

УДК 622.83:620.1

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ
НИТРОЗОДИМЕТИЛАМИНА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ
ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ЛАБОРАТОРНЫХ
ЖИВОТНЫХ**А.Ю.Алейник¹, С.О. Галанова¹, Р.Р. Ахмеджанов¹,
Р.Р. Бейсенова², М.В. Белоусов³¹Томский политехнический университет²Евразийский национальный университет
им. Л.Н. Гумилева, г. Астана³Сибирский государственный медицинский университет
E-mail: arr@tpu.ru

Алейник Александра Юрьевна, магистрант кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Института неразрушающего контроля ТПУ.
E-mail: arr@tpu.ru

Область научных интересов: экологический мониторинг окружающей среды, экотоксикология.

Галанова Светлана Олеговна, магистрант кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Института неразрушающего контроля ТПУ.

E-mail: arr@tpu.ru

Область научных интересов: экологический мониторинг окружающей среды, экотоксикология.

Ахмеджанов Рафик Равильевич, д-р биол. наук, профессор кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности Института неразрушающего контроля ТПУ.

E-mail: arr@tpu.ru

Область научных интересов: промышленная токсикология, экологический мониторинг окружающей среды.

Бейсенова Райхан Рымбаевна, канд. биол. наук, зав. международной кафедрой управления и инжиниринга в сфере охраны окружающей среды Евразийского национального университета имени Л.Н. Гумилева, г. Астана.

E-mail: raihan_b_r@mail.ru

Область научных интересов: экологическая токсикология, экологический мониторинг окружающей среды.

Белоусов Михаил Валерьевич, д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармации СибГМУ.

E-mail: mvb63@mail.ru

Область научных интересов: токсикология, экологически безопасные технологии переработки природного сырья.

Одной из самых острых экологических проблем ракетной промышленности является использование токсичного топлива. При попадании в окружающую среду гептил характеризуется крайней нестойкостью. Одним из продуктов трансформации ракетного топлива в окружающей среде является нитрозодиметиламин, по опасности превышающий гептил в несколько раз. Целью исследования явилось изучение влияния нитрозодиметиламина на биохимические показатели крови – содержание общего и связанного билирубина, общего белка, креатинина, глюкозы, активность ферментов – АсАТ, АлАТ, α -амилазы, а также на тимоловую пробу. Установлено, что при воздействии нитрозодиметиламина происходит ряд изменений в крови лабораторных животных. Наибольшие изменения претерпевает печень, а также наблюдаются патологические процессы в поджелудочной железе, на которые указывают гипергликемия и повышение содержания α -амилазы.

Ключевые слова:

Нитрозодиметиламин, ракетное топливо, токсичность, показатели крови, патологические процессы.

Одной из самых острых проблем ракетной промышленности является использование токсичного топлива. В настоящее время наиболее распространен в качестве ракетного топлива несимметричный диметилгидразин (НДМГ), или гептил. При попадании в окружающую среду гептил характеризуется крайней нестойкостью, что приводит к его трансформации в различные токсичные продукты [1].

Таким продуктом распада является нитрозодиметиламин (НДМА), по опасности превышающий гептил в несколько раз. НДМГ и его производные – чрезвычайно токсичные соединения по отношению к различным видам животных и растительных организмов. Разбавленные растворы гептила губительно воздействуют на семена, морские водоросли, одноклеточные и простейшие организмы. У млекопитающих вызывают судороги. В животный организм НДМГ и продукты его трансформации могут проникать любыми путями: при вдыхании паров продукта, через кожу, через пищеварительный тракт [2].

Целью нашего исследования явилось изучение влияния нитрозодиметиламина на биохимические показатели крови. Эксперимент проводился на 30 белых беспородных крысах-самцах, содержащихся на стандартном лабораторном рационе.

Крысы были разделены на три группы по 10 самцов. Первую группу составляли контрольные крысы, получавшие физраствор внутривенно. Во второй группе животным внутривенно вводили однократно нитрозодиметиламин в дозе 40 мг/кг. В третьей группе, также внутривенно, вводили один раз в сутки в течение трех месяцев нитрозодиметиламин в дозе 4 мг/кг.

Во второй группе изучалось влияние острой затравки НДМА, забор крови происходил на следующий день; в третьей группе при изучении хронического влияния кровь бралась на исследование по истечении трех месяцев.

Забор крови для биохимического анализа осуществляли утром натощак из хвостовой вены в количестве 10 мл без добавления консерванта. После охлаждения кровь центрифугировали на протяжении 20 мин (при обороте 1500 в минуту). Полученную сыворотку отбирали в сухую, химическую чистую пробирку. Определяли содержание общего и связанного билирубина, общего белка, креатинина, глюкозы, активность ферментов – АсАТ, АлАТ, α -амилазы, а также тимоловую пробу.

Биохимические показатели крови оценивались следующими методами: активность аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы – методом Рейтмана–Френкеля с динитрофенилгидразином, билирубин общий и связанный – методом Ендрассика–Гофа, общий белок – биуретовым методом, креатинин – методом Яффе с депротенинизацией, глюкозу – глюкозооксидазным методом, тимоловую пробу с тимолово-вероналовым буфером, α -амилазу – методом Каравея [3].

Результаты исследований обрабатывали, используя параметрический (t -критерий Стьюдента) метод с определением средней арифметической (X) и ее стандартной ошибки (Δx). Значимость различий считали достоверной при $p \leq 0,05$ [4–5]. Расчёты проводили с использованием программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты исследований представлены в табл. 1 и на рис. 1 и 2.

Таблица 1. Биохимические показатели крови крыс в условиях острой и хронической интоксикации НДМА ($X \pm \Delta X$; $n=10$)

Показатели	Экспериментальные группы		
	группа (контроль)	группа 2, острая интоксикация НДМА	группа 3, хроническая интоксикация НДМА
АЛТ, нмоль/с/л	323,80 \pm 10,00	2152,30 \pm 143,13*	1694,80 \pm 115,22*
АСТ, нмоль/с/л	353,00 \pm 10,81	2510,53 \pm 165,21*	1077,0 \pm 78,34*
Билирубин общий, мкмоль/л	13,82 \pm 0,68	42,10 \pm 3,74*	28,90 \pm 2,45*
Билирубин связанный, мкмоль/л	3,35 \pm 0,16	13,90 \pm 1,11*	7,10 \pm 0,56*
Общий белок, г/л	69,00 \pm 2,26	36,10 \pm 2,73*	44,0 \pm 3,35*
Тимоловая проба, ед/мут	1,00 \pm 0,06	1,53 \pm 0,11*	0,80 \pm 0,06*
Креатинин, мкмоль/л	54,80 \pm 0,25	133,6 \pm 8,65*	46,60 \pm 2,92
Глюкоза, ммоль/л	6,40 \pm 0,30	10,36 \pm 0,72*	8,50 \pm 0,66*
α -амилаза, мг/с/л	64,69 \pm 1,50	60,4 \pm 3,71	84,20 \pm 6,81*

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с группой контрольных животных, при $p \leq 0,05$; n – количество животных в группах.

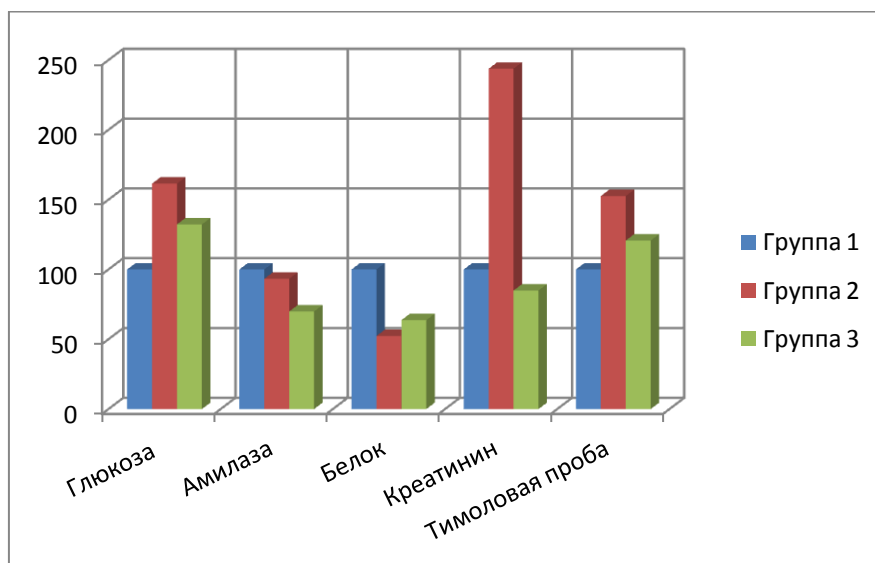


Рис. 1. Изменение биохимических показателей крови лабораторных животных (содержание глюкозы, общего белка, креатинина, активности амилазы и тимоловой пробы) при острой и хронической интоксикации НДМА

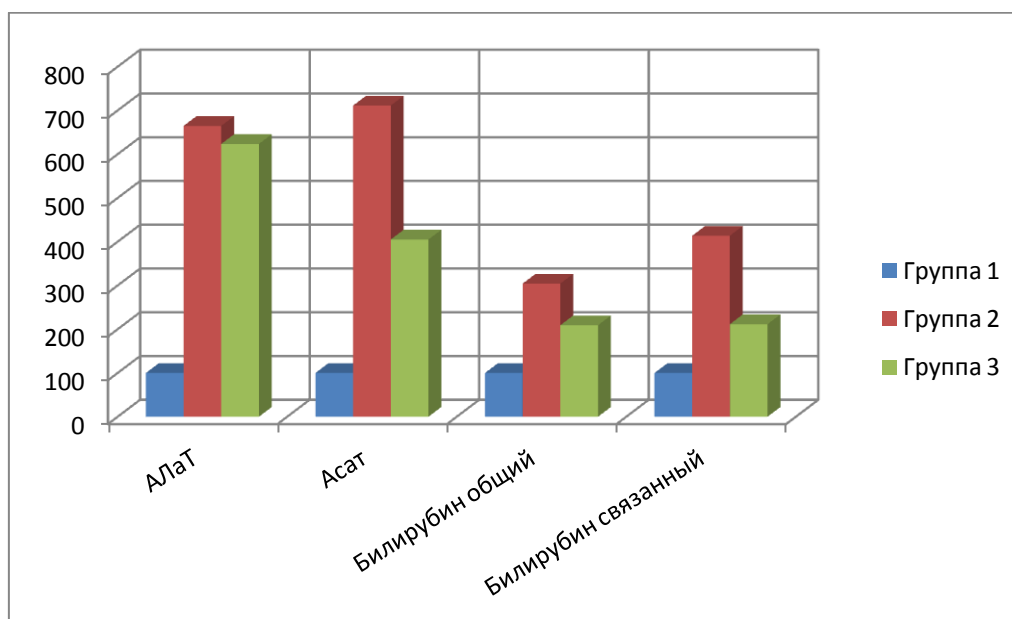


Рис. 2. Изменение биохимических показателей крови лабораторных животных (активность АЛаТ, АСаТ, содержание билирубина общего и билирубина связанного) при острой и хронической интоксикации НДМА

В условиях однократного введения НДМА в крови лабораторных животных второй группы наблюдалось существенное (на 61,5 %) увеличение содержания глюкозы. Активность α -амилазы во второй группе снижалась незначительно (на 6,7 %).

Гипергликемия, наблюдаемая во второй группе, может быть связана с усилением распада гликогена в печени и мышцах, замедлением биосинтеза белков и жиров, а также уменьшением скорости окисления глюкозы в тканях. Это объясняет глюконеогенетический механизм гипергликемии. Из литературы известно, что производные гидразинов ингибирует глюконеогенез.

Некоторое снижение функциональной активности α -амилазы может указывать на нарушение окисления углеводов с замедлением распада их в тканях при острой интоксикации нитрозодиметиламином. Также понижение уровня амилазы в крови встречается при недостаточной работе органов, вырабатывающих этот фермент (поджелудочной железы).

У животных второй группы наблюдается существенное (на 47,7 %) снижение содержания общего белка в крови в сравнении с животными контрольной группы. Данные изменения могут быть связаны как с миграцией белков из кровеносной системы в результате повышения проницаемости мембран клеток и изменением пептидных связей вследствие воздействия НДМА, так и с нарушением белоксинтетической функции печени в результате ее токсического поражения. Данный факт согласуется с выраженным увеличением показателя по тимоловой пробе у животных второй группы (на 52,6 %) в сравнении с контролем и скорее всего отражает токсическое поражение паренхимы печени.

В аналогичных условиях эксперимента у животных второй группы отмечается крайне выраженное повышение содержания креатинина в крови (на 143,8 %), что, как правило, обусловлено нарушением работы почек.

Активность аминотрансфераз в экспериментальных группах достоверно была выше контрольных данных. При острой интоксикации содержание аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы превышало контрольные значения на 564,7 и 611,2 % соответственно, что также может свидетельствовать о неблагоприятных изменениях в паренхиме печени, а также о повреждениях в сердечной мышце.

Во второй группе при острой интоксикации НДМА наблюдалось значительное повышение в крови содержания общего и связанного билирубина. Содержание общего билирубина превышало показатель контрольной группы на 204,3 %, а билирубина связанного – на 313,7 %. Полученные данные указывают на развитие у экспериментальных животных билирубинемии, обусловленной поражением паренхимы печени, когда билирубин проникает в кровь через разрушенные печеночные клетки. Общеизвестно, что при застое желчи переполненные желчные каналцы травмируются и пропускают билирубин в кровь, а значительные изменения биохимических показателей крови показывают о развитии токсического гепатита, когда происходят тяжелые изменения в белковообразовательной и желчеобразовательной функциях печени.

Таким образом, при острой интоксикации нитрозодиметиламином у экспериментальных животных в крови наблюдались значительные изменения целого ряда биохимических показателей. Повышение уровня глюкозы и понижение активности α -амилазы говорит об изменении углеводного обмена в организме. Такие явления связаны с усилением распада гликогена в печени и мышцах, снижением скорости окисления глюкозы, а также нарушением окисления углеводов с замедлением их распада. Уровень общего белка в крови затравленных крыс был почти в два раза ниже уровня контрольной группы, что объясняется увеличивающим действием нитрозодиметиламина на проницаемость клеток и влиянием пептидных связей полипептидов. Это ведет к способности белка мигрировать из кровеносной системы. Показатели креатинина и тимоловой пробы были значительно выше контрольной группы, что свидетельствует о дисфункции почек и печени соответственно. Многократное повышение активности маркеров цитолиза – трансаминаз – свидетельствует о токсическом поражении печени и других паренхиматозных органов. На токсическое поражение печени указывает и существенное повышение уровня билирубина в крови затравленных животных.

При хронической интоксикации НДМА в крови животных третьей группы наблюдаются симптомы прогрессирующей недостаточности печени – нарушения белкового, углеводного и пигментного обменов – и в меньшей степени почек.

В результате наших исследований было обнаружено, что при хронической интоксикации НДМА в третьей группе экспериментальных животных показатель глюкозы увеличился на 32,3 %. Отмечается более выраженное снижение активности α -амилазы на фоне хронической интоксикации (на 30,1 %), что свидетельствует о снижении функции поджелудочной железы.

Общий белок крови затравленных крыс третьей группы снижен группы на 36,3 % в сравнении с животными контрольной группы.

В отличие от острой интоксикации, в условиях хронической интоксикации не наблюдается достоверного и выраженного изменения уровня креатинина в крови крыс третьей группы. Напротив, наблюдается некоторое снижение (на 15,1 %) уровня данного показателя в сравнении с контролем. Изменения показателя по тимоловой пробе также не носят выраженного характера (увеличение на 20,7 %).

При исследовании влияния хронического воздействия НДМА на активность аминотрансфераз в крови экспериментальных животных были выявлены значительные изменения. Превышение показателя АЛаТ составило 523,4 % в сравнении с контрольной группой, а увеличение активности АСаТ – 305,1 % по сравнению с данными по первой группе.

Многokратное увеличение показателей АЛаТ и АСаТ в сочетании с незначительным изменением показателя по тимоловой пробе при хронической интоксикации нитрозодиметиламином может указывать на поражающее действие НДМА не только на паренхиму печени организма, но и на сердце и мышцы.

При изучении влияния хронической интоксикации на организм НДМА, так же как и при острой интоксикации, было выявлено существенное увеличение показателей общего и связанного билирубина в крови по сравнению с контрольной группой. Значение общего билирубина увеличено на 109,1 %, а связанного билирубина – на 111,5 %.

Таким образом, острая и хроническая интоксикации НДМА оказывают значительное повреждающее воздействие на паренхиматозные органы и вызывают существенные изменения биохимических показателей крови лабораторных животных – содержания глюкозы, общего белка, креатинина, активности трансаминаз. Судя по полученным данным, наибольшие изменения претерпевает печень. Кроме того, наблюдаются патологические процессы в поджелудочной железе, на которые указывают гипергликемия и изменение активности α -амилазы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юдахин Ф.Н., Боголицын К.Г., Щеголева Л.С. Экологические проблемы арктических и приарктических территорий России. URL: http://www.arhsc.ru/data/files/2010_03_31/materialy2010/ms08_Yudakhin.pdf (дата обращения 05.02.2014)
2. Богданов Н.А. Вопросы токсикологии ракетного топлива. – Л.: Изд-во ВМА им. С.М. Кирова, 1961. – С. 36–38.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: справ. / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 174–234.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Медицина, 1980. – 124 с.

Поступила 10.02.2014 г.