

И. А. Лавриненко¹, В. А. Лавриненко²

¹ Институт биохимии СО РАМН
ул. Акад. Тимакова, 2, Новосибирск, 630060, Россия

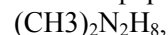
² Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

E-mail: igor@academ.org

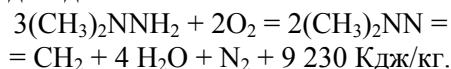
1,1-ДИМЕТИЛГИДРАЗИН: МУТАГЕННЫЕ И ОБЩЕТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Космическая отрасль является одной из наиболее приоритетных и наукоемких областей человеческой деятельности, определяющей не только политический престиж современного государства, но и его экономическую, научно-техническую и оборонную мощь. Как известно, в ракетах тяжелого и среднего класса «Протон», «Днепр» и др., запускаемых с космодромов «Байконур» и «Плесецк», в качестве ракетного топлива используются 1,1-диметилгидразин (1,1-ДМГ), в качестве его окислителя – тетраоксид азота. Однако в настоящее время при значительной коммерциализации космической отрасли, увеличении частоты запусков ракетных комплексов и возникновении аварийных ситуаций стало очевидным, что ракетно-космическая деятельность оказывает существенное негативное влияние на окружающую природную среду. При отделении первых ступеней ракет на земную поверхность выпадает от нескольких сотен литров до двух тонн топлива. При этом действие 1,1-ДМГ на человека, животных и растительный мир, изучены далеко не полностью. Хотя в литературе существуют обстоятельные обзоры [1; 2], мы решили с учетом некоторых новых данных [3] сделать еще один анализ свойств данного вещества.

Физико-химические свойства. При нормальной температуре и давлении безводный 1,1-ДМГ представляет собой бесцветную жидкость с химической формулой



относительной молекулярной массой 60,08 и плотностью 785 кг/м³. Гидразин хорошо растворяется в воде, спиртах, аммиаке, аминах, органических растворителях, нерастворим в углеводородах, является сильным восстановителем [1], хорошо горит и при этом выделяется значительное количество энергии. В аэрокосмической промышленности 1,1-ДМГ и его смесь с метилгидразином применяются как топливо с высокой теплопродукцией и скоростью вытекания газов при сгорании [4]. Состав продуктов окисления 1,1-ДМГ очень сложен. В качестве примера приводится лишь одна из протекающих реакций с образованием продукта окисления 1,1-ДМГ – диметилгидразонформальдегида:



1,1-ДМГ вступает также в реакции комплексообразования, реакции с органическими соединениями, белками, ДНК. При этом образуется большое количество производных: N-нитрозодиметиламин, 1-метил-1Н-

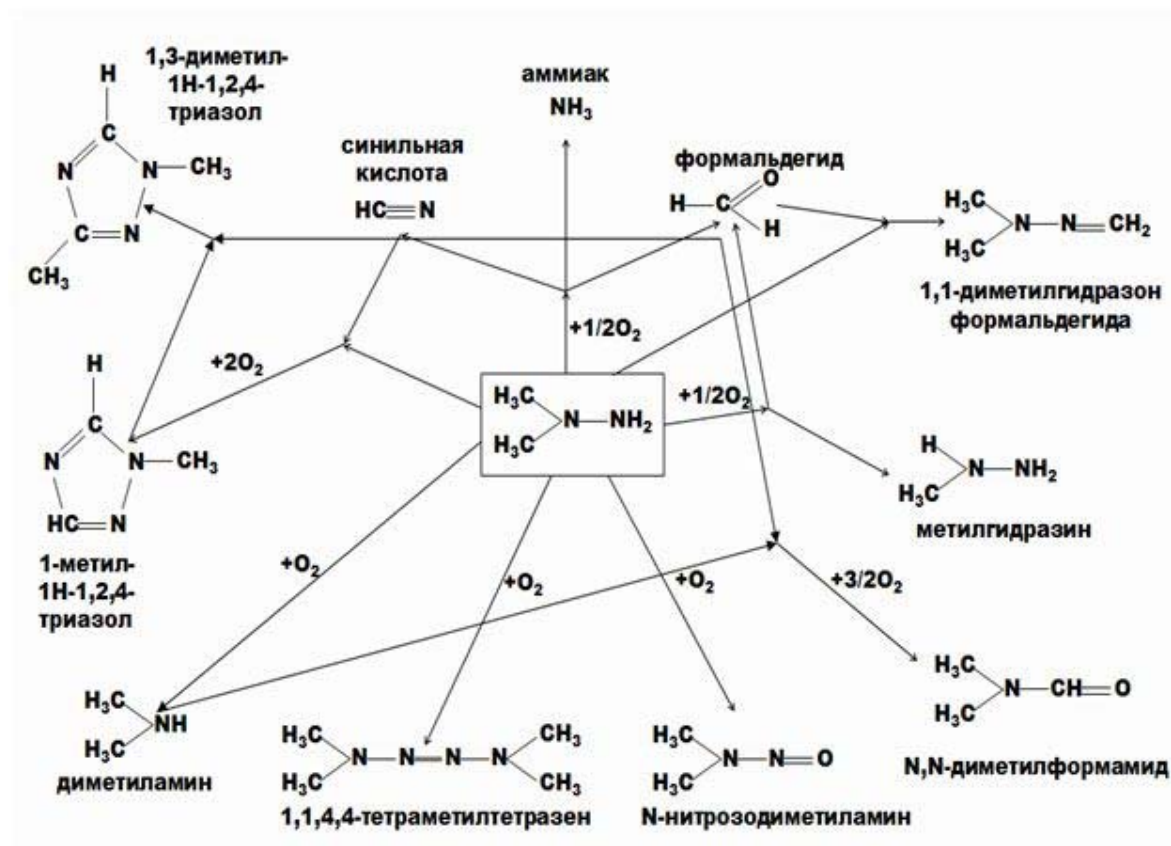


Схема превращения в почве несимметричного диметилгидразина

1,2,4-триазол, 1,1,4,4-тетраметил-2-тетразен, диметилгидразонацетальдегид, формилдиметилгидразон, перекись водорода, формальдегид и другие продукты окисления (см. рисунок).

Использование в промышленности, сельском хозяйстве и медицине. В природе гидразины образуются в почве бактериями *Rhizobium* и *Azotobacter*, синтезируются в съедобных грибах, определяются в табаке и табачном дыме [5]. В почве 1,1-ДМГ может получаться при восстановлении нитрозодиметиламина [6]. Некоторые производные гидразина нашли широкое применение в нефтяной промышленности в качестве антиоксидантов, в химии – при производстве красителей и пластмасс, в сельском хозяйстве – в качестве регуляторов роста растений и гербицидов, в медицине – средства, применяемые при лечении туберкулеза (изониазид, тубазид, фтивазид), противораковые препараты [7; 8].

Пути поступления 1,1-диметилгидразина в объекты окружающей среды и в орга-

низм человека и животных. Сведения об уровнях гидразина в окружающей среде (земле, грунтовых водах) стали накапливаться лишь в последнее время [9; 10]. Причиной загрязнения окружающей среды является остаточное количество 1,1-ДМГ в обломках первых ступеней ракетных носителей при их падении на территориях Алтайского края, республики Коми, Пермской, Новосибирской областей, Якутии и других районов России.

Производные гидразина опасны при любом пути поступления в организм. Вероятно, они обладают способностью вызывать у животных и человека опухоли различных органов и тканей [10; 11]. Так, в 1988 г. в Алтайском крае отмечен резкий рост заболеваемости новорожденных, что проявлялось в поражении нервной системы и патологических желтухах. Тогда же возник термин «желтые дети». В 1990 г. среди новорожденных 28 % имели тяжелую форму желтухи, а у 72 % оказалась поражена центральная нервная система. В России уже

официально признано, что отрицательному воздействию в результате ракетно-космической деятельности подвергаются двадцать субъектов Российской Федерации. Площадь, где, по официальным данным, происходит падение отделяющихся частей ракет-носителей, составляет двадцать миллионов гектаров. Однако, по данным независимых экспертов, загрязненными территориями следует признать сто миллионов гектаров. Только в Алтайском крае загрязненными ракетным топливом признаны Усть-Канский, Онгудайский, Улаганский, Кош-Агачский, Чарышский, Змеиногорский, Солонешский, Смоленский, Алтайский и другие районы. В Коми и Алтайском крае эксперты обнаружили районы падений, которые использовались более двадцати лет назад и о которых нет никаких официальных данных.

При поступлении в организм 1,1-ДМГ в дозе 10–20 мг/кг массы человека возможно развитие отравлений легкой степени. Основной путь попадания 1,1-ДМГ в организм в производственных условиях – ингаляционный (92 %), в трети случаев – через кожу. У пораженных наблюдается скрытый период, который длится от 30 мин до 24 ч и более. Около 85 % отравлений относятся к легким, летальность при которых составляет 2, а при средних и тяжелых вариантах – 15 % [11].

Механизмы токсического действия и биохимические эффекты. Метаболизм гидразина в организме животных и человека сложен и изучен недостаточно. Как оказалось, наиболее опасным является ингаляционное воздействие. Производные гидразина быстро проникают в кровь и определяются в почках, печени и селезенке. Значительная часть (до 48 %) гидразина, введенного подкожно, внутривенно или внутривенно выводится из организма на 4–5-е сутки в виде продуктов, образующихся в результате ацетилирования. Процесс биотрансформации гидразина и его производных осуществляется в основном в печени монооксигеназами эндоплазматического ретикулаума, где производные гидразина подвергаются окислению, восстановлению, гидролизу.

Острая токсичность. При острых отравлениях основными являются симптомы поражения ЦНС (судорожный эффект) и печени. Острая токсичность для человека 1,1-ДМГ проявляется в поражении носа, горла, конъюнктивы глаз, наблюдаются

тошнота и рвота. Поражение центральной нервной системы и судороги отмечены у животных [12–14]. Острая токсичность продемонстрирована для крыс, мышей, хомячков, кроликов, морских свинок при различных способах заражения [15]. Клиническая картина острого отравления производными гидразина у животных характеризуется возбуждением, расстройством дыхания, тоническими и клоническими судорогами.

Хроническая токсичность. Хроническое отравление 1,1-ДМГ в легких случаях характеризуется вегетативной дисфункцией, дискинезией желчевыводящих путей, гепатопатией, гипертрофическими ринитами и ларингитами, воздействием на сердечно-сосудистую деятельность. Часто возникают вялотекущие токсические гепатиты, хронические бронхиты, язвенное поражение желудка, дистрофические изменения миокарда, токсическая нефропатия. В крови возникает ретикулоцитоз, анемия, лейкопения, изменяются показатели иммунной системы. Выявлены поражения печени при долговременной экспозиции человека 1,1-ДМГ [16]. Гемолитическая анемия и действие на ЦНС (конвульсивные припадки), действие на легкие и почки также было выявлено у пораженных [7; 13].

Токсичность гидразина связана, по видимому, с генерацией в печени животных карбокатионов, алкильных радикалов и активных форм кислорода. Нарушаются анти-токсическая, экскреторная и белковообразовательная функции печени. Отмечено, что в клетках органа при воздействии 1,1-ДМГ происходило снижение активности лактатдегидрогеназы, митохондриальной активности, уменьшалось количество восстановленного глутатиона, происходило увеличение образования активных форм кислорода и перекисного окисления, уменьшалась активность каталазы [17]. Авторы сделали вывод о возникновении оксидативного стресса при введении гидразина. Это заключение поддерживается другими работами [18].

В периферической крови определяется тенденция к начальной стадии гиперкомпенсированного скрытого гемолиза [13]. В костном мозге наблюдается некоторое усиление миелопоэза с преимущественной активацией эритропоэза. Гидразин вызывает увеличение уровня триглицеридов в печени крыс. В сыворотке крыс, получавших гидразин, наблюдались повышенные concentra-

ции кортикостерона и пониженные концентрации инсулина [19]. В результате исследований *in vivo* высказано предположение, что гидразин ингибирует гликонеогенез [20]. После его введения отмечена транзитная гипергликемия, а затем значительная гипогликемия, содержание лактата и пирувата заметно увеличивалось [21]. Ацидоз в результате подъема в содержании лактата развивался через несколько часов. Кроме повышения уровня свободных аминокислот в плазме и различных органах и тканях, гидразин приводил к снижению активности определенных аминотрансфераз и декарбоксилаз. Активность орнитиндекарбоксилазы печени крыс повышалась, происходило подавление активности фосфоенолпируват-карбоксилазы – фермента, участвующего в гликонеогенезе, отмечено повышение содержания цитрата, малата и оксалоацетата в печени крыс [22; 23]. Показана инактивация под влиянием гидразина медь-содержащей хинон-зависимой аминоксидазы плазмы [24]. Установлено, что гидразин – диуретик, так как увеличивал у собак экскрецию натрия, калия и воды [25]. У крыс и мышей после воздействия гидразина отмечалось увеличение размеров митохондрий печени [26], пролиферация гладкого эндоплазматического ретикулаума [27], снижение содержания цитохрома P-450 [28].

У военнослужащих, контактирующих с высокотоксичными компонентами ракетного топлива (КРТ) в процессе профессиональной деятельности, возникают вялотекущие патологические процессы в клетках печени. Изменения биохимических показателей крови являются проявлением патогенеза хронической интоксикации 1,1-ДМГ и, по-видимому, являются причиной возникновения и развития патологических состояний в организме военных специалистов, контактирующих с высокотоксичными компонентами ракетного топлива [2].

Нейротоксичность и действие на иммунную систему. Интоксикация производными гидразина приводит к поражению ЦНС, появлению судорожного симптомокомплекса. Увеличение содержания гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге мышей наблюдалось после однократного внутримышечного введения гидразина [28]. Одним из основных результатов его действия, по-видимому, является воздействие на иммунную систему. Мышей обрабатывали

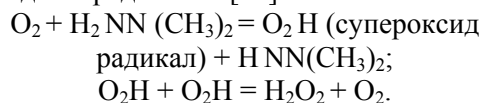
1,1-ДМГ в течение 14 нед. Авторы установили, что при этом увеличивалось количество антитело-образующих клеток, понижалась активность супрессорных клеток, но, несмотря на то что не отмечено влияние на бласттрансформацию лимфоцитов, значительно возрос ответ на липополисахарид (LPS) [29].

Генотоксичность, мутагенность, канцерогенность, возможные механизмы действия 1,1-ДМГ на геном клетки. Канцерогенные эффекты при действии гидразина на животных хорошо установлены. Показано, что 1,1-ДМГ и другие гидразины – слабые мутагены, но обладают канцерогенным потенциалом [30]. Для того, чтобы эта функция проявилась, гидразины должны подвергнуться метаболическому окислению в организме. Изучены 16 производных гидразина, среди них 1,1-ДМГ, которые тестировались на ДНК-повреждающую активность и мутагенность в Ames-тесте [31]. Оказалось, что 1,1-ДМГ значительно увеличивал разрывы в ДНК клеток печени и легких. Показана значительная корреляция между ДНК-повреждающим действием и канцерогенным потенциалом для большинства производных гидразина. Имеющиеся данные указывают на то, что гидразин индуцирует генные мутации и хромосомные aberrации во многих тест-системах, включая растения, фаги, бактерии, грибы, у дрозофил, а также клетки млекопитающих *in vitro*. Гидразин опосредованно алкилировал ДНК в гепатоцитах грызунов, а также повреждал ДНК *in vitro*. Он вызывал *in vitro* трансформацию клеток человека и хомячка. Сообщалось об индукции хромосомных aberrаций у крыс *in vivo* [6].

Изучена мутагенность ряда производных гидразина [32; 33]. Установлено, что большинство этих соединений модифицировали в клетках тимидин, при этом мутагенность и токсичность соединений коррелировали между собой. Методом Comet-анализа проверено действие нескольких производных гидразина, в том числе 1,1-ДМГ, на разные типы клеток: печень, легкие, почки, мозг, стволовые клетки, слизистая желудка, толстой кишки, мочевого пузыря мышей [34; 35]. Отмечены значительные повреждения ДНК клеток почти во всех органах. В работе [34] показано, что гидразин канцерогенен для мышей, хомячков и крыс. Введение этим животным гидразина приводит к ме-

тированию ДНК (источник метильных групп – формальдегид). У крыс экспозиция с 1,1-ДМГ приводила к раку кожи, легких, поджелудочной железы, печени, надпочечников [35]. У мышей и хомячков при оральном введении гидразина наблюдались опухоли почек и печени, ангиосаркомы. Показано, что ряд замещенных гидразинов вызывает рак толстой кишки и другие типы опухолей у лабораторных животных [36]. Пары гидразина вызвали опухоли полости носа, большинство которых были доброкачественными, у крыс F344 и сирийских хомячков после обработки на протяжении 12 мес. (наблюдения за животными продолжалось пожизненно). При воздействии 1,1-ДМГ у различных видов животных наблюдалось развитие доброкачественных и злокачественных опухолей печени, почек, легкого, желез внутренней секреции. Годовая экспозиция крыс, мышей, хомячков и собак гидразином приводила к аденомам полипам, назальным эпителиальным опухолям, у хомячков – к амилоидозу, носовым полипам, канцерогенезу толстой кишки, тиреоидным парафолликулярным аденомам, легочным аденомам [36].

Сделать определенный вывод о канцерогенности гидразинов для человека на основании имеющихся данных не представляется возможным. В отсутствие эпидемиологических исследований и с учетом данных о мутагенности и канцерогенности гидразина и его производных для млекопитающих не исключено, что они могут быть канцерогенны и для человека [37]. Авторы [38] предполагают, что действие 1,1-ДМГ может быть опосредовано через генерацию супероксидных радикалов в результате восстановления кислорода в крови. После рекомбинации радикалов они окисляют основания ДНК, кофакторы ферментов и сахарофосфатный остов ДНК. Не исключено, что их воздействие опосредуется также через воздействие на промоторы окислительного стресса в клетке. Приводим схему генерации супероксидных радикалов [38]:



Какое значение имеют эти реакции для организма *in vivo*, остается пока неизвестным.

Методы определения в различных средах. Определение гидразина в воздухе, воде,

биологических материалах осуществлялось многими авторами с помощью различных физико-химических методов и целноклеточных биосенсоров [9; 39]. При этом методы газовой хроматографии наиболее специфичны из всех существующих, а хроматографический анализ гидразина улучшается с помощью дериватизации, например, в результате реакции с *n*-диметиламинобензальдегидом или 2,4-пентандионом. Пары 1,1-ДМГ в воздухе производственных помещений определяются калориметрическим методом, основанным на взаимодействии с паранитробензальдегидом, с образованием окрашенного комплекса. Диапазон измеряемых концентраций 0,05–1,0 мг/м³. Для этих целей может быть использована также унифицированная спектрофотометрическая методика с 4-перидинальдегидом. Для экспрессного определения 1,1-ДМГ применяется индикаторная трубка ИТ-Г1 с визуальной оценкой калориметрического эффекта реакции, протекающей на твердом носителе [40; 41]. Работы по совершенствованию методов физико-химического определения 1,1-ДМГ и его производных продолжаются [40].

Хотя в экологическом мониторинге активно используются различные химические, физико-химические и биологические методы анализа объектов окружающей среды, следует отметить, что аналитические методы, применяемые для измерения уровня экотоксикантов в организме человека и окружающей среде (спектроскопические методы, нейтронно-активационный анализ, электрохимические методы, газовая хроматография, хроматография высокого давления, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия), требуют дорогостоящего оборудования, высококвалифицированного персонала и не пригодны для полевого анализа. Не дают эти методы и прямой информации о биологической опасности экотоксикантов. Более того, химические и физико-химические методы имеют тенденцию переоценивать биодоступность ксенобиотиков, так как многие металлы и органические соединения находятся в окружающей среде в нерастворимой форме, а в таком состоянии они только потенциально опасны для здоровья человека.

Совершенно очевидно, что ответ об опасности экотоксикантов для организма могут дать только биологические методы. Поэтому в последние годы целью многих

исследований была разработка простых и адекватных методов для оценки токсического воздействия химических и физических факторов окружающей среды на организм. Так, в последние годы, наряду с биосенсорами электродного, электрохимического, волоконно-оптического и других типов, широкое распространение получили цельноклеточные (whole-cell) биосенсоры [42]. Они представляют собой живые клетки (микроорганизмов или высших организмов) и дают измеряемый продукт своей геномной деятельности в ответ на присутствие определенных соединений-токсикантов. Среди биосенсоров данного типа микробные имеют многочисленные преимущества в экологическом тестировании. Культивирование микроорганизмов дешевле по сравнению с культурами клеток высших организмов. Они могут быть получены в больших количествах, подвергнуты более строгому контролю, чем клетки высших организмов, и легко хранятся. При этом цельноклеточные биосенсоры обычно трансформированы рекомбинантными плазмидами, и они имеют в составе этих плазмид промотор, отвечающий на воздействие экотоксикантом транскрипцией репортерного гена, находящегося под контролем этого промотора, например с помощью флуориметра, люминометра или цветной реакции. Оказалось, что цельноклеточные биосенсоры быстро отвечают на наличие в среде экотоксикантов и в этом качестве превосходят физико-химические методы анализа.

В последние годы в качестве репортерного белка широко используются белок зеленый флуоресцирующий белок (GFP). Генно-инженерными методами созданы векторы, отвечающие, в частности, на генотоксические и токсические воздействия 1,1-ДМГ. Мы использовали цельноклеточные биосенсоры, которые позволяют оценить наличие токсичных и генотоксичных соединений гидразина в природной среде, и разработали передвижной комплекс, в котором такие работы могут быть проведены в полевых условиях. Получены данные, свидетельствующие о высокой токсичности и генотоксичности 1,1-ДМГ и некоторых его производных.

В одной из своих работ [37] по созданию цельноклеточных биосенсоров в качестве исходной использована плазмида pET-36. Рекомбинантная плазмида (pET_m-GFP) со-

держала встроенную по сайту XhoI кодирующую область гена *gfp*. Экспрессия гена *gfp* в клетках *E. coli* (DE3) индуцировалась воздействием ИПТГ (изопропил-β-d-тиога-лактозидом), но при наличии токсикантов в окружающей среде происходило общее подавление синтеза белка, в том числе и белка GFP, которое легко регистрировалось. Данная генно-инженерная конструкция использовалась для оценки общей токсичности 1,1-ДМГ и его производных.

В наших работах [3; 37] получен экспрессирующий вектор pRAC-GFP, содержащий модифицированный промотор гена *recA Proteus mirabilis*. Вектор pRAC-GFP использован для создания биосенсорного индикаторного штамма *E. coli*, предназначенного для обнаружения мутагенов химической и физической природы в исследуемых образцах из объектов внешней среды. Индукция синтеза репортерного белка GFP в клетках, содержащих эту плазмиду, обеспечивается SOS-репаративной системой клетки и активируется *recA* промотором в структуре плазмиды pRAC-GFP. Биосенсорный штамм *E. coli* BL-21 (DE3), содержащий рекомбинантную плазмиду pRAC-GFP, специфически отвечает на продукты трансформации 1,1-ДМГ. Получен штамм *E. coli* BL21(DE3), несущий плазмиду pET_m-GFP, которая синтезирует белок GFP под влиянием индуктора изопропил-β-d-тиога-лактозида. В присутствии токсических соединений ракетного топлива уровень синтеза белка GFP снижался по сравнению с индуцированным синтезом белка GFP. С помощью биосенсорных штаммов исследованы генотоксические и общетоксические свойства 1,1-ДМГ и некоторых продуктов его трансформации. По нашим данным [3; 37], 1,1-ДМГ является высокотоксичным соединением не только для клеток прокариотов, но и эукариотов. Так, 1,1-ДМГ вызывает изменение основных показателей красной крови: уменьшение количества эритроцитов, увеличение среднего объема эритроцитов у животных, изменение гетерогенности популяции эритроцитов, уменьшение амплитуды осмотической резистентности, достоверное уменьшение скорости оседания эритроцитов. Введение 1,1-ДМГ вызывало изменение в системе гемостаза – увеличение количества тромбоцитов. В связи с данными о токсичности 1,1-диметилгидразина – основного компонента ракетно-

го топлива – при попадании в организм человека и животных, отсутствием должного экологического сопровождения запуска ракетных носителей следует признать, что проблема детоксикации компонентов ракетного топлива в России остается экологически нерешенной.

Список литературы

1. Choudhary G., Hansen H. Human Health Perspective on Environmental Exposure to Hydrazines: A Review // *Chemosphere*. 1998. Vol. 37, № 5. P. 801–843.

2. Белов А. А. Изменение биохимических показателей крови у работающих с высокотоксичными компонентами ракетного топлива // *Современные проблемы токсикологии*. 2000. № 2. С. 20–25.

3. Лавриненко И. А., Лавриненко В. А., Рябченко А. В., Беклемишев А. Б. Создание биосенсорной тест-системы для детекции повреждений ДНК путем использования репортерного белка GFP // *Бюл. эксп. биол. мед.* 2006. Т. 141, № 1. С. 33–35.

4. Одрит Л., Огг Т. Химия гидразина. М., 1954. С. 20–36.

5. Колла В. Э., Бердинский И. С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола, 1976. С. 264–270.

6. Гидразин. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Совместное издание Программы ООН и Всемирной организации здравоохранения. Женева, 1991. С. 15–17.

7. Noda A., Sendo T., Ohno K., Goto S., Noda N., Hus K. Y. Effects of Rifampicin and Phenobarbital on the Fate of Isoniazid // *Toxicol. Lett.* 1985. Vol. 25. P. 313–317.

8. Зеленин К. Н. Гидразин // *Соровский образовательный журн.* 1998. С. 59–65.

9. Батырбекова С. Е. Экологическое состояние территорий, подверженных негативному воздействию ракетно-космической деятельности космодрома «Байконур»: Автореф. дис. ... д-ра хим. наук. Алматы, 2007.

10. Власов М. Н., Кричевский С. В. Экологическая опасность космической деятельности. М., 1999. С. 15–18.

11. Лебедев Г. Г., Мусийчук Ю. И., Клевцов В. И. Клиника, диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях компонентами жидкого ракетного топлива (КЖРТ). М., 1984. С. 122–123.

12. Басараба И. Н., Бенеманский В. В. Токсичность комбинации 1,2-диметилгидразина и диоксида серы при хроническом воздействии // *Первый съезд токсикологов России: Тез. докл. М.*, 1998. С. 33–34.

13. Богданов Н. А. Патология, клиника и терапия поражений жидкими ракетными топливами. Л., 1970. С. 36–38.

14. Методы санитарно-химического анализа воздуха и других сред, используемые при производстве и применении ракетных топлив / Под ред. И. Е. Бухолова, Э. Д. Сопач. М., 1971. С. 94–96.

15. Гадаскина И. Д., Филов В. А. Превращение и определение промышленных органических ядов в организме. Л., 1971. С. 290–292.

16. Kao Y. H., Chong C. H., Ng W. T., Lim D. Hydrazine Inhalation Hepatotoxicity // *Occupational Medicine*. 2007. Vol. 57, № 7. P. 535–537.

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

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

19. Cooling J., Bunditt S. L., Brindley D. N. Effects of Treating Rats with Hydrazine on the Circulating Concentration of Corticosteron and Insulin in Relation to Hepatic Triacylglycerol Synthesis // *Biochim. Soc. Trans.* 1979. Vol. 7. P. 1501–1503.

20. Fortney S. S., Clark D. A., Stein E. Inhibition of Gluconeogenesis by Hydrazine Administration in Rats // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1967. Vol. 156. P. 277–284.

21. Fortney S. R. Effect of Hydrazine on Liver Glycogen, Arterial Glucose, Lactate, Pyruvate, and Acid Base Balance in Anesthetized Dogs // *Therapeutics*. 1966. Vol. 153, № 3. P. 562–568.

22. Springer D. L., Broderick D. J., Dost F. N. Effects of Hydrazine And Its Derivatives on Ornithine Decarboxylase Synthesis, Activity, and Inactivation // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980. Vol. 53. P. 365–372.

23. Ray P. D., Hanson R. L., Lardy H. A. Inhibition by Hydrazine of Gluconeogenesis in the Rat // *J. Biol. Chem.* 1970. Vol. 245. P. 690–696.

24. Lee Y., Jeon H. R., Huang H., Sayre L. M. Temporary Inactivation of Plasma Amine Oxi-

dase by Alkylhydrazines. A Combined Enzyme Model Study Implicates Cofactor Deoxygenation and Subsequent Reoxygenation in the Case of Hydrazine Inself // *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66, № 6. P. 1925–1937.

25. *Coe F. L., Korty P. R.* The Effect of Hydrazine upon Renal Excretion of Sodium, Potassium and Water // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 1968. Vol. 161, № 1. P. 183–190.

26. *Timbrel J. A., Scales M. D., Streeter A. J.* Studies on Hydrazine Hepatotoxicity. II. Biochemical Findings // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1981. Vol. 10. P. 955–968.

27. *Wakabayashi T., Horiuchi M., Sakaguchi M., Onda H., Misawa K.* Induction of Megamitochondria in the Mice and Rat Livers by Hydrazine // *Exp. Mol. Pathol.* 1983. Vol. 39. P. 139–153.

28. *Wood J. D., Russell M. P., Kurylo E.* The Gamma-Aminobutyrate Content of Nerve Endings (Zynaptosomes) in Mice after the Intramuscular Injection of Gama-Aminobutyrate-Elevation Agents: A Possible Role in Anticonvulsant Activity // *J. Neurochem.* 1980. Vol. 35. P. 125–130.

29. *Tan M. J., Olsen R. G., Jacobs D. L.* *In vivo* and *in vitro* Effects of 1,1-DMH and Selected Immune Function // *Immunopharmacology.* 1982. Vol. 4, № 2. P. 139–147.

30. *Sedgwick B.* Oxidation of Methylhydrazines to Mutagenic Methylation Derivatives and Inducers of the Adaptive Response of *E. coli* to Alkylation Damage // *Cancer Res.* 1992. Vol. 1, № 52. P. 3693–3697.

31. *Parodi S., DeFlora S., Cavanna M., Pino A., Robbiano L., Penicelli C., Brambilla G.* DNA-Damaging Activity *in vitro* and Bacterial Mutagenicity of Sixteen Hydrazine Derivatives as Related Quantitatively to Their Cancerogenicity // *Cancer Res.* 1981. Vol. 41, № 4. P. 1469–1482.

32. *Rogers A. M., Back K. S.* Comparative Mutagenicity of Hydrazine and 3-methylated Derivatives in L5178Y Mouse Lymphoma Cells // *Mut. Res.* 1981. Vol. 89, № 4. P. 321–328.

33. *Bosan W. S., Shark R. C., MacEwen D., Gaworski C. L., Newberne P. M.* Methylation of DNA Guanine during the Course of Liver Cancer Induction in Hamsters by Hydrazine

and Dimethylnitrosoamine // *Carcinogenesis.* 1997. Vol. 8, № 3. P. 439–444.

34. Несимметричный диметилгидразин. Токсикология, гигиена и профпатология / Под ред. С. Д. Заугольникова. М., 1982. С. 260–263.

35. *Toth B.* The Large Bowel Carcinogenic Effects of Hydrazine and Related Compounds Occurring in Nature and in the Environment // *Cancer.* 1974. Vol. 40, suppl. 5. P. 2427–2431.

36. *Vernot E. H., MacEwen J. D., Bruner R. H., Haun C. C., Kinkead E. R., Preutice D. E., Hall A., Schmidt R. E., Eason R. L., Hubbard G. R., Yong J. T.* Long-Term Inhalation of Hydrazine // *Fund. Appl. Toxicol.* 1984. Vol. 5, № 6. P. 1050–1064.

37. *Лавриненко И. А., Рябченко А. В., Беклемишев А. Б.* Создание цельноклеточной биосенсорной тест-системы для обнаружения генотоксических воздействий на клетку // *Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2007. Т. 5, вып. 1. С. 95–99.

38. *Завильгельский Г. Б., Котова В. Ю., Манухов И. В., Шатров Я. Т., Чалкин С. Ф., Самброс В. В., Калиниченко Е. Н.* LUX-биосенсоры для детекции гептила // *Двойные технологии.* 2006. № 3. С. 67–71.

39. Методы определения компонентов жидкого ракетного топлива и их производных в объектах производственной и окружающей среды / Под ред. Л. М. Разбитной. М., 1988. С. 338–339.

40. *Победимский Д. Г., Евгеньев М. И., Кириллин А. Д., Врублевский Э. М.* Разработка системы экологического мониторинга токсичных азотсодержащих органических соединений в воздушной среде // *Рос. хим. журн.* 2001. № 5–6. С. 83–88.

41. *Гадаскина И. Д., Филов В. А.* Превращение и определение промышленных органических ядов в организме. Л., 1971. С. 290–292.

42. *Hansen L. H., Sorensen S. J.* The Use of Whole-Cell Biosensors to Detect and Quantify Compounds or Conditions Affecting Biological Systems // *Microbiol. Ecology.* 2001. Vol. 42. P. 483–494.

Материал поступил в редколлегию 06.02.2012