

## АНТИОКСИДАНТНА СИСТЕМА ЩУРІВ В УМОВАХ НІТРИТНО-ТЮТЮНОВОГО ТОКСИКОЗУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІЛДРОНАТУ

©П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Д. Б. Фіра, В. В. Підгірний

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*

**РЕЗЮМЕ.** У повсякденному житті людина зазнає впливу декількох токсичних чинників, що призводить до загального отруєння організму. Значну роль у розвитку патології відіграють і шкідливі звички – це зловживання алкоголем та медикаментозними засобами. Останнім часом для корекції порушень метаболізму в умовах загального токсикозу застосовують препарати, які можуть виявляти антиоксидантні властивості.

**Мета** – вивчити стан антиоксидантної системи щурів різного віку за умов одночасного отруєння тютюновим димом та натрію нітритом та дослідити ефективність застосування за даних умов мілдронату.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на білих щурах-самцях різного віку, які уражались протягом 45 днів тютюновим димом і за 24 год та 72 год до кінця дослідження отримували натрію нітрит. Одній із груп щурів на тлі отруєння токсикантами вводили мілдронат у дозі 120 мг/кг маси тіла. З експерименту тварин виводили на 30-ий та 45-ий день тютюнової інтоксикації (та після 24 та 72 год отруєння натрію нітритом). У сироватці крові та гомогенаті печінки досліджували показники ензимної та неензимної ланок антиоксидантної системи.

**Результати.** Виявлено зниження супероксиддисмутази та каталази активності, а також вмісту відновленого глутатіону в сироватці крові та печінці щурів за умов нітритно-тютюнового токсикозу. На тлі зниження даних показників відмічалось підвищення вмісту церулоплазміну в сироватці крові тварин усіх вікових груп. Застосування мілдронату привело до нормалізації досліджуваних показників у щурів, які були уражені токсикантами.

**Висновки.** Найчутливішими до дії тютюнового диму та натрію нітриту виявились статевонезрілі щури, у яких активність антиоксидантної системи в умовах ураження була найнижчою. Використаний нами мілдронат привів до відновлення показників антиоксидантної системи, що вказує на доцільність подальшого його вивчення за різних патологічних станів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тютюновий дим; натрію нітрит; щури різного віку; антиоксидантна система; мілдронат.

**Вступ.** В останні роки у всьому світі все більше значення надається пасивному курінню [1, 2]. Вдихання вторинного диму на 60 % збільшує ризик захворювань серця та судин і на 22–32 % підвищує ймовірність виникнення раку органів дихання [3]. У боковому потоці диму, що виділяється сигаре-тою поза моментом затягування, міститься в 4 рази більше канцерогенів, ніж у тому, що вдихається. Приблизно 25 % раку легень у осіб, які не курять, дослідники пов'язують із пасивним курінням [4, 5].

З тютюновим димом потрапляють сотні хімічних речовин і сполук, більшість з яких шкідливо діють на організм людини. Організм намагається знешкодити та компенсувати вплив тютюнових отрут і диму, що потрапили в органи дихання. Вважають, що вплив тютюнового диму здійснюється за рахунок синергічної дії його компонентів [6]. Тютюновий дим належить до найагресивніших «прооксидантних полютантів».

В Україні рівень забруднення довкілля значно вищий, ніж у США та розвинутих країнах Європи [7, 8]. Серед забруднювачів значну загрозу становлять важкі метали, нітратні добрива, відходи промислових підприємств. Усі перераховані фактори негативно впливають на здоров'я та можуть викликати летальні наслідки.

Унаслідок широкого використання нітратних добрив у сільському господарстві та їх потраплян-

ня у ґрунтові води і, як наслідок, накопичення у харчових продуктах, поширення нітратних отруєнь набуло загрозливого характеру. Підвищений вміст нітратів у харчових продуктах став реальним фактом сучасного життя.

На сьогодні все більша увага науковців-дослідників прикута до поєднаних патологій, що можуть бути зумовлені дією декількох токсичних чинників на організм.

Потрапляння до організму екзогенних токсикантів супроводжується розвитком оксидативного стресу та нагромадженням токсичних продуктів у різних органах [9–11], що згодом призводить до деструкції клітинних мембран, порушень у процесах енергозабезпечення та розвитку запальних процесів.

Важливу роль у механізмах токсичної дії екзогенних токсикантів відіграє порушення рівноваги між активністю вільнорадикальних процесів і функціональним станом системи антиоксидантного захисту.

Для усунення негативних наслідків, спричинених ксенобіотиками, широко використовують препарати з різним спектром дії. На даний час проводиться вивчення препаратів метаболічної дії, для яких характерні антиоксидантні, антигіпоксантні та мембранопротекторні властивості [12, 13].

**Мета дослідження** – вивчити стан антиоксидантної системи щурів різного віку за умов одно-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

часного отруєння тютюновим димом і натрію нітритом та дослідити ефективність застосування за даних умов мілдронату.

**Матеріал і методи дослідження.** Експерименти проведені на білих щурах-самцях, які утримувались на стандартному раціоні віварію ТНМУ. Щурів було поділено на три вікові групи: статевонезрілі з масою тіла 60–80 г (3-місячного віку), статевозрілі з масою тіла 180–200 г (12-місячного віку) та старечого віку – з масою тіла 300–350 г (18-місячного віку).

Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30 літрів, що дозволило щоденно піддавати тварин дії токсиканта. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 сигарет «Прима срібна (синя)» із вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли; виробник АТ «Імеріал Табакко Продакшин Україна», через отвори подавався всередину камери. У камері одночасно знаходилося 6 тварин впродовж 6 хвилин. Тварини контрольної групи також перебували впродовж 6 хвилин у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму [14].

Натрію нітрит тварини отримували після тютюнової інтоксикації одноразово інтрагастрально за допомогою зонда у вигляді водного розчину дозою 45 мг/кг маси тіла, що становить 1/4 від ЛД<sub>50</sub> [15]. Дослідження проводили через 24 та 72 год після потрапляння до організму даного токсиканта.

Статевонезрілим, статевозрілим та старечого віку щурам після ураження обома токсикантами інтрагастрально вводили препарат метаболічної дії мілдронат (Мельдоній), виробник «Grindex» Латвія, дозою 120 мг/кг маси тіла, починаючи з 15-ї доби інтоксикації тютюновим димом і щодня до кінця експерименту [16].

З експерименту тварин виводили на 30-ий та 45-ий день тютюнової інтоксикації (та після 24 та 72 год отруєння натрію нітритом) шляхом етаназії під тіопенталовим наркозом.

Матеріалом дослідження були гомогенат печінки та сироватка крові. Кров забирали із серця тварин, яку центрифугували при частоті обертання 1100 г впродовж 30 хв. Відібрані органи (250 мг) використовували для отримання гомогенату за допомогою гомогенізатора магнітного Silent Crusher S після попередньої перфузії з 2,5 мл фізіологічного розчину. У сироватці крові та гомогенаті печінки визначали супероксиддисмутазну активність (СОД) у реакції з нітротетразолієм синім [17], каталазну активність (КАТ) у реакції з амонію молібдатом [18] та вміст відновленого глутатіону (ВГ) з реактивом Елмана [17]. У сироватці крові вивчали вміст протеїну з ензиматичною активністю церулоплазміну (ЦП) за утворенням забарвленого комплексу з п-фенілендіаміном [17].

Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [19].

Обробку статистичних даних виконували за допомогою пакета програмного забезпечення SPSS-22 [20]. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому різниця між групами була проаналізована відповідно до t-критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Різниця значень ймовірності була  $p \geq 0,95$  (рівень значимості P). Розбіжності вважали вірогідними при  $p \leq 0,05$ .

**Результати й обговорення.** Антиоксидантна система захисту організму контролює та гальмує всі етапи вільнорадикальних реакцій, починаючи від їх ініціації та закінчуючи утворенням гідроперексидів та МДА. Основний механізм контролю цих реакцій пов'язаний із ланцюгом оборотних окисно-відновних реакцій іонів металів, глутатіону, аскорбату, токоферолу та інших речовин, значення яких особливо важливе для збереження довгоіснуючих макромолекул нуклеїнових кислот і протеїнів, деяких складових мембран [21].

Про-й антиоксидантна системи перебувають у стані динамічної рівноваги, що підтримується певною організацією плазмових і клітинних ліпідів, мембранних фосфоліпідів і холестеролу, які визначають ліпідний рівень окиснюваності клітинних мембран. Порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу є потенційною передумовою розвитку оксидативного стресу [22, 23].

За умов ураження натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації ми дослідили супероксиддисмутазну активність у сироватці крові та печінці щурів усіх вікових груп. Так, у сироватці крові щурів усіх вікових груп після ураження СОД активність знижувалась (табл. 1).

СОД активність у сироватці крові статевонезрілих щурів до кінця експерименту знизилась у 2,5 раза при отруєнні обома токсикантами, у статевозрілих у 1,6 раза та у старечих була нижча контрольної групи в 1,9 раза.

Застосування з метою корекції впродовж 15-ти діб мілдронату вірогідно підвищило даний показник тільки у сироватці крові статевонезрілих тварин на 30-ту добу ураження ТД та 24 год після отруєння натрію нітритом. У терміні 30-та доба тютюнової інтоксикації та 72 год отруєння НН вірогідне підвищення СОД активності було в групах статевонезрілих та старечого віку тварин після застосування коригувального чинника. До кінця експерименту мілдронат проявив ефективний вплив на супероксиддисмутазну активність у сироватці крові щурів усіх вікових груп, вірогідно її підвищуючи ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1. Супероксиддисмутазна активність (мккат/г протеїну) у сироватці крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату (M±m; n=162)

Термін дослідження, доба/година	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Контрольні щури	64,85±4,06	62,24±3,50	52,85±3,50
30 доба ТД+24 год НН	40,09±3,76*	47,44±4,35*	38,82±3,51*
30 доба ТД+24 год НН +мілдронат	60,81±3,40**	59,26±3,99	44,00±2,10
30 доба ТД+72 год НН	36,68±3,24*	43,70±4,00*	31,82±2,13*
30 доба ТД+72 год НН +мілдронат	55,51±4,21**	58,22±4,69	44,78±3,80**
45 доба ТД+24 год НН	33,62±2,57*	41,43±3,81*	32,95±3,11*
45 доба ТД+24 год НН +мілдронат	58,98±4,60**	55,44±3,80**	44,19±4,45
45 доба ТД+72 год НН	26,20±2,12*	37,73±3,55*	28,15±2,70*
45 доба ТД+72 год НН +мілдронат	56,97±3,59**	61,05±3,52**	49,58±4,81**

Примітка. Тут і в наступних таблицях \* – вірогідні зміни між показниками контрольних щурів та щурів, уражених тютюновим димом та натрію нітритом; \*\* – вірогідні зміни між показниками уражених щурів та щурів, лікованих мілдронатом, p<0,05.

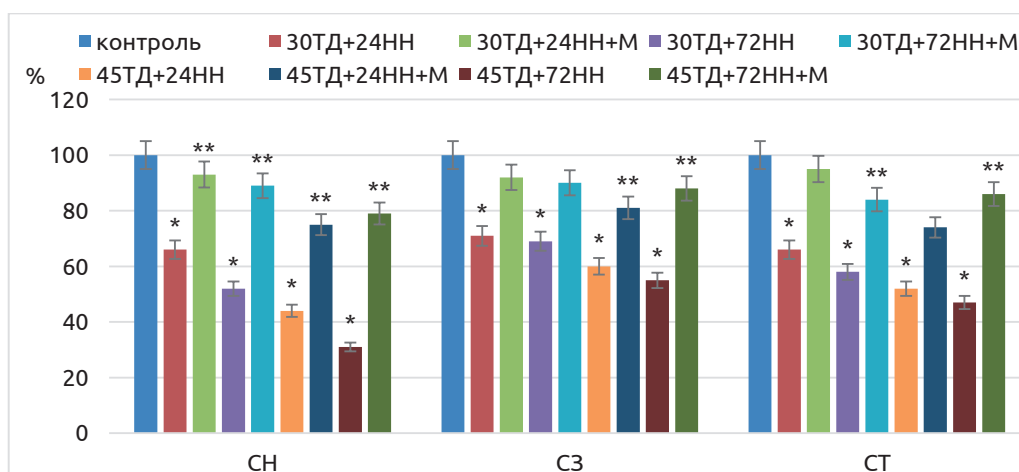
Дослідження СОД активності у печінці виявило її зниження в усі терміни дослідження у всіх вікових групах. Найбільше зниження активності ензиму відмічено впродовж експерименту в печінці статевонезрілих тварин (рис. 1).

У печінці статевонезрілих щурів активність даного показника знижувалась з 66 % щодо контролю у терміні 30-та доба ТІ та 24 год отруєння НН до 32 % у терміні 45-та доба ураження тютюновим димом та 72 год після отруєння НН. Всі зміни були вірогідними (p<0,05).

Після застосування мілдронату в печінці статевонезрілих щурів СОД активність вірогідно підвищувалась в усі терміни дослідження. У кінці експерименту у печінці статевонезрілих щурів активність ензиму підвищилася на 47 % щодо уражених тварин і лише на 21 % була нижча рівня контрольних тварин.

Вивчення супероксиддисмутаазної активності у печінці статевозрілих та старечого віку щурів показало її зниження у всіх термінах дослідження, максимально низьке значення відмічено у кінці експерименту (у статевозрілих щурів на 45 %, у старечих – на 53 %). Введення в уражений організм щурів цих двох вікових груп мілдронату привело до вірогідного підвищення (p<0,05) активності ензиму в печінці у всі терміни дослідження.

Досліджено каталазну активність у сироватці крові та органах щурів усіх вікових груп після ураження токсикантами та застосування коригувальних чинників. Відмічено, що каталазна активність у сироватці крові щурів усіх вікових груп знижувалась впродовж усього експерименту, що може призвести до інтоксикації організму гідроген пероксидом (табл. 2).



Примітка. Тут і на наступних рисунках:

\* – вірогідні зміни між показниками контрольних щурів та щурами, ураженими тютюновим димом та натрію нітритом; \*\* – вірогідні зміни між показниками уражених щурів та щурів, лікованих мілдронатом, p<0,05.

Рис. 1. Супероксиддисмутазна активність у печінці щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату, %.

Таблиця 2. Каталазна активність (мккат/г протеїну) у сироватці крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату ( $M \pm m$ ;  $n=162$ )

Термін дослідження, доба/година	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Контрольні щури	0,251±0,022	0,315±0,024	0,233±0,020
30 доба ТД+24 год НН	0,187±0,012*	0,211±0,017*	0,147±0,014*
30 доба ТД+24 год НН +мілдронат	0,208±0,020	0,268±0,020	0,232±0,022**
30 доба ТД+72 год НН	0,148±0,014*	0,187±0,010*	0,178±0,015
30 доба ТД+72 год НН +мілдронат	0,235±0,020**	0,292±0,028**	0,212±0,020
45 доба ТД+24 год НН	0,155±0,015*	0,198±0,015*	0,153±0,014*
45 доба ТД+24 год НН +мілдронат	0,225±0,016**	0,260±0,017**	0,218±0,016**
45 доба ТД+72 год НН	0,133±0,012*	0,190±0,016*	0,163±0,014*
45 доба ТД+72 год НН +мілдронат	0,228±0,019**	0,257±0,014**	0,220±0,011**

У печінці уражених токсикантами щурів спостерігали зниження даного показника і найнижчим він був у останній термін дослідження. Найбільшого зниження каталазна активність зазнала у печінці щурів старечого віку (рис. 2).

До кінця експерименту даний показник був на рівні 37 % щодо контролю у печінці старечих

тварин, 45 % у печінці статевонезрілих та 47 % у статевозрілих. Після застосування мілдронату каталазна активність підвищувалась у печінці усіх дослідних тварин. У кінці експерименту у старечого віку щурів вона збільшилась на 40 %, у статевозрілих – на 25 %, статевонезрілих – на 37 %.

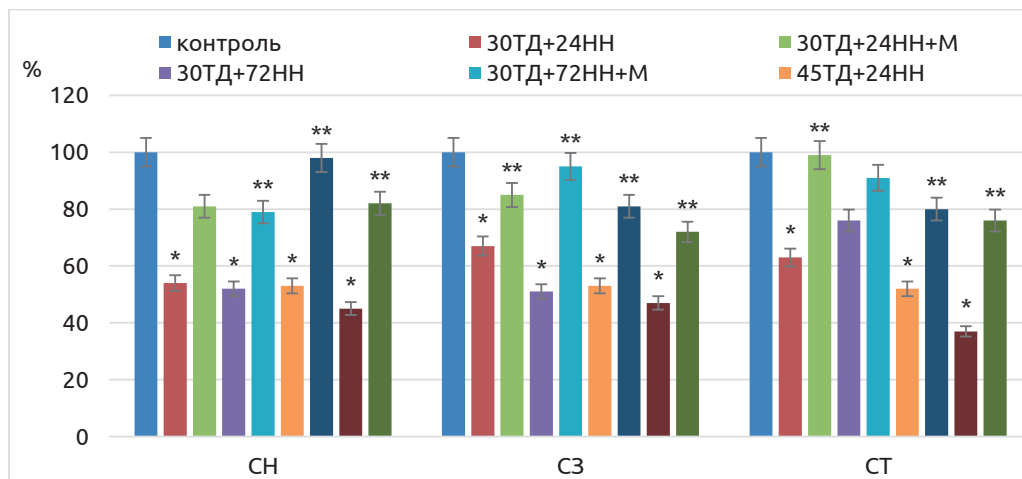


Рис. 2. Каталазна активність у печінці щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату, %.

Отже, ураження щурів натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації призводило до вираженого пригнічення ензимної ланки антиоксидантного захисту. Порушення у функціонуванні антиоксидантної системи проявляються вже на перших етапах активації вільнорадикальних процесів (зниження супероксиддисмутазної активності) і тривають у термінальній стадії цього процесу (зниження каталазної активності).

Нами досліджено у щурів після ураження токсикантами вміст ЦП – білка з ензимною активністю, який бере участь у знешкодженні активних форм кисню на початку зародження вільнорадикального ланцюга.

До кінця експерименту вміст ЦП різко зростає у групі статевонезрілих щурів і наприкінці експерименту перевищує норму в 2,4 рази ( $p < 0,05$ ). В останній термін дослідження (45-та доба ТД та 72 год отруєння НН) у сироватці крові статевозрілих щурів рівень ензиму був у 1,6 рази вище рівня контрольних тварин, у старечих – у 1,4 рази (табл. 3).

Підвищений вміст ЦП, очевидно, зумовлений зниженням активності СОД за умов патології, оскільки відомо, що саме цей ензим має здатність видаляти з крові супероксидні аніон-радикали. Він викликає дисмутацію  $O_2$ , яка має не ензиматичний, а стехіометричний характер, таким чином від-

Таблиця 3. Вміст церулоплазміну (г/л) у сироватці крові щурів різного віку, уражених натрію нітридом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату ( $M \pm m$ ;  $n=162$ )

Термін дослідження, доба/година	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Контрольні щури	2,12±0,13	3,22±0,18	3,65±0,17
30 доба ТД+24 год НН	4,00±0,21*	4,66±0,19*	5,11±0,22*
30 доба ТД+24 год НН +мілдронат	2,77±0,23**	3,50±0,15**	3,89±0,14**
30 доба ТД+72 год НН	4,59±0,19*	5,18±0,20*	5,32±0,21*
30 доба ТД+72 год НН +мілдронат	2,93±0,19**	3,43±0,14**	4,00±0,21**
45 доба ТД+24 год НН	4,66±0,19*	5,32±0,26*	5,47±0,33*
45 доба ТД+24 год НН +мілдронат	2,65±0,16**	4,00±0,21**	3,72±0,18**
45 доба ТД+72 год НН	5,11±0,22*	5,17±0,26*	5,25±0,32*
45 доба ТД+72 год НН +мілдронат	2,93±0,19**	3,80±0,21**	3,72±0,18**

бувається відновлення  $O_2$  до води, а не до перекисів, на відміну від інших антиоксидантних ензимів.

Застосований нами з метою корекції мілдронат привів до вірогідного зниження вмісту ензиму у сироватці крові щурів усіх вікових груп та у всі терміни дослідження. 30-добове застосування антигіпоксанта знизило вміст ЦП у сироватці крові статевонезрілих щурів у 1,8 раза, у статевозрілих та старечих щурів – у 1,4 раза порівняно з групами уражених тварин ( $p < 0,05$ ).

Функціональною основою системи антиоксидантного захисту є глутатионова система, яка бере участь в інактивації гідроген пероксиду та ліпо-

пероксидів, виконує захисну функцію для SH-груп у протеїнах мембран [24]. Одним із компонентів цієї системи є глутатіон.

Дослідження вмісту ВГ у сироватці крові щурів різного віку показало його зниження у всі терміни спостереження після ураження натрію нітридом на тлі тютюнової інтоксикації.

Найнижчий вміст ВГ у сироватці крові до кінця експерименту спостерігався у групі статевонезрілих тварин, який на 45 % був нижче контролю (рис. 3), у статевозрілих – на 31% знижувався після ураження щодо контрольних щурів, у старечих – на 37 %.

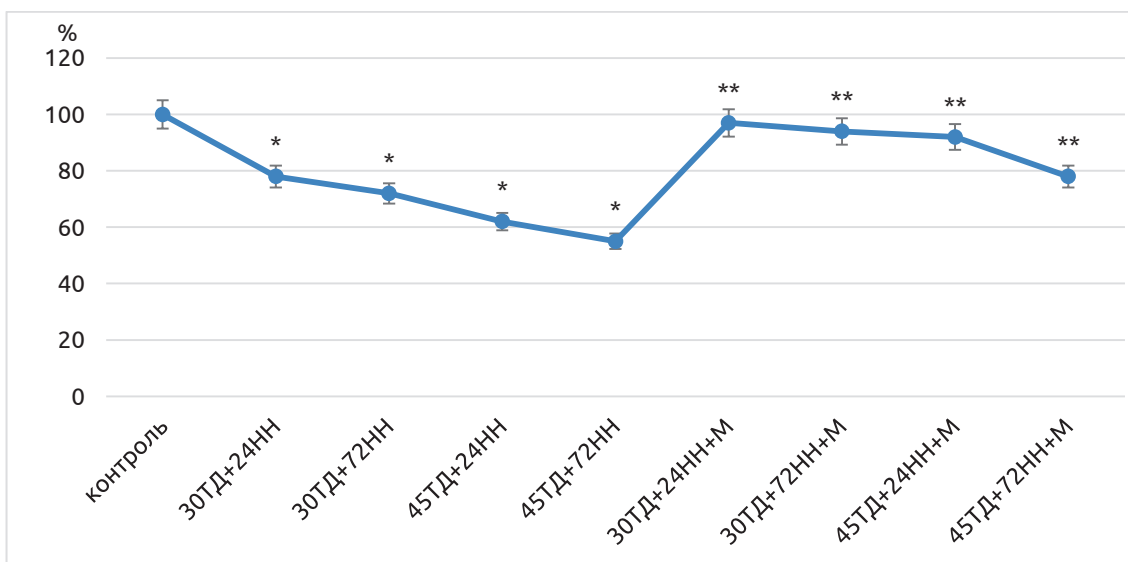


Рис. 3. Вміст відновленого глутатіону у сироватці крові статевонезрілих щурів, уражених натрію нітридом на тлі 45-добової тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату, %.

Після застосування мілдронату в сироватці крові уражених щурів спостерігали підвищення вмісту ВГ, вірогідним воно було в останні два терміни дослідження (45-та доба ТІ та 24 год отруєння НН; 45-та доба ТІ та 72 год отруєння НН) ( $p < 0,05$ ) у всіх вікових групах.

Ураження щурів дослідними токсикантами викликало зниження вмісту ВГ у печінці тварин усіх вікових груп (табл. 4).

Найбільш виражене зниження вмісту ВГ у печінці відмічено наприкінці експерименту в статевонезрілих щурів (у 3,5 раза). У статевозрілих тва-



Таблиця 4. Вміст відновленого глутатіону (ммоль/кг) у печінці щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування мілдронату ( $M \pm m$ ;  $n=162$ )

Термін дослідження, доба/година	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Контрольні щури	1,68±0,12	1,93±0,07	1,80±0,09
30 доба ТД+24 год НН	0,97±0,04*	1,35±0,07*	1,10±0,08*
30 доба ТД+24 год НН +мілдронат	1,34±0,09**	1,72±0,17	1,56±0,11**
30 доба ТД+72 год НН	0,52±0,03*	1,30±0,08*	0,97±0,08*
30 доба ТД+72 год НН +мілдронат	1,47±0,09**	1,77±0,16	1,54±0,12**
45 доба ТД+24 год НН	0,52±0,03*	1,34±0,08*	0,96±0,08*
45 доба ТД+24 год НН +мілдронат	0,95±0,05**	1,91±0,10**	1,77±0,14**
45 доба ТД+72 год НН	0,48±0,03*	1,14±0,08*	0,90±0,06*
45 доба ТД+72 год НН +мілдронат	0,68±0,04**	1,87±0,13**	1,68±0,14**

рин даний показник у цей термін знижувався в 1,7 раза, у старечих – у 2 рази.

Зміни вмісту ВГ (а саме зменшення у всі терміни спостереження), можливо, пов'язані як із прямим, так і з ензиматичним зв'язуванням окремих субстратів з тіоловою групою глутатіону та у місці дисульфідного зв'язку окисненого глутатіону. З іншого боку, зниження ВГ також можна пов'язати з виявленою раніше інтенсифікацією в органах щурів за дії досліджуваних токсикантів процесів ПОЛ.

15-добове введення в уражений організм мілдронату викликало вірогідне підвищення ( $p < 0,05$ ) вмісту ВГ у печінці статевонезрілих та старечого віку щурів, у статевозрілих підвищення не було вірогідним. Після 30-ти діб застосування мілдронату зміни у сторону підвищення дослідного показника були вірогідними у всіх вікових групах.

**Висновки.** Ураження щурів різних вікових груп натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксика-

ції призводило до глибоких порушень в антиоксидантній системі, що проявлялося пригніченням активності її ензимної ланки (зниження СОД та КАТ активностей), а також неензимної (зниження вмісту відновленого глутатіону). В ураженому організмі підвищувався рівень церулоплазміну, що може бути однією із причин активації захисно-компенсаторних сил на ранніх етапах оксидативного стресу. Найчутливішими до одночасної дії токсикантів виявились статевонезрілі щури.

Для корекції виявлених порушень застосований антигіпоксикант мілдронат, який проявив ефективний вплив на показники антиоксидантного захисту.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у більш глибокому вивченні антиоксидантних та антигіпоксикантних властивостей мілдронату за різних патологічних станів, що супроводжуються підвищеними окиснювальними процесами та гіпоксією з метою його застосування в клініці.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Слепченко Н. С. Тютюн: складові захворювань людини / Н. С. Слепченко, А. А. Сидоров // Здоров'я України. – 2011. – № 13–14. – С. 38–39.
2. Тяжка О. В. Пасивне куріння дітей раннього віку / О. В. Тяжка, О. В. Ванханова // Медицина транспорту України. – 2012. – № 1. – С. 93–99.
3. Чучалін А. Г. Хвороби органів дихання та тютюнопаління / А. Г. Чучалін // Терапевтичний архів. – 2009. – № 3. – С. 5–9.
4. Adverse effects of cigarette smoke and induction of oxidative stress in cardiomyocytes and vascular endothelium / A. Varela-Carver, H. Parker, C. Kleinert, O. Rimoldi // Curr. Pharm. Des. – 2010. – No.16 (23). – P. 2551–2558.
5. Rasmussen D. B. Severe recurrent carbon monoxide poisoning caused by smoking / D. B. Rasmussen, V. B. Jacobsen // Ugeskr. Laeger. – 2015. – No. 177 (2A). – P. 78–79.
6. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease / G. Kamceva, Z. Arsova-Sara-

finovska, T. Ruskovska [et. al.] // Open Access Maced. J. Med. Sci. – 2016. – No. 4 (4). – P. 636–640.

7. Коваль В. В. Динаміка забруднення вод сільськогосподарської області / В. В. Коваль, В. О. Наталочка, С. К. Ткаченко // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2011. – № 2. – С. 32–36.

8. Контроль над тютюном в Україні. Національний звіт. – Київ: МОЗ України, Європейське регіональне бюро ВООЗ, 2012. – 128 с.

9. Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect / A. J. Ghio, E. D. Hilborn, J. G. Stonehuerter [et.al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2008. – No. 178 (11). – P. 1130–1138.

10. Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! / D. Grassi, G. Desideri, L. Ferri [et. al.] // Curr. Pharm. Des. – 2010. – No. 16 (23). – P. 2539–2550.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

11. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease / G. Kamceva, Z. Arsova-Sarafinovska, T. Ruskovska [et. al.] // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2016. – No. 4 (4). – P. 636–640.
12. Мурашко Н.К. Возможности милдроната в кардионеврологической практике / Н.К. Мурашко // *Міжнар. неврол. журн.* – 2012. – № 4(50). – С. 111-120.
13. Пономарев В. В. Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью / В. В. Пономарев, Т. В. Хомиченко, О. В. Крюкова // *Мед. новости.* – 2013. – № 1. – С. 51–54.
14. Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease / A. Churg, J. Wright // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2010. – No. 4 (6). – P. 723–734.
15. Smolyar V. I. Nitrates, nitrites and nitrosamines in food and diet / V. I. Smolyar, O. I. Tsyhanenko, H. I. Petraschenko // *Problems of nutrition.* – 2007. – No. 3. – P. 7–8.
16. Jargin S. V. Meldonium (Mildronate): Primum non nocere / S. V. Jargin // *Pharmacological Research.* – 2016. – P. 114–294.
17. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів: Сполум, 2012. – 764 с.
18. Королюк М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
19. Gross D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. H. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – No. 55(1-2). – P. 43–57.
20. Jannot A. S. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – No. 66 (3). – P. 296–301.
21. Олійник С. А. Окисний стрес за гіпоксичних станів / С. А. Олійник, О. Л. Козаренко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 1. – С. 15–21.
22. Al-Qudah K. M. Oxidative stress resulting from subclinical nitrite poisoning in cattle / K. M. Al-Qudah // *Toxicol. Environmental Chem.* – 2010. – No. 92 (2). – P. 347–354.
23. Anderson C. E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells / C. Anderson, A. Majeste, J. Hanus [et.al.] // *Toxicological Sciences.* – 2016. – No.154 (2). – P. 332–340.
24. Беленічев І. Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Е. Л. Левицький, Ю. І. Губський [та ін.] // *Сучасні проблеми токсикології.* – 2002. – № 3. – С. 15–23.

#### REFERENCES

1. Slepchenko, N.S., & Sidorov, A.A. (2011). Tyutyun: skladovi zakhvoryuvan lyudyny [Tobacco: components of human diseases]. *Zdorovya Ukrayiny – Health of Ukraine*, 13-14, 38-39 [in Ukrainian].
2. Tyazhka, O.V., & Vankhanova, O.V. (2012). Pasyvne kurinnya ditey rannoho viku [Passive smoking of young children]. *Medytsyna transportu Ukrayiny – Medicine of Transport of Ukraine*, 1, 93-99 [in Ukrainian].
3. Chuchalin, A.G. (2009). Khvoroby orhaniv dykhannya ta tyutyunopalynnya [Respiratory and tobacco diseases]. *Terapevtychnyy arkhiv – Therapeutic Archive*, 3, 5-9 [in Ukrainian].
4. Varela-Carver, A., Parker, H., Kleinert, C., & Rimoldi, O. (2010). Adverse effects of cigarette smoke and induction of oxidative stress in cardiomyocytes and vascular endothelium, *Curr. Pharm. Des.*, 16 (23), 2551-2558. DOI: 10.2174/138161210792062830.
5. Rasmussen, D.B., & Jacobsen, V.B. (2015). Severe recurrent carbon monoxide poisoning caused by smoking. *Ugeskr. Laeger*, 177(2A), 78-9.
6. Kamceva, G., Arsova-Sarafinovska, Z., Ruskovska, T., Zdravkovska, M., Kamceva-Panova, L., & Stikova, E. (2016). Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 4(4), 636–640. DOI: 10.3889/oamjms.2016.117.
7. Koval, V.V., Natalochka, V.O., & Tkachenko, S.K. (2011). Dynamika zabrudnennya vod silskohospodarskoho pryznachennya nitratamy v umovakh Poltavskoyi oblasti [Dynamics of agricultural water pollution by nitrates in the conditions of Poltava region]. *Visnyk Poltavskoyi derzhavnoyi ahraranoi akademiyi – Bulletin of the Poltava State Agrarian Academy*, 2, 32-36 [in Ukrainian].
8. (2012). Kontrol nad tyutyunom v Ukrayini. Natsionalnyy zvit [Tobacco control in Ukraine. National report] *Kyiv: MOZ Ukrayiny, Yevropeyske rehionalne byuro VOOZ – Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, WHO Regional Office for Europe*, 128 [in Ukrainian].
9. Ghio, A.J., Hilborn, E.D., Stonehuerner, J.G., Dailey, L.A., Carter, J.D., & Richards, J.H. (2008). Particulate matter in cigarette smoke alters iron homeostasis to produce a biological effect. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 178 (11), 1130-1138. DOI: 10.1164/rccm.200802-334OC.
10. Grassi, D., Desideri, G., Ferri, L., Aggio, A., Tiberti, S., & Ferri, C. (2010). Oxidative stress and endothelial dysfunction: say NO to cigarette smoking! *Curr. Pharm. Des.*, 16 (23), 2539-2550.
11. Kamceva, G., Arsova-Sarafinovska, Z., Ruskovska, T., Zdravkovska, M., Kamceva-Panova, L., & Stikova, E. (2016). Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 4 (4), 636–640. DOI: 10.3889/oamjms.2016.117.
12. Murashko, N.K. (2012). Vozmozhnosti mildronata v kardionevrologicheskoy praktike [Possibilities of mildronate in cardioneurological practice]. *Mizhnar. неврол. Zhurn. – Intern. Neurology J.*, 4 (50), 111-120 [in Russian].
13. Ponomarev, V.V., Khomichenko, T.V., & Kryukova O.V. (2013). Effektivnost mildronata v lechenii patsiyentov s khronicheskoy sosudistoy mozgovoy nedostatocnost'yu [The effectiveness of mildronate in the treatment of patients with chronic cerebrovascular insufficiency]. *Med. Novosti – Med. News*, 1, 51-54 [in Russian].
14. Churg, A., & Wright, J. (2010). Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 4 (6), P. 723-734. DOI: 10.1586/ers.10.68.
15. Smolyar, V.I., Tsyhanenko, O.I. & Petraschenko, H.I. (2007). Nitrates, nitrites and nitrosamines in food and diet. *Problems of Nutrition*, 3, 7-8.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

16. Jargin, S.V. (2016). Meldonium (Mildronate): Primun non nocere. *Pharmacological Research*, 14, 294. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.10.004.
17. Vlizlo, V.V., Fedoruk, R.S., & Ratych I.B. (2012). *Laboratorni metody doslidzhen u biolohiyi, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsyni [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]*. Lviv: Spolom [in Ukrainian].
18. Korolyuk, M.A., Ivanova, L.I., & Mayorova, I.G. (1988). Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining the activity of catalase]. *Lab. Delo – Lab. Case*, 1, 16-19 [in Russian].
19. Gross, D.L., & Tolba, R.H. (2015). Ethics in Animal-Based Research. *Eur. Surg. Res*, (1-2), 43-57. DOI:10.1159/000377721.
20. Jannot, A.S., Agoritsas, T., & Gayet-Ageron, A. (2013). Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J. Clin. Epidemiol.*, 66 (3), 296-301. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015.
21. Oliynyk, S.A., & Kozarenko, O.L. (2010). Okysnyy stres za hipoksychnykh staniv [Oxidative stress in hypoxic conditions]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny – Bulletin of Problems Biology and Medicine*, 1,15-21 [in Ukrainian].
22. Al-Qudah, K.M. (2010). Oxidative stress resulting from subclinical nitrite poisoning in cattle. *Toxicol. Environmental Chem*, 92 (2), 347-354. DOI: 10.1080/02772240902828395.
23. Anderson, C., Majeste, A., Hanus, J., & Wang, S. (2016). E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells. *Toxicological Sciences*, 154 (2), 332-340. DOI: 10.1093/toxsci/kfw166.
24. Belenichev, I.F., Levitsky, E.L., Gubsky, Y.I., Kovalenko, S.I., & Marchenko, O.M. (2002). Antyoksydantna systema zakhystu orhanizmu [Antioxidant defense system]. *Cuchasni problemy toksykolohiyi – Modern Problems of Toxicology*, 3, 15-23 [in Ukrainian].

## ANTIOXIDANT SYSTEM OF RATS IN CONDITIONS OF NITRITE-TOBACCO TOXICOSIS AFTER THE USE OF MILDRONATE

©P. H. Lykhatskyi, V. D. Fira, D. B. Fira, V. V. Pidhirnyi

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

**SUMMARY.** In everyday life a person is exposed to several toxic factors, which leads to general poisoning of the body. Bad habits also play a significant role in the development of pathology - smoking, alcohol abuse and medication. Recently, drugs that can exhibit antioxidant properties have been used to correct metabolic disorders in conditions of general toxicosis.

**The aim** – to study the state of the antioxidant system of rats of different ages under the conditions of simultaneous poisoning by tobacco smoke and sodium nitrite and to investigate the effectiveness of the use of mildronate under these conditions.

**Material and Methods.** The experiments were performed on white male rats of different ages that were exposed to tobacco smoke for 45 days and received sodium nitrite 24 hours and 72 hours before the end of the study. Mildronate was administered 120 mg / kg body weight to one group of rats due to toxicant poisoning. Animals were removed from the experiment on the 30th and 45th day of tobacco intoxication (and after 24 and 72 hours of sodium nitrite poisoning).

**Results.** Decreased superoxide dismutase and catalase activity, as well as the content of reduced glutathione in the serum and liver of rats under conditions of nitrite-tobacco toxicosis. Against the background of a decrease in these indicators, there was an increase in the content of ceruloplasmin in the serum of animals of all ages. The use of mildronate led to the normalization of the studied parameters in rats affected by toxicants.

**Conclusions.** The most sensitive to the effects of tobacco smoke and sodium nitrite were immature rats, in which the activity of the antioxidant system in the affected conditions was the lowest. Mildronate used by us led to the restoration of the antioxidant system, which indicates the feasibility of further study in various pathological conditions.

**KEY WORDS:** tobacco smoke; sodium nitrite; rats of different ages; antioxidant system; mildronate.

Отримано 11.03.2022

Електронна адреса для листування: [luhatsky@tdmu.edu.ua](mailto:luhatsky@tdmu.edu.ua)