© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

УДК 599.32:615.745.1: 613.8]- 092.4

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ ТА ЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ В ОГАНІЗМІ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ НАТРІЮ НІТРИТОМ ТА ТЮТЮНОВИМ ДИМОМ

П. Г. ЛИХАЦЬКИЙ, кандидат біологічних наук, доцент кафедри медичної біохімії,

Л. С. ФІРА, доктор біологічних наук, професор кафедри медичної біохімії, завідувач кафедри фармації

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

E-mail: luhatsky@ukr.net, ludafira@ukr.net

Анотація. *Останнім часом все більша увага дослідників приділяється поєднаним патологіям, викликаним дією декількох токсичних чинників на організм. Широке застосування мінеральних добрив і пестицидів у сільському господарстві призвели до забруднення навколишнього середовища, зокрема, атмосферного повітря, питної води і споживаної їжі, що може становити загрозу для здоров'я людини. У теперішній час гостро постає проблема тютюнопаління. Згубний вплив паління пов'язаний із наявністю в тютюні великої кількості канцерогенних і токсичних речовин.*

Метою даного дослідження було дослідити ступінь ендогенної інтоксикації та активність запальних процесів у щурів різного віку після ураження їх натрію нітритом на тлі 45 денної інтоксикації тютюновим димом.

Експерименти проведені на білих щурах статевонезрілого, статевозрілого та старечого віку, які протягом 45 днів обкурювались тютюновим димом у герметичній камері. Одна з груп тварин за 72 год до закінчення експерименту отримувала натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла. У крові та сироватці крові визначали вміст карбокси- та метгемоглобіну, молекул середньої маси та про- та протизапальних цитокінів.

Встановлено, що після ураження тютюновим димом у крові тварин усіх вікових груп підвищується вміст карбоксигемоглобіну. Отруєння токсикованих димом щурів натрію нітритом призвело до вірогідного підвищення вмісту метгемоглобіну у крові, що вказує на розвиток гіпоксії в ураженому організмі. У дослідних щурів після ураження у сироватці крові зростає вміст молекул середньої маси. Це свідчить про поглиблення ендогенної інтоксикації в організмі після отруєння. У той же час у щурів усіх вікових груп зростає вміст прозапальних та знижується вміст протизапальних цитокінів, на що вказує підвищення вмісту IL-6 та зниження вмісту IL-4. Найбільш виражені зміни

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

спостерігілись у статевонезрілих щурів після потрапляння в організм обох токсикантів, що свідчить про високу чутливість їх до досліджуваних токсикантів.

Ключові слова: *тютюновий дим, натрію нітрит, гіпоксія, про- та протизапальні цитокіни, молекули середньої маси*

Актуальність. Поширеність тютюнопаління останнім часом набуває форму епідемії та є глобальною проблемою людства, так як паління сигарет та вплив тютюнового диму – це одна з причин смертності, захворювань та інвалідності великої кількості людей. Тривогу викликає і пасивне куріння, роль якого у зниженні здоро'вя людей, особливо дітей та підлітків, стає все більш значною. Куріння є одним із ключових факторів, які викликають окисний стрес у легенях та інших тканинах організму. Сигаретний дим викликає значну захворюваність і смертність, індукуючи рак, хронічні захворювання легень і судинних захворювань, а також захворювань різних органів.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Тютюновий дим містить багато токсичних, мутагенних і канцерогенних хімічних речовин, а також стійкі і нестійкі вільні радикали та активні форми кисню (АФК) з потенціалом для біологічного окисного пошкодження. [1, с. 445-462]. Окисний стрес викликає пошкодження в організмі біомакромолекул, що призводить до накопичення недоокислених продуктів, продуктів окисної модифікації білків, деградації ліпідних компонентів, нуклеотидів, пігментів та утворення значної кількості молекул середньої маси (МСМ).

Істотна особливість МСМ полягає в їх чітко вираженій високій біологічній активності. Накопичення МСМ є не тільки маркером ендоінтоксикації, в подальшому вони посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем і органів. Показник рівня МСМ вважають основним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму.

Тривале куріння пов'язане з підвищенням умісту карбоксигемоглобіну та зниженням пропускної здатності еритроцитів (для кисню), що призводять до гіпоксії тканин [2, с. 6098-6101]. Деякими дослідженнями показано, що

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.
сигаретний дим активує лейкоцити, які активують утворення хімічно активного кисню та азоту (ROS / RNS) і секретують прозапальні цитокіни, підвищують адгезію моноцитів до ендотелію і викликають запалення дихальних шляхів [3, с. 3128-44].

Тютюновий дим може викликати запальні процеси, зокрема, за допомогою індукції прозапальних цитокінів. Прозапальні цитокіни виробляються переважно активованими макрофагами і беруть участь в регуляції запальних реакцій. Існує безліч доказів того, що деякі прозапальні цитокіни, такі як IL-1, IL-6 і TNF-alpha беруть участь в процесі патологічного болю.

Останнім часом все більша увага дослідників приділяється поєднаним патологіям, викликаним дією декількох токсичних чинників на організм.

Численними дослідженнями встановлено, що широке застосування мінеральних добрив і пестицидів у сільському господарстві призвели до забруднення навколишнього середовища, зокрема, атмосферного повітря, питної води і споживаної їжі та створили реальну загрозу, як для життя людини, так і інших живих істот. Нітрати, будучи типовими ксенобіотиками, залучаються мікрофлорою людини і тварин в метаболічні процеси, в ході яких відновлюються спочатку до нітриту, а потім до катіона амонію, через ряд проміжних продуктів [4, с.89-99].

Нітрати, будучи сильними окислювачами, всмоктуються в кров і під впливом ферменту нітратредуктази відновлюються до нітритів, які взаємодіють з гемоглобіном крові і окислюють в ньому 2-х валентне залізо в 3-х валентне. У результаті утворюється метгемоглобін, який вже не здатний переносити кисень. В організмі виникає тканинна гіпоксія. Крім того, отруєння нітратами призводить до активації окислювальних процесів в організмі і розвитку окисного стресу.

Мета дослідження – дослідити ступінь ендогенної інтоксикації та активність запальних процесів у щурів різного віку після ураження їх натрію нітритом на тлі 45 денної інтоксикації тютюновим димом.

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведені на білих безпородних щурах-самцях, які утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Щури були поділені на три вікові категорії: перша — статевонезрілі з масою тіла 60–80 г, друга — статевозрілі з масою тіла 180–200 г, третя — старечі щури з масою тіла 300-320 г. Кожна вікова група складалася із двох підгруп — інтактний контроль та дослідна група . Дослідні тварини були поділені ще на 2 групи. Одній із них за 72 год до закінчення експерименту вводили натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла. Друга група щурів піддавалась токсичному впливу тільки тютюнового диму (протягом 45 днів). Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30 літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 сигарет «Прима срібна (синя)» із вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли), через отвори у камері подавався всередину неї. У камері одночасно знаходилось 6 тварин протягом 6 хвилин. Тварини контрольної групи також знаходились на протязі 6 хвилин у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму.

Через 15, 30 та 45 діб від початку ураження тварин тютюновим димом їх виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом.

Для дослідження брали кров та сироватку крові.

У крові визначали вміст метгемоглобіну (MetHb) в реакції з ацетонціангідрином [5, с.37-45] та карбоксигемоглобіну (HbCO) в реакції з гексаціанофератом(III) калію [6, с.71-74].

Імуноферментним методом за допомогою тест-систем у сироватці крові визначали рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 6 (IL-6) та протизапальних (інтерлейкіну 4 (IL-4). Кількісну оцінку концентрації в сироватці периферичної крові зазначених цитокінів проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі RT-2100C. Використовували тест-системи та контрольні сироватки IL-4, IL-6 виробництво Росія, згідно протоколам до тест-систем. Результати реакції

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

визначали на спектрофотометрі ULAB-108UA при довжині хвилі 450 нм. За допомогою калібрувальної кривої розраховували концентрації зазначених цитокінів в пікограмах на 1 мл (пг/мл) [7, с.33-37].

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові , зокрема двох фракцій ($СМ_1$ та $СМ_2$) [8, с.72-76].

Під час проведення досліджень користувались загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985). Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми “STATISTICA 6,0” з використанням параметричного критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Значну роль у розвитку метаболічних порушень під дією диму сигарет відводять моноксиду вуглецю та окислювальним газам. В даний час їх патогенна дія на судини, пов’язана з курінням, є найбільш вивченою. Моноксид вуглецю зменшує транспорт кисню в крові та його доступність для міокарда шляхом збільшення в крові рівня карбоксигемоглобіну.

Ми дослідили вміст карбоксигемоглобіну у щурів уражених тютюновим димом та натрію нітритом (табл. 1).

Найбільш чутливими до дії тютюнового диму виявились статевонезрілі щури, вміст HbCO у яких вірогідно зростав уже на 15 добу інтоксикації і становив 152 % від рівня норми.

1. Вміст карбоксигемоглобіну (г/л) у крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації (M ± m; n = 90)

Терміни ураження	Вікові групи тварин		
	статевонезрілі	статевозрілі	старечі
Інтактні щури	0,0148 ± 0,0012	0,0207 ± 0,0016	0,0188 ± 0,0017
Уражені ТД 15 днів	0,0225 ± 0,0017*	0,0263 ± 0,0020	0,0213 ± 0,0019
Уражені ТД 30 діб	0,0318 ± 0,0026*	0,0278 ± 0,0021*	0,0308 ± 0,0024*
Уражені ТД 45 діб	0,0408 ± 0,0033*	0,0315 ± 0,0023*	0,0385 ± 0,0036*

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

Уражені ТД 45 діб+72 год НН	0,0448 ± 0,0038*	0,0311 ± 0,0022*	0,0437 ± 0,0035*

Примітка: вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

Через 45 днів ураження димом цей показник зріс до 275 %, після введення токсикованим щурам натрію нітриту вміст HbCO підвищився до 303 %. У статевозрілих тварин даний показник зріс у 1,5 раза після дії на них обох токсикантів, у старечих – 2,3 раза.

Відомо, що токсичність нітратів пов'язана з їх відновленою формою — нітритами, які, сприяють окисненню гемоглобіну до метгемоглобіну, зумовлюючи розвиток гемічної гіпоксії.

Ми вивчили вміст метгемоглобіну у крові щурів після ураження їх натрію нітритом на тлі 45 інтоксикації тютюновим димом. Результати наведені у табл.2.

Ураження щурів усіх вікових груп тютюновим димом призвело до незначного підвищення вмісту MetHb через 15 діб від початку експерименту. Через 45 днів інтоксикації ТД вміст MetHb збільшився у статевонезрілих щурів у 1,3 раза, статевозрілих у 1,5 раза і в старечих – в 1,8 раза.

2. Уміст метгемоглобіну (г/л) у крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі інтоксикації тютюновим димом (M ± m; n = 90)

Терміни ураження	Вікові групи тварин		
	статевонезрілі	статевозрілі	старечі
Інтактні щури	1,53 ± 0,14	1,50 ± 0,15	1,41 ± 0,07
Уражені ТД 15 днів	2,05 ± 0,09*	1,65 ± 0,16	1,86 ± 0,09*
Уражені ТД 30 діб	2,18 ± 0,11*	2,20 ± 0,11*	2,18 ± 0,12*
Уражені ТД 45 діб	2,04 ± 0,13*	2,29 ± 0,08*	2,49 ± 0,13*
Уражені ТД 45 діб+72 год НН	5,02 ± 0,18*	4,01 ± 0,20*	4,10 ± 0,17*

Примітка: вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

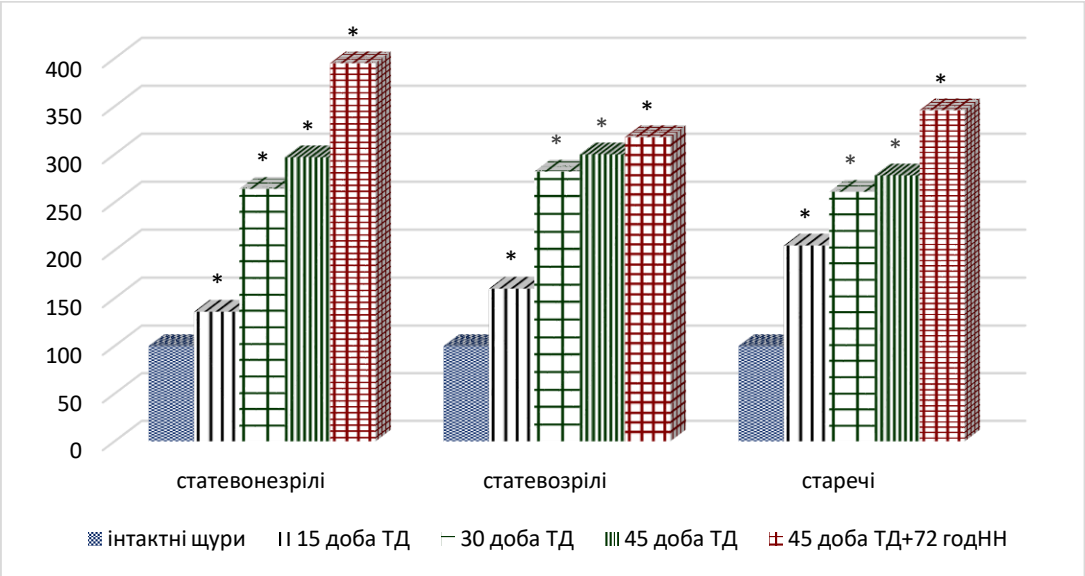
Введення в організм додаткового токсиканта натрію нітриту призвело до вірогідного підвищення даного показника у крові тварин всіх вікових категорій. Найбільшого підвищення зазнав уміст MetHb у крові статевонезрілих щурів (в 3,3 рази). У тварин статевозрілого та старечого віку підвищення становило відповідно в 2,7 та 2,9 рази.

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

Отже, найбільші зміни вмісту похідних гемоглобіну виявлені у статевонезрілих щурів, що свідчить про їх виражену чутливість до дії як тютюнового диму, так і натрію нітриту.

За умов отруєння обома токсикантами доцільним стає визначення ступеня ендогенної інтоксикації в організмі щурів, маркерами якої є молекули середньої маси (продукти деградації білкових молекул, нуклеотидів, пігментів, гормонів тощо).

Ми вивчили вміст обох фракцій МСМ ($СМ_1$ та $СМ_2$). При вивченні вмісту $СМ_1$ (переважають ланцюгові амінокислоти) встановлено, що найбільшого підвищення за дії обох токсикантів зазнав уміст даної фракції у статевонезрілих тварин (рис.1).



Примітка: вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

Рис. 1. Уміст фракції $СМ_1$ у сироватці крові щурів різних вікових груп після ураження натрію нітритом на тлі 45-добової інтоксикації тютюновим димом, %

Під дією тютюнового диму вміст $СМ_1$ на 45 добу підвищився майже однаково у всіх вікових групах порівняно з нормою і становив 297 % у молодих тварин, 300 % у статевозрілих та 278 % у старечих.

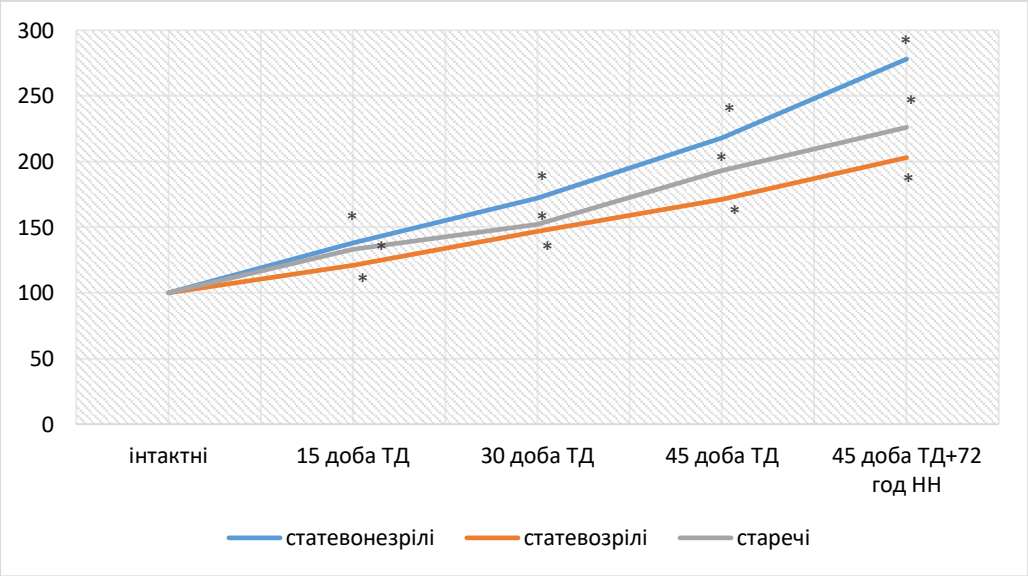
Після введення в організм щурів обох токсикантів найбільше підвищився вміст даного показника у сироватці крові статевонезрілих щурів і становив 395 % порівняно з інтактними тваринами. У сироватці крові статевозрілих

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

щурів даний показник підвищився на 218 % і становив 318 % від норми, у старечих – 346 %.

За вивчення вмісту фракції $СМ_2$ (переважають ароматичні амінокислоти) встановлено найбільше підвищення даного показника під дією тютюнового диму у сироватці крові статевонезрілих щурів, яке на 45 добу інтоксикації становило 218 % від інтактного контролю (рис. 2).

Протягом усіх термінів дослідження найбільш виражені зміни спостерігались у статевонезрілих тварин, у яких вміст $СМ_2$ значно переважав такий показник у решти дослідних групах.



Примітка: вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

Рис. 2. Уміст фракції $СМ_2$ у сироватці крові щурів різних вікових груп після ураження натрію нітритом на тлі 45-добової інтоксикації тютюновим димом, %

Ураження щурів обома токсикантами призвело до підвищення вмісту $СМ_2$ у сироватці крові статевонезрілих щурів до 278 % ($p \leq 0,05$), статевозрілих до 203 % ($p \leq 0,05$), та старечих – до 226 % ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у сироватці крові статевонезрілих щурів відмічалось найбільше нагромадження молекул середньої маси, що свідчить про глибоку інтоксикацію тварин даної групи. Очевидно, ураження щурів обома токсикантами пов'язане з токсичною дією не тільки натрію нітриту, але і

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

тютюновим димом, вміст нітратів у якому корелює з утворенням неспецифічних летючих нітрозамінів (наприклад, N-нітрозодіметіламін, N-нитрозо-діетиламін, N-nitrosoethylmethyl- аміну і т.д.) які можуть проявляти канцерогенний вплив на організм.

В літературі є повідомлення про те, що ТД може викликати запальні процеси, зокрема, за допомогою індукції прозапальних цитокінів. Вплив ТД (особливо ультрадисперсних частинок фракції), як відомо, може активувати циркулюючі імуноцити в легенях, які потім вивільняють прозапальні цитокіни.

Ми дослідили вміст прозапального цитокіну (інтерлейкіну 6 (IL-6)) сироватці крові щурів після ураження їх дослідними токсикантами. Отримані результати наведені у таблиці 3.

3. Уміст інтерлейкіну 6 (нг/л) у сироватці крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі інтоксикації тютюновим димом (M ± m; n = 90)

Терміни ураження	Вікові групи тварин		
	статевонезрілі	статевозрілі	старечі
Інтактні щури	1,91 ± 0,28	3,00 ± 0,30	4,14 ± 0,17
Уражені ТД 15 днів	2,87 ± 0,18*	3,94 ± 0,33	6,20 ± 0,23*
Уражені ТД 30 діб	5,05 ± 0,22*	6,94 ± 0,12*	8,54 ± 0,46*
Уражені ТД 45 діб	6,43 ± 0,21*	8,31 ± 0,19*	9,97 ± 0,29*
Уражені ТД 45 діб+72 год НН	8,87 ± 0,21*	10,50 ± 0,26*	10,90 ± 0,31*

Примітка: вірогідні зміни (p≤0,05) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

45-добове ураження ТД призвело до збільшення вмісту IL-6 у сироватці крові статевонезрілих щурів у 3,4 рази, статевозрілих – у 2,8 рази та старечих у 2,4 рази відносно рівня інтактних тварин.

Введення в уражений димом організм натрію нітриту ще більш поглибило розвиток запального процесу: вміст прозапального цитокіну у молодих тварин збільшився у 4,6 раза, у зрілих – у 3,5 раза, у старечих – у 2,6 раза.

Така гіперпродукція прозапальних цитокінів може призвести до розвитку системної запальної реакції та бути причиною розвитку ряду патологічних станів. Саме баланс прозапальних та протизапальних цитокінів визначає вираженість та направленість системної запальної реакції. Підвищення рівня прозапальних цитокінів у сироватці крові та їх роль у формуванні

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.
метаболічних зсувів є свідченням того, що ураження щурів тютюновим димом та натрію нітритом перебігає на тлі хронічного запального процесу.

У наших експериментах доцільним було дослідити вміст протизапального інтерлейкіну IL-4 та визначити напрямок розвитку запального процесу.

У таблиці 4 наведені дані з вивчення вмісту IL-4 у щурів після ураження їх ТД та натрію нітритом.

Після ураження ТД на 45 добу від початку експерименту вміст протизапального IL-4 знизився у молодих та старечих щурів у 1,5 раза, у зрілих – в 1,35 раза порівняно зі щурами інтактного контролю.

4. Уміст інтерлейкіну 4 (нг/л) у сироватці крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі інтоксикації тютюновим димом (M ± m; n = 90)

Терміни ураження	Вікові групи тварин		
	статевонезрілі	статевозрілі	старечі
Інтактні щури	1,98 ± 0,04	1,45 ± 0,04	1,36 ± 0,03
Уражені ТД 15 днів	1,87 ± 0,07	1,39 ± 0,02	1,34 ± 0,02
Уражені ТД 30 діб	1,85 ± 0,03	1,21 ± 0,02*	1,19 ± 0,02*
Уражені ТД 45 діб	1,34 ± 0,03*	1,07 ± 0,02*	0,93 ± 0,04*
Уражені ТД 45 діб+72 год НН	0,90 ± 0,02*	0,85 ± 0,03*	0,75 ± 0,02*

Примітка: вірогідні зміни ($p \leq 0,05$) між інтактними тваринами та ураженими токсикантами

Застосування як додаткового токсиканта натрію нітриту призвело до ще більшого зниження продукції IL-4. Найнижчим вміст даного цитокіну виявився у статевонезрілих щурів (у 2,2 раза нижче норми). У зрілих та старечих тварин даний показник був практично на одному рівні (в 1,7-1,8 раза нижче інтактного контролю).

Отже, ураження щурів різних вікових груп призводить до розвитку запальних процесів у організмі, що проявляється дисбалансом у вмісті про- та протизапальних цитокінів. Відмічається збільшення вмісту прозапального IL-6 та зниження вмісту протизапального IL-4. Найбільш виражені зміни даних показників спостерігались у статевонезрілих тварин.

Висновки і перспективи. Встановлено, що отруєння щурів різних вікових протягом 45 днів тютюновим димом супроводжується вірогідним збільшенням у крові вмісту карбоксигемоглобіну та незначним збільшенням вмісту метгемоглобіну. Ураження тварин натрію нітритом на тлі тютюнової

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

інтоксикації викликає більш виражені зміни вмісту карбокси- та метгемоглобіну. У таких щурів уміст метгемоглобіну у 3 рази перевищує рівень норми. У тварин розвивається змішана гіпоксія, яка проявляється гемічною та циркуляторною її формами. Одночасне отруєння натрію нітритом та тютюновим димом викликає у щурів нагромадження первинних та вторинних токсинів у організмі, що призводить до поглиблення ендогенної інтоксикації, маркерами якої є молекули середньої маси. Відмічено вірогідне збільшення цих молекул у щурів усіх вікових груп після ураження. Ендогенна інтоксикація супроводжується розвитком запальних процесів, на що вказує підвищення вмісту прозапального інтерлейкіну IL-6 та зниження вмісту протизапального інтерлейкіну IL-4 у сироватці крові щурів після ураження. Найбільш виражені зміни у вмісті похідних гемоглобіну та показників запальних процесів спостерігались у тварин статевонезрілого віку, що свідчить про їх чутливість до токсикантів.

В подальших дослідженнях доцільним є пошук адекватних методів корекції виявлених порушень за допомогою ентеросорбентів та антигіпоксантів із метою застосування їх у комплексній терапії для усунення симптомів отруєння антропогенними токсикантами.

Список літератури

1. Valavanidis, A. Tobacco Smoke: Involvement of Reactive Oxygen Species and Stable Free Radicals in Mechanisms of Oxidative Damage, Carcinogenesis and Synergistic Effects with Other Respirable Particles [Text] / A. Valavanidis, T. Vlachogianni, K. Fiotakis // Int. J. Environ Res. Public. Health. – 2009. – Vol. 6, Issue 2 – P. 445–462. doi: 10.3390/ijerph6020445.

2. El-Zayadi, Abdel-Rahman. Heavy smoking and liver [Text] / Abdel-Rahman El-Zayadi // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 38, Issue 12 – P. 6098–6101. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6098.

3. Csiszar, A. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking [Text] / A. Csiszar, A. Podlutsky, M. Wolin, G. Losonczy, P. Pacher, Z. Ungvari // Front Biosci (Landmark Ed). – 2009. – Vol. 1 – P. 3128-44.

4. Baek, J. Sodium nitrite potentiates renal oxidative stress and injury in hemoglobin exposed guinea pigs [Text] / J. Baek, X. Zhang, M. Williams, W. Hicks, P. Buehler, F.D'Agnillo // Toxicology. – 2015. – Vol. 333 – P. 89–99. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.007.

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

5. Проданчук, Г. Н. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации [Текст] / Г. Н. Проданчук, Г. М. Балан // Соврем. пробл. токсикологии. – 2007. – № 1. – С. 37–45.

6. Велигоцький, Д. В. Апаратно-програмний комплекс для неінвазивного діагностування карбоксигемоглобіну в потоках крові [Текст] / Д. В. Велигоцький, Н. В. Стельмах, С. О. Мамілов, С. С. Єсьман // Вісник КрНУ імені Михайла Остроградського. – 2012. – 1/1 (72). – С. 71-74.

7. Перемот С. Д. Активність цитокінів у хворих на гострий коронарний синдром [Текст] / С. Д. Перемот, М. В. Смілянська, А. Ю. Волянський // Annals of Mechnikov Institute. – 2010. – № 3. – С.33-37.

8. Паніна, Л. В. Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії [Текст] / Л. В. Паніна, С. М. Терлецька, С. М. Ковальчук // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. — № 2. – С. 72–76.

Referenses

1. Valavanidis, A., Vlachogianni, T., Fiotakis, K. (2009). Tobacco Smoke: Involvement of Reactive Oxygen Species and Stable Free Radicals in Mechanisms of Oxidative Damage, Carcinogenesis and Synergistic Effects with Other Respirable Particles. Int. J. Environ Res. Public. Health., 6(2), 445–462. doi: 10.3390/ijerph6020445.

2. El-Zayadi, Abdel-Rahman. (2006). Heavy smoking and liver. World J. Gastroenterol., 38(12), 6098–6101. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6098.

3. Csiszar, A., Podlutsky, A., Wolin, M., Losonczy, G., Pacher, P., Ungvari, Z. (2009). Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. Front Biosci (Landmark Ed)., 1, 3128-44.

4. Baek, J., Zhang, X., Williams, M., Hicks, W., Buehler, P., D'Agnillo F. (2015). Sodium nitrite potentiates renal oxidative stress and injury in hemoglobin exposed guinea pigs. Toxicology, 333, 89–99. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.007.

5. Prodanchuk, G. N., Balan, G. M. (2007). Toksicheskiye metgemoglobinemii: mekhanizmy formirovaniya i puti optimizatsii [Toxic methemoglobinemia: mechanisms of formation and ways of optimization]. Modern problems of Toxicology, 1, 37–45.

6. Velyhotskyy, D. V., Stelmakh, N. V., Mamilov, S. O., Yesman, S. S. (2012). Aparatno-prohramnyy kompleks dlya neinvazyvnoho diahnostuvannya karboksyhemohlobinu v potokakh krovi [Hardware and software complex for non-invasive diagnosis of carboxyhemoglobin in blood flow]. Bulletin of the KrNU by Mykhail Ostrogradsky, 1/1 (72), 71-74.

7. Peremot, S. D., Smilyanska, M. V., Volyanskyy, A. YU. (2010). Aktyvnistʹ tsytokiniv u khvorykh na hostryy koronarnyy syndrom [The activity of cytokines in patients with acute coronary syndrome]. Annals of Mechnikov Institute, 3, C.33-37.

8. Panina, L. V., Terletska, S. M., Kovalchuk, S. M. (2008). Otsinka endohennoyi intoksykatsiyi orhanizmu za umov eksperymentalʹnoyi hemichnoyi hipoksiyi [Assessment of endogenous intoxication of an organism in conditions of

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

experimental gemic hypoxia]. Achievements of Clinical and Experimental Medicine, 2, 72–76.

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ОГАНИЗМЕ КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ НАТРИЯ НИТРИТОМ И ТАБАЧНЫМ ДЫМОМ

П. Г. Лихацкий, Л. С. Фира

Аннотация. *В последнее время все большее внимание исследователей уделяется сочетанной патологии, вызванной действием нескольких токсических факторов на организм. Широкое применение минеральных удобрений и пестицидов в сельском хозяйстве привели к загрязнению окружающей среды, в частности, атмосферного воздуха, питьевой воды и потребляемой пищи, что может представлять угрозу для здоровья человека. В настоящее время остро стоит проблема табакокурения. Пагубное влияние курения связано с наличием в табаке большого количества канцерогенных и токсических веществ.*

Целью данного исследования было изучить степень эндогенной интоксикации и активность воспалительных процессов у крыс разного возраста после поражения их натрия нитритом на фоне 45 дневной интоксикации табачным дымом.

Эксперименты проведены на белых крысах неполовозрелого, половозрелого и старого возраста, которые в течение 45 дней обкуривались табачным дымом в герметичной камере. Одна из групп животных за 72 ч до окончания эксперимента получала натрия нитрит в дозе 45 мг / кг массы тела. В крови и сыворотке крови определяли содержание карбокси- и метгемоглобина, молекул средней массы, про- и противовоспалительных цитокинов.

Установлено, что после поражения табачным дымом в крови животных всех возрастных групп повышается содержание карбоксигемоглобина. Отравление пораженных дымом крыс натрия нитритом привело к достоверному повышению содержания метгемоглобина в крови, что указывает на развитие гипоксии в пораженном организме. В подопытных крыс после поражения в сыворотке крови возрастает содержание молекул средней массы. Это свидетельствует об углублении эндогенной интоксикации в организме после отравления. В то же время у крыс всех возрастных групп увеличивается содержание провоспалительных и снижается содержание противовоспалительных цитокинов, на что указывает повышение содержания IL-6 и снижение содержания IL-4. Наиболее выраженные изменения отмечались у неполовозрелых крыс после попадания в организм обоих токсикантов, что свидетельствует о высокой чувствительности их к исследуемым токсикантам.

© Лихацький П. Г., Фіра Л. С.

Ключевые слова: *табачный дым, натрия нитрит, гипоксия, про- и противовоспалительные цитокины, молекулы средней массы*

ENDOGENOUS INTOXICATION AND INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PROTECTION OF RATS AFFECTED BY SODIUM NITRITE AND TOBACCO SMOKE

P. H. Lykhatskyi, L.S. Fira

Abstract. *Recently, more and more attention is being paid to the combined pathology caused by the action of several toxic factors on the body. The widespread use of mineral fertilizers and pesticides in agriculture has led to environmental pollution, in particular, atmospheric air, drinking water and consumed food, which can pose a threat to human health. Currently, the problem of smoking is acute. The harmful effect of smoking is associated with the presence of a large number of carcinogenic and toxic substances in tobacco.*

The aim of this study was to study the extent of endogenous intoxication and the activity of inflammatory processes in rats of different ages after the destruction of their sodium nitrite against the background of 45-day intoxication with tobacco smoke.

The experiments were performed on white rats of immature, mature and senile, which were fumigated with tobacco smoke in a sealed chamber for 45 days. One of the groups of animals received sodium nitrite at a dose of 45 mg / kg of body weight 72 hours before the end of the experiment. In the blood and serum, the content of carboxy- and methemoglobin, middle-weight molecules, pro- and anti-inflammatory cytokines was determined.

It has been established that after exposure to tobacco smoke in the blood of animals of all age groups, the content of carboxyhemoglobin increases. Poisoning of smoke-toxified rats sodium nitrite resulted in a significant increase in the content of methemoglobin in the blood, which indicates the development of hypoxia in the affected organism. In experimental rats after the lesion in the blood serum, the content of medium-mass molecules increases. This indicates a deepening of endogenous intoxication in the body after poisoning. At the same time, in rats of all age groups, the pro-inflammatory content increases and the content of anti-inflammatory cytokines decreases, as indicated by an increase in IL-6 content and a decrease in IL-4 content. The most pronounced changes were observed in immature rats after ingestion of both toxicants, which indicates their high sensitivity to the studied toxicants.

Keywords*: tobacco smoke, sodium nitrite, hypoxia, pro- and anti-inflammatory cytokines, medium-weight molecules*