

© О.В. Нечайкина, С.Г. Петунов, Д.С. Лаптев, Д.В. Бобков, 2024

Влияние субхронического применения несимметричного диметилгидразина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Несимметричный диметилгидразин (НДМГ, гептил) широко используется в качестве ракетного топлива. Гептил относится к особо опасным веществам (1-й класс опасности). НДМГ при субхроническом внутрижелудочном введении обладает кардиоторопным действием, что послужило основанием для изучения его влияния на сократительную активность лимфатических сосудов, являющихся частью сосудистой системы. Кроме того, лимфатические сосуды рассматриваются как объекты сходные по параметрам фазной сократительной активности с сердцем и обладающие определенной общностью регуляторных механизмов кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток лимфангионов.

Материал и методы. Проведена оценка вазотоксического действия НДМГ на модели изолированных лимфатических сосудов крысы при субхроническом внутрижелудочном введении гептила в течение 28 дней в дозах 0,02; 0,2; и 2 мг/кг.

Результаты. Применение НДМГ во всех изучаемых дозах приводило к снижению сократительной активности лимфатических сосудов, которое проявлялось в угнетении частоты и амплитуды сокращений и, как следствие, интегрального показателя – минутной производительности. Тоническое напряжение при этом дозозависимо увеличивалось. При оценке состояния эндотелия лимфатических сосудов с использованием ацетилхолина выявлено снижение (инверсия) ответной реакции лимфангионов на вазодилататор.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на самцах белых крыс и не учитывает гендерные различия влияния НДМГ на лимфатические сосуды.

Заключение. В результате исследования установлено, что НДМГ в дозах 0,02; 0,2; и 2 мг/кг вызывает угнетение насосной функции лимфатических сосудов, обусловленное нарушением процессов как возбуждения, так и сокращения в гладкомышечных клетках лимфангионов.

Ключевые слова: НДМГ; изолированные лимфатические сосуды; сократительная активность лимфатических сосудов; субхроническая интоксикация; вазотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с правилами биоэтики, утвержденными Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей и одобрено Локальной биоэтической комиссией ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России.

Для цитирования: Нечайкина О.В., Петунов С.Г., Лаптев Д.С., Бобков Д.В. Влияние субхронического применения несимметричного диметилгидразина на сократительную активность изолированных лимфатических сосудов. *Токсикологический вестник*. 2024; 32(1): 14–19. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-14-19>

Для корреспонденции: Нечайкина Ольга Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории «Экстремальной физиологии» ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: olga2278@mail.ru

Участие авторов: Нечайкина О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Петунов С.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Лаптев Д.С. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Бобков Д.В. – редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Поступила в редакцию: 30 августа 2023 / Принята после доработки: 1 ноября 2023 / Принята в печать: 28 декабря 2023 / Опубликовано: 29 февраля 2024

© Olga V. Nechaykina, Sergey G. Petunov, Denis S. Laptev, Dmitry V. Bobkov, 2024

Effect of subchronic use of unsymmetrical dimethylhydrazine on contractile activity of isolated lymphatic vessels

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, FMBA, 188663, Leningrad region, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Unsymmetric dimethylhydrazine (UDMH, heptyl) is widely used as a rocket fuel. Heptyl belongs to especially dangerous substances (hazard class I). UDMH with chronic intragastric administration has a cardiotropic effect, which served as the basis for studying its effect on the contractile activity of lymphatic vessels, since they are part of the vascular system. In addition, lymphatic vessels are considered as objects similar in terms of parameters of phase contractile activity with the heart and having a certain commonality of regulatory mechanisms of cardiomyocytes and smooth muscle cells of lymphangions.

Materials and methods. The toxic effect of UDMH was evaluated on a model of isolated rat lymphatic vessels with subchronic intragastric administration of heptyl for 28 days at doses of 0.02; 0.2; and 2 mg/kg.

Results. The use of UDMH in all studied doses led to a decrease in the contractile activity of lymphatic vessels, which manifested itself in the suppression of the frequency and amplitude of contractions and, as a consequence, the integral indicator – minute productivity. At the same time, the tonic voltage increased dose-dependent. When assessing the state of the endothelium of lymphatic vessels using acetylcholine, a decrease (inversion) of the response of lymphangions to the vasodilator was revealed.

Limitations of the study. The study was performed on male white rats and does not take into account gender differences in the effect of NDMG on lymphatic vessels.

Conclusion. As a result of the study, it was found that UDMH in doses of 0.02; 0.2; and 2 mg/kg causes inhibition of the pumping function of lymphatic vessels, due to a violation of the processes of both excitation and contraction in smooth muscle cells of lymphangions.

Keywords: UDMH; isolated lymphatic vessels; contractile activity of lymphatic vessels; subchronic intoxication; vasotoxicity

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with the rules of bioethics approved by the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experimental and Other Purposes and approved by the Local Bioethical Commission of FSUE "Scientific Research Institute GPECH" of the FMBA of Russia.

For citation: Nechaykina O.V., Petunov S.G., Laptev D.S., Bobkov D.V. Effect of subchronic use of unsymmetric dimethylhydrazine on contractile activity of isolated lymphatic vessels. *Toxikologicheskij vestnik / Toxicological Review*. 2024; 32(1): 14–19. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2024-32-1-14-19> (In Russian)

For correspondence: Olga V. Nechaykina – Senior Researcher at the Laboratory of Extreme Physiology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, Russia, Leningrad region. E-mail: olga2278@mail.ru

Contribution of authors: Nechaykina O.V. – concept and design of the study, collection and processing of material, writing of text; Petunov S.G. – concept and design of the study, editing; Laptev D.S. – concept and design of research, editing; Bobkov D.V. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Acknowledgment. The study was carried out within the framework of the implementation of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare".

Received: August 30, 2023 / Revised: November 1, 2023 / Accepted: December 28, 2023 / Published: February 29, 2024

Введение

Интенсивное развитие ракетно-космической отрасли, которое имеет ведущее значение в обеспечении военной, экономической безопасности государства и освоении космоса, неизбежно сопровождается загрязнением окружающей среды при производстве и применении ракетных топлив. В настоящее время как в России, так и за рубежом в двигательных установках пилотируемых кораблей и автоматических спутников, орбитальных и межпланетных станций, многоцветных космических кораблей широко используется топливо на основе производных гидразина, к которым относится и несимметричный диметилгидразин (НДМГ, гептил) [1, 2].

ЛД₅₀ НДМГ для лабораторных крыс при внутрижелудочном введении составляет, по разным данным, от 33 мг/кг [3] до 155 мг/кг [4], при внутрибрюшинном введении – 104,5 мг/кг [5], при ингаляции паров в течение 4 ч смертельной является концентрация 0,11 г/м³ [3]. Пороговая доза острой токсичности для крыс при внутрижелудочном введении – 1,94 мг/кг [4].

Хроническая интоксикация НДМГ обычно характеризуется полиорганным действием: язвенным поражением желудка, вялотекущими токсическими гепатитами, хроническими бронхитами, токсической нефропатией, дистрофическими изменениями миокарда. Отмеченные состояния сопровождаются болевыми ощущениями в области печени, почек, сердца, выявляются нарушения ритма сердечной деятельности. Со стороны крови отмечается анемия, лейкопения, ретикулоцитоз, изменяются показатели иммунной системы [6, 7]. Кроме того, НДМГ обладает способностью вызывать отдаленные эффекты, в частности индуцировать у животных опухоли различных органов и тканей [8].

Ранее, в рамках реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», изучено органоспецифическое влияние НДМГ на изолированное сердце и лимфатические сосуды и выявлена высокая чувствительность мышечных органов к действию токсиканта при однократном его воздействии [9]. Показано кардиотропное действие гептила при субхроническом его применении [10]. Субхроническое влияние НДМГ на сосуды практически не изучено.

Цель работы – оценка влияния субхронического воздействия НДМГ на лимфатическую систему с применением модели изолированных лимфатических сосудов крысы. Лимфатические сосуды, являясь частью сосудистой системы, обладают сходными свойствами с кардиомиоцитами по

параметрам фазной сократительной активности и общности регуляторных механизмов [11, 12].

Материал и методы

Эксперименты выполнены на белых крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из филиала НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Содержание, кормление и выведение лабораторных животных из эксперимента осуществляли в соответствии с ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 2016 г.

Для изучения влияния НДМГ на организм крысы при его субхроническом введении было сформировано три опытные и контрольная группы животных:

- группа НДМГ-1 получала препарат в дозе 0,02 мг/кг;
- группа НДМГ-2 – 0,2 мг/кг;
- группа НДМГ-3 – 2 мг/кг;
- контрольная группа получала дистиллированную воду в том же объеме (0,5 мл).

При выборе уровней воздействия НДМГ основывались на литературных данных об установленной величине порога острого общетоксического действия для белых крыс при внутрижелудочном введении, который составил 1,94 мг/кг (1/80 ЛД₅₀) [3]. Исходя из этого, для субхронических экспериментов в качестве максимальной выбрана доза НДМГ – 2,0 мг/кг. Значения двух меньших уровней воздействия гептила отличались от указанной величины в 10 и 100 раз, и составили, соответственно, 0,2 мг/кг и 0,02 мг/кг. Введение НДМГ осуществлялось в водном растворе внутрижелудочно на протяжении 28 дней. По истечении 28 дней эксперимента определялись функциональные параметры работы изолированных лимфатических сосудов животных *ex vivo*, согласно методике, описанной ранее [9]. Параметры сократительной активности лимфатических сосудов регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, USA) с последующей обработкой в программе LabChartProUpgrade 7.0. Для определения реактивности лимфангионов, изучения механизма действия токсикантов в перфузат добавлялись вазоактивные реагенты. Время экспозиции с каждой концентрацией составляло 10 мин, что определялось скоростью формирования сосудистых реакций на действие вазоактивной субстанции.

Оценку эффектов НДМГ при субхроническом воздействии проводили путём сравнения

Таблица 1 / Table 1

Фоновые показатели сократительной активности лимфатических сосудов экспериментальных животных после субхронического внутрижелудочного введения НДМГ, абсолютные данные в виде $M \pm SE$, n – количество наблюдений
Background indicators of contractile activity of lymphatic vessels of experimental animals after subchronic intragastric administration of UDMH, $M \pm SE$ (n – is the number of observations)

Параметр	Группа			
	контроль $n = 13$	НДМГ-1 (0,02 мг/кг, $n = 13$)	НДМГ-2 (0,2 мг/кг, $n = 11$)	НДМГ-3 (2 мг/кг, $n = 10$)
Частота сердечных сокращений, уд. в 1 мин	6,55 ± 0,48	5,20 ± 1,08	3,69 ± 0,45*	3,46 ± 0,83*
Амплитуда сокращений, mN	0,67 ± 0,04	0,54 ± 0,06	0,45 ± 0,04*	0,50 ± 0,05
Производительность за 1 мин, mN·min ⁻¹	12,18 ± 1,15	7,16 ± 1,74*	3,62 ± 0,43*	2,90 ± 0,77*
Тоническое напряжение, mN	0,86 ± 0,18	0,81 ± 0,18	1,07 ± 0,18	1,30 ± 0,22

Примечание. * – статистически значимое отличие от контрольной группы животных при $p \leq 0,05$.

показателей сократительной активности лимфатических сосудов (амплитуды и частоты фазных сокращений, тонического напряжения, минутной производительности) животных опытных и контрольной групп.

Статистическую обработку проводили в программе GraphPad Prism 5.04. Анализ данных для связанных выборок и выявления межгрупповых различий проводили с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты

В результате исследования на модели изолированных лимфатических сосудов крысы показано, что субхроническое внутрижелудочное введение НДМГ во всех исследуемых дозах приводит к угнетению сократительной активности лимфангионов (табл. 1).

Так, снижение частоты сокращений в группе НДМГ-1 составило 20,6%, в группе НДМГ-2 – 43,7% ($p \leq 0,05$), НДМГ-3 – 47,2% ($p \leq 0,05$)

в сравнении с контролем. Амплитуда фазной активности лимфатических сосудов снижена во всех экспериментальных группах животных. В опытной группе НДМГ-1 снижение составило 19,4%, в НДМГ-2 – 32,8% ($p \leq 0,05$), в НДМГ-3 – 25,4% от контрольной группы.

Минутная производительность – интегральный показатель, косвенно характеризующий насосную функцию лимфангионов, также значительно снижался при субхроническом влиянии НДМГ. В группе НДМГ-1 снижение показателя составило 41,2% ($p \leq 0,05$), в группе НДМГ-2 минутная производительность уменьшилась на 70,3% ($p \leq 0,05$), в группе НДМГ-3 на 76,2% ($p \leq 0,05$).

Тоническое напряжение лимфатических сосудов при субхроническом внутрижелудочном введении НДМГ дозозависимо увеличивалось, хотя и имело лишь характер тенденции.

Для оценки состояния эндотелия лимфатических сосудов при субхроническом действии НДМГ проведены эксперименты с использова-

Таблица 2 / Table 2

Параметры функциональной активности изолированных лимфатических сосудов при воздействии ацетилхолина (10^{-6} М) после субхронического внутрижелудочного введения НДМГ, данные представлены в относительных единицах по отношению к фону в виде $M \pm SE$; n – количество наблюдений

Parameters of functional activity of isolated lymphatic vessels under the influence of acetylcholine (10^{-6} M) after subchronic intragastric administration of UDMH. The data are presented in relative units relative to the background in the form of $M \pm SE$; n – is the number of observations

Параметр, отн. ед	Группа			
	контроль $n = 10$	НДМГ-1 (0,02 мг/кг, $n = 12$)	НДМГ-2 (0,2 мг/кг, $n = 11$)	НДМГ-3 (2 мг/кг, $n = 9$)
Частота сердечных сокращений	0,77 ± 0,14	0,81 ± 0,09	0,85 ± 0,08	0,79 ± 0,11
Амплитуда сокращений	0,89 ± 0,09	0,91 ± 0,07	1,03 ± 0,03	0,96 ± 0,03
Тоническое напряжение	0,97 ± 0,02	1,03 ± 0,02	1,00 ± 0,01	0,99 ± 0,02

нием ацетилхолина (АХ), эффект которого является полностью эндотелий-зависимым [13]. В экспериментах на изолированных лимфатических сосудах показано, что применение АХ в физиологической концентрации 10^{-6} М в контрольной группе (с интактным эндотелием) вызывает снижение частоты и амплитуды фазных сокращений на 23% и 11% соответственно (табл. 2).

Обсуждение

В результате исследования на модели изолированных лимфатических сосудов крысы показано, что субхроническое внутрижелудочное введение НДМГ во всех исследуемых дозах приводит к угнетению сократительной активности лимфангионов, которое проявлялось в угнетении частоты, амплитуды сокращений и минутной производительности. Обращает на себя внимание, что при воздействии НДМГ в дозах 0,2 и 2 мг/кг разница в снижении частоты сокращений незначительная. Это, вероятно, говорит о том, что наибольшее изменение процессов возбуждения в гладкомышечных клетках лимфангионов происходит при воздействии НДМГ в дозе 0,2 мг/кг без дальнейшего значительного усугубления при повышении дозы до 2 мг/кг.

Вероятно, механизмом, приводящим к снижению амплитуды сокращений лимфангионов, является снижение сократимости гладкомышечных клеток, что может являться следствием уменьшения содержания Ca^{2+} в миоплазме и нарушения процессов электромеханического сопряжения.

Дозозависимое снижение интегрального показателя сократимости, коррелирующего со снижением частоты фазных сокращений лимфатических сосудов (коэффициент корреляции 0,99) свидетельствует о большем влиянии НДМГ на процессы возбуждения гладкомышечных клеток. Нарушение сократительной функции лимфатических сосудов в большей степени проявляется при использовании НДМГ в дозе 0,2 мг/кг без дополнительной динамики при увеличении дозы токсиканта, что может свидетельствовать о максимальном его влиянии на сигнальные механизмы сокращения гладкомышечных клеток. Снижение минутной производительности, являющейся интегральным показателем, характеризующим насосную функцию лимфангионов, свидетельствует о негативном влиянии НДМГ на одну из важнейших функций лимфатической системы – транспортную.

Несмотря на то, что дозозависимое увеличение тонического напряжения лимфатических сосудов при субхроническом внутрижелудочном

введении НДМГ имело лишь характер тенденции, повышение тонуса гладкомышечных клеток лимфатических сосудов приводит к снижению наполнения лимфангионов в фазу диастолы, уменьшению фракции выброса в систолу и, таким образом, уменьшению их производительности.

Характер изменений сократительной активности под действием АХ во всех опытных группах менее выражен, чем в контроле, однако эти изменения были незначительны. Так, в опытной группе НДМГ-1 показатели частоты и амплитуды сокращений изменялись аналогично контрольной группе, тоническое напряжение лимфатических сосудов незначительно увеличивалось. В опытной группе НДМГ-2 зарегистрирована тенденция к увеличению амплитуды сокращений, что является нехарактерной реакцией лимфатических сосудов на АХ. В опытной группе НДМГ-3 частота сокращений и тоническое напряжение изменялись аналогично контрольной группе, показатель амплитуды сокращений незначительно увеличен относительно контроля.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на самцах белых крыс и не учитывает гендерные различия влияния НДМГ на лимфатические сосуды.

Заключение

Согласно полученным данным, НДМГ при субхроническом внутрижелудочном введении во всех изучаемых дозах угнетает сократительную активность лимфатических сосудов, что проявляется в снижении регистрируемых показателей частоты и амплитуды сокращений и интегрального показателя – минутной производительности. Наиболее вероятными клетками-мишенями при субхроническом действии НДМГ являются гладкие миоциты лимфангионов. Эндотелий-зависимые сосудистые реакции, в частности на действие АХ, выражены в меньшей степени. Установленные в эксперименте выраженность и направленность сосудистых реакций позволяют заключить, что негативное влияние НДМГ реализуется посредством нарушения процессов возбуждения и сокращения в гладкомышечных клетках лимфатических сосудов, что приводит к нарушению их активной насосной функции. Следствием этого может являться нарушение гидродинамического равновесия в интерстициальном пространстве и риск развития отеков, которые могут способствовать росту преднагрузки на сердце и вызывать гипертрофию миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 11–13 см. в References)

- Иванова Л.А. Влияние ракетного топлива на организм человека на объектах его использования, хранения и утилизации. *Россия молодая – передовые технологии в промышленность*. 2015; (3): 153–8.
- Сергеев С.А. Жидкие ракетные топлива. Информационный бюллетень пресс-центра космодрома Плесецк. 1991; 4. Доступно: <https://www.plesetzk.ru/index.php?d=doc/inf&p=inf004>
- Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник. Под ред. С.А. Куценко. СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ»; 2004.
- Ягужинский Л.С., Манухов И.В., Вагапова Э.Р., Кессених А.Г., Коноплева М.Н., Завильгельский Г.Б. и др. Экспериментальные исследования влияния низких концентраций гептила и продуктов его гидролиза на воду и биологические объекты. М: Московский физико-технический институт (государственный университет); 2015.
- 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. дисс. ... канд. мед. наук. СПб: 2001: 25 с.
- Богданов Н.А. *Вопросы токсикологии ракетного топлива*. Л.: Изд. ВМА им. С.М. Кирова; 1961.
- Лавриненко И.А., Лавриненко В.А. 1,1-диметилгидразин: мутагенные и общетоксические свойства. *Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина*. 2012; 10 (3): 229–36.
- Савченков М.Ф., Денисов В.Б., Бенеманский В.В. Отдаленные последствия НДМГ и гидразина. В кн. под ред. С.Д. Заугольников. *Несимметричный диметилгидразин. Токсикология, гигиена и профпатология*. М.; 1982: 39–46.
- Нечайкина О.В., Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Бобков Д.В. Влияние несимметричного диметилгидразина на изолированное сердце и лимфатические сосуды. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 172(9): 283–6. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-9-283-286>
- Уколов А.И., Лаптев Д.С., Карманов Е.Ю., Каракашев Г.В., Криворотов Д.В., Богаченков А.С. и др. Новые биомаркеры несимметричного диметилгидразина. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(3): 182–90. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-182-190>

REFERENCES

- Ivanova L.A. The effect of rocket fuel on the human body at the objects of its use, storage and disposal. *Rossiia molodaya – peredovye tekhnologii v promyshlennost'*. 2015; 3: 153–58. (in Russian)
- Sergeev S.A. *Liquid rocket fuels*. Informacionnyj byulleten' press-centra kosmodroma Pleseck: 1991; 4. (in Russian). <https://www.plesetzk.ru/index.php?d=doc/inf&p=inf004>
- Military toxicology, radiobiology and medical protection: Textbook*. ed. by S.A. Kutsenko [Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i medicinskaya zashchita. Uchebnik. Pod red. S.A. Kutsenko]. Saint-Petersburg: Foliant; 2004. (in Russian)
- Yaguzhinskij L.S., Manuhov I.V., Vagapova E.R. Kessenih A.G., Konoplyova M.N., Zavil'gel'skij G.B. et al. *Experimental studies of the effect of low concentrations of heptyl and its hydrolysis products on water and biological objects [Experimentalnye issledovaniya vliyaniya nizkikh koncentratsii geptila i produktov ego gidroliza na vodu i biologicheskie ob'ekty]*. Moscow: Moskovskij fiziko-tekhnikeskij institut (gosudarstvennyj universitet); 2016. (in Russian)
- Basharin V.A. *Experimental assessment of the state of the glutathione system and lipid peroxidation in various organs and tissues in acute poisoning with 1,1-dimethylhydrazine and phenylhydrazine*: Diss. Saint-Petersburg; 2001. (in Russian)
- Bogdanov N.A. *Issues of rocket fuel toxicology [Voprosy toksikologii raketnogo topliva]*. Leningrad: VMA im. S.M. Kirova, 1961. (in Russian)
- Lavrinenko I.A., Lavrinenko V.A. 1,1-dimethylhydrazine: mutagenic and general toxic properties. *Vestnik novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: biologiya, klinicheskaya medicina*. 2012; 10(3): 229–36. (in Russian)
- Savchenkov M.F., Denisov V.B., Benemansky V.V. *Long-term effects of NDMG and hydrazine*. In: *Unsymmetric dimethylhydrazine. Toxicology, hygiene and occupational pathology*. Edited by S.D. Zagolnikov [Nesimetrichnyj dimetilgidrazin. Toksikologiya, gigiena i profpatologiya. Pod red. S.D. Zaugol'nikova]. Moscow; 1982: 39–46. (in Russian)
- Nechaykina O.V., Laptev D.S., Petunov S.G., Bobkov D.V. Effect of Unsymmetrical Dimethylhydrazine on Isolated Heart and Lymphatic Vessels. *Bulleten Experimentalnoj Biologii i Mediciny*. 2022; 172(3): 297–300. <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05380-y> (in Russian)
- Ukolov A.I., Laptev D.S., Karmanov E.Y., Karakashev G.V., Krivorotov D.V., Bogachenkov A.S., et al. New biomarkers for 1,1-dimethylhydrazine. *Toksikologicheskij vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(3): 182–90. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-3-182-190> (in Russian)
- Berger D.S., Li J.K., Noordergraaf A. Differential effects of wave reflections and peripheral resistance on aortic blood pressure: a model-based study. *Am J Physiol*. 1994; 266(4 Pt 2): 1626–42.
- Li B., Silver I., Szalai J.P., Johnston M.G. Pressure-volume relationships in sheep mesenteric lymphatic vessels in situ: response to hypovolemia. *Microvasc Res*. 1998; 56(2): 127–38. <https://doi.org/10.1006/mvrv.1998.2089>
- Ohhashi T., Takahashi N. Acetylcholine-induced release of endothelium-derived relaxing factor from lymphatic endothelial cells. *Am J Physiol*. 1991; 260(4 Pt 2): 1172–8.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нечайкина Ольга Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории экстремальной физиологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Россия. E-mail: olga2278@mail.ru

Петунов Сергей Гервасиевич – кандидат мед. наук, доцент, заведующий научно-организационным отделом ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Россия. E-mail: sergey-petunov@mail.ru

Лаптев Денис Сергеевич – кандидат биол. наук, заведующий лабораторией экстремальной физиологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Россия. E-mail: larden@mail.ru

Бобков Дмитрий Владимирович – старший научный сотрудник лаборатории экстремальной физиологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Россия. E-mail: bdv21@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Olga V. Nechaykina – Senior Researcher at the Laboratory of Extreme Physiology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad region, RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-7240> E-mail: olga2278@mail.ru

Sergei G. Petunov – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific and Organizational Department of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad region, RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6781-8315> E-mail: sergey-petunov@mail.ru

Denis S. Laptev – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Extreme Physiology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad region, RF. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-3058> E-mail: larden@mail.ru

Dmitry V. Bobkov – Senior Researcher at the Laboratory of Extreme Physiology of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal medical and biological Agency, 188663, Leningrad region, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3989-0437> E-mail: bdv21@yandex.ru