

## ГИДРАЗИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ: ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Бугаев П.А., Антушевич А.Е., Рейнюк В.Л., Башарин В.А., Зацепин В.В.

*ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: petr-bugaev@mail.ru*

Приведена токсикологическая характеристика гидразина и его важнейших производных: несимметричного диметилгидразина (НДМГ) и изониазида (гидразида изоникотиновой кислоты). Рассмотрены области применения этих веществ, их физико-химические свойства, пути поступления в организм, механизмы токсического действия. Отмечено, что все производные гидразина имеют сходный механизм токсического действия и обладают нейро- и гепатотоксическими свойствами. Нейротоксический эффект обусловлен снижением содержания пиридоксальфосфата в тканях головного мозга, вызванным взаимодействием гидразинов с пиридоксалем, содержащимся в клетках. Следствием этого является инактивация ферментов, участвующих в метаболизме гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), снижение содержания ГАМК, что в свою очередь приводит к подавлению тормозных процессов в ЦНС и развитию судорожного синдрома. Одним из основных механизмов гепатотоксического действия гидразина и его производных является усиление процессов перекисного окисления липидов в клетках печени. Механизм токсического поражения печени обусловлен повреждающим действием N-ацетилконъюгата (N-ацетилизониазида), образующегося в процессе метаболизма изониазида под влиянием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). Частота и тяжесть токсических поражений печени возрастает при комбинации изониазида с рифампицином, вследствие индукции рифампицином цитохрома P<sub>450</sub>.

Ключевые слова: гидразин, несимметричный диметилгидразин (НДМГ), изониазид, гидразид изоникотиновой кислоты.

## HYDRAZINE AND ITS DERIVATIVES: TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS

Bugaev P.A., Antushevich A.E., Rejnjuk V.L., Basharin V.A., Zacepin V.V.

*S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, e-mail: petr-bugaev@mail.ru*

Given the Toxicological characteristics of hydrazine and its most important derivatives: unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) and isoniazid (the hydrazide of isonicotinic acid). Describes the field of application of these substances, their physico-chemical properties, routes of entry into the body, the mechanisms of toxic action. Noted that all derivatives of hydrazine possess neuro – and hepatotoxic properties and have a similar mechanism of toxic action. The neurotoxic effect is due to the decrease in the content of pyridoxal phosphate in the tissues of the brain, caused by the interaction of hydrazines with pyridoxal contained in the cells. The consequence of this is the inactivation of enzymes involved in the metabolism of gamma-aminobutyric acid (GABA), decrease in the contents of GABA, which in turn leads to the suppression of inhibitory processes in the CNS and the development of seizures. One of the basic mechanisms of hepatotoxicity of hydrazine and its derivatives is the intensification of processes of lipid peroxidation in liver cells. The mechanism of liver toxicity caused by isoniazid damaging effect of N-acetylcolina (N-acetylisoniazid) generated in the process of drug metabolism is influenced by N-acetyltransferase 2 (NAT2). Isoniazid causes acute hepatocellular necrosis in 20% of patients. Clinical signs of hepatitis observed in 0.1 % of cases. The frequency and severity of toxic lesions of the liver increases when combinations of isoniazid with rifampicin, due to induction by rifampicin of cytochrome P<sub>450</sub>.

Keywords: hydrazine, unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH), isoniazid, the hydrazide of isonicotinic acid.

Гидразин известен уже почти полтора столетия. До 1875 года были известны только симметричные дизамещённые его производные, однако, в том же году Э. Фишером были выделены его простые органические производные, а в 1887 году был выделен также чистый гидразин [1].

В настоящее время гидразиновые горючие широко используются в ракетной технике. Так, например, несимметричный диметилгидразин (НДМГ, гептил) используется на

отечественных межконтинентальных баллистических ракетах РЗ6М2 «Воевода», ракетах-носителях «Космос», «Циклон», «Протон»; американских – семейства «Титан»; французских – семейства «Ариан»; в двигательных установках пилотируемых кораблей и автоматических спутников, орбитальных и межпланетных станций, многоразовых космических кораблей [2,3].

Кроме того, производные гидразина используются в качестве лекарственных препаратов – изониазид. Противотуберкулезное средство изониазид занимает одно из первых мест среди лекарственных препаратов, вызывающих острые медикаментозные поражения печени, наблюдающиеся у 2,7 % госпитализированных больных.

*Гидразин ( $N_2H_4$ , диамид)* при обычных температурах представляет собой бесцветную, маслянистую, сильно гигроскопическую жидкость с характерным запахом аммиака, обладающую способностью поглощать из воздуха углекислый газ и кислород [1, 4]. Летуч, плотность паров гидразина в 1,1 раза выше плотности воздуха [44]. Гидразин является полярным веществом, его молекула состоит из двух групп  $NH_2$ , повернутых друг относительно друга, вследствие чего он способен смешиваться только с полярными растворителями, такими как вода, спирты, аммиак и амины и нерастворим в неполярных растворителях, таких как углеводороды и их галогенпроизводные. Гидразин – легковоспламеняющееся вещество, на воздухе горит синим пламенем с выделением значительного количества энергии [5] и образованием высокотоксичных летучих нитросоединений [4].

Температура плавления гидразина - плюс 2 °С, кипения - плюс 113,5 °С (при давлении 760 мм рт. ст.). Плотность твёрдого гидразина (при температуре минус 5 °С) составляет 1,146 г/см<sup>3</sup>, жидкого при температуре 0 °С – 1,0253 г/см<sup>3</sup>, а при температуре плюс 20 °С – 1,0085 г/см<sup>3</sup>, т.е. в отличие от воды, плотность твёрдого гидразина выше, чем жидкого [1].

Гидразин термодинамически неустойчив, легко разлагается в присутствии катализаторов, а также при нагревании до высоких температур (200–300 °С) [1]. При разложении образуются аммиак и азот, а в присутствии платины, родия или палладия в качестве катализаторов – азот и водород.

Гидразин применяется в качестве компонента ракетного топлива, а также при производстве лекарственных препаратов, пластмассы, резины, инсектицидов и взрывчатых веществ, а также в качестве консерванта [1, 4, 5].

Для человека ЛД<sub>50</sub> гидразина не определена, для грызунов смертельная доза при внутрижелудочном введении составляет около 60 мг/кг массы тела. Ингаляция паров гидразина в течение 4 часов смертельна при его концентрации 0,32 г/м<sup>3</sup> [44, 6].

Существуют различные пути поступления гидразина в организм: в виде пара и аэрозоля

– ингаляционно и через кожу, в жидком состоянии – через кожные покровы и при приёме внутрь [5, 44, 6, 7, 8]. Повреждения покровных тканей способствуют усилению перкутанного поступления токсиканта. Попав в кровяное русло, гидразин с кровотоком распределяется в органах и тканях, проникает через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). Элиминация токсиканта из организма происходит следующими путями: с мочой в неизменённом виде, за счёт метаболизма – в результате реакций конъюгации при участии соответствующих трансфераз с эндогенным уридином, фосфатом, ацетатом, а также в результате активируемого микросомальными цитохром Р-450-зависимыми оксидазами биологического окисления [4, 5].

Пары гидразина вызывают раздражение слизистых глаз и дыхательных путей с развитием токсического отёка лёгких и токсической пневмонии. При попадании на кожу или слизистые оболочки глаз и полости рта жидкого гидразина развивается химический ожог тканей [4].

Резорбтивное действие гидразина проявляется в поражении центральной нервной системы, крови, печени и почек. Симптомы отравления развиваются спустя 30–90 минут после начала воздействия и характеризуются: при лёгком поражении – беспокойством, возбуждением, бессонницей и чувством страха; при тяжёлых поражениях, вызываемых поступлением токсиканта в высоких, близких к смертельным, дозах, – появлением у пострадавших тошноты, рвоты, нарушений сознания, клонико-тоническими судорогами и развитием комы на фоне нарушений сердечной деятельности. После выхода из коматозного состояния у поражённых может отмечаться психоз, сопровождаемый бредом и галлюцинациями, продолжающийся в течение нескольких дней [4, 5].

Характерными проявлениями острой интоксикации гидразином являются изменения со стороны крови – образование метгемоглобина и гемолиз эритроцитов, достигающие максимума на 10-е сутки, а также токсические поражения печени и почек, развивающиеся через 48 и более часов после поражения и проявляющиеся жировым перерождением и/или токсическим гепатитом и токсической нефропатией соответственно [4, 6, 7, 9].

Токсическое действие гидразина и его производных сопровождается нарушением биохимических реакций почти всех видов обмена. Основным механизмом нейротоксичности является снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях головного мозга, вызванное взаимодействием гидразина с пиридоксалем, содержащимся в клетках, с образованием пиридоксальгидразонов, угнетающих активность пиридоксалькиназы и блокирующих тем самым синтез в клетке пиридоксальфосфата. При этом ингибируются ферменты, кофактором которых он является, и особенно ферменты метаболизма ГАМК, с последующим уменьшением содержания нейромедиатора и подавлением тормозных процессов в ЦНС;

кроме того, гидразин вызывает угнетение активности моноаминоксидазы (МАО) и повышение в ЦНС уровня биогенных аминов: норадреналина, дофамина и серотонина. Гидразин вступает в химическое взаимодействие с нуклеиновыми кислотами, образуя ковалентные связи с аминогруппами входящих в их структуру пуриновых и пиримидиновых оснований. Изменённые таким образом молекулы ДНК могут подвергаться дальнейшей ферментативной и неферментативной трансформации вплоть до разрушения под воздействием эндонуклеаз [4, 6].

Одним из основных механизмов токсического поражения печени гидразином и его производными является усиление процессов перекисного окисления липидов [6, 10, 11]. Важнейшими биохимическими изменениями в гепатоцитах при химическом поражении печени являются накопление нейтральных липидов, нарушение активности мембран эндоплазматического ретикулума с резким снижением антитоксической функции органа, биоэнергетических процессов в митохондриях, угнетение белкового синтеза, дисбаланс ионного состава клетки вследствие повреждения мембранных транспортных систем, изменения активности внутриклеточных мессенжеров.

*Несимметричный диметилгидразин (НДМГ, 1,1 – диметилгидразин, гептил)* при нормальной температуре и давлении представляет собой бесцветную или слегка желтоватую прозрачную, сильно гигроскопичную жидкость с химической формулой  $(\text{CH}_3)_2\text{N}_2\text{H}_8$ , относительной молекулярной массой 60,08 и плотностью  $785 \text{ кг/м}^3$  [12]. Температура кипения плюс  $63 \text{ }^\circ\text{C}$ , температура кристаллизации минус  $57 \text{ }^\circ\text{C}$ . НДМГ хорошо растворим в воде, спиртах, аммиаке, аминах и органических растворителях, нерастворим в углеводородах, является сильным восстановителем [4, 13]. Горит с образованием высокотоксичных летучих нитросоединений и с выделением значительного количества энергии [5, 12], способен самовоспламеняться при контакте с окислителями на основе азотной кислоты. НДМГ используется в качестве компонента ракетного топлива. Среднесмертельная доза НДМГ для лабораторных крыс при внутрибрюшинном введении составляет  $104,5 \text{ мг/кг}$  [14], при внутрижелудочном введении – по разным данным от  $33 \text{ мг/кг}$  [4] до  $155 \text{ мг/кг}$  [15], при ингаляции паров в течение 4 часов смертельной является концентрация  $0,11 \text{ г/м}^3$  [4]. Пороговая доза острой токсичности для крыс –  $1,94 \text{ мг/кг}$  [15].

Несимметричный диметилгидразин (НДМГ) характеризуется низкой стойкостью в окружающей среде, что приводит к его трансформации с образованием токсичных продуктов. Одним из таких продуктов является нитрозодиметиламин (НДМА), токсичность которого в несколько раз выше токсичности НДМГ [16].

Основной путь поступления в организм НДМГ в производственных условиях (92 %) – ингаляционный, второй по значимости – перкутанный [5]. Доза  $10\text{--}20 \text{ мг/кг}$  массы тела

вызывает у человека отравления лёгкой степени тяжести. По статистике около 85 % отравлений относятся к лёгким, летальность при них составляет 2 %, в то время как при средних и тяжёлых – 15 %. У поражённых наблюдается скрытый период, длящийся от 30 минут до суток и более [12, 17].

При поступлении в организм, НДМГ быстро проникает в кровь и накапливается в почках, печени и селезёнке. До 48 % токсиканта выводится из организма на 4–5-е сутки в виде продуктов, реакций ацетилирования. Процесс биотрансформации НДМГ и его производных осуществляется в основном в печени монооксигеназами эндоплазматического ретикулула, где он подвергается окислению, восстановлению, гидролизу [12].

Клиническая картина поражения НДМГ сходна с таковой при поражении гидразином. Основными признаками острого отравления НДМГ являются симптомы поражения ЦНС, проявляющиеся в виде судорожного синдрома, а также поражения печени. НДМГ оказывает сильное раздражающее воздействие на слизистые оболочки глаз и дыхательных путей, при тяжёлых поражениях возможно возникновение химических ожогов, а также токсического отёка лёгких [4, 12]. Кроме того, у поражённых отмечается беспокойство, возбуждение, при тяжёлых отравлениях появляются тошнота, рвота, нарушения сознания и клонико-тонические судороги. Клиническая картина острого отравления НДМГ и его производными в экспериментах на лабораторных животных – грызунах, характеризовалась возбуждением, расстройством дыхания, тоническими и клоническими судорогами [18-20].

Хроническая интоксикация НДМГ обычно характеризуется вялотекущими токсическими гепатитами, хроническими бронхитами, язвенным поражением желудка, дистрофическими изменениями миокарда, токсической нефропатией. В крови отмечается ретикулоцитоз, анемия, лейкопения, изменяются показатели иммунной системы [12, 19, 21].

Механизм интоксикации НДМГ сходный с таковым у гидразина. При отравлении НДМГ снижается активность ферментов печени и головного мозга: трансаминаз, декарбоксилаз аминокислот, аминоксидаз и т.д., в особенности снижается активность декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК) – основного фермента синтеза ГАМК в головном мозге, являющегося пиридоксальфосфат-зависимым ферментом. В результате нарушается синтез ГАМК. Кроме того, одновременно подавляется и активность ГАМК-Т, вследствие чего блокируется и распад ГАМК. Таким образом, происходит перераспределение ГАМК: в нервных клетках содержание нейромедиатора снижается, в глиальных – несколько возрастает. В эксперименте на животных показано, что при тяжёлых отравлениях, сопровождающихся развитием судорог, уровень ГАМК составляет 50–70 % от нормы [4, 6].

НДМГ, как и другие производные гидразина, обладает метгемоглобинообразующей активностью, а также необратимо ингибирует моноаминоксидазу (МАО) – фермент,

участвующий в разрушении нейромедиаторов мозга, таких как дофамин, норадреналин и серотонин [4, 6].

Механизм поражения печени окончательно не установлен и связан, по-видимому, с генерацией в ней карбокатионов, алкильных радикалов и активных форм кислорода. Под воздействием НДМГ нарушаются антитоксическая, экскреторная и белковосинтетическая функции печени, происходит снижение активности лактатдегидрогеназы, митохондриальной активности, уменьшается количество восстановленного глутатиона, происходит увеличение образования активных форм кислорода и усиление перекисного окисления, уменьшается активность каталазы [12, 15, 22-24]. По мнению некоторых исследователей, интоксикация производными гидразина приводит к возникновению оксидативного стресса [12, 14, 25]. В периферической крови отмечается тенденция к начальной стадии гиперкомпенсированного скрытого гемолиза с последующей активацией эритропоэза [12, 19]. Происходит уменьшение скорости оседания эритроцитов, количества, гетерогенности популяции и осмотической резистентности эритроцитов, а также увеличение количества тромбоцитов и среднего объема красных кровяных телец [15, 26]. Наблюдается активация эритропоэза в костном мозге. Выявлено увеличение уровня триглицеридов в печени лабораторных животных, повышение концентрации кортикостерона и снижение концентрации инсулина в сыворотке крови [27]. Согласно данным литературы производные гидразина также ингибируют глюконеогенез [28, 29]. В экспериментах на собаках установлено, что после введения НДМГ развивалась вначале транзиторная гипергликемия, а затем значительная гипогликемия с увеличением содержания лактата и пирувата, спустя несколько часов развивался метаболический ацидоз [30]. В экспериментах на крысах установлено, что производные гидразина вызывают снижение активности определенных аминотрансфераз и декарбоксилаз [12, 29]; в клетках печени отравленных животных отмечались такие изменения как увеличение размеров митохондрий [31], пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулума [32], а также уменьшение содержания цитохрома P-450 [33].

У лиц, в процессе профессиональной деятельности контактирующих с НДМГ, возникают вялотекущие патологические процессы в клетках печени, обычно проявляющиеся в изменении биохимических показателей крови [2, 12].

Как уже было сказано выше, НДМГ под влиянием факторов окружающей среды подвергается быстрой трансформации с образованием различных токсичных продуктов, важнейшим из которых является нитрозодиметиламин (НДМА), токсичность которого в несколько раз выше, чем у исходного вещества. Согласно данным литературы [14, 34], в эксперименте на лабораторных животных (белых беспородных крысах) нитрозодиметиламин вызывал существенные изменения в биохимических показателях крови: при остром

воздействии (ЛД<sub>50</sub> – 40 мг/кг НДМА однократно внутривентриально) отмечалось увеличение содержания глюкозы на 61,5%, что может быть связано с усилением распада гликогена в печени и мышцах, замедлением биосинтеза белков и жиров, а также уменьшением скорости окисления глюкозы в тканях; снижение содержания  $\alpha$ -амилазы на 6,7 %; снижение содержания общего белка в сравнении с контрольной группой на 47,7 %, что свидетельствует о нарушении белкосинтетической функции печени; увеличение АЛТ на 564,7 % и АСТ на 611,2 %, что является следствием неблагоприятных изменений в паренхиме печени; увеличение содержания билирубина: общего на 204,3 % и прямого на 313,7 %, что свидетельствует о поражении паренхимы печени, когда билирубин проникает в кровь через разрушенные печёночные клетки, и холестаза.

*Изониазид (тубазид, гидразид изоникотиновой кислоты, ГИНК)* – противотуберкулёзный лекарственный препарат. Показанием к применению является туберкулёз любой локализации [35]. Является препаратом первого ряда, применяется в составе комбинированных схем лечения совместно с рифампицином, пиразинамидом, стрептомицином и этамбутолом [36]. ЛД<sub>50</sub> при внутривентриальном введении для крыс составляет около 1600 мг/кг [37].

Изониазид представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, горький на вкус, чувствителен к воздействию воздуха и света. Легко растворим в воде, трудно – в этиловом спирте, очень мало – в хлороформе, практически не растворим в эфире, бензоле. рН 1% водного раствора от 5,5 до 6,5. Молекулярная масса 137,14. Выпускается в форме таблеток и раствора для инъекций, принимается внутрь (таблетки), внутримышечно, внутривенно, внутрикавернозно (раствор). Максимальная суточная терапевтическая доза – 900 мг (не более 15 мг/кг/сут) [35].

В основе механизма фармакологического действия лежит ингибирование ДНК-зависимой РНК-полимеразы и подавление синтеза миколовой кислоты (основного компонента клеточной мембраны микобактерий туберкулеза). Изониазид оказывает бактерицидное действие на микобактерии туберкулёза в стадии размножения, МПК 0,015 мкг/мл. Действует на возбудителей, расположенных как вне клетки, так и внутри неё (внутриклеточные концентрации в 50 раз превышают внеклеточные). Наиболее эффективен при остро протекающих процессах. Активность в отношении атипичных микобактерий низкая. При монотерапии быстро развивается резистентность возбудителя (в 70 % случаев) [35].

Хорошо абсорбируется из ЖКТ (приём во время еды снижает всасывание), может подвергаться значительной биотрансформации при «первом прохождении» через печень. Максимальная концентрация достигается через 1–3 ч и при приеме 300 мг составляет 3–7

мкг/мл, эффективная концентрация сохраняется в течение 6–24 ч после перорального приема. Связывание с белками плазмы очень низкое (0–10 %). Объем распределения составляет 0,57–0,76 л/кг. Присутствует в эффективных концентрациях во многих тканях (включая участки казеозного некроза) и биологических жидкостях, в том числе плевральной и асцитической, мокроте, слюне. Проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в спинно-мозговой жидкости его концентрация составляет примерно 20 % таковой в плазме крови. Метаболизируется в печени: ацетируется N-ацетилтрансферазой до N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин. Скорость инактивации генетически детерминирована системой цитохрома P450: среди пациентов различают «быстрых ацетиляторов» (выделение менее 10 % активного вещества с мочой в течение суток), у которых период полувыведения составляет 1 час, и «медленных ацетиляторов» (выделение более 10 % активного вещества), у которых относительно низкая активность N-ацетилтрансферазы и период полувыведения составляет около 3 часов. «Быстрым ацетиляторам» может потребоваться несколько большая доза для поддержания эффективной концентрации в крови. Индивидуальная скорость ацетилирования существенно не влияет на эффективность изониазида при ежедневном приеме, но может уменьшать антимикобактериальную активность при его прерывистом (1–2 раза в неделю) введении [15, 38-41].

У пожилых людей чаще возникает гепатит (2,6 % пациентов, в сравнении с 0,3 % — люди молодого возраста); риск развития периферического неврита выше у людей старше 65 лет, беременных женщин, больных сахарным диабетом, при хронической почечной недостаточности, алкоголизме, у людей, принимающих противосудорожные средства. В высоких дозах может вызывать дефицит витамина В<sub>6</sub>, преимущественно у взрослых [35, 38, 39, 40].

Механизм токсического поражения печени изониазидом обусловлен повреждающим действием N-ацетилконъюгата (N-ацетилизониазида), образующегося в процессе метаболизма препарата под влиянием N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). N-ацетилконъюгат расщепляется до изоникотиновой кислоты и моноацетилгидразина, который и оказывает гепатотоксическое действие [40].

Изониазид вызывает острый гепатоцеллюлярный некроз у 20 % пациентов. Морфологически обнаруживается баллонная дистрофия гепатоцитов, диффузный некроз с моноцитарными и эозинофильными инфильтратами внутри портальных трактов, реже отмечаются признаки холестаза [40, 42]. Как правило, токсическая гепатопатия развивается в течение первых трёх месяцев применения изониазида. У лиц младше 35 лет осложнения развиваются редко. Клинические признаки гепатита отмечаются в 0,1 % случаев.



Концентрация трансаминаз в крови повышается у 10–20 % пациентов. Эти изменения чаще являются обратимыми, выздоровление обычно происходит спонтанно, спустя 3–4 недели после прекращения лечения, хотя у некоторых пациентов поражение печени может прогрессировать. Ввиду описанного выше механизма токсического действия изониазида, повышенный риск развития токсических гепатопатий отмечается у пациентов с «быстрым» типом ацетилирования, у «медленных» ацетиляторов чаще встречаются полиневриты, что связано с замедлением процесса перехода пиридоксина в пиридоксальфосфат (его активную форму) под действием изониазида [38-41].

Частота и тяжесть токсических поражений печени возрастает при комбинации изониазида с рифампицином, вследствие индукции рифампицином цитохрома P450 [40]. Развитие токсических поражений печени как при монотерапии изониазидом, так и при комбинации с рифампицином, подтверждается исследованиями на лабораторных животных [34, 43–46]. Кроме того, по данным зарубежных клинических исследований, из 3900 больных туберкулёзом пациентов, получавших в качестве лечения комбинацию изониазида с рифампицином, у 150 (3,8 %) развивались лекарственно-индуцированные поражения печени [47]. В настоящее время отсутствуют точные данные по развитию фатальных поражений печени, однако в клиническом исследовании «US Public Health Service Surveillance Study», которое включало 13838 человек, имеются данные о 8 погибших среди 174 случаев лекарственного гепатита, т.е. средняя цифра, по-видимому, не превышает 0,023 % [40].

Таким образом, вследствие широкого применения производных гидразина, остаётся актуальной проблема отравления этими веществами. В имеющейся литературе недостаточно данных об эффективности средств фармакологической коррекции возникающих нарушений, в особенности поражений печени. Данные носят фрагментарный и порой противоречивый характер, что не позволяет составить достаточно полное представление о развитии токсических процессов при воздействии гидразина и его производных. Всё вышперечисленное требует дальнейшей систематизации результатов, поиска высокоэффективных средств лечения нарушений со стороны центральной нервной системы и печени, возникающих при отравлении гидразинами.

### **Список литературы**

1. Audrieth L.F. The chemistry of hydrazine / L.F. Audrieth, B.A. Ogg. – New York: Research Associate University of Illinois, 1951. – 237 p.
2. Иванова Л.А. Влияние ракетного топлива на организм человека на объектах его использования, хранения и утилизации / Л.А. Иванова // Россия молодая – передовые

технологии в промышленность. – 2015. – № 3. – С. 153-158.

3. Сергеев С.А. Жидкие ракетные топлива / С.А. Сергеев // Информационный бюллетень пресс-центра космодрома Плесецк, 1991. № 4. URL: <http://www.plesetzk.ru/index.php?d=doc%2Finf&p=inf004> (дата обращения: 10.03.2017).
4. Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита / С.А. Куценко, Н.В. Бутомо, А.Н. Гребенюк и др. – СПб.: Фолиант, 2004. – 525 с.
5. Богданов Н.А. Вопросы токсикологии ракетного топлива / Н.А. Богданов. – Л.: Изд. ВМА им. С.М. Кирова, 1961. – С. 36-38.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб: Фолиант, 2004. – 720 с.
7. Портяная Н.И. Биохимия гидразинов / Н.И. Портяная, Г.Г. Юшков. – Ангарск: АГТУ, 2005. – 81 с.
8. Сарманаев С.Х. Медицинское обеспечение безопасности работы с компонентами ракетного топлива / С.Х. Сарманаев, И.Р. Ахметов, А.И. Болотников // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 3 (7). – С. 21-24.
9. Алейник А.Ю. Исследование влияния производных гидразина на биохимические показатели в крови / А.Ю. Алейник, Р.Р. Бейсенова, Р.Р. Ахмеджанов // Энергетика: Эффективность, надежность, безопасность: материалы XVIII Всероссийской научно-технической конференции (Томск, 5–7 декабря 2012 г.). – СПб.: Графикас, 2012. – С. 350-352.
10. Венгеровский А.И. Влияние гепатотоксинов на активность органеллоспецифических ферментов и метаболизм липидов печени / А.И. Венгеровский, А.С. Саратиков // Вопросы медицинской химии. – 1989. – Т. 35, № 3. – С. 87-91
11. Мышкин В. А. Гепатотоксические вещества и современные направления коррекции гепатотоксического действия / В.А. Мышкин, А.Б. Бакирова, Э.Ф. Репина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 6. – С. 131-136.
12. Лавриненко И.А. 1,1 – диметилгидразин: мутагенные и общетоксические свойства / И.А. Лавриненко, В.А. Лавриненко // Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 229-236.
13. Choudhary G. Human Health Perspective on Environmental Exposure to Hydrazines: A Review / G. Choudhary, H. Hansen // Chemosphere. – 1998. – Vol. 37. № 5. – P. 801–843.
14. Башарин В.А. Экспериментальная оценка состояния системы глутатиона и перекисного окисления липидов в различных органах и тканях при острых отравлениях 1,1 – диметилгидразином и фенилгидразином: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.00.20, 03.00.04) / Башарин Вадим Александрович; Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2001. – 25 с.
15. Экспериментальные исследования влияния низких концентраций гептила и продуктов

его гидролиза на воду и биологические объекты / Л. С. Ягужинский, И. В. Манухов, Э. Р. Вагапова и [др.] // Междисциплинарный Центр Фундаментальных Исследований (МФТИ), г. Долгопрудный, 2016. – 230 с.

16. Алейник А. Ю. Исследование влияния нитрозодиметиламина на биохимические показатели крови лабораторных животных / А.Ю. Алейник, Р.Р. Ахмеджанов // Труды международной научно-практической конференции «Наука, образование и производство – ведущие факторы стратегии «Казахстан-2050» (Сагиновские чтения № 6) (Караганда, 26–27 июня 2014 г.). – Караганда, 2014. – С. 8-11.

17. Лебедев Г.Г. Клиника, диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях компонентами жидкого ракетного топлива (КЖРТ) / Г.Г. Лебедев, Ю.И. Мусийчук, В.И. Клевцов. – М., 1984. – 122 с.

18. Басараба И. Н. Токсичность комбинации 1,2-диметилгидразина и диоксида серы при хроническом воздействии / И.Н. Басараба, В.В. Бенеманский // Первый съезд токсикологов России: тезисы докл. (Москва, 17–20 ноября 1998 г.). – М., 1998. – С. 33–34.

19. Богданов Н.А. Патология, клиника и терапия поражений жидкими ракетными топливами / Н.А. Богданов. – Л.: ВМА, 1970. – 152 с.

20. Гадаскина И.Д. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме / И.Д. Гадаскина, В.А. Филов. – Л., 1971. – 304 с.

21. Kao Y.H. Hydrazine Inhalation Hepatotoxicity / Y.H. Kao, C.H. Chong, W.T. Ng et al. // Occupational Medicine. – 2007. – Vol. 57, № 7. – P. 535–537.

22. Пособие по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике острых и хронических интоксикаций и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином / под общ. ред. М.Ф. Киселёва, В.Р. Рембовского, В.В. Романова. – СПб., 2009. – С. 12-25.

23. Состояние окислительного метаболизма и кристаллообразующие свойства крови экспериментальных животных при интоксикации несимметричным диметилгидразином / И. Р. Кулмагамбетов и др. // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 53, № 3. – С. 30-33.

24. Hussain S.M. Cellular Toxicity of Hydrazine in Primary Rat Hepatocytes / S.M. Hussain, J.M. Frazier // Toxic. Sci. – 2002. – Vol. 69. – P. 424–432.

25. Gamberini M. Contribution of Hydrazine-Derived Alkyl Radicals to Cytotoxicity and Transformation Induced in Normal C-Myc-Overexpression Mouse Fibroblasts / M. Gamberini, M.R. Cidade, L.A. Valotta // Carcinogenesis. – 1998. – Vol. 19 (31). – P. 147–155.

26. Лавриненко И.А. Исследование токсического воздействия ракетного топлива на периферическую нервную систему и функциональные показатели клеток крови лабораторных животных / И.А. Лавриненко // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. –

C. 60-64.

27. Cooling J. Effects of Treating Rats with Hydrazine on the Circulating Concentration of Corticosteron and Insulin in Relation to Hepatic Triacylglycerol Synthesis / J. Cooling, S.L. Bunditt, D.N. Brindley // *Biochim. Soc. Trans.* – 1979. – Vol. 7. – P. 1501–1503
28. Fortney S.S. Inhibition of Gluconeogenesis by Hydrazine Administration in Rats / S.S. Fortney, D.A. Clark, E. Stein // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1967. – Vol. 156. – P. 277–284.
29. Ray P.D. Inhibition by Hydrazine of Gluconeogenesis in the Rat / P.D. Ray, R.L. Hanson, H.A. Lardy // *J. Biol. Chem.* – 1970. – Vol. 245. – P. 690–696.
30. Fortney S.R. Effect of Hydrazine on Liver Glycogen, Arterial Glucose, Lactate, Pyruvate, and Acid Base Balance in Anesthetized Dogs / S.R. Fortney // *Therapeutics.* – 1966. – Vol. 153, № 3. – P. 562–568.
31. Timbrel J.A. Studies on Hydrazine Hepatotoxicity. II. Biochemical Findings / J.A. Timbrel, M.D. Scales, A.J. Streeter // *J. Toxicol. Environ. Health.* – 1981. – Vol. 10. – P. 955–968.
32. Wakabayashi T. Induction of Megamitochondria in the Mice and Rat Livers by Hydrazine / T. Wakabayashi, M. Horiuchi, M. Sakaguchi et al. // *Exp. Mol. Pathol.* – 1983. – Vol. 39. – P. 139–153.
33. Wood J.D. The Gamma-Aminobutyrate Content of Nerve Endings (Zynaptosomes) in Mice after the Intramuscular Injection of Gama-Aminobutyrate-Elevationg Agents: A Possible Role in Anticonvulsant Activity / J.D. Wood, M.P. Russell, E. Kurylo // *J. Neurochem.* – 1980. – Vol. 35. – P. 125–130.
34. Бенеманский В.В. Экспериментально-клиническая характеристика токсичности применяемых противотуберкулёзных препаратов (обзор) / В.В. Бенеманский // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* – 2011. – № 3 (79). – С. 133-139.
35. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание вещества Изониазид [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_627.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm) (дата обращения: 20.04.2016).
36. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава РФ от 21 марта 2003 г. № 109 (ред. от 29.10.2009 г.) // СПС КонсультантПлюс. URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_100829/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/) (дата обращения: 10.04.2016).
37. Бун М.М. Морфофункциональные изменения у экспериментальных животных при воздействии изониазида и изониазида с витамином В<sub>6</sub> / М.М. Бун // *Вестник бурятской государственной сельскохозяйственной академии имени В. Р. Филиппова.* – 2008. – № 4. – С. 3-9.
38. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом /

- Д.А. Иванова // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2011. – Т. 88, № 6. – С. 60-69.
39. Лукьянчук В.Д. Противотуберкулёзные средства: Побочные реакции и осложнения фармакотерапии / В.Д. Лукьянчук, М.А. Внукова // Украинский медицинский альманах. – 2008. – Т. 11, № 3. – С. 205-207.
40. Суханов Д.С. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулёзными препаратами / Д.С. Суханов, С.В. Оковитый. – СПб.: Тактик-Студио, 2012. – 60 с.
41. Суханов Д.С. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулёзом органов дыхания / Д.С. Суханов, М.Г. Романцов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 10. – С. 40-50.
42. Яковенко Э.П. Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов и [др.] // Consilium medicum (Гастроэнтерология). – 2009. – № 1. – С. 27-31.
43. Мышкин В. А. Изучение эффективности оксиметилурацила в качестве гепатозащитного средства / В.А. Мышкин // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 2 (2). – С. 55-60.
44. Усов К.И. Установление параметров острой токсичности противотуберкулёзных препаратов, содержащих и не содержащих пиридоксина гидрохлорид / К.И. Усов, Г.Г. Юшков, М.М. Расулов и [др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 107, № 8. – С. 38-41.
45. Усов К.И. Чувствительность животных различных возрастных групп к изониазиду в условиях токсикологического эксперимента / К.И. Усов, Т.А. Гуськова, Г.Г. Юшков и [др.] // Токсикологический вестник. – 2016. – № 5. – С. 36-43.
46. Jahan S. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits / S. Jahan et al. // JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2015. – Vol. 65, № 6. – P. 620-622.
47. Gaude G.S. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients / G.S. Gaude, A. Chaudhury, J. Hattiholi // Journal of family medicine and primary care. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 238-243.