

Н. Г. Лихацький, Л. С. Фіра  
ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ  
України", м. Тернопіль

## ЗАСТОСУВАННЯ МІЛДРОНАТУ ЗА УМОВ ОКИСНЮВАЛЬНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ НАТРІЮ НІТРИТОМ, НА ТЛІ ІНТОКСИКАЦІЇ ТЮТЮНОВИМ ДИМОМ

e-mail: ludafira@ukr.net

В умовах прогресування техногенного забруднення довкілля одним із пріоритетних напрямків токсикології та медицини залишається вивчення особливостей та механізмів комбінованої дії ксенобіотиків - факторів ризику багатьох екологічно залежних хвороб. Метою роботи було дослідити ефективність застосування мілдронату для корекції активованих окиснювальних процесів та ендогенної інтоксикації в організмі щурів різного віку за умов ураження їх натрію нітритом та тютюновим димом. Експерименти проводили на щурах різного віку. Ураження тютюновим димом моделювали у герметичній камері від горіння 6 сигарет протягом 6 хв (30 днів). За 24 та 72 год до закінчення експерименту тваринам вводили натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла. Мілдронат тварини отримували у дозі 120 мг/кг. Встановлено, що після ураження щурів усіх вікових груп обома токсикантами у нейтрофілах крові вірогідно зростає вміст активних форм кисню, у сироватці крові, легенях та міокарді виражено підвищується вміст нітрит-йону. Більш чутливими до дії токсикантів виявились статевонезрілі та старі тварини. Застосування отруєним щурам мілдронату позитивно вплинуло на дані показники, знижуючи їх вміст в ураженому організмі. Розвиток окиснювального стресу після ураження тварин токсикантами призвів до нагромадження у сироватці крові молекули середньої маси, що свідчить про поглиблення ендогенної інтоксикації. Після застосування мілдронату спостерігалась тенденція до зниження даного показника, але вірогідних змін відмічено не було. Отримані результати підтвердили антигіпоксантні та антиоксидантні властивості мілдронату та вказали на відсутність сорбтивних властивостей даного засобу.

**Ключові слова:** активні форми кисню, нітрит-йон, молекули середньої маси, щури різних вікових груп, тютюнова інтоксикація, натрію нітрит

*Робота є фрагментом НДР "Біохімічні механізми порушень метаболізму за умов надходження до організму токсикантів різного генезу". № державної реєстрації 0115U003359*

Хоча куріння сигарет є широко визнаною небезпекою для здоров'я та однією з основних причин смертності, люди продовжують регулярно споживати сигарети. Приблизно одна третина населення Землі від 15 років і старші курять щодня сигарети (активні курці). Само собою зрозуміло, що таке споживання сигарет також негативно позначається на некурцях, коли вони вдихають тютюновий дим від спалювання сигарет [13].

Тютюновий дим містить багато токсичних, мутагенних і канцерогенних хімічних речовин, а також стійкі і нестійкі вільні радикали та активні форми кисню (АФК) у вигляді частинок газової фази, які здатні до біологічного окисного ушкодження [12]. Протягом останніх десятиліть, стало очевидно, що АФК проявляють безліч біологічних ефектів, що охоплюють широкий спектр, який коливається від фізіологічних регуляторних функцій до метаболічних змін, що беруть участь в патогенезі багатьох захворювань [14].

Окислювальний стрес супроводжується підвищенням внутрішньоклітинних рівнів АФК, які викликають пошкодження ліпідів, білків і ДНК [17]. В той же час відомо, що при цілому ряді патологічних станів (токсемії, шоці, нирковій недостатності), а також при багатьох захворюваннях у сироватці крові у підвищених концентраціях з'являються молекули середньої маси (МСМ). Ці сполуки найчастіше всього відіграють роль неспецифічних маркерів інтоксикації [1].

У зв'язку з широким використанням нітратних добрив у сільському господарстві та їх міграцією в ґрунтові води та харчові продукти поширення нітратних отруєнь набуло епідемічного значення. Підвищений вміст нітратів у харчових продуктах став реальним фактом сучасного життя. Основна частка нітратів (70%) вживається з овочами, близько 20% - з питною водою [5].

Відомо, що токсичність нітратів пов'язана з їх відновленою формою - нітритами, які, згідно з даними літератури [2], сприяють окисненню гемоглобіну до метгемоглобіну, зумовлюючи розвиток гемічної гіпоксії. Нітрити можуть бути джерелом високореакційного оксиду NO та його похідних, що змінює параметри вільнорадикального гомеостазу.

Комбінація зазначених впливів на організм людини та тютюнопаління дають початок формуванню поєднаних патологічних станів та виникнення поліорганної патології.

Для корекції порушень, які виникають за таких патологій з метою пригнічення активованих окиснювальних процесів, що зумовлені збільшенням вмісту АФК після ураження

організму токсикантами та зняття симптомів гіпоксії використовують препарати з антигіпоксичними та антиоксидантними властивостями. Нашу увагу привернув мілдронат – препарат, що проявляє антигіпоксичну, кардіопротекторну та ангіопротекторну дії [6], що є доцільним при використанні за умов розвитку як гемічної, так і циркуляторної гіпоксії.

**Метою** роботи було дослідити ефективність застосування мілдронату для корекції активованих окиснювальних процесів та ендогенної інтоксикації в організмі щурів різного віку за умов ураження їх нітритом натрію та тютюновим димом.

**Матеріал та методи дослідження.** У роботі використовували білих безпородних щурів-самців, які утримували на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Щури поділені на три вікові категорії: перша – статевонезрілі з масою тіла 60-80 г, друга – статевозрілі з масою тіла 180-200 г, третя – старі щури з масою тіла 300-320 г. Кожна вікова група складалася із двох підгруп – інтактний контроль та дослідна група. Щури дослідних груп протягом 30 днів піддавались впливові тютюнового диму. Дослідні тварини поділені ще на 3 групи. Одній із них за 24 год до закінчення експерименту вводили натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла, другій - натрію нітрит вводили за 72 год до евтаназії (інтрагастрально). Третя група щурів піддавалась токсичному впливу тільки тютюнового диму. Ще двом групам після ураження обома токсикантами інтрагастрально вводили препарат Мілдронат (Мельдоній) (виробник «Grindex» Латвія) у дозі 120 мг/кг маси тіла протягом 15 днів (починаючи з 15 дня інтоксикації тютюновим димом і щодня до кінця експерименту). Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30-ти літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 сигарет «Прима срібна (синя)» (з вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли), через отвори у камері подавався всередину неї. У камері одночасно знаходилося 6 тварин протягом 6 хвилин. Тварини контрольної групи також знаходилися протягом 6 хвилин у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму.

Через 30-ти діб від початку ураження тварин тютюновим димом їх виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом.

Для дослідження брали кров, сироватку крові, легені та міокард тварин. Із дослідних тканин готували 10 % гомогенат на ізотонічному розчині.

Вміст активних форм кисню (АФК) визначали в нейтрофілах крові за методом [16]. Популяцію нейтрофілів крові отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті щільності 1,077 і 1,093 фіколу-верографіну. Після 40 хв. центрифугування при температурі 4° С і швидкості 1500 об/хв. утворювалися дві інтерфази. Верхня інтерфаза (на межі плазма-верифікол щільністю 1,077) складалася із мононуклеарних клітин – 80 % лімфоцитів, 15-18 % моноцитів і незначного (2-3 %) додатка гранулоцитів. Нижня інтерфаза (на межі градієнтів розчинів щільністю 1,077-1,092) являла собою на 98-100 % популяцію нейтрофілів. Життєздатність клітин у тесті з трипановим синім складала 98-99 %. Аналіз зразків клітин для визначення АФК нейтрофілів проводився на проточному цитометрі Epics XL (“Beckman Coulter”, США) з допомогою 2,7-дигідродихлорфлюоресцеїн діацетату. Значення досліджуваного параметра виражали у відсотках (інтенсивність світіння на клітину).

Вміст нітрит-йону ( $\text{NO}_2$ ) визначали за реакцією Гріса [11], ступінь ендогенної інтоксикації – за вмістом молекул середньої маси обох фракцій - СМ1 (переважають ланцюгові амінокислоти – визначення при 254 нм) та СМ2 (переважають ароматичні амінокислоти – визначення при 280 нм). При проведенні досліджень користувались загальними принципами експериментів на тваринах, узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [3]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми “STATISTICA 6,0” з використанням параметричного критерію ANOVA та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали достовірними при  $p < 0,05$  [7].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Сигаретний дим являє собою складну суміш не тільки різних хімічних речовин з канцерогенним і токсичним потенціалом, але і стабільних вільних радикалів та активних форм кисню, що містяться у газовій фазі. Ці хімічні сполуки і особливо стабільні семіхінонові радикали смоли, взаємодіють один з одним і з біополімерами в легенях курця. Докази суттєвої ролі АФК і вільних радикалів сигаретного диму в токсикології вивчались в останні десятиліття [12]. Активні форми кисню виробляються живими організмами в результаті нормального клітинного метаболізму і активуються під впливом факторів навколишнього середовища, таких як забруднення повітря сигаретним димом. АФК проявляють

високу реакційну здатність і можуть пошкодити клітинні структури, такі як вуглеводи, нуклеїнові кислоти, ліпіди і білки та змінити їх функції [14].

Ми вивчили вміст АФК у крові (нейтрофілах) токсикованих протягом 30 діб сигаретним димом щурів усіх вікових груп після ураження їх натрію нітритом та корекції виявлених порушень мілдронатом. Результати наведені у табл. 1.

Ураження статевонезрілих щурів тютюновим димом призвело до збільшення вмісту АФК у нейтрофілах крові у 2,6 раза. Після 24 год отруєння токсикованих димом тварин натрію нітритом вміст АФК збільшився у 2,9 раза. Застосування мілдронату зменшило цей показник у 1,3 раза ( $p \leq 0,05$ ). Через 72 год після введення натрія нітриту ураженим ТД щурам вміст АФК у нейтрофілах крові збільшився в 3 рази. Введення цим щурам мілдронату призвело до зниження даного показника в 1,6 раза.

Аналогічні зміни відмічені для статевозрілих щурів. Мілдронат проявив ефективний вплив на вміст АФК після ураження тварин обома токсикантами. Вміст його зменшився в 1,3 раза через 24 год після потрапляння до організму токсикованих димом тварин натрію нітриту і в 1,7 раза через 72 год після отруєння натрію нітритом.

Таблиця 1

**Вміст активних форм кисню (%) у нейтрофілах крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 30-ти денної інтоксикації тютюновим димом та після корекції мілдронатом (M±m; n=108)**

Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Інтактні щури	15,06 ± 0,71	18,47 ± 0,22	19,87 ± 0,86
30-та доба ураження ТД	39,25 ± 1,29*	29,54 ± 0,50*	41,89 ± 0,78*
30-та доба ураження ТД+24 год отруєння НН	43,52 ± 1,47*	32,53 ± 0,74*	46,47 ± 0,53*
30-та доба ураження ТД+24 год отруєння НН+мілдронат	32,58±1,55**	25,64±0,76**	32,47±0,89**
30-та доба ураження ТД+72 год отруєння НН	45,78 ± 0,84*	37,86 ± 0,67*	52,18 ± 1,20*
30-та доба ураження ТД+72 год отруєння НН+мілдронат	28,30±0,72**	22,60±0,81**	28,01±0,54**

Примітка: \* - вірогідні зміни між інтактними тваринами та тваринами, ураженими токсикантами ( $p < 0,05$ ); \*\* - вірогідні зміни між ураженими тваринами та лікованими мілдронатом

Найбільш ефективним виявився мілдронат при його застосуванні старечим щурам. У кінці експерименту вміст АФК у нейтрофілах крові знизився в 1,9 раза. Отже, застосування мілдронату з метою корекції порушень у вмісті АФК виявилось ефективним, що, очевидно є проявом його антигіпоксантичних властивостей. Мілдронат вважають цитопротектором другого покоління, механізм протекції якого заснований на оптимізації утилізації  $O_2$ , відновлення внутрішньоклітинного транспорту АТФ, нормалізації функції насосів, індукції синтезу та накопичення білків, відповідальних за альтернативні процеси енергозабезпечення ішемізованої тканини [15]. Унікальність мілдронату пов'язана з оптимізацією процесів, що визначають виживання клітин, в умовах дефіциту  $O_2$  незалежно від причин його виникнення. По суті, клітини забезпечуються поживними речовинами, а також оптимізується споживання цих речовин [6].

Накопичення АФК в умовах ураження токсикантами призводить до розвитку окиснювального стресу, що проявляється активацією вільнорадикальних процесів в організмі. Відомо, що нітрати та нітрити характеризуються досить широким спектром токсичної дії, впливаючи на організм на різних біорівнях. Універсальність їх токсичної дії обумовлена дією вільних радикалів  $NO^-$  [4]. Після ураження щурів натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації доцільним було визначити вміст нітрит-йону в органах щурів. У таблиці 2 наведені результати дослідження вмісту нітрит-йону в сироватці крові, легенях та міокарді щурів різних вікових груп.

Ураження протягом 30 днів тютюновим димом призвело до вірогідного підвищення вмісту нітрит-йону в сироватці крові та легенях щурів усіх вікових груп ( $p < 0,05$ ). У міокарді даний показник зазнав вірогідних змін тільки у статевонезрілих щурів. Введення додаткового токсиканта натрію нітриту за 24 год до закінчення експерименту викликало вірогідне підвищення вмісту нітрит-йону у всіх досліджуваних органах тварин усіх вікових груп. На кінець експерименту (30 денне отруєння ТД та 72 год ураження натрію нітритом) у статевонезрілих щурів даний показник підвищився в 1,3 раза у сироватці крові, в 3,7 раза у легенях та в 1,7 раза у міокарді. У цей же термін дослідження у статевозрілих тварин вміст нітрит-йону зріс у 1,4 раза, у 3,6 раза та 1,75 раза у сироватці крові, легенях та міокарді відповідно. Найвищим вміст нітрит-йону виявився у

старечих щурів, де він перевищував рівень інтактного контролю у 1,5 раза у сироватці крові. У легенях цих тварин збільшення становило 2,6 раза. у міокарді – у 2 рази.

Таблиця 2

**Вміст нітрит-йону у сироватці крові (мкмоль/л), печінці, міокарді та легенях (мкмоль/кг) щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 30-ти денної інтоксикації тютюновим димом (M±m; n=108)**

Досліджувані тканини	Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
		статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Сироватка крові	Інтактні щури	0,0100±0,0046	0,0082±0,0007	0,0088±0,0006
	30-та доба ТІ	0,0116±0,0036*	0,0103±0,0002*	0,0124±0,0002*
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН	0,0126±0,0010*	0,0113±0,0002*	0,0122±0,0002*
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН+мілдронат	0,0098±0,0019**	0,0088±0,00017**	0,0095±0,00022**
	30-та доба ТІ+ 72 год отруєння НН	0,0130±0,0002*	0,0115±0,0003*	0,0133±0,0003*
	30-та доба ТІ+ 72 год отруєння НН+мілдронат	0,0111±0,0015**	0,0099±0,00015**	0,0105±0,00012**
Легені	Інтактні щури	0,0013±0,0001	0,0010±0,0001	0,0017±0,0002
	30-та доба ТІ	0,0034±0,0002*	0,0023±0,0001*	0,0032±0,0002*
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН	0,0042±0,0003*	0,0026±0,0001*	0,0039±0,0002*
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН+мілдронат	0,0036±0,00024	0,0028±0,00015	0,0033±0,00020
	30-та доба ТІ+72 год отруєння НН	0,0048±0,0002*	0,0036±0,0001*	0,0045±0,0002*
	30-та доба ТІ+72 год отруєння НН+мілдронат	0,0036±0,00011**	0,0029±0,00013**	0,0033±0,00017**
Міокард	Інтактні щури	0,0022±0,00014	0,0016±0,00015	0,0018±0,00015
	30-та доба ТІ	0,0034±0,00025*	0,0021±0,00013	0,0022±0,00015
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН	0,0038±0,00023*	0,0026±0,00015*	0,0033±0,00014*
	30-та доба ТІ+ 24 год отруєння НН+мілдронат	0,0028±0,00013**	0,0019±0,00011**	0,0027±0,00010**
	30-та доба ТІ+72 год отруєння НН	0,0043±0,00022*	0,0028±0,00013*	0,0037±0,00021*
	30-та доба ТІ+72 год отруєння НН+мілдронат	0,0037±0,00024	0,0022±0,00017**	0,0029±0,00013**

Примітка: \* - вірогідні зміни між інтактними тваринами та тваринами, ураженими токсикантами (p<0,05); \*\* - вірогідні зміни між ураженими тваринами та лікованими мілдронатом

У всі терміни дослідження мілдронат позитивно вплинув на вміст нітрит-йону у сироватці крові щурів усіх вікових груп, наближаючи його до рівня інтактного контролю. У легенях щурів при 24 годинному отруєнні натрію нітритом токсикованих димом щурів ефективності застосування мілдронату не виявлено. Спостерігалась тенденція до зниження даного показника, але вірогідного зниження не відмічено. На кінець експерименту застосування мілдронату призвело до вірогідного зниження вмісту нітрит-йону у тварин усіх вікових груп. Позитивний вплив проявив мілдронат на міокард щурів після ураження обома токсикантами, ефективно знижуючи вміст даного показника в усіх групах тварин.

Таким чином, застосування мілдронату ефективно вплинуло на вільнорадикальні процеси в організмі щурів усіх вікових груп, що підтверджується зниженням вмісту нітрит-йону у сироватці крові, легенях та міокарді тварин усіх вікових груп.

Відомо, що розвиток окиснювального стресу в організмі, який призводить до активації вільнорадикальних процесів, супроводжується нагромадженням первинних та вторинних токсичних продуктів, чим поглиблюється ендогенна інтоксикація, маркерами якої є молекули середньої маси. Показник рівня МСМ є біохімічним маркером, який відображає рівень патологічного білкового метаболізму. МСМ поділяються на дві великі групи - речовини середньої молекулярної маси та олігопептиди [10]. Перша група являє собою небілкові похідні різної природи, які накопичуються в організмі в концентраціях, що перевищують норму. Друга група – олігопептиди - представлена речовинами пептидної природи, які виконують регуляторні і нерегуляторні функції. Загальновідомо, що рівень МСМ варіює залежно від метаболічного стану

організму і, в якійсь мірі, служить прогностичним критерієм порушення обмінних процесів. Особливістю МСМ є їх висока біологічна активність. Накопичення їх є не тільки маркером ендотоксикації, надалі вони посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, що впливають на життєдіяльність всіх систем і органів [9].

При вивченні вмісту МСМ після ураження натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації відмічено значне зростання обох фракцій у сироватці крові щурів усіх вікових груп. Результати дослідження фракції СМ1 наведені у табл.3. Після отруєння щурів тютюновим димом вміст СМ1 у сироватці крові статевонезрілих та старечих щурів збільшився у 2,6 раза, у статевозрілих - в 1,9 раза. Введення в отруєний димом організм за 24 год до евтаназії натрію нітриту викликало збільшення вмісту СМ1 у всіх вікових групах у 3 рази. Застосування натрію нітриту за 72 год до закінчення експерименту призвело до підвищення даного показника у сироватці крові статевонезрілих щурів у 3,3 раза, статевозрілих – у 3,2 раза та у старечих – у 3,1 раза.

Таблиця 3

**Вміст МСМ (фракція СМ1) у сироватці крові (ум.од/л) щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 30-ти денної інтоксикації тютюновим димом та після корекції мілдронатом (M±m; n=108)**

Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Інтактні щури	14,00±1,15	11,00±0,85	13,66±0,61
30-та доба ураження ТД	37,00±1,12*	31,00±1,12*	35,66±0,61*
30-та доба ураження ТД+24 год отруєння НН	41,67±0,61*	33,33±0,99*	39,33±0,99*
30-та доба ураження ТД+24 год отруєння НН+мілдронат	37,00±1,84	29,33±0,84**	32,66±2,34
30-та доба ураження ТД+72 год отруєння НН	46,67±0,66*	35,33±0,99*	42,33±0,95*
30-та доба ураження ТД+72 год отруєння НН+мілдронат	43,00±0,85**	26,66±1,33**	33,67±1,31**

Примітка:\* - вірогідні зміни між інтактними тваринами та тваринами, ураженими токсикантами (p<0,05); \*\* - вірогідні зміни між ураженими тваринами та лікованими мілдронатом

У сироватці крові уражених токсикантами статевонезрілих щурів після застосування мілдронату вміст СМ1 знизився у кінці експерименту на 26 %, у статевозрілих на 79 %, у старечих – на 64 % відносно уражених тварин.

Мілдронат найбільш позитивний вплив проявив на вміст МСМ, у яких переважають ланцюгові амінокислоти, у сироватці крові статевозрілих тварин. Молоді та старечі щури виявились менш чутливими до дії даного препарату. При дослідженні вмісту СМ2 (переважають ароматичні амінокислоти) у сироватці крові щурів різного віку ми відмітили аналогічне збільшення даного показника у всіх вікових групах після ураження їх токсикантами (рис. 1).

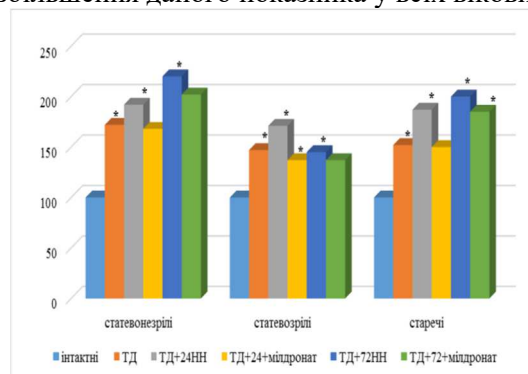


Рис.1 Вміст СМ2 у сироватці крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 30-ти денної інтоксикації тютюновим димом та після корекції мілдронатом, %. Примітка:\* - вірогідні зміни між інтактними тваринами та тваринами, ураженими токсикантами (p≤0,05); \*\* - вірогідні зміни між ураженими тваринами та лікованими мілдронатом.

Більш чутливими до дії токсикантів виявились статевонезрілі та старечі щури, вміст СМ2 у сироватці крові збільшився на 120 % та 100 % відповідно в кінці експерименту. У статевозрілих щурів це збільшення становило 45 %. Застосування мілдронату з метою пригнічення утворення МСМ в отруєному організмі вірогідних змін не викликало, хоча спостерігалась тенденція до зниження даного показника у сироватці крові усіх вікових груп. Отже, застосування мілдронату спричинило незначне зниження вмісту МСМ у сироватці крові щурів різного віку після ураження їх натрію нітритом на тлі 30 денної тютюнової інтоксикації, що, очевидно, зумовлено відсутністю сорбтивних властивостей даного препарату.

Зниження вмісту вторинних ендогенних токсинів, ймовірно, є опосередкованою реакцією на зниження інтенсивності активованих після ураження окиснювальних процесів в організмі тварин.

## Висновки

1. Ураження щурів натрію нітритом на тлі 30 денної тютюнової інтоксикації призводить до розвитку окиснювального стресу в організмі щурів різного віку, що підтверджується збільшенням

у крові вмісту активних форм кисню та інтенсивністю утворення нітрит-йону. Більш чутливими до дії токсикантів виявились статевонезрілі та старечі щурів.

2. У щурів різних вікових груп після ураження тютюновим димом та натрію нітритом у сироватці крові нагромаджуються вторинні ендogenous токсини – молекули середньої маси. Вміст їх збільшується із подовженням терміну отруєння натрію нітритом токсикованих димом щурів.

3. Застосування мілдронату проявило позитивний вплив на вміст активних форм кисню та нітрит-йону в ураженому організмі. Більш ефективним виявився його вплив на статевозрілих щурів. Виявлено, що введення в уражений організм мілдронату не призводить до вираженого зниження вмісту молекул середньої маси, що зумовлено відсутністю його сорбтивних властивостей.

### Список літератури

1. Andreichyn S. M. Suchasni uivlennia pro metabolichnu endohennu intoksykatsiu / S. M. Andreichyn, T. M. Holomasha // Infektsiini khvoroby. – 2012. – No.1(67). – S. 84-88.
2. Etyka likaria ta prava liudynu: polozhennia pro vykorystannia tvaryn u biomedychnykh doslidakh // Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia ta biokhimiia. - 2003. – No. 2 (22). - S. 108-109.
3. Irgashev T. A. Vliyanie nitratov na organizm cheloveka i zhivotnyih / T.A. Irgashev, A. I. Karimov (obzor). - Dushanbe, «Nodir», - 2009, 58s.
4. Koval V. V. Dynamika zabrudnennia vod silskohospodarskoho pryznachennia nitratamy v umovakh Poltavskoi oblasti / V. V. Koval, V. O. Natalochka, S. K. Tkachenko // Visnyk Poltavskoi derzhavnoi ahrarnoi akademii. –2011. –No 2. –S. 32 –36.
5. Koliesnikova Ye. E. Korektsiia eksperymentalnoi mitokhondrialnoi dysfunksii neuroniv stovbura mozku farmakolohichnymu preparatamy rytmokor i mildronat / Ye. E. Koliesnikova, V. I. Nosar, L. V. Bratus // Fiziol. zhurn., - 2013, T. 59, No. 3. – S.58-64.
6. Lapach S. N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispolzovaniem Excel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich //– K.: Morion, - 2000. – 320 s.
7. Nikolaychik V. V. „Srednie molekulyi” – obrazovanie i sposoby opredeleniya / V. V. Nikolaychik, V. V. Kirkovskiy, V. M. Main [i dr.] // Lab. delo. – 1989. – No. 8. – S. 31-33.
8. Netiukhailo L. H. Molekuly serednoi masy markery endohennoi intoksykatsii pry eksperymentalni opikovii khvorobi / L. H. Netiukhailo // Sovremennye problemy toksykologiy – No.3, 2005, S. 57-58
9. Nikolskaya V. A. Biohimicheskiy aspekt rassmotreniya roli molekul sredney massyi v organizme v organizme / V. A. Nikolskaya, Yu. D. Danilchenko, Z. N. Memetova // Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V. I. Vernadskogo Seriya «Biologiya, himiya». - Tom 26 (65). - 2013. No. 1.- S. 139-145.
10. Titov V. Yu. Predpolagaemyiy mehanizm razvitiya nitrit-indutsirovannoy metgemoglobinemii / V. Yu. Titov, Yu. M. Petrenko // Biohimiya. – 2005. – T.70, No.4. – S. 575–587.
11. Analisis of nitrate, nitrite and (15N) nitrate sn biological fluids / Green C., David A, Golawski J. // Anal.Biochem. – 1982. - 126, №1. - P.131-138.
12. Athanasios Valavanidis. 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 / Athanasios Valavanidis, Thomais Vlachogianni, and Konstantinos Fiotakis Tobacco // - 2009 Feb; 6(2), P.445–462. doi: 10.3390/ijerph6020445.
13. Csiszar A. Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking / A. Csiszar, A. Podlasky, M.S. Wolin [et al.] // - Front Biosci (Landmark Ed). 2009 Jan 1;14:3128-44. PMID: 19273262 PMCID: PMC2756477 PubMed
14. Esra Birben. Oxidative Stress and Antioxidant Defense World Allergy Organ / Esra Birben, Ph.D., Umit Murat Sahiner, M.D. Cansin Sackesen [et al.] // J. - 2012 Jan; 5(1), P.9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
15. Kalvinsh I. Mildronate. The mechanisms of action and perspectives of use / Kalvinsh I. Mildronate. // – Riga: Grindex, - 2002. – 36 p.
16. Looney M. R. Neutrophil sandwiches injure the Nat. / M. R. Looney // -Med. - 2009. 15(4): P.364–366. doi: 10.1038/nm0409-364 [PubMed].
17. Naik P. Oxidative and pro-inflammatory impact of regular and denicotinized cigarettes on blood brain barrier endothelial cells: is smoking reduced or nicotine-free products really safe? / P. Naik, N. Fofaria, S. Prasad [et al.] // BMC Neurosci. 2014;15:51. doi: 10.1186/1471-2202-15-51.

### Реферати

**ПРИМЕНЕНИЕ МИЛДРОНАТА В УСЛОВИЯХ  
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС,  
ПОРАЖЕННЫХ НАТРИЯ НИТРИТОМ, НА ФОНЕ  
ИНТОКСИКАЦИИ ТАБАЧНЫМ ДЫМОМ**  
Лихацкий П.Г., Фира Л.С.

В условиях прогрессирующего техногенного загрязнения окружающей среды, одним из приоритетных направлений токсикологии и медицины остается изучение особенностей и механизмов комбинированного действия ксенобиотиков - факторов риска многих экологически зависимых болезней. Целью работы было исследовать эффективность применения милдроната для коррекции активированных окислительных процессов и эндогенной интоксикации в организме крыс разного возраста в

**APPLICATION OF MILDRONATE IN RATS  
OXIDATIVE STRESS AFFECTED BY SODIUM  
NITRITE ALONG WITH INTOXICATION WITH  
TOBACCO SMOKE**  
Lykhatskiy P.H., Fira L.S.

In the conditions of progressing technogenic pollution of the environment, one of the priority areas of toxicology and medicine remains the study of the features and mechanisms of the combined action of xenobiotics - the risk factors for many ecologically dependent diseases. The aim of this study was to investigate the effectiveness of the application of mildronate for the correction of activated oxidative processes and endogenous intoxication in the body of rats of different ages under the conditions of their sodium damage by nitrite and

умовлях поражения их натрия нитритом и табачным дымом. Эксперименты проводили на крысах разного возраста. Поражение табачным дымом моделировали в герметичной камере от горения 6 сигарет в течение 6 мин (30 дней). За 24 и 72 ч до окончания эксперимента животным вводили натрия нитрит в дозе 45 мг / кг массы тела. Милдронат животные получали в дозе 120 мг / кг. Установлено, что после поражения крыс всех возрастных групп обеими токсикантами в нейтрофилах крови достоверно возрастает содержание активных форм кислорода, в сыворотке крови, легких и миокарде выражено повышается содержание нитрит-иона. Более чувствительными к действию токсикантов оказались неполовозрелые и старые животные. Применение отравленным крысам милдроната положительно повлияло на данные показатели, снижая их содержание в пораженном организме. Развитие окислительного стресса после поражения животных токсикантами привело к накоплению в сыворотке крови молекул средней массы, что свидетельствует об углублении эндогенной интоксикации. После применения милдроната наблюдалась тенденция к снижению данного показателя, но достоверных изменений отмечено не было. Полученные результаты подтвердили антигипоксические и антиоксидантные свойства милдроната и указали на отсутствие сорбтивных свойств данного средства.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, нитрит-ион, молекулы средней массы, крысы разных возрастов, табачная интоксикация, натрия нитрит.

Стаття надійшла 19.07 2017 р.

tobacco smoke. Experiments were carried on rats of different ages. The exposure to tobacco smoke was simulated in a sealed chamber from the burning of 6 cigarettes for 6 min (30 days). 24 and 72 hours before the end of the experiment, sodium nitrite was administered to the animals at a dose of 45 mg / kg body weight. Mildronate animals received a dose of 120 mg / kg. It has been established that after the defeat of rats of all age groups by both toxicants, the content of reactive oxygen species significantly increases in blood neutrophils, the content of nitrite ion is increased in serum, lungs and myocardium. Immature and old animals were more sensitive to the action of toxicants. The use of poisoned rats with mildronate positively influenced these indices, reducing their content in the affected organism. The development of oxidative stress after the destruction of animals by toxicants led to the accumulation in the serum of molecules of medium mass, which indicates the deepening of endogenous intoxication. After the application of Mildronate, there was a tendency to decrease this index, but no significant changes were noted. The obtained results confirmed the antihypoxic and antioxidant properties of mildronate and indicated the absence of sorptive properties of this agent. After the application of mildronate, there was trend to decrease this index, but no significant changes were noted. The obtained results confirmed the antihypoxic and antioxidant properties of mildronate and indicated the absence of sorptive properties of this agent.

**Key words:** reactive oxygen species, nitrite ion, middle-weight molecules, rats of different ages, tobacco intoxication, sodium nitrite

Рецензент Костенко В.О.

DOI 10.26724 / 2079-8334-2017-3-61-134-138

УДК 616.411-091.8-071.3/4-06:616-006]-092.9

Н. С. Лещишук, І. Я. Андрийчук, Ю. В. Сорока  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ  
України». Центральна науково-дослідна лабораторія

### ЗМІНИ ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СЕЛЕЗІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНДУКОВАНОГО ОНКОГЕНЕЗУ В ДИНАМІЦІ ЕКСПЕРИМЕНТУ

e-mail: irof\_tsmu@i.ua

Експериментально досліджено зміни масо- та органометричних показників селезінки аутобредних білих щурів в умовах ДМГ-індукованого онкогенезу. Виявлено прогресуюче зменшення маси тіла піддослідних тварин з неопластичним процесом. Встановлено достовірне зменшення як маси, так і просторових характеристик селезінки в динаміці експерименту. З'ясування патогенетичних механізмів органометричних змін селезінки в умовах експериментально змодельованого неопластичного процесу вимагає подальшого гістологічного дослідження змін структурних компонентів досліджуваного органа.

**Ключові слова:** масометрія, органометрія, селезінка, експериментальний онкогенез, білий щур.

*Робота є фрагментом НДР "Морфофункціональний стан селезінки та фактори імунологічної реактивності в умовах експериментального канцерогенезу" 2016-2018 р. № держреєстрації 0116U003350.*

Зазвичай на ранніх стадіях злоякісні новоутвори перебігають безсимптомно. Як правило, пацієнт звертається до лікаря, коли захворювання перейшло на пізню стадію. Тому перед онкологами всього світу й досі стоїть завдання – знайти способи діагностики онкологічних захворювань, з допомогою яких можна було б виявити захворювання на початковому етапі.

Триває активний науковий пошук опосередкованих маркерів для ранньої діагностики розвитку онкологічного процесу [1, 2, 3, 4]. Одним з них може слугувати оцінка змін стану селезінки, як важливого органа імуногенезу.

На сьогодні немає єдності наукових суджень щодо ролі селезінки при канцерогенезі. В результаті досліджень, проведених японськими онкологами, встановлено, що власне з селезінки в кровоплин поступають Т-клітини-супресори, які здатні пригнічувати протипухлинну активність імунної системи. На підставі проведених досліджень було зроблено висновок і про