

НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ФЕНИЛГИДРАЗИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ГИБРИДНЫМИ МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ У КРЫС

Алиев О.И.¹, Сидехменова А.В.^{1,*}, Попова Е.В.¹, Домнина Н.С.², Власов П.С.², Плотников М.Б.¹

¹Лаборатория фармакологии кровообращения «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» ТНИМЦ, Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина, д. 3

²Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, 198504, г. Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский проспект 26

*sidehmenova@yandex.ru

АБСТРАКТ

Однократное введение фенилгидразина в дозе 50 мг/кг приводило к уменьшению гематокрита, нарушению агрегации и деформируемости эритроцитов, что проявлялось в снижении доставки кислорода к тканям. Гибридные макромолекулярные соединения (10 мг/кг внутривенно ежедневно в течение 4 дней) ослабляли выраженность нарушений гемореологических параметров и повышали доставку кислорода к тканям.

Ключевые слова: фенилгидразиновая интоксикация, гибридные макромолекулярные соединения, гематокрит, агрегация эритроцитов, деформируемость эритроцитов, доставка кислорода к тканям.

ВВЕДЕНИЕ

Эритроциты являются «мишенью» действия многих токсических веществ [1, 2, 3]. Так, токсическое действие фенилгидразина связано как с прямым повреждающим действием на органы, так и с влиянием на систему эритроцитов [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Фенилгидразин нарушает агрегацию и деформируемость эритроцитов, что приводит к выраженным изменениям реологических свойств крови [4, 5] и обосновывает использование в комплексной терапии интоксикаций фенилгидразином гемореологических средств.

В настоящее время перспективным направлением является изучение нового класса биологически активных веществ – гибридных макромолекулярных соединений (ГМС), представляющих собой фармакологически активные вещества, иммобилизованные на полимерах. Одним из преимуществ ГМС является хорошая растворимость в воде. Известно, что эти соединения проявляют антиоксидантные свойства [10] и обладают гемореологической активностью в модельных системах *in vitro* [11, 12].

Целью работы явилось исследование гемореологических свойств гибридных макромолекулярных соединений на модели фенилгидразиновой интоксикации у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования служили гибридные макромолекулярные соединения, представляющие собой растворимые в воде продукты химической модификации полимеров декстрана ((1→6)- α -D-глюкан) с молекулярной массой 40 кДа (Д) или полиэтиленгликоля с молекулярной массой 20 кДа (ПЭГ) с фенольным антиоксидантом из класса фенозанов – 3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионовой кислотой (кислота фенозановая, КФ): соответственно О-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионил)-(1→6)- α -D-глюкан (Д-КФ), содержащий 5,4 масс.% КФ, и полиэтиленгликоля бис-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропионат ПЭГ-КФ, содержащий 2,7 масс.% КФ [10, 13, 14].

Эксперименты проведены на 32 аутбредных конвенциональных крысах-самцах сток Вистар массой 250–300 г. Животные были получены из отдела экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. В виварии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура – 20–24 °С, относительная влажность – 50±20%, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим – 12:12 ч. Содержание животных и уход за ними осуществлялись в соответствии с правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Директива 2010/63/EU). Протокол исследований (№ 166092019) утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИИФиМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.

Крысы были разделены на 4 группы: интактные животные (n=8), животные контрольной группы с фенилгидразиновой интоксикацией (n=8), животные с фенилгидразиновой интоксикацией, получавшие Д-КФ (n=8), и животные с фенилгидразиновой интоксикацией, получавшие ПЭГ-КФ (n=8).

Фенилгидразиновую интоксикацию у крыс моделировали внутрибрюшинным однократным введением солянокислого фенилгидразина в дозе 50 мг/кг. ГМС растворяли в 0,9% растворе NaCl и вводили в дозе 10 мг/кг, в объеме 0,2 мл внутривенно в хвостовую вену ежедневно в течение 4 суток. Первое введение ГМС осуществляли через 24 часа после введения фенилгидразина. Крысам контрольной группы внутривенно вводили эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

Кровь для исследования забирали через час после последнего введения препаратов путем катетеризации общей сонной артерии под эфирным наркозом. В качестве антикоагулянта использовали 3,8% раствор цитрата натрия в соотношении с кровью 1:9. Эвтаназию производили передозировкой эфирного наркоза.

Вязкость цельной крови измеряли на ротационном вискозиметре АКР-2 в диапазоне скоростей сдвига от 3 до

300 с⁻¹. Гематокрит определяли методом центрифугирования в стеклянных капиллярах и выражали в процентах. Агрегацию и деформируемость эритроцитов исследовали на анализаторе «RheoScan-AnD 300» («Rheo Meditech, Inc.»). Регистрировали полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ). Индекс доставки кислорода к тканям рассчитывали, как отношение гематокрита к вязкости крови [15] при различных скоростях сдвига.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 8.0». В тексте и таблицах данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрические критерии «Kruskal-Wallis test» и «Mann-Whitney U-test».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 5 суток после однократного введения фенилгидразина крысам Вистар наблюдалось падение гематокрита (до $35 \pm 1\%$). При этом существенно изменялись функциональные свойства эритроцитов. $T_{1/2}$ увеличился на 95%, что свидетельствует о выраженном снижении агрегационной активности. ИДЭ снижался на 40%, что отражает снижение способности эритроцитов к деформации в сдвиговом потоке (таблица 1).

Вязкость крови у животных с фенилгидразиновой интоксикацией по сравнению с интактной группой была до-

Таблица 1 – Влияние внутривенного введения Д-КФ и ПЭГ-КФ (10 мг/кг, 4 дня) на гематокрит (Ht), полупериод агрегации эритроцитов ($T_{1/2}$) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) при фенилгидразиновой интоксикации у крыс

| Группа | Ht, % | $T_{1/2}$, с | ИДЭ, усл. ед. |
|--------------------|---------|---------------|----------------|
| Интактные животные | 43±1 | 21,1±2,1 | 0,416±0,013 |
| Контроль | 35±1 * | 41,2±3,8 * | 0,250±0,012 * |
| Д-КФ | 38±1 ** | 35,6±2,2 ** | 0,320±0,025 ** |
| ПЭГ-КФ | 38±1 ** | 38,0±1,1 * | 0,317±0,023 ** |

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению со значениями у интактных животных ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия по сравнению со значениями у контрольных животных ($p < 0,05$).

стоверно снижена в низком диапазоне скоростей сдвига (3–10 с⁻¹) на 30–44% и в более высоком диапазоне скоростей сдвига (100–300 с⁻¹) на 9–11% (рисунок 1). Сформировавшиеся при отравлении фенилгидразином сдвиги гемореологических параметров приводили к снижению кислородтранспортной функции крови. Так, индекс доставки кислорода, рассчитанный по значениям вязкости крови при скоростях сдвига 100 с⁻¹ и 300 с⁻¹, достоверно снижался на 10% и 14% соответственно (таблица 2).

В группе животных, получавших Д-КФ, гематокрит составил $38 \pm 1\%$, что достоверно выше, чем у контрольных животных, однако не достигает значений интактной группы. Курсовое внутривенное введение Д-КФ крысам с интоксикацией фенилгидразином приводило к снижению $T_{1/2}$ на 14% и повышению ИДЭ на 28% по сравнению с контрольными животными, но не восстанавливало данные показатели до значений у интактных животных (табл. 1). Вязкость крови после введения Д-КФ крысам с фенилги-

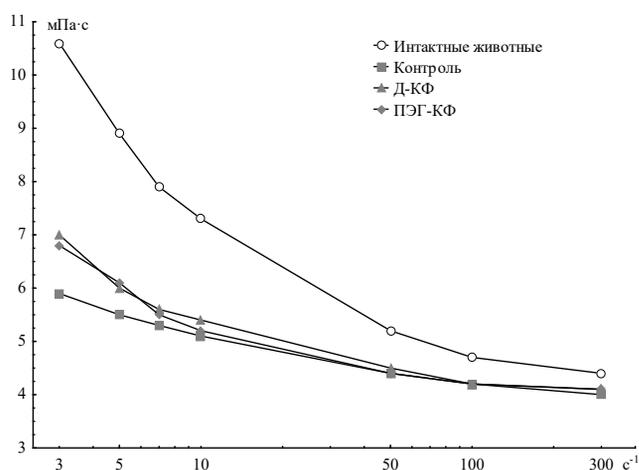


Рисунок 1 – Влияние внутривенного введения Д-КФ и ПЭГ-КФ (10 мг/кг, 4 дня) на вязкость крови (мПа·с) при фенилгидразиновой интоксикации у крыс. По оси ординат – вязкость крови; по оси абсцисс – скорость сдвига. Заштрихованные маркеры – статистически значимые различия по сравнению со значениями у интактных животных ($p < 0,05$).

дразиновой интоксикацией статистически значимо не изменялась по сравнению с контрольной группой (рис.). У животных, получавших Д-КФ, показатель эффективности доставки кислорода к тканям при скоростях сдвига 100 с⁻¹ и 300 с⁻¹ возрастал по сравнению с контролем на 6% и 10% соответственно (табл. 2).

У леченных ПЭГ-КФ крыс гематокрит составил также $38 \pm 1\%$ и значение показателя достоверно превышало контрольное значение (табл. 1). Введение ПЭГ-КФ крысам

Таблица 2 – Влияние внутривенного введения Д-КФ и ПЭГ-КФ (10 мг/кг, 4 дня) на эффективность доставки кислорода к тканям (%/мПа·с)

| Группа | 100 с ⁻¹ | 300 с ⁻¹ |
|--------------------|---------------------|---------------------|
| Интактные животные | 9,2±0,1 | 9,8±0,1 |
| Контроль | 8,3±0,2 * | 8,4±0,2 * |
| Д-КФ | 8,8±0,2 ** | 9,2±0,2 ** |
| ПЭГ-КФ | 8,8±0,2 * | 9,1±0,2 ** |

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению со значениями у интактных животных ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия по сравнению со значениями у контрольных животных ($p < 0,05$).

с фенилгидразиновой интоксикацией приводило к достоверному увеличению ИДЭ на 27% по сравнению с контрольными животными (табл. 1). $T_{1/2}$ в контрольной группе и у леченных животных статистически значимо не различались (табл. 1). У животных получавших ПЭГ-КФ

вязкость статистически значимо не изменялась по сравнению с контрольной группой (рис.). Показатель эффективности доставки кислорода после курсового введения ПЭГ-КФ был достоверно выше, чем в контроле, при скорости сдвига, равной 300 с^{-1} (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фенилгидразин является гемолитическим агентом и вызывает разрушение эритроцитов [16]. В наших опытах это проявлялось в уменьшении гематокрита и, как следствие, наблюдалось снижение вязкости крови во всем исследуемом диапазоне скоростей сдвига. При фенилгидразиновой интоксикации резко изменялись функциональные свойства эритроцитов. Значительно снижалась способность эритроцитов деформироваться в сдвиговом потоке, что является одной из значимых причин нарушения микроциркуляции [17]. Кроме этого, под действием фенилгидразина наблюдалось уменьшение спонтанной агрегации эритроцитов.

Изменение количества и нарушение функциональной активности эритроцитов неизбежно влияет на качество снабжения кислородом органов и тканей. Одним из подходов в оценке кислородтранспортной функции крови при разнонаправленном изменении гемореологических параметров является расчет соотношения гематокрит/вязкость крови. Полученные в наших исследованиях результаты свидетельствуют, что при фенилгидразиновой интоксикации снижается эффективность доставки кислорода тканям.

Таким образом, при фенилгидразиновой интоксикации развиваются специфические гемореологические сдвиги, выражающиеся в уменьшении вязкости крови за счет падения гематокрита и в ослаблении эритроцитарной агрегации на фоне нарушенной деформируемости эритроцитов, приводящие к снижению эффективности транспорта кислорода к тканям.

Одним из основных механизмов повреждения эритроцитов при фенилгидразиновой интоксикации является активация свободнорадикального окисления [5, 6, 18]. Как отмечает ряд авторов, при попадании в организм фенилгидразин взаимодействует с гемоглобином и цитохромом P-450, что приводит к накоплению супероксид аниона, перекиси водорода, гидроксил радикала и других свободнорадикальных продуктов, которые индуцируют процессы перекисного окисления липидов на мембранах эритроцитов [9, 19]. В связи с этим, использование средств с антирадикальной активностью может являться обоснованным принципом коррекции нарушений реологических свойств крови при фенилгидразиновой интоксикации.

Среди различных групп биологически активных веществ большое внимание привлекают фенольные антиоксиданты, которые обладают разнообразными фармакологическими свойствами, обусловленными их противоокислительным и мембраностабилизирующим действием [20, 21, 22, 23]. Однако фенольные антиоксиданты плохо растворимы в воде, что ограничивает их использование в качестве фармакологических средств. Одним из подходов к повышению их водорастворимости может быть иммобилизация на полимерах. Кроме того, использование подобного рода конструкций по-

зволяет управлять многими фармакологическими свойствами (растворимость, активность, время циркуляции в крови, контролируемое высвобождение, высокоселективная доставка к органам-мишеням и многие другие) [10, 24]. При иммобилизации на полимерах сохраняются антиоксидантные и другие эффекты этих фенольных соединений [21]. В исследовании были использованы гибридные макромолекулярные соединения, представляющие собой пространственно-затрудненные фенолы, иммобилизованные на водорастворимых полимерах. Скрининговые исследования показали, что среди синтезированных ГМС наибольшей гемореологической активностью обладают О-(3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропионил)-(1→6)- α -D-глюкан и полиэтиленгликоля бис-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропионат [11, 12].

В условиях фенилгидразиновой интоксикации исследованные ГМС проявляли эритропротекторную активность. В группах животных, получавших Д-КФ и ПЭГ-КФ, гематокрит был достоверно выше, по сравнению с контролем, что отражает антигемолитическую активность соединений. При терапии ГМС было обнаружено улучшение деформируемости эритроцитов, а при введении Д-КФ и агрегационной активности эритроцитов. Благодаря изменению функциональной активности эритроцитов при введении ГМС наблюдается улучшение кислородтранспортной функции крови, о чем свидетельствует увеличение индекса доставки кислорода по сравнению со значением в контрольной группе.

Защитный эффект Д-КФ и ПЭГ-КФ в отношении эритроцитов обусловлен их антиокислительными и антирадикальными свойствами [25], которые способствуют снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов, что и препятствует изменению вязкоэластических свойств мембран эритроцитов.

Таким образом, в условиях интоксикации фенилгидразином гибридные макромолекулярные соединения, синтезированные на основе фенозановой кислоты и водорастворимых полимеров, проявляли эритропротекторную активность, улучшали микрореологические свойства крови и повышали эффективность доставки кислорода к тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sicińska, P. // Di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and their metabolites induce haemolysis and eryptosis in human erythrocytes. *Chemospher.* - 2018, vol. 203. P. 44–53.
2. Farag, M.R., Alagawany, M. // Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity. *Chem. Biol. Interact.* - 2018. - vol. 5. P. 73–83. doi: 10.1016/j.cbi.2017.11.007.
3. Arif, A., Salam, S., Mahmood, R. // Bioallethrin-induced generation of reactive species and oxidative damage in isolated human erythrocytes. *Toxicol. In Vitro*, 2020. vol. 22. P. 104810. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104810.
4. Шперлинг, И.А., Рязанцева, Н.В., Новицкий, В.В., Жаткин, О.А. // Патология эритроцита при экзогенной интоксикации. Томск, Изд-во Том. ун-та. - 2006, С.

122.

5. Berger, J. // Phenylhydrazine haematotoxicity. *J. Appl. Biomed*, 2007. vol. 5. P. 125–130.

6. Shukla, P., Yadav, N.K., Singh, P., Bansode, F.W., Singh, R.K. // Phenylhydrazine induced toxicity: a review on its hematotoxicity. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2012, 2(2). P. 86–91.

7. Adebayo, M.A., Enitan, S.S., Owonikoko, W.M., Igogo, E., Ajeigbe, K.O. // Haematinic Properties of Methanolic Stem Bark and Fruit Extracts of Ficus Sur in Rats Pre-Exposed to Phenylhydrazine-Induced Haemolytic Anaemia. *Afr. J. Biomed. Res*, 2017. vol. 20. P. 85–92.

8. Ousaaïd, D., Ghouzi, A.E., Laaroussi, H. // Et al Anti-Anemic Effect of Antioxidant-Rich Apple Vinegar against Phenylhydrazine-Induced Hemolytic Anemia in Rats. *Life (Basel)*. - 2022. - №12(2). - P. 239. doi: 10.3390/life12020239. PMID: 35207526.

9. Lee, H.W., Kim, H., Ryuk, J.A., Kil, K.J., Ko, B.S. // Hemopoietic effect of extracts from constituent herbal medicines of Samul-tang on phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014. - vol. 7. P. 6179–6185.

10. Aref'ev, D., Belostotskaya, I., Vol'eva, V. // Et al Hybrid macromolecular antioxidants based on hydrophilic polymers and sterically hindered phenols. *Russian Chemical Bulletin*, 2007. - №56(4). P. 781–790. doi:10.1007/s11172-007-0117-x.

11. Попова, Е.В., Алиев, О.И., Домнина, Н.С., Сергеева, О.Ю., Плотноков, М.Б. // Изучение гемореологической активности гибридных макромолекулярных соединений на модели синдрома повышенной вязкости крови in vitro. *Биомедицинский журнал. Medline.ru*. - 2012. - Т. 13. - С. 538–546.

12. Sidekhnemova, A.V., Aliev, O.I., Domnina, N.S. // Et al A New In Vitro Blood Hyperviscosity Model. *Bull Exp Biol Med*, 2022. - №172(4), P. 504–506. doi: 10.1007/s10517-022-05423-4.

13. Belostotskaya, I.S., Vol'eva, V.B., Komissarova, N.L. // Et al Synthesis and properties of macromolecular esters of carboxy-substituted derivatives of hindered phenols. *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2010. - №46(11). P. 1646–1651. doi: 10.1134/S1070428010110060/

14. Сергеева, О.Ю., Домнина, Н.С., Хрусталева, Р.С. и др. // Гибридные макромолекулярные фенольные антиоксиданты. Свойства и применение в медицине. VII междунар. симп. по фенольным соединениям: фундаментальные и прикладные аспекты. М., 2009. С.245–246.

15. Stoltz, J.E., Donner, M. // New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1991. - vol. 43. P. 41–49.

16. Cary, R., Dobson, S., Brooke, I. // Phenilhydrazine World Health Organization Geneva. - 2000. - P. 27.

17. Sloop, G., Holsworth, R.E. Jr., Weidman, J.J., St Cyr J.A. // The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2015. - №9(1), P. 19–25. Doi:10.1177/1753944714553226.

18. Banerjee, A., Dey, T., Ghosh, A.K., Mishra,

S., Bandyopadhyay, D., Chattopadhyay, A. // Insights into the ameliorative effect of oleic acid in rejuvenating phenylhydrazine induced oxidative stress mediated morpho-functionally dismantled erythrocytes. *Toxicol Rep.* - 2020. - vol.7, P. 1551–1563. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.10.022.

19. Paul, S., Ghosh, A.K., Ghosh, D. // Et al Aqueous bark extract of Terminalia arjuna protects against phenylhydrazine induced oxidative damage in goat red blood cell membrane protein, phospholipid asymmetry and structural morphology: a flow cytometric and biochemical analysis. *J. Pharm. Res.* - 2014. - 8(12). P. 1790–1804.

20. Plotnikov, M.B., Aliev, O.I., Maslov, M.Yu., Vasiliev, A.S., Tjukavkina, N.A. // Correction of the high blood viscosity syndrome by a mixture of diquertin and ascorbic acid in vitro and in vivo. *Phytother. Res.* - 2003. - vol. 17. P. 276–278. doi: 10.1002/ptr.1113.

21. Plotnikov, M.B., Aliev, O.I., Sidekhnemova, A.V. // Et al Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl-4-methylphenol and polysaccharides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2018. - №51(10). - P. 863–866. doi: 10.1007/s11094-018-1705-9.

22. Ruta, L.L., Farcasanu, I.C. // Interaction between Polyphenolic Antioxidants and Saccharomyces cerevisiae Cells Defective in Heavy Metal Transport across the Plasma Membrane. *Biomolecules*. - 2020. - №10(11). - P. 1512. doi: 10.3390/biom10111512.

23. Cadenas, E., Packer, L. // Handbook of Antioxidants. New York. - 2002. - P. 712.

24. Filippov, S.K., Domnina, N., Vol'eva, V. // Future and the past of polymeric antioxidants. *Polym Adv Technol*. - 2021. - 32. - P. 2655–2668. doi:10.1002/pat.5203.

25. Filippov, S.K., Porsch, B., Sergeeva, O.Y., Olifirenko, A.S., Lesnichin, S.B. // Et al Molecular properties of hybrid macromolecular antioxidants: dextran hydrophobically modified by sterically hindered phenols. *The European Physical Journal E*. - 2011. - №34(11), P. 123–132. doi: 10.1140/epje/i2011-11123-7

REFERENCES

1. Sicińska, P. // Di-n-butyl phthalate, butylbenzyl phthalate and their metabolites induce haemolysis and eryptosis in human erythrocytes. *Chemosphere*. 2018. - vol. 203, P. 44–53.

2. Farag, M.R., Alagawany, M. // Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity. *Chem. Biol. Interact*, 2018. - vol. 5. P. 73–83. doi: 10.1016/j.cbi.2017.11.007.

3. Arif, A., Salam, S., Mahmood, R. // Bioallethrin-induced generation of reactive species and oxidative damage in isolated human erythrocytes. *Toxicol. In Vitro*. - 2020, vol. 22. - P. 104810. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104810.

4. Shperling, I.A., Riazantceva, N.V., Novitckii, V.V., Zhatkin, O.A. // Patologiya eritrotsita pri ekzogennoi intoksikatsii. Tomsk, Izd-vo Tom. un-ta. - 2006. S. 122.

5. Berger, J. // Phenylhydrazine haematotoxicity. *J. Appl. Biomed*. - 2007. - vol. 5, P. 125–130.

6. Shukla, P., Yadav, N.K., Singh, P., Bansode, F.W., Singh, R.K. // Phenylhydrazine induced toxicity: a review on

- its hematotoxicity. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. - 2012. №2(2). P. 86–91.
7. Adebayo, M.A., Enitan, S.S., Owonikoko, W.M., Igogo, E., Ajeigbe, K.O. // Haematinic Properties of Methanolic Stem Bark and Fruit Extracts of *Ficus Sur* in Rats Pre-Exposed to Phenylhydrazine-Induced Haemolytic Anaemia. *Afr. J. Biomed. Res.* 2017. - vol. 20, P. 85–92.
8. Ousaid, D., Ghouizi, A.E., Laaroussi, H. // Et al Anti-Anemic Effect of Antioxidant-Rich Apple Vinegar against Phenylhydrazine-Induced Hemolytic Anemia in Rats. *Life (Basel)*. - 2022. - №12(2), P. 239. doi: 10.3390/life12020239. PMID: 35207526.
9. Lee, H.W., Kim, H., Ryuk, J.A., Kil, K.J., Ko, B.S. // Hemopoietic effect of extracts from constituent herbal medicines of Samul-tang on phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rats. *Int J Clin Exp Pathol*. - 2014. - vol. 7. - P. 6179–6185.
10. Aref'ev, D., Belostotskaya, I., Vol'eva, V. Et al Hybrid macromolecular antioxidants based on hydrophilic polymers and sterically hindered phenols. *Russian Chemical Bulletin*. - 2007. - №56(4). - P. 781–790. doi:10.1007/s11172-007-0117-x.
11. Popova, E.V., Aliev, O.I., Domnina, N.S., Sergeeva, O.Iu., Plotnikov, M.B. // Izuchenie gemoreologicheskoi aktivnosti gibridnykh makromolekuliarnykh soedinenii na modeli sindroma povyshennoi viazkosti krovi in vitro. *Biomeditsinskii zhurnal. Medline.ru*, 2012. - T. 13, C. 538–546.
12. Sidekhmenova, A.V., Aliev, O.I., Domnina, N.S. // Et al A New In Vitro Blood Hyperviscosity Model. *Bull Exp Biol Med*, 2022. - №172(4). P. 504–506. doi: 10.1007/s10517-022-05423-4.
13. Belostotskaya, I.S., Vol'eva, V.B., Komissarova, N.L. Et al Synthesis and properties of macromolecular esters of carboxy-substituted derivatives of hindered phenols. *Russian Journal of Organic Chemistry*. - 2010. - № 6(11). - P. 1646–1651. doi: 10.1134/S1070428010110060/
14. Sergeeva, O.Iu., Domnina, N.S., Khrustaleva, R.S. i dr. // Gibridnye makromolekuliarnye fenolnye antioksidanty. Svoistva i primenenie v medicene. VII mezhdunar. simp. po fenolnym soedineniiam: fundamentalnye i prikladnye aspekty. - 2009. - S. 245–246.
15. Stoltz, J.E., Donner, M. // New trends in clinical hemorheology: an introduction to the concept of the hemorheological profile. *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1991. - vol. 43. - P. 41–49.
16. Cary, R., Dobson, S., Brooke, I. // Phenilhydrazine World Health Organization Geneva, 2000. - P. 27.
17. Sloop, G., Holsworth, R.E. Jr., Weidman, J.J., St Cyr, J.A. // The role of chronic hyperviscosity in vascular disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. - 2015. - №9(1). P. 19–25. doi:10.1177/1753944714553226.
18. Banerjee, A., Dey, T., Ghosh, A.K., Mishra, S., Bandyopadhyay, D., Chattopadhyay, A. // Insights into the ameliorative effect of oleic acid in rejuvenating phenylhydrazine induced oxidative stress mediated morpho-functionally dismantled erythrocytes. *Toxicol Rep*. - 2020. - vol.7. - P. 1551–1563. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.10.022.
19. Paul, S., Ghosh, A.K., Ghosh, D. // Et al Aqueous bark extract of *Terminalia arjuna* protects against phenylhydrazine induced oxidative damage in goat red blood cell membrane protein, phospholipid asymmetry and structural morphology: a flow cytometric and biochemical analysis. *J. Pharm. Res.* - 2014. №8(12). P. 1790–1804.
20. Plotnikov, M.B., Aliev, O.I., Maslov, M.Yu., Vasiliev, A.S., Tjukavkina, N.A. // Correction of the high blood viscosity syndrome by a mixture of diquertin and ascorbic acid in vitro and in vivo. *Phytother. Res.* - 2003. - vol. 17. P. 276–278. doi: 10.1002/ptr.1113.
21. Plotnikov, M.B., Aliev, O.I., Sidekhmenova, A.V. // Et al Synthesis and antiradical and hemorheological activity of compounds based on 2,6-diisobornyl-4-methylphenol and polysaccharides. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 2018. - №51(10). - P. 863–866. doi: 10.1007/s11094-018-1705-9.
22. Ruta, L.L., Farcasanu, I.C. // Interaction between Polyphenolic Antioxidants and *Saccharomyces cerevisiae* Cells Defective in Heavy Metal Transport across the Plasma Membrane. *Biomolecules*. - 2020. - №10(11). P. 1512. doi: 10.3390/biom10111512.
23. Cadenas, E., Packer, L. // *Handbook of Antioxidants*. New York. - 2002. - P. 712.
24. Filippov, S.K., Domnina, N., Vol'eva, V. // Future and the past of polymeric antioxidants. *Polym Adv Technol*. - 2021. - №32. P. 2655–2668. doi:10.1002/pat.5203.
25. Filippov, S.K., Porsch, B., Sergeeva, O.Y. // Et al Molecular properties of hybrid macromolecular antioxidants: dextran hydrophobically modified by sterically hindered phenols. *The European Physical Journal E*. - 2011. - №34(11). - P. 123–132. doi: 10.1140/epje/i2011-11123-7

DISTURBANCES IN BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES DURING PHENYLHYDRAZINE INTOXICATION AND THEIR CORRECTION WITH HYBRID MACROMOLECULAR COMPOUNDS IN RATS

Aliiev O. I.¹, Sidekhnmenova A. V.^{1*}, Popova E. V.¹, Domnina N. S.², Vlasov P. S.², Plotnikov M. B.¹

¹Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, pr. Lenina 3, Tomsk, 634050, Russia

²Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, 26 Universitetskii prospect, Petergof, St. Petersburg, 198504, Russia
*sidekhnmenova@yandex.ru

ABSTRACT

A single administration of phenylhydrazine at a dose of 50 mg/kg led to a decrease in hematocrit, impaired aggregation and deformability of erythrocytes, which manifested itself in a decrease in the efficiency of oxygen delivery to tissues. Hybrid macromolecular compounds (10 mg/kg intravenously daily for 4 days) attenuated hemorheological parameters disturbances and increased the efficiency of oxygen delivery to tissues.

Keywords: phenylhydrazine intoxication, hybrid macromolecular compounds, hematocrit, erythrocyte aggregation, erythrocyte deformability, oxygen delivery to tissues.

ФЕНИЛГИДРАЗИНДІ ИНТОКСИКАЦИЯ КЕЗІНДЕГІ ҚАННЫҢ РЕОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІНІҢ БҰЗЫЛУЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДАҒЫ ГИБРИДТІ МАКРОМОЛЕКУЛЯРЛЫҚ ҚОСЫЛЫСТАРМЕН КОРРЕКЦИЯЛАУ.

Алиев О.И.¹, Сидехменова А.В.^{1*}, Попова Е.В.¹, Домнина Н.С.², Власов П.С.², Плотников М.Б.¹

¹ТҰЗМО «Е.Д. Голдберг атындағы Фармакология және регенеративті медицина ғылыми-зерттеу институтының» қан айналымының фармакология зертханасы, Ресей, 634028, Томск қ., Ленин даңғ. 3 үй.

²Химия институты, Санкт-Петербург мемлекеттік университеті, Ресей, 198504, Санкт-Петербург қ., Петергоф, Университетский даңғ., 26 үй.

*sidekhnmenova@yandex.ru

ТҮЙІН

Фенилгидразинді 50 мг/кг дозада бір рет қабылдау гематокриттің төмендеуіне, эритроциттердің агрегациясына және деформацияның бұзылуына әкелді. Бұл тіндерге оттегінің жеткізілуінің төмендеуімен анықталды. Гибридті макромолекулярлық қосылыстар (10 мг/кг көктамырға 4 күн бойы) гемореологиялық көрсеткіштердің бұзылуының ауырлығын әлсіретіп, тіндерге оттегінің жеткізілуін арттырды.

Кілтті сөздер: фенилгидридті интоксикация, гибридті макромолекулалық қосылыстар, гематокрит, эритроциттер агрегациясы, эритроциттердің деформациялануы, тіндерге оттегінің жеткізілуі.