

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЦІЇ АКТИВНИХ ФОРМ ОКСИГЕНУ В ПОПУЛЯЦІЇ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ І СТАТІ ЗА УМОВИ “ПАСИВНОГО ТЮТЮНОКУРІННЯ” НА ТЛІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ НАТРІЙ ГЛУТАМАТУ

Вступ. Тютюн у всьому світі вбиває 1 з 10 осіб, а до 2030 р. очікується, що куріння тютюну буде вбивати 1 із 6 осіб, якщо не буде вжито ефективних заходів щодо профілактики поширеності тютюнокуріння. Натрій глутамат застосовують у більшості харчових технологій як харчову добавку, і його вживання є практично неконтрольованим процесом. Реальна загроза одночасного надходження в організм тютюнового диму і натрій глутамату надає вивченню їх поєднаної дії особливої актуальності.

Мета дослідження – визначити генерацію активних форм оксигену (АФО) у популяції нейтрофілів крові щурів різних віку і статі за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі тривалого введення натрій глутамату.

Методи дослідження. Досліди проведено на 32 безпородних статевозрілих білих щурах-самцях з початковою масою 180–200 г, 32 безпородних статевозрілих білих щурах-самках з початковою масою 180–200 г та 32 безпородних статевонезрілих білих щурах-самцях з початковою масою 60–80 г. Кожну групу тварин було поділено на чотири підгрупи: 1-ша – контрольна (n=8); 2-га – щури, яким моделювали “пасивне тютюнокуріння” (n=8); 3-тя – щури, яким вводили натрій глутамат (n=8); 4-та – щури, яким моделювали “пасивне тютюнокуріння” на тлі введення натрій глутамату (n=8). Генерацію АФО нейтрофілами крові визначали за допомогою барвника із заблокованою флуоресценцією – дигідродихлорфлуоресцеїну діацетату (“Sigma Aldrich”, США) методом проточної лазерної цитофлуориметрії на апараті “Erics XL” (“Beckman Coulter”, США).

Результати й обговорення. “Пасивне тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глутамату в статевозрілих щурів-самців супроводжувалося збільшенням генерації АФО нейтрофілами крові у 3,1 раза ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що на 43,0 % ($p < 0,01$) перевищувало цей показник за умови ізольованої дії тютюнового диму, а у статевозрілих щурів-самок – у 3,7 раза ($p < 0,001$) щодо контрольної групи, що на 23,7 % ($p < 0,02$) перевищувало цей показник при ізольованій дії тютюнового диму. Що стосується статевонезрілих щурів-самців, то інтенсивність генерації АФО нейтрофілами крові за умови “пасивного тютюнокуріння” була більшою від показника статевозрілих самців на 66,6 %, а за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глутамату – на 84,8 %. За допомогою однофакторного аналізу встановлено статистично значущий вплив віку на генерацію АФО нейтрофілами крові за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі використання натрій глутамату та вірогідні статеві відмінності в генерації АФО при ізольованому впливі досліджуваних чинників.

Висновки. За умови “пасивного тютюнокуріння” спостерігали інтенсифікацію генерації АФО нейтрофілами крові щурів, більш виражену при поєднанні впливу тютюнового диму та натрій глутамату. При статевому зіставленні змін генерації АФО виявлено їх достовірне переважання у щурів-самок; при віковому зіставленні змін генерації АФО встановлено їх достовірне переважання у статевонезрілих тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тютюновий дим; натрій глутамат; оксидативний стрес; активні форми оксигену; щури.

ВСТУП. Тютюнокуріння залишається однією з актуальних проблем сучасної системи охорони здоров'я і суспільства в цілому, будучи однією з основних причин виникнення та прогресування більшості хронічних захворювань і пов'язаних з ними ускладнень, що призводять до втрати працездатності, ранньої інвалідизації та смерті [1–3]. За даними експертів Всесвітньої організа-

© І. Я. Криницька, А. В. Бай, Т. Я. Ярошенко, 2023.

ції охорони здоров'я, близько 1,25 млрд осіб у світі є активними курцями. Тютюн у всьому світі вбиває 1 з 10 осіб, а до 2030 р. очікується, що куріння тютюну буде вбивати 1 із 6 осіб, якщо не буде вжито ефективних заходів щодо профілактики поширеності тютюнокуріння [4]. В Україні вживають 1,5 % усіх цигарок у світі. Населення України становить не більше 0,85 % населення Землі. Якщо в усьому світі на кожну людину

припадає в середньому 870 викурених за рік цигарок, то в Україні – 1500–1800, це майже 4,5 цигарки на день, тобто приблизно у 2 рази більше, ніж у середньому на земній кулі [5]. За даними інформаційного центру з проблем алкоголю, куріння і наркотиків, в Україні 19 млн осіб курять цигарки, їх вік – 15 років і більше (40 %) (з них 34 % курять щодня, 6 % – час від часу), що є найвищим показником серед країн Європи. За останні 10 років вживання цигарок серед населення збільшилось у 5 разів [6]. Водночас помітно збільшується поширеність тютюнокуріння серед молодих жінок. Як очікується, до 2025 р. понад 500 млн жінок будуть курцями, що становитиме близько 20 % жіночого населення планети. За даними Т. М. Соломенчук, в Україні поширеність куріння серед жінок за останні 30 років потроїлась [7].

Відмітною особливістю сучасних харчових технологій є використання харчових добавок, які виконують технологічні функції, поліпшують органолептичні властивості харчових продуктів і не завжди безпечні для здоров'я людини [8]. Натрій глутамат (мононатрієва сіль глутамінової кислоти) використовують у більшості харчових технологій як харчову добавку, і його вживання – практично неконтрольований процес. В Україні лише у 2000 р., відповідно до Постанови Кабінету Міністрів від 17 лютого № 342, натрій глутамат внесли до переліку дозволених в Україні харчових добавок [9]. На сьогодні немає достовірних даних, які б показували, в яких дозах і за яких умов натрій глутамат, що вживається в їжу постійно у вигляді добавки E621, шкідливий для здоров'я. Реальна загроза одночасного надходження в організм тютюнового диму і натрій глутамату надає вивченню їх поєднаної дії особливої актуальності.

Універсальним механізмом, який відіграє ключову роль у реалізації дії більшості токсичних агентів, є активація вільнорадикальних процесів та розвиток оксидативного стресу [10]. Механізм ушкодження клітин вільними радикалами полягає в їх здатності ініціювати пероксидне окиснення ліпідів і протеїнів, ковалентно зв'язуватися з біомакромолекулами, а також генерувати активні форми кисню (АФО) та нітрогену, що є високотоксичними і здатні ініціювати клітинну загибель.

Мета дослідження – визначити генерацію активних форм кисню в популяції нейтрофілів крові щурів різних віку і статі за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі тривалого введення натрій глутамату.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на 32 безпородних статевозрілих білих щурах-

самцях з початковою масою 180–200 г, 32 безпородних статевозрілих білих щурах-самках з початковою масою 180–200 г та 32 безпородних статевонезрілих білих щурах-самцях з початковою масою 60–80 г. Кожну групу тварин було поділено на чотири підгрупи: 1-ша – контрольна (n=8); 2-га – щури, яким моделювали “пасивне тютюнокуріння” (n=8); 3-тя – щури, яким вводили натрій глутамат (n=8); 4-та – щури, яким моделювали “пасивне тютюнокуріння” на тлі введення натрій глутамату (n=8). Моделювали “пасивне тютюнокуріння”, помістивши щурів у спеціально сконструйовану камеру з оргскла, в якій розподіляли тютюновий дим. Задимлювали камеру шляхом спалювання двох цигарок “Прима срібна (червона)” (смоли – 10 мг/сиг., нікотин – 0,8 мг/сиг.) [11]. Піддослідні тварини проходили процедуру “пасивного куріння” 2 рази на добу по 30 хв. Тривалість експерименту становила 30 днів. Тваринам 2-ї дослідної групи протягом 30 днів внутрішньошлунково вводили натрій глутамат у дозі 30 мг/кг, розчинений у 0,5 мл дистильованої води кімнатної температури [12]. Щурам 3-ї дослідної групи моделювали “пасивне тютюнокуріння” і вводили натрій глутамат. Усі маніпуляції з експериментальними тваринами виконували з дотриманням правил відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [13].

Популяцію нейтрофілів крові отримували шляхом центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Генерацію активних форм кисню нейтрофілами крові визначали за допомогою барвника із заблокованою флуоресценцією – дигідродихлорфлуоресцеїну діацетату (“Sigma Aldrich”, США) методом проточної лазерної цитофлуориметрії на апараті “Epics XL” (“Beckman Coulter”, США).

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (“Microsoft”, США) і STATISTICA 6.0 (“Statsoft”, США) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і помилки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою критерію Стьюдента або Манна – Уїтні. Зміни вважали статистично достовірними при $p < 0,05$. Вплив статі й віку на досліджувані показники визначали з використанням однофакторного дисперсійного аналізу, результати якого вважали достовірними при отриманні коефіцієнта $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Токсична дія АФО проявляється за умов оксидативного стресу, який супроводжується різкою інтенсифікацією вільнорадикальних процесів і зниженням активності антиоксидантного захисту [14, 15]. Звертає на себе увагу досить високе значення АФО у тварин контрольних груп (табл. 1). Проте АФО не лише проявляють цитотоксичну дію, але й можуть бути вторинними месенджерами при підтримці фізико-хімічних властивостей біологічних мембран, а також у регуляції таких клітинних реакцій, як проліферація, диференціювання та апоптоз [14].

При порівнянні інтенсивності генерації АФО нейтрофілами крові статевозрілих самок і самців контрольних груп встановлено більші значення у самців, це свідчить про те, що АФО утворюються в організмі самців інтенсивніше порівняно із самками. Так, даний показник у самців перевищував аналогічний показник у самок на 20,3 % ($p < 0,05$). При цьому інтенсивність генерації АФО у статевозрілих самців контрольної групи була більшою, ніж у статевонезрілих самців, на 39,4 % ($p < 0,01$).

Результати наших досліджень показали, що інтенсивність генерації АФО нейтрофілами крові достовірно збільшилася у тварин усіх дослідних груп.

Так, у статевозрілих самців “пасивне тютюнокуріння” супроводжувалось підвищенням генерації АФО нейтрофілами крові у 2,2 рази ($p < 0,001$) щодо контрольної групи. “Пасивне тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глутамату супроводжувалось більш вираженим зростанням генерації АФО нейтрофілами крові – у 3,1 рази ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що на 43,0 % ($p < 0,01$) перевищува-

ло даний показник за умови ізольованої дії тютюнового диму. При цьому тривале введення натрій глутамату зумовило збільшення генерації АФО нейтрофілами крові на 40,3 % ($p_1 < 0,001$) порівняно з даними щурів контрольної групи.

У статевозрілих самок “пасивне тютюнокуріння” супроводжувалось підвищенням генерації АФО нейтрофілами крові у 3,0 рази ($p < 0,001$) щодо контрольної групи. “Пасивне тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глутамату супроводжувалось більш вираженим зростанням генерації АФО нейтрофілами крові – у 3,7 рази ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що на 23,7 % ($p < 0,02$) перевищувало даний показник за умови ізольованої дії тютюнового диму. При цьому тривале введення натрій глутамату зумовило збільшення генерації АФО нейтрофілами крові лише на 25,1 % ($p_1 < 0,001$) порівняно з даними щурів контрольної групи.

У статевому аспекті інтенсивність змін генерації АФО перевищувала показник статевозрілих самців: за умови “пасивного тютюнокуріння” – на 83,1 %, при “пасивному тютюнокурінні” на тлі введення натрій глутамату – на 94,1 %. За умови введення натрій глутамату інтенсивність змін генерації АФО була нижчою на 15,2 % відносно показника статевозрілих самців (рис. 1).

У статевонезрілих самців “пасивне тютюнокуріння” супроводжувалось підвищенням генерації АФО нейтрофілами крові у 2,8 рази ($p < 0,001$) щодо контрольної групи. “Пасивне тютюнокуріння” на тлі застосування натрій глутамату супроводжувалось більш вираженим зростанням генерації АФО нейтрофілами крові – в 4,0 рази ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що на 39,3 % ($p < 0,002$) перевищувало даний показник

Таблиця 1 – Вплив тютюнового диму і натрій глутамату на генерацію активних форм оксигену нейтрофілами крові у щурів ($M \pm m$, $n=8$)

Показник	Група тварин			
	контрольна	“пасивне тютюнокуріння”	натрій глутамат	“пасивне тютюнокуріння”+ натрій глутамат
Статевозрілі щури-самці				
АФО ⁺ -клітини, %	17,98±0,86	39,44±2,56 $p_1 < 0,001$	25,23±1,19 $p_1 < 0,001$	56,39±2,82 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Статевозрілі щури-самки				
АФО ⁺ -клітини, %	14,95±0,98	45,21±1,70 $p_1 < 0,001$	18,71±0,78 $p_1 < 0,02$	60,95±3,07 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
Статевонезрілі щури-самці				
АФО ⁺ -клітини, %	12,90±0,77	36,89±1,62 $p_1 < 0,001$	21,85±0,87 $p_1 < 0,001$	51,39±2,60 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,002$

Примітка. p_1 – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами; p_2 – достовірність відмінностей між групою щурів з “пасивним тютюнокурінням” і групою тварин з “пасивним тютюнокурінням” на тлі введення натрій глутамату.

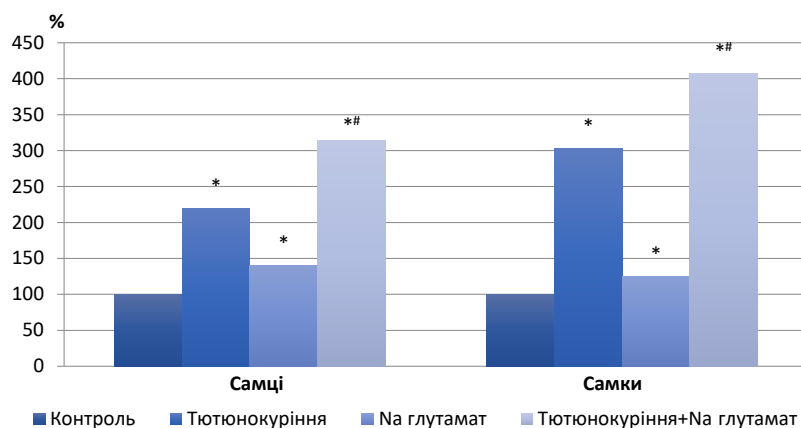


Рис. 1. Зміни генерації активних форм оксигену нейтрофілами крові у статевозрілих щурів за умови дії тютюнового диму і натрій глутамату, %.

Примітки. Тут і на рисунку 2:

1. * – достовірність відмінностей між контрольною і дослідними групами ($p < 0,05$).
2. # – достовірність відмінностей між групою щурів з “пасивним тютюнокурінням” і групою тварин з “пасивним тютюнокурінням” на тлі введення натрій глутамату ($p < 0,05$).

за умови ізолюваної дії тютюнового диму. При цьому тривале введення натрій глутамату зумовило збільшення генерації АФО нейтрофілами крові на 69,4 % ($p < 0,001$) порівняно з даними щурів контрольної групи.

Аналізуючи отримані результати у віковому аспекті, встановили, що у статевонезрілих самців інтенсивність змін генерації АФО перевищувала показник статевозрілих самців усіх дослідних груп: за умови “пасивного тютюнокуріння” – на 66,6 %, при введенні натрій глутамату – на

29,1 %, за умови “пасивного тютюнокуріння” на тлі використання натрій глутамату – на 84,8 % (рис. 2).

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA встановлено достовірні статеві відмінності в генерації АФО за умови ізолюваного впливу досліджуваних чинників, натомість вік зумовлює статистично значущі зміни в генерації АФО нейтрофілами крові при поєднаній дії “пасивного тютюнокуріння” та натрій глутамату (табл. 2).

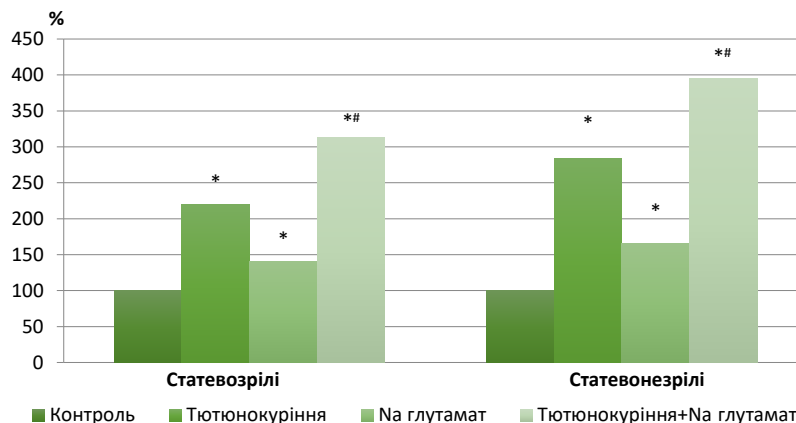


Рис. 2. Зміни генерації активних форм оксигену нейтрофілами крові у статевозрілих і статевонезрілих щурів-самців за умови дії тютюнового диму та натрій глутамату, %.

Таблиця 2 – Вплив статі й віку на генерацію активних форм оксигену за умови “пасивного тютюнокуріння” та введення натрій глутамату за результатами однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA

Фактор	Група		
	“пасивне тютюнокуріння”	натрій глутамат	“пасивне тютюнокуріння”+натрій глутамат
Стать	$p=0,009^*$	$p=0,002^*$	$p=0,057$
Вік	$p=0,050$	$p=0,944$	$p=0,049^*$

Примітка. * – статистично значущий коефіцієнт достовірності.

Механізми тютюніндукованого оксидативно-стресу насамперед пов'язані з тим, що тютюновий дим містить речовини, які безпосередньо є джерелом АФО (супероксид аніон-радикал, гідроген пероксид, гідроксильний радикал) [16]. Крім того, індукована тютюновим димом активація запальних клітин сприяє збільшенню продукції оксидантів у тканинах [17].

За умов введення натрій глутамату дихальний ланцюг мітохондрій є основним джерелом АФО. Крім того, підвищення позаклітинного рівня глутамату збільшує продукцію гідроксильних радикалів. Дослідження А. Sharma показали підвищену активність α -кетоглутарат-дегідрогенази за умов застосування натрій глутамату, що може активувати кисень і утворення супероксид аніон-радикала та гідроген пероксиду [18].

Інші дослідження показали, що мітохондріальне навантаження кальцієм є критичним етапом токсичності натрій глутамату. Генерація АФО Ca^{2+} -навантаженими поляризованими мітохондріями виснажує антиоксидантний потенціал клітини, що зумовлює остаточне порушення цитоплазматичного гомеостазу кальцію. Це, у свою чергу, спричинює вивільнення цитохрому с, зміну окисно-відновного потенціалу та посилення генерації супероксид аніон-радикала [19]. Крім того, АФО можуть впливати на метаболізм

NO, окиснюючи кофактор eNOS тетрагідробіоптерин (BH_4), що також призводить до збільшення генерації супероксид аніон радикала [20]. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що введення натрій глутамату підсилює прооксидний ефект тютюнового диму.

ВИСНОВКИ. У статевозрілих щурів-самців "пасивне тютюнокуріння" на тлі застосування натрій глутамату супроводжується збільшенням генерації АФО нейтрофілами крові в 3,1 раза ($p < 0,001$) щодо контрольної групи, що на 43,0 % ($p < 0,01$) перевищує цей показник за умови ізольованої дії тютюнового диму, а в статевозрілих щурів-самок – у 3,7 раза ($p < 0,001$) відносно контрольної групи, що на 23,7 % ($p < 0,02$) перевищує даний показник при ізольованій дії тютюнового диму. Що стосується статевонезрілих щурів-самців, то інтенсивність генерації АФО нейтрофілами крові більша від показника статевозрілих самців на 84,8 %. За допомогою однофакторного аналізу ANOVA встановлено статистично значущий вплив віку на генерацію АФО нейтрофілами крові за умови "пасивного тютюнокуріння" на тлі застосування натрій глутамату та достовірні статеві відмінності в генерації АФО при ізольованому впливі досліджуваних чинників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prevalence and Determinants of Tobacco Smoking Among Low-Income Urban Adolescents / J. Mallol, M. Urrutia-Pereira, M.J. Mallol-Simmonds [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* – 2021. – No. 34 (2). – P. 60–67.
2. Tobacco smoking and risks of more than 470 diseases in China: a prospective cohort study / K. H. Chan, N. Wright, D. Xiao [et al.] // *Lancet Public Health.* – 2022. – No. 7 (12). – P. e1014–e1026.
3. Leiter A. The global burden of lung cancer: current status and future trends / A. Leiter, R. R. Veluswamy, J. P. Wisnivesky // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2023. – No. 20 (9). – P. 624–639.
4. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine.* – 2023. – **59**. – P.101936.
5. Хоміцька В. М. Стан проблеми тютюнопаління серед студентів перших курсів ЗВО / В. М. Хоміцька, В. В. Гарнусова, А. Г. Гулігас // *Наук. часоп. НПУ імені М. П. Драгоманова.* – 2022. – Вип. 5 (150). – С. 109–112.
6. Пікас О. Б. Куріння цигарок серед населення та його роль у розвитку захворювань / О. Б. Пікас // *Вісн. проблем біології і медицини.* – 2016. – **1**, № 1 (126). – С. 48–52.
7. Соломенчук Т. М. Метаболічні порушення у жінок, хворих на нестабільну стенокардію, залежно від звички куріння / Т. М. Соломенчук, А. О. Бедзай,

- В. В. Процько // *Буковин. мед. вісн.* – 2017. – **21**, № 2 (1). – С. 85–88.
8. Chakraborty S. P. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate / S. P. Chakraborty // *Toxicol Mech Methods.* – 2019. – No. 29 (6). – P. 389–396.
9. Структурно-функціональні зміни в стінці товстого кишечника за умов введення глутамату натрію / О. О. Коленченко, Т. М. Фалаєєва, Т. В. Берегова, О. Г. Курик // *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* – 2017. – № 5 (7). – С. 39–43.
10. Apocynin Ameliorates Monosodium Glutamate Induced Testis Damage by Impaired Blood-Testis Barrier and Oxidative Stress Parameters / M. Acikel-Elmas, S. A. Algilani, B. Sahin [et al.] // *Life (Basel).* – 2023. – No. 13 (3). – P.822.
11. Exposure to secondhand smoke impairs fracture healing in rats / H. A. Santiago, A. Zamarioli, M. D. Sousa Neto, J. B. Volpon // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2017. – **475**. – P. 894–902.
12. Бевзо В. В. Дослідження токсикодинаміки глутамату натрію на організм щурів за умов тривалого його введення / В. В. Бевзо // *Клініч. та експерим. патологія.* – 2016. – **XV**, № 2 (56), Ч. 2. – С. 13–16.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – No. 123. – 52 p.

14. Lushchak V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications / V. I. Lushchak // *Ukr. Biochem. J.* – 2015. – No. 87 (6). – P. 11–18.

15. Малевич Н. М. Динаміка показників прооксидантно-антиоксидантної системи у щурів із змодельованим гострим поширеним перитонітом на тлі ожиріння / Н. М. Малевич, І. М. Кліш // *Мед. та клініч. хімія.* – 2022. – **24**, № 3 (93). – С. 13–17.

16. Acute effects of cigarette smoke on Endothelial Nitric Oxide synthase, vascular cell adhesion molecule 1 and aortic intima media thickness / M. Ardiana, A. Santoso, H. O. Hermawan [et al.] // *F1000Res.* – 2023. – **10**. – P. 396.

REFERENCES

1. Mallol, J., Urrutia-Pereira, M., Mallol-Simmonds, M.J., Calderón-Rodríguez, L., Osses-Vergara, F., Matamala-Bezmalinovic, A. (2021). Prevalence and Determinants of Tobacco Smoking Among Low-Income Urban Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.*, 34(2), 60-67.

2. Chan, K.H., Wright, N., Xiao, D., Guo, Y., Chen, Y., Du, H., Yang, L., et al. China Kadoorie Biobank collaborative group. (2022). Tobacco smoking and risks of more than 470 diseases in China: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*, 7(12), e1014-e1026.

3. Leiter, A., Veluswamy, R.R., Wisnivesky, J.P. (2023). The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 20(9), 624-639.

4. GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. (2023). Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990-2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*, 59, 101936.

5. Khomitska, V., Pidvalna, O., Buleychenko, O. (2022). The state of the problem of smoking among first-year students of the ZVO. *Scientific journal National Pedagogical Dragomanov University*, 5(150), 109-112 [in Ukrainian].

6. Pikas, O.B. (2016). Cigarette smoking among the population and its role in the development of diseases. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 1, 1(126), 48-52 [in Ukrainian].

7. Solomenchuk, T.M., Bedzay, A.O., Protsko, V.V. (2017). Metabolic disorders in women with unstable angina, depending on smoking habit. *Bukovinian Medical Bulletin*, 21, 2(1), 85-88 [in Ukrainian].

8. Chakraborty, S.P. (2019). Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*, 29(6), 389-396.

9. Kolenchenko, O.O., Falayeyeva, T.M., Berehova, T.V., Kuryk, O.H. (2017). Structural and functional changes in the wall of the large intestine with the introduction of monosodium glutamate. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 5 (7), 39-43 [in Ukrainian].

10. Acikel-Elmas, M., Algilani, S.A., Sahin, B., Bingol Ozakpinar, O., Gecim, M., Koroglu, K., Arbak, S. (2023). Apocynin Ameliorates Monosodium Glutamate

17. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function / R. Carnevale, S. Sciarretta, F. Violi [et al.] // *Chest.* – 2016. – No. 150 (3). – P. 606–612.

18. Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review / A. Sharma // *J. Biomed. Sci.* – 2015. – **22**. – P. 93.

19. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity / D. Neves, I. L. Salazar, R. D. Almeida, R. M. Silva // *Life Sci.* – 2023. – **328**. – P. 121814.

20. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis / K. Qu, F. Yan, X. Qin [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – **13**. – P. 1084604.

Induced Testis Damage by Impaired Blood-Testis Barrier and Oxidative Stress Parameters. *Life (Basel)*, 13(3), 822.

11. Santiago, H.A., Zamarioli, A., Sousa Neto, M.D., Volpon, J.B. (2017). Exposure to secondhand smoke impairs fracture healing in rats. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 475, 894-902.

12. Bevzo, V.V. (2016). Study of the toxicodynamics of monosodium glutamate on the organism of rats with its long-term administration. *Clinical and Experimental Pathology*, XV, 2 (56), 2, 13-16 [in Ukrainian].

13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Council of Europe. Strasbourg, 123.

14. Lushchak, V.I. (2015). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr. Biochem. J.*, 87(6), 11-18.

15. Malevych, N.M., Klishch, I.M. (2022). Dynamics of indicators of the prooxidant-antioxidant system in rats with simulating acute generalized peritonitis associated with obesity. *Medical and Clinical Chemistry*, 24(3), 13-17 [in Ukrainian].

16. Ardiana, M., Santoso, A., Hermawan, H.O., Nugraha, R.A., Pikir, B.S., Suryawan, I.G.R. (2023). Acute effects of cigarette smoke on Endothelial Nitric Oxide synthase, vascular cell adhesion molecule 1 and aortic intima media thickness. *F1000Res.*, 10, 396.

17. Carnevale, R., Sciarretta, S., Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Perri, L., Peruzzi, M., et al. (2016). Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*, 150(3), 606-612.

18. Sharma, A. (2015). Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review. *J Biomed Sci.*, 22, 93.

19. Neves, D., Salazar, I.L., Almeida, R.D., Silva, R.M. (2023). Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. *Life Sci.*, 328, 121814.

20. Qu, K., Yan, F., Qin, X., Zhang, K., He, W., Dong, M., Wu, G. (2022). Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis. *Front Physiol.*, 13, 1084604.

Отримано 28.09.2023

Адреса для листування: І. Я. Криницька, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: krynytska@tdmu.edu.ua.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE BLOOD NEUTROPHILS' POPULATION OF RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX EXPOSED TO TOBACCO SMOKE IN A SETTING OF MONOSODIUM GLUTAMATE USE

Summary

Introduction. Tobacco smoking kills 1 in 10 people worldwide, and by 2030, tobacco smoking is expected to kill 1 in 6 people unless effective tobacco prevention measures are taken. Monosodium glutamate is used in most food technologies as a food additive, and its use is a virtually uncontrolled process. The real threat of simultaneous intake of tobacco smoke and monosodium glutamate into the body makes the study of their combined effects of particular relevance.

The aim of the study – to determine the generation of reactive oxygen species (ROS) in the blood neutrophil population of rats of different ages and sexes under the condition of “passive tobacco smoking” against the background of long-term administration of monosodium glutamate.

Research Methods. The experiments were carried out on 32 outbred mature white male rats with an initial weight of 180–200 g, 32 outbred mature white female rats with an initial weight of 180–200 g and 32 outbred immature white male rats with an initial weight of 60–80 g. Each group of animals was divided into 4 subgroups: first – control ($n=8$); second – rats for which “passive tobacco smoking” was modeled ($n=8$); third – rats that were injected with monosodium glutamate ($n=8$); fourth – rats who were modeled for “passive smoking” against the background of the administration of monosodium glutamate ($n=8$). The generation of ROS by blood neutrophils was determined using a fluorescence-blocked dye – dihydrodichlorofluorescein diacetate (Sigma Aldrich, USA) by flow laser cytometry on an Epics XL apparatus (Beckman Coulter, USA).

Results and Discussion. “Passive tobacco smoking” against the background of the use of monosodium glutamate in mature male rats is accompanied by an increase in the generation of ROS by blood neutrophils by 3.1 times ($p<0.001$) vs control group, which is 43.0 % ($p<0.01$) higher than this indicator under the condition of isolated exposure to tobacco smoke, and in mature female rats – 3.7 times ($p<0.001$) vs control group, which is 23.7% ($p<0.02$) higher than this index under the condition of isolated exposure to tobacco smoke. As for immature male rats, the intensity of ROS generation in blood neutrophils during “passive tobacco smoking” exceeds that of mature male rats by 66.6 %, and during “passive tobacco smoking” against the background of the use of sodium glutamate – by 84.8 %. Using univariate analysis, a statistically significant effect of age on the generation of ROS by neutrophils in the blood was established under the condition of “passive tobacco smoking” against the background of the use of monosodium glutamate and significant gender differences in the generation of ROS under the condition of the isolated influence of the studied factors.

Conclusions. During passive tobacco smoking, an intensification of the generation of ROS by blood neutrophils of rats was established, which was more pronounced when the influence of tobacco smoke and monosodium glutamate was combined. A gender comparison of changes in ROS generation revealed their significant predominance in female rats; an age-related comparison of changes in ROS generation revealed their significant predominance in immature animals.

KEY WORDS: tobacco smoke; monosodium glutamate; oxidative stress; reactive oxygen species; rats.