

В.В. КОЙКОВ

ВЛИЯНИЕ НЕСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛГИДРАЗИНА И МАЛОБЕЛКОВОГО РАЦИОНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ РАСТУЩИХ ЖИВОТНЫХ

Карагандинская государственная медицинская академия, г. Караганда

Актуальность. Высокая токсичность несимметричного диметилгидразина (НДМГ), основного компонента жидкого ракетного топлива (гептил) имеет острую проблему экологического характера для Республики Казахстан. В экспериментальных исследованиях установлено, что воздействие НДМГ на организм человека приводит к поражению иммунной, сердечно-сосудистой, лимфатической и центральной нервной систем, желудочно-кишечного тракта, крови, печени, кожи, к нарушению репродуктивной деятельности, появлению тяжелых врожденных уродств, внутриутробному недоразвитию плода и другим патологическим состояниям [1].

Разработка эффективных способов коррекции, токсических состояний, вызванных НДМГ, требует изучения молекулярных механизмов его действия на живой организм. Установлено, что НДМГ имеет проокислительные свойства, стимулируя рост продуктов окислительной деструкции биомакромолекул, проявляет генотоксические свойства [2,3]. Наиболее сильно воздействие НДМГ сказывается на беременных женщинах, на новорожденных и детях. Результаты обследования населения, проживающего в районах аварийного падения ракетополетчиков «Протон» показали высокую частоту отклонений в физическом развитии детей и в целом неудовлетворительное функциональное состояние организма [4]. В этой связи высокую актуальность приобретает изучение молекулярных механизмов токсического действия НДМГ именно на растущий организм.

Ухудшение состояния здоровья населения в районах падения ракетополетчиков отчасти связано с низким уровнем жизни в регионе, несбалансированным пищевым рационом. Изучение доступных нам литературных источников показало отсутствие сведений о характере молекулярных изменений в организме при токсическом действии НДМГ на фоне алиментарной недостаточности.

Цель исследования - изучение состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови растущих крыс при однократном введении НДМГ на фоне малобелкового рациона.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были выбраны белые крысы ($n=69$) в возрасте 3 недель (крысята-отъемыши). Все крысы разделены на 4 группы: контроль-интактные крысята-отъемыши, находящиеся на общевиварном рационе ($n=9$, в т.ч. 5 самцов и 4 самок); первая *группа сравнения* - крысята-отъемыши, находящиеся на малобелковой диете ($n=20$, в т.ч. 10 самцов и 10 самок); вторая *группа сравнения* - крысята-отъемыши, подвергаемые однократному введению НДМГ, в условиях общевиварного рациона ($n=20$, в т.ч. 10 самцов и 10 самок); третья *группа сравнения* - крысята-отъемыши, подвергаемые однократному введению НДМГ, в условиях малобелкового рациона ($n=20$, в т.ч. 10 самцов и 10 самок). Водный раствор НДМГ вводили животным однократно внутрибрюшинно в дозе 5 мг/кг в первый день эксперимента. Все животные выводились из эксперимента на 30-й день. Алиментарный дисбаланс моделировали путем снижения в пищевом рационе содержания белка [5]. По завершению эксперимента крысы были забиты методом неполной декапитации, и производился забор проб крови.

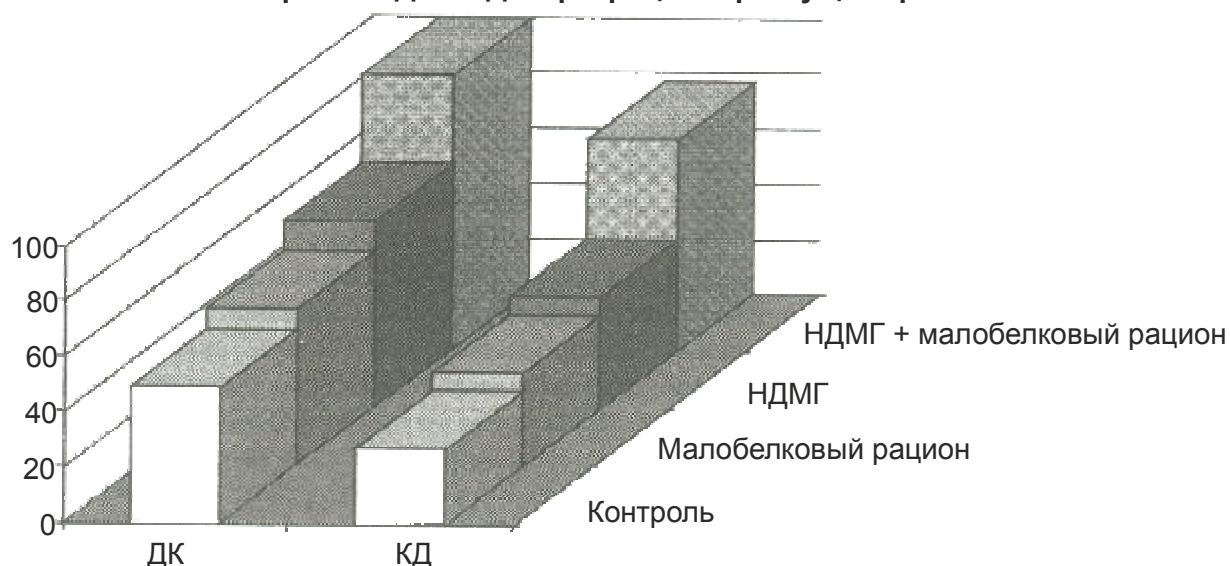
Состояние ПОЛ характеризовали по уровню его первичных, вторичных и конечных продуктов. В эритроцитах крови определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) и кетодиенов (КД) по методу В.Н. Ушкаловой и Г.Д. Кадочниковой [6]. Для определения суммарных первичных (СПП) и вторичных (СВП) продуктов и оснований Шиффа (ШО) использовали методический прием Е.А. Львовской и соавт. [7]. МДА в эритроцитах определяли по методу М.С. Гончаренко [8].

Все результаты обработаны методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали непараметрическим методом по X-критерию Ван-дер-Вальдена.

Результаты исследования и их обсуждение. В условиях гидразиновой интоксикации в эритроцитах крови растущих крыс отмечается достоверное увеличение катаболитов ПОЛ (рисунки 1 и 2). Так, уровень ДК и КД в эритроцитах крови крысят-отъемышей достоверно увеличивался в сравнении с контролем, соответственно, на 36,8 % и 50,3 % ($p<0,01$). Уровень СПП не имел достоверных отличий, а уровень СВП превышал таковые контроля на 51,4 % ($p<0,01$). Содержание ШО и МДА в эритроцитах крови растущих крыс превышало значение контроля на 75,2 % и 35,6 % ($p<0,01$).

Рисунок 1

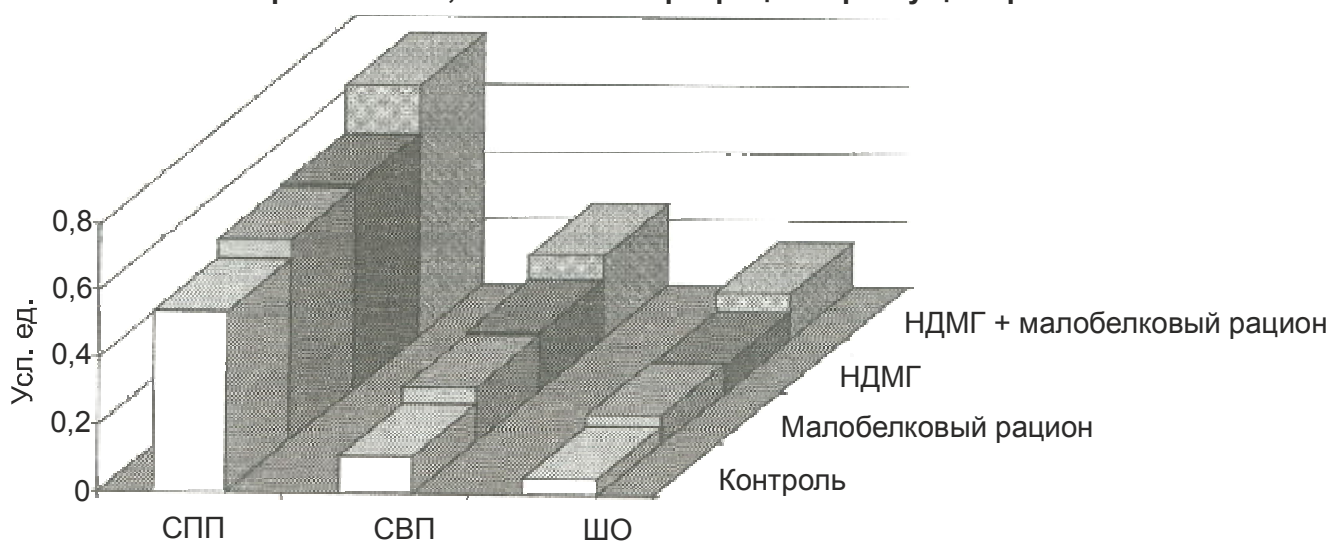
Уровень ДК и КД в эритроцитах растущих крыс



Более существенный рост уровня катаболитов ПОЛ был выявлен у животных, содержащихся в условиях малобелкового рациона. Недостаточное потребление белка уже само по себе вызывает рост ряда продуктов липоперекисного каскада: СВП - на 45,1 %, ШО - на 82,4 %, МДА - на 18,8 % ($p < 0,01$). Гидразиновая интоксикация на фоне малобелкового рациона характеризуется гораздо более существенным ростом уровня всех катаболитов ПОЛ ($p < 0,01$): содержание ДК, КД, СПП, СВП, ШО и МДА возрастает соответственно на 106,9 %, 183,9 %, 37,6 %, 116,9 %, 186,3 % и 129,5 % по отношению к контрольной группе, на 81,2 %, 126,3 %, 24,7 %, 49,6 %, 56,9 % и 93,1 % по отношению к первой группе сравнения и на 51,2 %, 88,8 %, 23,3 %, 43,3 %, 63,4 % и 69,2 % по отношению ко второй группе сравнения.

Рисунок 2

Уровень СПП, СВП и ШО в эритроцитах растущих крыс



Таким образом, полученные нами данные показывают, что организм растущих животных чрезвычайно чувствителен как к изменению пищевого рациона в сторону снижения потребления белка, так и к воздействию такого экзогенного токсиканта как НДМГ. Малобелковая диета и в гораздо большей степени НДМГ обладают стресс-потенцирующим действием, вызывая развитие чётких признаков окислительного стресса. В условиях сочеганного действия данных факторов проявляется их взаимоусиливающий эффект.

Известно, что биотрансформация НДМГ протекает с образованием высокорекреационноспособных метаболитов - диазометана, метил-радикала и ионов диметил-диазониума [3]. Данные азотсодержащие соединения могут активировать молекулярный кислород путем одновалентного восстановления последнего до супероксид-аниона, который является источником других активных форм кислорода - перекиси водорода, гидроксильного радикала и др. Активные формы кислорода вызывают окислительную деструкцию биомакромолекул. В первую очередь окислительному повреждению подвергаются - белки, липиды, нуклеиновые кислоты, что приводит к накоплению продуктов свободно радикального окисления в клетках крови крыс.

Окислительный стресс в организме растущих животных, по-видимому, проявляется не только накоплением свободных радикалов, но и деструкцией клеточных элементов. При этом накопление в эритроцитах и первичных, и вторичных, и конечных продуктов ПОЛ свидетельствует о глубоком характере патологических сдвигов окислительного метаболизма. На наш взгляд, высокая чувствительность крыс-отъемышей к действию прооксидантов, по-видимому, связана с тем, что в растущем организме механизмы детоксикации, в частности, антиоксидантная система развиты еще недостаточно.

Результаты нашего исследования показывают, что эффекты стресс-потенцирующего действия в организме растущих животных связаны и с содержанием животных на малобелковом рационе. По-видимому, это связано с тем, что в условиях недостатка белка в пище в организме с одной стороны начинают активизироваться катаболические процессы, с другой стороны усиливается окислительная деструкция биомакромолекул. По-видимому малобелковый рацион вызывая общее снижение уровня белка в организме, приводит к снижению уровня белковых компонентов систем, обеспечивающих компенсаторно-приспособительные способности организма. Снижение активности адаптационных систем, в частности, системы антиоксидантной защиты, приводит к развитию окислительного стресса.

Заключение. Таким образом, полученные нами результаты позволяют расширить представления об отдалённых эффектах однократного введения НДМГ растущим животным на фоне малобелкового рациона, что, безусловно, будет полезно для разработки эффективных путей коррекции токсических состояний, вызванных НДМГ.

Настоящее исследование было проведено согласно правилам GLP, в рамках НИР «Молекулярно-клеточные, системные изменения в растущем организме при действии производных гидразина и алиментарного дисбаланса. Разработка способов немедикоментозной коррекции», № госрегистрации 0106РК00412, по гранту МОН РК.

Литература:

1. Белов А.А. К вопросу о токсичности и опасности гидразина и его производных (обзор) // Промышленная токсикология. 1999, №5, С. 3-15.
2. Авакян А.Х. Новые молекулярные критерии оценки токсического действия производных гидразина. АФК как ключевые агенты в механизме токсичности // Фармация и токсикология. 1990, №1, С. 70-73.
3. Портянная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова Г.А. К биохимическому механизму токсического действия гидразинов I11 -й съезд токсикологов России. Тезисы докладов. Москва, 1999, 306 с.
4. Доскалиев Ж.А. Оценка воздействия запусков ракет-носителей с космодрома «Байконур» на здоровье населения // Медицина и экология. 2002, №1, С. 6-9.
5. Воспроизведение заболеваний у животных для экспериментально-терапевтических исследований / Под ред. Н.В.Лазарева. Ленинград, «Медгиз», 1954, 392 с.
6. Ушкалова В.Н., Кадочникова Г.Д. Исследование параметров, характеризующих активность перекисного окисления липидов при изучении адаптации человека к новым климатогеографическим условиям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987, №5, С. 571-573.
7. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов ПОЛ / Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е. и др. // Вопросы медицинской химии. 1991, №4, С. 92-93.
8. Гончаренко М.С., Латыпова А.М. Метод оценки ПОЛ // Лабораторное дело. 1985, №1, С. 63-69.