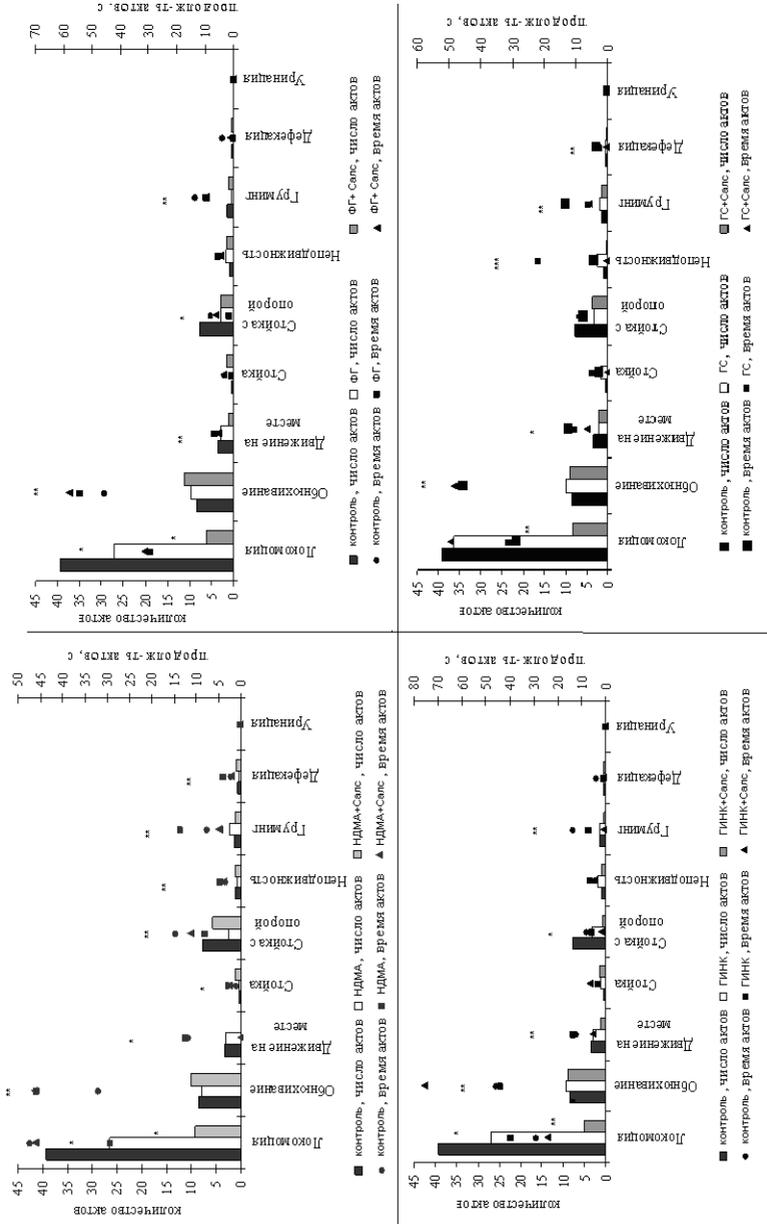


Рис. 2. Изменения поведенческих реакций крыс при острой интоксикации гидразинами и на фоне коррекции препаратом «Салсо-КОЛЛИН».

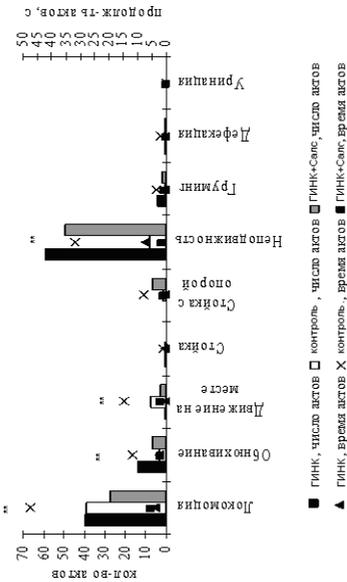
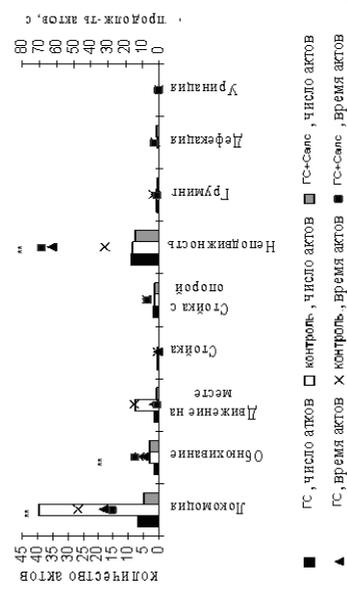
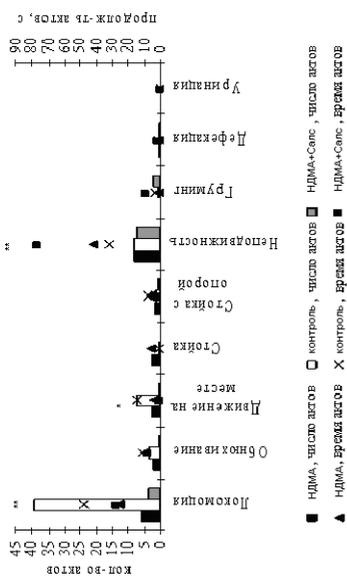
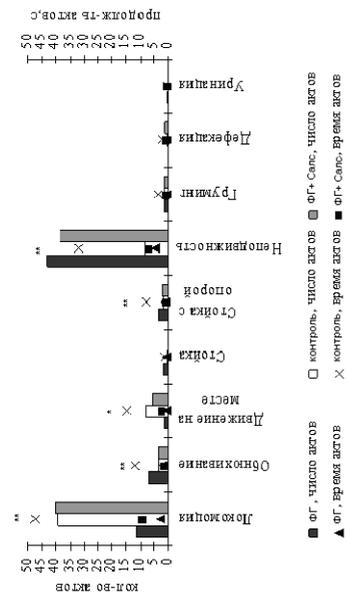


Рис. 2. Изменения поведенческих реакций крыс при хронической интоксикации гидразинами и на фоне коррекции препаратом «Салсколлин».

Подавление акта дефекации показывает пассивно-оборонительное поведение животных.

При интоксикации производными гидразина характер изменений локомоции, был следующий: во второй группе животных по количеству этот показатель меньше на 32,5% ( $P < 0,01$ ), а по времени акта – на 38,4%. В третьей группе животных по количеству этот показатель меньше на 76,65% ( $P < 0,001$ ), а по времени акта – на 2,95%. В четвертой группе животных наблюдалось уменьшение количества актов локомоции на 31,47% ( $P < 0,01$ ) в сравнении с контрольными данными, по продолжительности этот акт не намного меньше показателя контрольных животных (на 16,4%). В пятой группе животных наблюдалось уменьшение количества актов локомоции на 87,31% ( $P < 0,001$ ), по продолжительности этот акт меньше показателя контрольных животных на 48,95%.

В шестой группе животных показатель локомоция по количеству снижается на 31,49% ( $P < 0,001$ ), по продолжительности – на 22,36% в сравнении с контрольными животными. В седьмой группе животных этот показатель по количеству снижается на 84,26% ( $P < 0,001$ ), по продолжительности – на 33,76%. В восьмой группе животных этот показатель поведения по числу актов было ниже на 26% ( $P < 0,01$ ) контрольных данных, по продолжительности локомоции результаты восьмой группы животных были на 34,18% ниже контрольной группы. В девятой группе животных этот показатель поведения по числу актов был ниже на 79,19% ( $P < 0,001$ ), контрольных данных, по продолжительности локомоции результаты девятой группы животных были на 4,64% выше контрольной группы.

Нами было получено, что при хронической интоксикации производными гидразина подавление горизонтальной двигательной активности и эмоциональности животных на фоне увеличения исследовательской активности выражено в меньшей степени, чем при острой интоксикации.

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что производные гидразина обладают нейротоксичностью, оказывая влияние на центральную нервную систему, это может быть связано с влиянием гидразинов на пиридоксальфосфат. Из литературы известно [Белов и др., 2000], что при отравлении гидразином и его производными запасы пиридоксальфосфата в тканях резко снижаются. В основе эффекта лежит способность токсиканта вступать в химическую связь с альдегидными группами пиридоксаля. В результате этой реакции, во-первых, снижается содержание пиридоксаля, во-вторых, образуется пиридоксальгидразон — вещество, являющееся конкурентным обра-

тимым ингибитором фермента пиридоксалькиназы. Снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях мозга приводит к инактивации ферментов, кофактором которых является пиридоксальфосфат, и в частности, энзимов, участвующих в метаболизме ГАМК; снижение содержания ГАМК и, как следствие этого, подавление тормозных процессов в ЦНС; снижение активности моноаминоксидазы (МАО) и повышение содержания биогенных аминов (норадреналина, дофамина, серотонина) в ЦНС.

Из всех изученных токсикантов в большей степени на функцию нервной системы влияет фенилгидразин, далее по нейротоксичности следуют нитрозодиметиламин и гидразин сульфат, менее токсичным оказался гидразид изоникотиновой кислоты.

Действие препарата «Салсоколлин» на двигательный центр мозга и его эффективность при интоксикации выражены слабо.

### **Влияние производных гидразина на систему крови и их коррекцию препаратом «Салсоколлин»**

В результате наших исследований при острой интоксикации гидразинами количество лейкоцитов в крови у животных шестой группы увеличилось на 35,01% ( $P < 0,05$ ), во второй группе на 50,26% ( $P < 0,01$ ) по сравнению с данными контрольных животных (рис. 3).

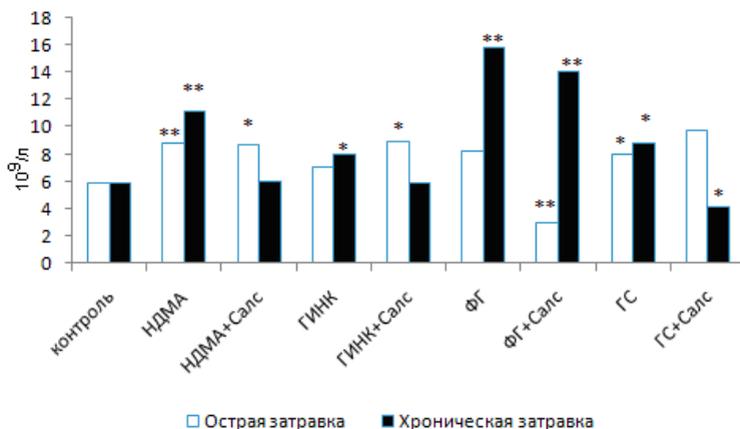


Рис. 3. Количество лейкоцитов крови при интоксикации производными гидразина.

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

При хронической затравке наблюдалось повышение количества лейкоцитов в крови у животных четвертой группы на 31,2% ( $P<0,05$ ), шестой группы – на 268% ( $P<0,001$ ), а при введении препарата «Салсоколлин» наблюдалось возвращение числа лейкоцитов к контрольным значениям.

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

Таблица 1 – Изменения в лейкоцитарной формуле крыс при острой интоксикации гидразинами (%)

№ групп	Палочкояд нейтроф.	Сегментояд нейтроф.	Эозинофи-лы	Базофилы	Моноциты	Лимфоциты
Контроль	3,00±0,07	18,70±0,55	3,50±0,01	0,1±0,06	2,80±0,13	72,0±1,0
НДМА	4,75±0,2**	5,33±0,9*	3,05±0,6		6,0±0,6**	80,87±2,3*
НДМА+С алс	1,1±0,2*	15,4±2,9	4,1±0,3		4,3±0,6**	71,8±3,8
ГИНК	4,31±0,6***	7,15±1,1**	1,0±0,02		11,99±0,8**	75,55±0,9
ГИНК+С алс	2,0±0,*	12,70±2,06			6,9±0,9**	78,4±2,6*
ФГ	2,5±0,2	10,0±0,8**	0,6±0,1		3,2±0,3	83,7±1,5**
ФГ+Салс	1±0,13**	14,5±1,3*	1,8±0,25	1,5±0,25*	4,6±0,2**	76,6±1,5*
ГС	3,12±0,5	3,75±0,61**	1,0±0,2		3,4±0,34	88,73*
ГС+Салс	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 производными гидразина нами было отмечено понижение количества палочкоядерных нейтрофилов на 50 % в крови у животных второй группы и на 80% ( $P<0,001$ ) – в крови у животных шестой группы, а также повышение количества сегментоядерных нейтрофилов на 70% ( $P<0,01$ ) в крови у животных четвертой группы, значительное повышение количества моноцитов, на 39%, в крови у животных восьмой группы и на 110% ( $P<0,001$ ) в крови у животных второй группы животных с числом лимфоцитов близким к контрольным данным.

При введении препарата «Салсоколлин» наблюдалось незначительное уменьшение количества палочкоядерных нейтрофилов в сравнении с контролем, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и увеличение количества моноцитов по сравнению с контрольными данными, а число лимфоцитов не изменилось (табл. 2).

Таблица 2 – Изменения в лейкоцитарной формуле крыс при хронической интоксикации гидразинами

№ групп	Палочкояд нейтроф.	Сегментояд нейтроф.	Эозинофилы	Базофилы	Моноциты	Лимфоциты
Контроль	3,00±0,07	18,70±0,55	3,50±0,01	0,1±0,06	2,80±0,13	72,0±1,0
НДМА	1,5±0,2*	20,2±1,3	2,4±0,4**	1,1±0,3*	5,9±0,5***	73,8±1,9
НДМА+Салс	2,9±0,5	27,2±2,4*	1,5±0,3***		4,3±0,5**	66,5±2,4*
ГИНК	2,3±0,25*	31,8±3,7**	1,2±0,2**		3,9±0,6	63±4,0**
ГИНК+Салс	2,1±0,3	22,0±1,9	1,5±0,25***	0,9±0,2	6,9±0,6**	70,1±2
ФГ	0,6±0,1**	18,3±1,38	1,1±0,2***		4,7±0,37***	73,7±1,5
ФГ+Салс	0,6±0,1**	14,8±1,75	1±0,2***		4,5±0,5**	79,7±1,9**
ГС	3,4±0,6	18,2±1,4	2,2±0,3**	0,9±0,2	5,2±0,6*	71,2±1,6
ГС+Салс	1,2±0,2*	16,4±2,1	1,6±0,3***		3,4±0,6	78,8±1,9**

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

Анализ соотношений морфологических форм лейкоцитов свидетельствует о наличии нейтрофилеза с увеличением общего количества лейкоцитов, что отмечается при острых воспалительных процессах, различных интоксикациях. При хронической затравке животных гидразинами наблюдались моноцитоз, нейтрофилёз со сдвигом вправо, что может свидетельствовать о хроническом воспалительном процессе организма на введение токсического вещества. Введение препарата «Салсоколлин» нормализовало показатели лейкограммы, что может быть следствием устранения влияния гидразинов на систему иммунитета. Возможно «Салсоколлин», ингибируя процессы ПОЛ устраняет токсический эффект производных гидразина, которые стимулируют ПОЛ.

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

Микроядра могут быть результатом хромосомных aberrаций. Используются в качестве индикатора этих нарушений, возникающих под воздействием антропогенных загрязнителей [Ильинских и др., 2001, Козинец и др., 2007].

В результате микроядерного тестирования крови крыс установлено, что при острой интоксикации гидразинами повышается количество 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 (рис. 4).

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 в эритроцитах крови стало меньше, чем в затравленных гидразинами группах животных.

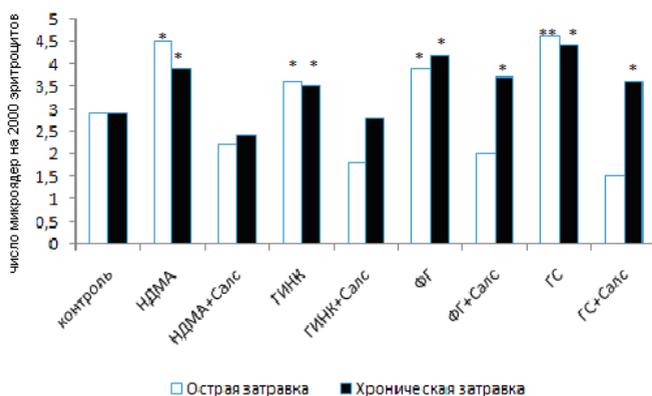


Рис. 4. Число микроядер в эритроцитах (количество микроядер на 2000 клеток) при острой и хронической интоксикации гидразинами.

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

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что цитогенетические последствия воздействия на организм гидразинов связано с активностью пролиферативных процессов эритроидного роста кроветворения, поскольку наблюдаемые цитогенетические эффекты обусловлены влиянием фактора на период репликации ДНК в эритроблестах. «Салсоколлин», уменьшая свободнорадикальное окисление, уменьшает действие гидразинов на ДНК.

В результате наших исследований выявлено увеличение содержания глюкозы при острой затравке гидразинами на 5% в крови у животных пятой группы, на 61% ( $P < 0,01$ ) в крови животных восьмой группы (Табл. 3).

Таблица 3 – Биохимические показатели крови крыс при острой интоксикации производными гидразина

Группы животных	АЛТ, нмоль/с*л	АСТ, нмоль/с*л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин связанный, мкмоль/л	Общий белок, г/л	Тимоловая проба, ед/мкл	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	$\alpha$ -амилаза, мг/с*л
Контроль	323,8 $\pm$ 10	353 $\pm$ 10,8	13,8 $\pm$ 0,68	3,35 $\pm$ 0,16	69 $\pm$ 2,26	1 $\pm$ 0,06	54,8 $\pm$ 0,25	6,4 $\pm$ 0,3	64,69 $\pm$ 1,5
НДМА	2120,7 $\pm$ 24***	2488,6 $\pm$ 35**	42,2 $\pm$ 1,4*	14,04 $\pm$ 0,9***	35,84 $\pm$ 1,5**	1,2 $\pm$ 0,04	48,09 $\pm$ 1,2	8,49 $\pm$ 0,9*	45,92 $\pm$ 0,9*
НДМА+Салс	841,8 $\pm$ 18**	1129,2 $\pm$ 31**	14,25 $\pm$ 0,8	4,7 $\pm$ 0,4	39,68 $\pm$ 1,7**	1,16 $\pm$ 0,03	56,7 $\pm$ 1,7	5,76 $\pm$ 0,4	64,49 $\pm$ 1,2
ГИНК	2078,01 $\pm$ 17***	2153,3 $\pm$ 29**	35,37 $\pm$ 0,9***	9,06 $\pm$ 0,7**	41,4 $\pm$ 2,1*	1,39 $\pm$ 0,07	50,36 $\pm$ 0,9	8,64 $\pm$ 0,5*	50,29 $\pm$ 1,4*
ГИНК+Салс	1068,5 $\pm$ 28**	1059,4 $\pm$ 21**	19,6 $\pm$ 0,8*	4,59 $\pm$ 0,3	48,36 $\pm$ 2,9*	1,36 $\pm$ 0,05	63,4 $\pm$ 1,1	6,5 $\pm$ 0,1	47,87 $\pm$ 0,7*
ФГ	2120,7 $\pm$ 31***	2517,9 $\pm$ 34**	24,6 $\pm$ 1,2*	7,2 $\pm$ 0,4*	58,37 $\pm$ 2,4	1,59 $\pm$ 0,07	42,49 $\pm$ 2,1*	9,15 $\pm$ 0,4*	50,34 $\pm$ 0,5*
ФГ+Салс	855,1 $\pm$ 21**	1023,5 $\pm$ 27**	28,1 $\pm$ 0,7**	11,4 $\pm$ 0,8**	62,79 $\pm$ 2,8	1,54 $\pm$ 0,09	59,1 $\pm$ 3,1	6,49 $\pm$ 0,8	36,78 $\pm$ 0,8**
ГС	2107,6 $\pm$ 18***	2486,8 $\pm$ 28**	29,23 $\pm$ 0,9**	7,54 $\pm$ 0,5*	68,3 $\pm$ 3,4	2,08 $\pm$ 0,14*	45,35 $\pm$ 1,2*	9,66 $\pm$ 0,3*	46,57 $\pm$ 1,1*
ГС+Салс	939,05 $\pm$ 13**	1041,3 $\pm$ 17*	31,2 $\pm$ 1,4**	7,6 $\pm$ 0,9*	68,87 $\pm$ 2,9	2,05 $\pm$ 0,19*	57,3 $\pm$ 1,8	6,4 $\pm$ 0,1	27,9 $\pm$ 0,4*

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

Таблица 4 – Биохимические показатели крови крыс при хронической интоксикации производными гидразина

Группы животных	АЛТ, ммоль/с*л	АСТ, ммоль/с*л	Билирубин общий, ммоль/л	Билирубин связанный, ммоль/л	Общий белок, г/л	Тимоловая проба, ед/муг	Креатинин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	α-амилаза, мг/с*л
Контроль	323,8±10	353±10,8	13,8±0,68	3,35±0,16	69±2,26	1±0,06	54,8±0,25	6,4±0,3	64,69±1,5
НДМА	2023,7±29***	1468,5±19**	41,2±2,4**	13,6±0,4***	55,2±3,1	1,55±0,13	132,9±2,7**	10,3±0,8**	59,7±0,7
НДМА+Салс	971,4±24*	776,6±14*	23,24±1,7*	4,5±0,1	83,8±3,7*	1,34±0,2	128,2±2,9**	3,4±0,12*	44,8±0,6*
ГИНК	1821,3±31***	1535,5±18***	35,6±1,6**	9,01±0,7**	109,02±3,9**	0,8±0,07	133,1±3,1**	7,4±0,3*	62,1±1,5
ГИНК+Салс	1052,4±27**	847,7±17*	23,2±1,2*	4,37±0,6	102,1±3,2**	1,23±0,23	138,1±1,9**	6,8±0,5	67,9±1,7
ФГ	1933,08±19***	2107,4±25***	27,6±1,5**	7,3±0,2*	56,9±2,4	1,82±0,07*	192,5±1,5**	6,5±0,7	67,4±1,6
ФГ+Салс	1003,7±27**	1059,2±23**	21,6±0,9*	6,1±0,4*	75,9±2,8*	1,36±0,04	198,9±1,7**	6,5±0,9	39,8±1,02**
ГС	1803,5±26***	1750,8±21**	30,9±1,7**	6,9±0,5*	94,5±2,1**	0,58±0,06*	127,1±1,2*	7,0±0,4	62,5±0,3
ГС+Салс	760,9±12*	780,6±17*	27,3±1,6*	6,2±0,7*	79,35±1,9*	1,4±0,02	113,4±0,9*	6,4±0,5	54,4±0,4*

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

При введении препарата «Салсоколлин» на фоне острой интоксикации гидразинами концентрация глюкозы приближены к контрольным данным.

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, или возможно, уменьшением скорости окисления глюкозы в тканях. Гидразин сульфат при хронической интоксикации оказывает незначительный гипогликемический эффект, хотя при однократном введении он оказывает значительный гипергликемический эффект.

Активность  $\alpha$ -амилазы в крови животных при острой и хронической затравке гидразинами снижена на 22,25% ( $P < 0,05$ ) в крови животных четвертой группы, на 74% ( $P < 0,01$ ) в крови у животных девятой группы.

При острой интоксикации нитрозодиметиламином содержание общего белка в плазме крови понижено на 49,05% ( $P < 0,01$ ), в лимфе повышено в 2 раза ( $P < 0,001$ ), объем плазмы крови по гематокриту уменьшен на 24% ( $P < 0,05$ ). При острой интоксикации ГИНК в крови содержание общего белка уменьшено на 42,1% ( $P < 0,01$ ), в лимфе увеличено на 51,7% ( $P < 0,001$ ), объем плазмы по гематокриту уменьшен на 23,4% ( $P < 0,05$ ). При острой интоксикации фенилгидразином общий белок в крови уменьшен на 21,02%, в лимфе увеличен на 55,4% ( $P < 0,001$ ), объем плазмы по гематокриту уменьшен на 29,6% ( $P < 0,01$ ). При острой интоксикации гидразин сульфатом содержание общего белка в крови уменьшено на 26,2% ( $P < 0,05$ ), в лимфе увеличено на 44,8% ( $P < 0,05$ ), объем плазмы по гематокриту уменьшен на 17,3%. Это свидетельствует о переходе плазменных белков в интерстициальную ткань, видимо, это связано с увеличением проницаемости стенок капилляров. При введении препарата «Салсоколлин» происходит нормирование показателей белкового обмена.

При хронической интоксикации нитрозодиметиламином в крови отмечено повышение количества общего белка на 21,5%, ГИНК - увеличение на 58% ( $P < 0,05$ ), фенилгидразином – уменьшение на 14,91% ( $P < 0,05$ ), гидразин сульфатом – увеличение на 54% ( $P < 0,001$ ). При введении «Салсоколлина» на фоне хронической интоксикации нитрозодиметиламином общий белок в крови увеличен на 21,5% ( $P < 0,01$ ), ГИНК – на 48,8% ( $P < 0,01$ ), фенилгидразином – на 11,2%, гидразин сульфатом – на 54,7% ( $P < 0,01$ ) (табл. 4).

Содержание общего белка в лимфе у хронически затравленных гидразинами группах животных было увеличено при интоксикации

НДМА на 72,08% ( $P<0,01$ ), фенилгидразином – на 56% ( $P<0,001$ ), ГИНК уменьшено на 63,84% ( $P<0,001$ ), гидразин сульфатом незначительно изменилось по сравнению с контрольной группой. При введении препарата «Салсоколлин» наблюдалось приближение к контрольным данным. Это показывает, что не все производные гидразина в хронических дозах влияют на проницаемость гисто-гематических барьеров.

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

Активность аминотрансфераз в экспериментальных группах достоверно была выше контрольных данных. Активность АлАТ в крови у животных в группе, получавшей острые и хронические дозы гидразинов в 6 раз ( $P<0,001$ ) выше, чем в в крови у животных контрольной группы, активность АсАТ также повышена в в крови у животных всех затравленных острыми и хроническими дозами гидразинов группах в 4-7 раз ( $P<0,001$ ). При введении «Салсоколлина» активность АлАТ в крови была ниже уровня затравленных групп животных, выше уровня контрольной группы в 2 раза. При острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени. При введении препарата «Салсоколлин» на фоне хронической интоксикации, тимоловая проба, активность АлАТ и АсАТ приближены к контрольным данным, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата «Салсоколлин» на печень. Это может быть объяснено ингибирующим действием препарата «Салсоколлин» на процессы ПОЛ, следовательно, восстановлением мембран гепатоцитов. Также это может быть связано со стабилизацией мембран внутриклеточных элементов.

Из литературных источников известно, что при интоксикации четыреххлористым углеродом, препарат «Салсоколлин» противодействует накоплению триглицеридов и формированию распространенного стеатоза паренхимы печени за счет нормализации активности окси-

бутиратдегидрогеназы и увеличения синтеза транспортной формы липидов - липопротеидов низкой и очень низкой плотности; улучшает дыхательную функцию митохондрий; стабилизирует мембраны лизосом и препятствует освобождению некрозогенных гидролаз [Жабаева, 2006].

При острой и хронической интоксикации уровень общего билирубина в крови у животных второй группы повышался на 260,5% ( $P < 0,001$ ), а связанного – в 2 раза ( $P < 0,001$ ), в четвертой группе – в 1,5 раза ( $P < 0,01$ ), в шестой группе – на 84,7%, и в 2 раза ( $P < 0,05$ ), в восьмой группе эти показатели были выше соответственно в 2 раза выше контрольной группы. На фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» уровень общего билирубина в крови у животных третьей, пятой групп были приближены к контрольным данным, а в седьмой и девятой групп остались на уровне данных затравленных групп. Препарат является ингибитором свободнорадикальных реакций, а токсический эффект гидразинов связан с образованием высокоактивных метаболитов, с усилением свободнорадикальных реакций ПОЛ, происходящих в микросомах.

#### **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 (табл.5), повышение амплитуды спонтанных ритмических сокращений в меньшей степени (на 12,9%) наблюдалось при затравке гидразидом изоникотиновой кислоты. 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  $1 \times 10^{-9}$ – $1 \times 10^{-5}$  М/л вызывал дозозависимое увеличение частоты ритмических сокращений, увеличение ам-

плитуды на малые и уменьшение на большие концентрации адреналина в изолированных препаратах у контрольных животных (рис.5).

Таблица 5 - Частотно-амплитудная характеристика спонтанных ритмических сокращений грудного лимфатического протока при интоксикации производными гидразина.

Группы животных (острая интоксикация)	Частота спонтанных ритмических сокращений, сокр/мин	Амплитуда спонтанных ритмических сокращений, мг	Группы животных (хроническая интоксикация)	Частота спонтанных ритмических сокращений, сокр/мин	Амплитуда спонтанных ритмических сокращений, мг
Контроль	6,2±0,01	6±0,4	Контроль	6,2±0,01	6±0,4
НДМА	7,2±0,07*	2,76±0,04**	НДМА	5,02±0,07*	3,12±0,01***
НДМА+Салс	6,9±0,08	3,78±0,08**	НДМА+Салс	5,76±0,01	5,88±0,07
ГИНК	5,4±0,04*	5,58±0,9	ГИНК	5,58±0,1	4,7±0,09*
ГИНК+Салс	5,8±0,09	5,9±0,5	ГИНК+Салс	5,89±0,05	5,3±0,04*
ФГ	2,35±0,03**	4,32±0,04*	ФГ	3,28±0,07**	3,84±0,04**
ФГ+Салс	3,72±0,05**	5,28±0,08	ФГ+Салс	5,2±0,2*	4,74±0,1*
ГС	1,73±0,04***	4,68±0,07*	ГС	2,9±0,08***	3,24±0,09***
ГС+Салс	3,84±0,09**	5,04±0,09*	ГС+Салс	4,27±0,3**	4,68±0,07*

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

Эксперименты с вазоактивным веществом – адреналином и его антагонистами показали, что при интоксикации гидразинами подавлена сократительная активность грудного лимфатического протока на 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.

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 бета-адренорецепторов при острой интоксикации.

Под действием гидразинов транспортная функция грудного лимфатического протока угнетается более чем на 40%, следовательно, уменьшается возврат белков из лимфы в ткани.

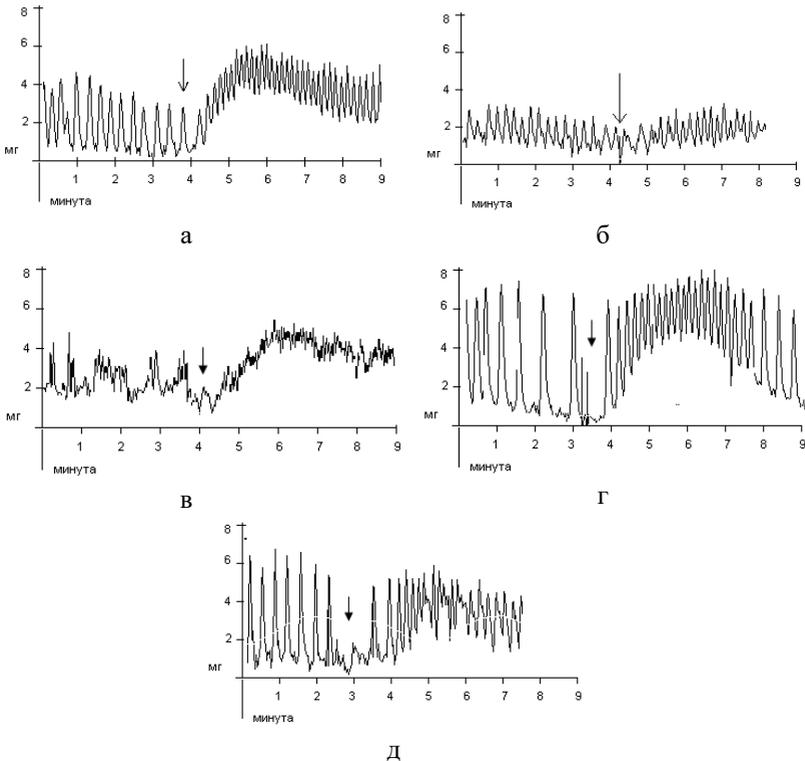


Рис. 5. Влияние адреналина  $1 \times 10^{-6}$  М/л на сократительную активность грудного лимфатического протока животных 1-3 групп (стрелкой отмечен момент введения).

**Примечание** - 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.

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. Самая низкая частота спонтанных ритмических сокращений печеночного узла наблюдается у группы животных, затравленной гидразинсульфатом, а самая низкая амплитуда спонтанных ритмических сокращений наблюдается во 2 группе животных, затравленной НДМА (табл. 6).

Таблица 6 - Частотно-амплитудная характеристика спонтанных ритмических сокращений печёночного лимфатического узла при острой интоксикации производными гидразина.

Группы животных (острая интоксикация)	Частота спонтанных ритмических сокращений, сокр/мин	Амплитуда спонтанных ритмических сокращений, мг	Группы животных (хроническая интоксикация)	Частота спонтанных ритмических сокращений, сокр/мин	Амплитуда спонтанных ритмических сокращений, мг
Контроль	3,71±0,10	2,83±0,12	Контроль	3,71±0,10	2,83±0,12
НДМА	4,15±0,09	2,32±0,06	НДМА	2,63±0,09*	1,69±0,05*
НДМА+ Салс	4,06±0,06	2,74±0,08	НДМА+ Салс	3,48±0,11	2,23±0,06
ГИНК	3,11±0,12	3,33±0,06	ГИНК	3,3±0,08	2,37±0,08
ГИНК+ Салс	3,37±0,08	3,05±0,13	ГИНК+ Салс	3,59±0,07	2,71±0,09
ФГ	2,59±0,04*	4,72±0,05**	ФГ	2,52±0,06	1,58±0,04*
ФГ+Салс	3,41±0,05	3,96±0,08*	ФГ+Салс	2,89±0,09*	2,03±0,07*
ГС	1,11±0,07**	4,3±0,21*	ГС	2,33±0,05**	1,61±0,07*
ГС+Салс	2,22±0,04**	3,93±0,07*	ГС+Салс	3,37±0,07	2,17±0,05

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

Самая высокая частота спонтанных ритмических сокращений кишечного узла наблюдалась во 2-группе у 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 фенолгидразином.

При интоксикации животных производными гидразина самая высокая частота спонтанных ритмических сокращений почечного узла наблюдается во 2-й группе 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.

По механизму токсического действия, гидразины увеличивают содержание Са в цитоплазме, что в свою очередь способствует активации Са-зависимых ферментов, в том числе Са-зависимых АТФ-аз и Са-зависимых  $K^+$  каналов, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток. По нашим результатам это проявляется подавлением активности адренорецепторов, и особенно  $\alpha$ -адренорецепторов.

#### **Морфологические изменения в мозге при интоксикации производными гидразина**

На рисунке 6 представлена гистологическая картина тканей мозга животных контрольной группы.

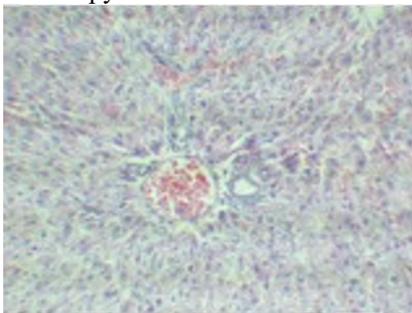


Рис. 6. Срез мозга (коры больших полушарий) контрольной группы животных. Окраска: Гематоксилином и эозином. Увеличение: Ок.10., Об.10.

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 (табл. 7).

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.

Таблица 7 – Соотношение удельных площадей различных структур коры головного мозга (%) при хронической интоксикации гидразинами

Группы животных	Кора			
	Нейроны	Глиоциты	Капилляры	Белое вещество
Контроль	8,9±0,2	5,6±0,2	4,2±0,1	81,3±3,2
НДМА	6,5±0,3*	8,9±0,3**	2,4±0,3***	84,0±1,8
НДМА+Салс	6,4±0,2*	8,4±0,3**	3,1±0,2**	82,1±3,2
ГИНК	8,1±0,4*	8,4±0,35*	2,8±0,2***	80,7±3,1
ГИНК+Салс	8,9±0,4	8,8±0,35*	4,2±0,1**	78,1±3,5
ФГ	6,4±0,3*	9,2±0,3**	2,6±0,3***	81,8±2,4
ФГ+Салс	6,9±0,4*	8,8±0,3**	3,1±0,2**	81,4±3,5
ГС	7,8±0,2*	8,5±0,4**	2,8±0,1***	80,9±2,3
ГС+Салс	8,1±0,2*	9,0±0,4**	3,6±0,2**	79,3±2,1

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

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. Эритроциты имели бледно-оранжевый или желтый цвет в окраске гематоксилином и эозином. Повсеместно отмечалась их пристеночная агрегация с частичным гемолизом.

На рисунке 7 показаны изменения в коре больших полушарий: паретичное расширение венулы, утолщение стенки артериол, частичный гемолиз эритроцитов, периваскулярный отек.

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.

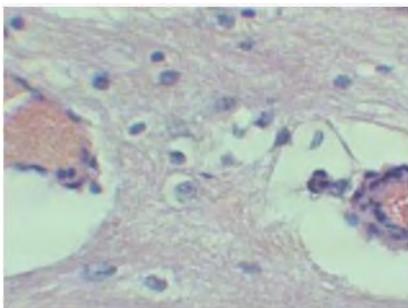


Рис. 7. Морфологические изменения в мозге при хронической интоксикации нитрозодиметиламином. Окраска: Гематоксилином и эозином. Увеличение: Ок.10., Об.40.

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 6, что, по-видимому, является результатом прямого токсического эффекта данных веществ, приводящих к выраженным расстройствам церебральной гемодинамики. В мелких и средних церебральных сосудах отмечалось частичное скле-

розирование 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 возростала 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 мноморфные, синусоидные капилляры дифференцируются. Портальные тракты без морфологических особенностей, центральные вены зияют (рис.8).

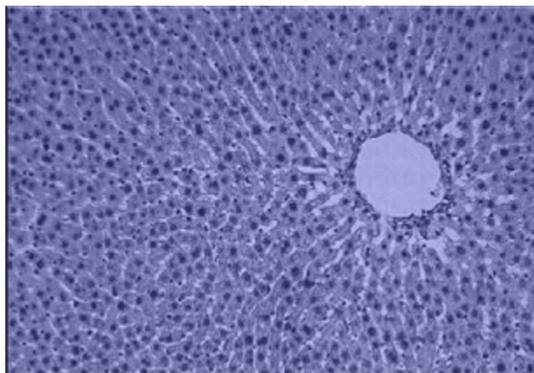


Рис. 8. Срез паренхимы печени контрольной группы животных. Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.10.

При микроскопическом исследовании печени экспериментальных животных, при хронической затравке гидразами, выявлялись стереотипные патоморфологические изменения, которые варьировали только по степени выраженности тяжести патологического процесса (табл. 8).

Таблица 8 - Соотношение объемных долей различных измененных структур печени, при хронической интоксикации гидразами (%)

Группы животных	Vv дистрофически измененных гепатоцитов	Vv двухъядерных гепатоцитов	Vv инфильтра	Vv некроза	Vv фиброза
НДМА	26,7±1,1**	0,5±0,3*	14,4±0,7*	7,2±0,5*	6,5±0,7*
НДМА+Салс	8,4±0,6*	3,11±0,20*	9,1±0,7*	1,2±0,1*	2,2±0,4*
ГИНК	20,5±2,8***	1,86±0,20*	9,4±0,3*	9,4±0,3**	3,3±0,7*
ГИНК+Салс	7,8±0,6*	3,69±0,5*	3,8±0,4*	0,017±0,02*	1,1±0,9*
ФГ	18,9±0,9*	0,3±0,5*	19,1±0,7*	9,9±1,3*	9,1±0,8**
ФГ+Салс	9,0±0,8*	2,55±0,3**	14,0±0,9**	2,3±0,2*	5,4±0,7*
ГС	23,2±2,9**	1,14±0,20*	11,1±0,6*	5,6±0,6*	7,0±0,6*
ГС+Салс	8,1±0,9**	3,86±0,5*	5,9±0,5*	0,14±0,02*	1,6±0,2*

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

В целом они характеризовались гемолимфоциркуляторными 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 гемомикроциркуляторные нарушения, особенно, в системе оттока крови из паренхимы органа.

Центральные вены и прилежащие к ним синусоидные капилляры были расширены, заполнены эритроцитами, нередко были очаги диапедезных кровоизлияний (рис.9).

В паренхиме печени преобладали деструктивные изменения, особенно в центральных отделах дольки, что выражалось мелко-среднекапельной жировой и гидропической дистрофией. Очаги некроза гепатоцитов носили мозаичный характер.

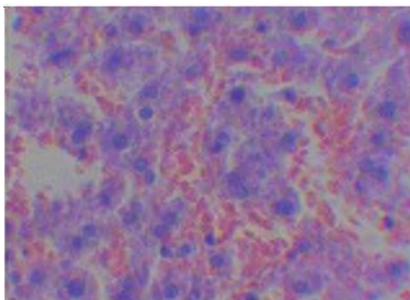


Рис. 9. Морфологические изменения в паренхиме печени при хронической интоксикации нитрозодиметиламином. Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.40.

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 группы животных, затравленных гидразин сульфатом носил слабовыраженную степень активности.

Некротизированные гепатоциты выявлялись преимущественно в перипортальных и центральных зонах, Vv которых была достоверно ниже, по сравнению с группой, получавшей фенолгидразин ( $9,9 \pm 1,3$  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 Vv доля дистрофически измененных гепатоцитов существенно не отличалась от группы, получавшей фенолгидразин. Преобладала зернистая и вакуольная дистрофия печеночных клеток.

Vv 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 гидropической 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 фенолгидразином 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 возрастало 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 фенолгидразин, 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 поста-

новке PAS-реакции на гликоген, обнаруживалось его равномерное распределение в цитоплазме. Чаще встречались частицы гликогена средних размеров.

### **Морфологические изменения в структуре почек при интоксикации производными гидразина**

На рисунке 10 представлена гистологическая картина тканей почек животных контрольной группы.

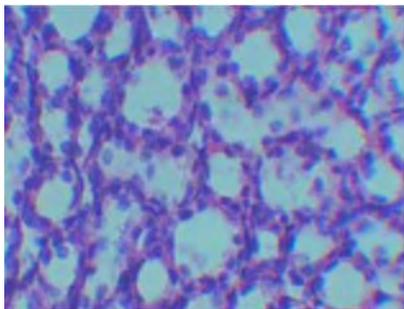


Рис. 10. Поперечный срез почек контрольной группы животных. Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.40.

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 мозгового слоя почек, 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 (табл. 9). Застой крови и нарушение проницаемости стенок сосудов коркового слоя почки приводил к отеку межтубулярной ткани (рис.11).

Здесь отмечалась гнездная инфильтрация клетками лимфоцитарного ряда. В клеточных элементах клубочков обнаруживались дистро-

фические 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.

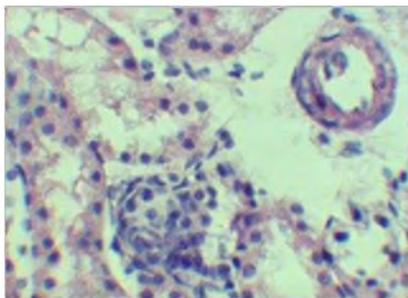


Рис. 11. Стромальный отек функциональной паренхимы коркового слоя почки при хронической интоксикации гидразин сульфатом. Окраска: Гематоксилином и Эозином. Ув.Ок.10., Об.40.

Таблица 9 – Морфометрические показатели структур коркового слоя почки при действии производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколин», при хронической интоксикации гидразинами (%).

Показатели	Vv интерстициальной ткани коркового слоя почки	Vv дистрофических и деструктивных изменений в корковом слое почки	Vv склерозированных клубочков
Контроль	10,3±0,2	1,09±0,1	0,001±0,0001
НДМА	17,3±0,5*	28,3±0,8**	5,7±0,1*
НДМА+Салс	13,9±0,4	12,3±0,3**	1,8±0,1*
ГИНК	11,9±0,3	13,3±0,2**	1,9±0,1**
ГИНК+Салс	10,6±0,3	7,4±0,1*	0,19±0,01*
ФГ	19,1±0,5**	39,4±1,1***	6,1±0,2*
ФГ+Салс	13,7±0,3	11,9±0,2**	1,8±0,08**
ГС	14,5±0,4**	26,1±0,5***	3,8±0,11**
ГС+Салс	10,9±0,2**	7,6±0,2*	0,3±0,05*

*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 препарата «Салсоколлин», во всех группах экспериментальных животных кроме обычных для хронического гломерулонефрита изменений канальцев и клубочков, во многих канальцах дистрофические изменения сменялись проявлениями регенеративных процессов.

Регенерирующий эпителий выглядел полиморфным, в одних регенерирующих 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.

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.

В результате наших исследований количество лейкоцитов в экспериментальных группах увеличилось. Лейкоцитоз с моноцитозом, наблюдаемые в наших экспериментах, вероятно, связаны с увеличением иммунной реакции организма в ответ на вводимое вещество.

Из наших результатов микроядерного тестирования следует, что все изученные нами производные гидразина обладают генотоксичностью, но степень генотоксичности нитрозодиметиламина и гидразин сульфата выше, чем у гидразида изоникотиновой кислоты и фенилгидразина. А препарат салсоколлин снижает степень генотоксичности гидразинов, видимо, из-за улучшения функции печени.

При острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдалось повышение активности аминотрансфераз, повышение концентрации билирубина, положительная тимоловая проба, что свидетельствует о неблагоприятных изменениях в клетках паренхимы печени.

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

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 по нашим экспериментальным данным 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.

Сравнительный анализ частотно-амплитудных характеристик спонтанных ритмических сокращений изученных лимфатических узлов можно показал, 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 спонтанных ритмических сокращений, повышает частоту спонтанных ритмических сокращений. Вещество изониазид на изменение спонтанной ритмической активности действует слабо: наблюдаются незначительные изменения частоты и амплитуды спонтанных ритмических сокращений висцеральных лимфатических узлов.

У группы животных, затравленной фенилгидразином по сравнению с контрольными данными увеличивается частота и амплитуда спонтанных ритмических сокращений у висцеральных лимфатических узлов.

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 гемодинамики, связанной вероятно 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 гемоциркуляторных нарушений в виде полнокровия вен, нарушения проницаемости стенки сосудов, кровоизлияний в окружающие ткани с дальнейшим развитием деструктивных изменений в функциональной паренхимы. 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 фенил-

гидразином и НДМА и в меньшей степени гидразинсульфатом и изониазид.

При действии «Салсоколлина» 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. Острая и хроническая интоксикация гидразинами приводит к подавлению локомоторной и эмоциональной активности, в большей степени на функционирование нервной системы оказывает влияние фенилгидразин, далее по нейротоксичности следуют нитрозодиметиламин и гидразин сульфат. Хроническое воздействие различных производных гидразина характеризуется поражением сосудистой системы мозга, деструкцией белого вещества мозга и глиоцитов.

2. а) При острой затравке гидразинами Нейтрофиллез с увеличением общего количества лейкоцитов в 2 раза, увеличение СОЭ свидетельствует об острых воспалительных процессах, а лейкоцитоз с повышением на 50% числа моноцитов при хронической затравке связан с усилением иммунной реакции организма в ответ на вводимое вещество.

б) При острой и хронической интоксикации гидразинами отмечается повышение активности аминотрансфераз в 5-6 раз, уровня билирубина – в 2 раза, положительная тимоловая проба, свидетельствуя о развитии токсического гепатита, что подтверждается изменением гистологической картины.

в) При остром воздействии производных гидразинов уровень общего белка в плазме крови понижается на 50%, в лимфе повышается на 60%, объем плазмы по гематокриту снижается на 30%, это свидетельствует об увеличении транскапиллярного перехода белков в ткани.

г) При острой и хронической интоксикации гидразинами наблюдается повышение на 50% уровня глюкозы в крови и снижение на 25% активности  $\alpha$ -амилазы, что свидетельствует о нарушении окисления

углеводов в тканях. Наибольшее влияние на обмен углеводов оказывают НДМА и гидразин сульфат.

3. Для изученных нами производных гидразина характерно генотоксичное действие, большая частота образования микроядер в эритроцитах отмечается при интоксикации нитрозодиметиламином и серным гидразином.

4. Под действием гидразинов частота спонтанных сокращений грудного протока угнетается более чем на 40%, амплитуда подавляется на 46%, при интоксикации изониазидом, фенилгидразином и гидразинсульфатом регистрируется увеличение амплитуды спонтанных ритмических сокращений почечного, печеночного и кишечного узлов, при интоксикации НДМА амплитуда уменьшается, частота урежается. Выявленные изменения в большей степени связаны с нарушениями  $\alpha$ -адренорецепторного и в меньшей степени  $\beta$ -адренорецепторного звеньев нейрогуморальной регуляции лимфатического русла.

5. Под воздействием производных гидразина в тканях почек преобладают микроциркуляторные расстройства, отмечаются комплексные канальце- клубочковые изменения, которые говорят о значительном токсическом повреждении тканей почек, что на фоне повышения белка в моче свидетельствует о развитии токсического нефроза.

6. Сравнительное изучение полученных результатов воздействия производных гидразина на морфофункциональные показатели организма крыс показало, что наибольшее влияние оказывает нитрозодиметиламин, далее следуют фенилгидразин, гидразин сульфат и гидразид изоникотиновой кислоты.

7. Комплексное исследование морфологических и физиологических параметров организма показало, что применение препарата «Салсоколлин» приводит к достоверному снижению степени выраженности функциональных и деструктивных изменений, вызванных действием производных гидразина, что подтверждается развитием регенеративных процессов в тканях печени, почек и мозга.

#### СПИСОК ОСНОВНЫХ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бейсенова. Р.Р. Биологические аспекты сравнительной характеристики производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова // Вестн. КарГУ. - 2006. – №3(43). С. 53-59. - ISSN 0142-0843.

2. Бейсенова. Р.Р. Влияние производных гидразина на сократительную активность грудного лимфатического протока [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Материалы междунар. 6-съезда физиологов Казахстана. Караганда, 2007. – С. 24-26.-500 экз.

3. Бейсенова, Р.Р. Изменения сократительной активности лимфатических узлов под воздействием производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин / Вестник КазНУ. №4(34), 2007. – С. 164-168. - ISSN 1563-034X.

4. Бейсенова, Р.Р. Изменения в поведении лабораторных крыс при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова // Вестн. КарГУ. - 2007. – №1(45). - С. 25-31.- ISSN 0142-0843.

5. 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/.

6. Бейсенова, Р.Р. Изменение поведения животных под влиянием гидразинов и на фоне коррекции препаратом салсоколлин [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Материали ІV междунар. науч.- практ. конф.: «Научное пространство на Европе» 2008 г. - София, 2008. – Т.21. -С.68-70. – 200 экз.

7. Бейсенова, Р.Р. Влияние производных гидразина на биохимический состав крови [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Материали за 4-а международна научна практична конференция «Динамика изследвания-2008». –Биология. – Т.22. –София. «Бял ГРАД-БГ» 2008. - С.65-68. – 500 экз.

8. Бейсенова, Р.Р. Влияние производных гидразина на лимфатическую систему [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Материали международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии». Новосибирск, 2008.Т1 (А-Л) – С. 38-41. – 500 экз.

9. Бейсенова, Р.Р. Сравнительная характеристика действий производных гидразина на функциональное состояние лимфатических сосудов и их коррекция препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Materialy IV miedzynarodowej naukowopraktycznej konferencji «Wykształcenie I nauka bez granic-2008». Przemysl, Nauka i studia, 2008. Volume 15.- С. 74-77. – 500 экз.

10. Бейсенова, Р.Р. Изменения гематологических показателей крыс под воздействием гидразинов и на фоне коррекции [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Материали междунар. науч.-практ. конф. «Nastoleni moderni vedy-2008». Praha, Publishing House «Education and Science», 2008. - Dil.10.-P. 8-13.

11. Бейсенова, Р.Р. Изменения в поведении лабораторных животных под влиянием производных гидразина и на фоне коррекции препаратом «Салсоколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова, Хантурин М.Р., Ибра-

ева А.О., Мустафа Р. // Вестник ЕНУ. №6(67)/2008. – С. 46-53 - ISSN 0175-0976.

12. Бейсенова. Р.Р. Результаты микроядерного тестирования при гидразиновой интоксикации и на фоне коррекции препаратом «Салсколлин» [Текст] / Р.Р.Бейсенова // Вестник ЕНУ. №6(67)/2008. – С. 79-83. - ISSN 0175-0976.

13. Бейсенова, Р.Р. Исследования крови под влиянием производных гидразина [Текст] /Р.Р.Бейсенова //Вестн. КарГУ. - 2008. – №2(50). - С. 47-53.- ISSN 0142-0843.

14. Бейсенова Р.Р. Изменения в функциональном состоянии лимфатической системы под воздействием производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Научные труды II съезда физиологов СНГ. Москва-Кишинев.: Медицина-Здоровье, 2008. С.261-262. – 500 экз.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Бейсенова Р.Р. Патоморфологические изменения различных структур головного мозга при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин, А.О.Ибраева // Вестн. КазНУ. Серия биологическая. № 2(41) 2009. – С. 101-107. - ISSN 1563-034X.

19. Бейсенова. Р.Р. Патоморфологические изменения почки при интоксикации производными гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Вестн/ КазНУ. Серия экология. №2(25)/2009. – С.59-67.

20. 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.

21. Бейсенова Р.Р. The influence of hydrazin's derivatives on a functional condition of lymphatic system [Текст] / Р.Р.Бейсенова // Сбор-

ник межд. научно-практ. курса Холландера -2009, Астана, 2009. – С. 76-77.- 500 экз.

22. Бейсенова Р.Р., Изменение гепатобилиарной системы под действием производных гидразина и на фоне коррекции [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р., Хантурин, Г.Е. Саспугаева // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С.Сейфуллина. №4(55)/2009. – С. 298-306. - ISSN: 2079-939X.

23. 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.

24. Бейсенова Р.Р., и др. Changes of rats behavioral reactions under intoxication by NDMA [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Хантурин // Вестн. КарГУ.- 2009. – №4(56). - С. 20-25 - ISSN 0142-0843.

25. Изменения сократительной активности лимфатических сосудов под влиянием нитрозодиметиламина (NDMA) [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин, М.К.Сапарбаев и др. // Вестн. КазНУ. Сер. экология.- 2009. – №2(25). - С.83-92. - ISSN 1563-034X.

26. Бейсенова Р.Р. The influence of hydrazin's derivatives on a functional condition of lymphatic system [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Khan-turin // The journal of Physiological Sciences, 2009. Volume 59. S.1. – С. 503. ISSN 1880-6546.

27. Бейсенова Р.Р. Сравнительная характеристика механизмов действия производных гидразина на организм [Текст] / Р.Р.Бейсенова. - Астана, 2010. – 224 с. - ISBN 9965-31-423-3.

28. Changes in biochemical and Cellular structure of rats blood under NDMA action and under Cytofat preparation correction [Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р.Хантурин, М.К.Сапарбаев и др. // Вестн. КарГУ. - 2010. – № 1(57). - С.9-16.- ISSN 0142-0843.

29. Бейсенова Р.Р., Изменения в геноме крыс при действии нитрозодиметиламина. [Текст]/Р.Р.Бейсенова, Б.М.Айкешев, М.Р.Хантурин, М.К.Сапарбаев // 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)

30. Бейсенова Р.Р., Действие производных гидразина на транскрипционный обмен белков / [Текст] / Р.Р.Бейсенова, Г.Е.Саспугаева, М.Р.Хантурин // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С.Сейфуллина. – 2011. - №1. – <http://www.agun.kz>

31. Бейсенова Р.Р. Dynamics of crossing over of plasma protein with influence of derivatives of hydrazine and vanadic oxide [Текст] /

Р.Р.Бейсенова, G.Y. Saspugayeva, M.R. Khanturin. // Journal of Environmental Science and Engineering. – 2011. – V.5.No.9. – P. 1155-1162. - ISSN 4309-4520.

32. Обобщение и оценка результатов исследований по сравнительной характеристике механизмов действия производных гидразина [Текст] / Р.Р.Бейсенова // Интернет журнал ВАК КР nakkr.org:81 /jurnal/. – 2011. –№2.

33. Морфо-функциональные особенности почек при интоксикации производными гидразина[Текст] / Р.Р.Бейсенова, М.Р. Khanturin // Интернет журнал ВАК КР nakkr.org:81 /jurnal/. – 2011. –№2.

**Бейсенова Райхан Рымбаевнанын «Гидразиндин туундуларынын 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 булчундун 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 бузуулууларына байланыштуу болгон. Биз изилдеп жаткан эотоксиканттардын салыштырма анализи көрсөткөндөй, келемиштердин организминин 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 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 трансапиллярного обмена белка и сгущение крови. При интоксикации

гидразинами спонтанная сократительная активность грудного лимфатического протока снижалась на 40%, и это особенно заметно при интосикации 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.

## SUMMARY

**of Beisenova Raikhan Rymbaevna dissertation on the theme  
"Comparative feature of mechanism actions hydrazine's derivatives  
and methods of detoxication of the organism", presented for scientific  
degree competition of doctor of biological sciences on speciality:  
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 nitrozodimetylamin 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%. 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.

Value of morphological forms of white blood cells indicates the presence of neutrofilles 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. 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. 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. The introduction of the preparates "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 nitrozodimetylamin, followed by phenylhydrazine and hydrazine sulphate, has the lowest toxicity of isonicotinic acid hydrazide.



Подписано к печати 25.04.12

Формат 60x84 1/16

Объем 2,7 п.л.

Бумага офсетная.

Тираж 100

Типография “Махprint”, ул. Алма-Атинская 207

(0312) 48-31-85