УДК 6168:599.32:613.84+615.9]-092.4 http://dx.doi.org/10.15407/animbiol19.01.065

БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ СТРЕСУ ЗА УМОВ УРАЖЕННЯ ЩУРІВ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП НАТРІЮ НІТРИТОМ НА ТЛІ ТЮТЮНОВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра, Л. Є. Грицишин
luhatsky@ukr.net

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна

У статті наведені результати дослідження окиснювальних процесів в організмі щурів різних вікових груп після ураження їх натрію нітритом на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом.

Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30 літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці.

Щури були розділені на три групи: статевонезрілі, статевозрілі та старечі. У кожній з цих груп був інтактний контроль. Для дослідження брали кров, сироватку крові, печінку, легені, нирки та міокард тварин. Визначали вміст активних форм кисню (АФК) у нейтрофілах, вміст ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у всіх досліджуваних органах та вміст метгемоглобіну (MetHb) у крові.

Проведені дослідження показали, що одночасне потрапляння до організму вищевказаних токсикантів викликає статистично значуще збільшення вмісту активних форм кисню ($P \leq 0,05$) у нейтрофілах крові тварин усіх вікових категорій. На тлі підвищеного вмісту АФК відзначалась активація процесів ліпопероксидації, на що вказує збільшений вміст ТБК-активних продуктів у всіх органах щурів після ураження. Найбільш виражена активація процесів ПОЛ встановлена у міокарді статевонезрілих щурів. Водночас відзначено активацію процесу метгемоглобіноутворення в організмі тварин за інтоксикації.

Отримані дані дають підставу вважати, що найчутливішими до одночасної дії нітриту натрію та тютюнового диму є статевонезрілі щури.

Ключові слова: БІОХІМІЯ, ТЮТЮНОВИЙ ДИМ, НІТРИТ НАТРІЮ, ЩУРИ, АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ, МЕТГЕМОГЛОБІН, ПРОЦЕСИ ЛІПОПЕРОКСИДАЦІЇ, ТБК-АКТИВНІ ПРОДУКТИ

BIOCHEMICAL MECHANISMS OF STRESS DEVELOPMENT IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS UNDER THE INFLUENCE OF SODIUM NITRITE WITH THE TOBACCO INTOXICATION BACKGROUND

P. H. Lykhatskyi, L. S. Fira, L. E. Grytcishin
luhatsky@ukr.net

Horbachevsky Ternopol State Medical University,
1 Voli sq., Ternopil 46001, Ukraine

The article presents the results of the research of oxidative processes in rats of different age groups after the influence of sodium nitrite with the tobacco smoke intoxication during 45 days in the background.

The model of dependence on chronic tobacco smoke was created with the use of hermetic chamber with capacity 30 l which allowed fuming the animals in free behavior.

Rats were divided into 3 groups: young, mature and old ones. In each of these groups there was untreated control. For the study the blood, blood serum, liver, lungs, kidney and myocardium of animals was taken. The content of reactive oxygen species (ROS) in neutrophils, the content of TBA-active products in all target organs and the content of methemoglobin in the blood were determined.

The studies have shown that the simultaneous entry of mentioned toxicants into the organisms causes a significant increase in the content of reactive oxygen species ($P \leq 0.05$) in blood neutrophils in animal of all ages. With the backdrop of increased AFC content we marked activation of lipid peroxidation, which is indicated by the increased content of TBA-active products in all organs of rats after affection. The most pronounced activation of the processes of lipid peroxidation was observed in the myocardium of young animals. At the same time we have pointed out the activation of process of methemoglobin synthesis in the affected animals.

The results give reason to believe that young rats are the most sensitive at the simultaneous influence of sodium nitrite and tobacco smoke.

Keywords: BIOCHEMISTRY, SMOKE, SODIUM NITRITE, RATS, REACTIVE OXYGEN SPECIES, METHEMOGLOBIN, LIPID PEROXIDATION, TBA-ACTIVE PRODUCTS

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТРЕССА В УСЛОВИЯХ ПОРАЖЕНИЯ КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НИТРИТОМ НАТРИЯ НА ФОНЕ ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

П. Г. Лихацкий, Л. С. Фира, Л. Е. Грицишин
luhatsky@ukr.net

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет
имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»,
пл. Воли, 1, г. Тернополь, 46001, Украина

В статье наведены результаты исследования окислительных процессов в организме крыс разных возрастных групп после поражения их нитритом натрия на фоне 45-дневной интоксикации табачным дымом.

Модель зависимости от хронического действия табачного дыма создавали с помощью герметической камеры объемом 30 литров, что позволило обкуривать животных в свободном поведении.

Крысы были разделены на три группы: половонезрелые, половозрелые и старые. В каждой из этих групп был интактный контроль. Для исследования брали кровь, сыворотку крови, печень, легкие, почки и миокард животных. Определяли содержание активных форм кислорода (АФК) в нейтрофилах, содержание ТБК-активных продуктов во всех исследуемых органах и содержание метгемоглобина в крови.

Проведенные исследования показали, что одновременное попадание в организм вышеуказанных токсикантов вызывает статистически значимое увеличение содержания активных форм кислорода ($P \leq 0,05$) в нейтрофилах крови животных всех возрастных категорий. На фоне повышенного содержания АФК отмечается активация процессов липопероксидации, на что указывает повышенное содержание ТБК-активных продуктов во всех органах крыс после поражения. Наиболее выраженная активация процессов ПОЛ отмечалась в миокарде половонезрелых особей. Одновременно отмечено активацию процесса метгемоглобинообразования в организме животных при интоксикации.

Полученные данные дают основание считать, что наиболее чувствительными к одновременному действию нитрита натрия и табачного дыма являются половонезрелые крысы.

Ключевые слова: БИОХИМИЯ, ТАБАЧНЫЙ ДЫМ, НИТРИТ НАТРИЯ, КРЫСЫ, АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА, МЕТГЕМОГЛОБИН, ПРОЦЕССЫ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ, ТБК-АКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ

Вплив токсичних факторів на здоров'я людини в останні десятиліття дедалі більше привертає увагу науковців різних спеціальностей. Цьому сприяє поширеність так званих урбаністичних захворювань, спровокованих техногенним забрудненням біосфери, великою кількістю хімічних сполук, що надходять з промисловими відходами, вихлопними газами автотранспорту, побутовим сміттям, отрутохімікатами тощо [1, 11, 17].

У наш час в Україні нараховують майже 9 млн активних курців, які становлять третину всього працездатного населення країни. Загальна кількість курців досягає майже 10 млн осіб і цю ситуацію оцінюють як тютюнову епідемію [7, 12, 16].

Тютюновий дим формується з понад 4 тис. хімічних компонентів та містить кілька десятків токсичних, мутагенних і канцерогенних для людини сполук, які мають різну тропність до певних органів і тканин і викликають негативні наслідки.

Загальна токсичність тютюнового диму обумовлена одночасною наявністю в ньому багатьох інгредієнтів, ступінь поглинання яких організмом людини неоднаковий. Принагід-

но наголошуємо, що пасивне вдихання диму шкідливо впливає на осіб, які не курять. Тютюновий дим містить монооксид вуглецю, нітрозаміни, бензопірен та важкі метали: олово, кадмій, нікель, полоній, стронцій. Вони швидко поступають в системний плин крові, кумулюються в ендотелії судин, ушкоджують його та розносяться по всьому організму [2, 6, 14, 15].

Вплив нітратів на навколишнє середовище зумовлюється щоденним контактом населення з ними. Останнім часом вплив нітратів і нітритів на організм людини зростає, що спричиняє проблему нітритів, їх вплив на здоров'я людини. Ця проблема виникла насамперед внаслідок систематичного використання високих доз нітрогенних добрив [18].

Універсальність токсичної дії нітратів обумовлена дією вільних радикалів NO^-. Токсична дія нітратів полягає у гіпоксії, що розвивається внаслідок порушення транспорту кисню крові, а також у пригніченні активності ферментних систем, які беруть участь у процесах тканинного дихання.

Нітритна інтоксикація має механізм: порушення процесів окисного фосфорилювання, що обумовлені дією самих нітратів та нітритів. Результатом є високий рівень метгемоглобіну в крові, розвиток ціанозу [13].

Реалізація дії більшості токсичних агентів здійснюється універсальним механізмом — активацією вільнорадикальних процесів, які відіграють провідну роль у процесах пошкодження клітин за умов інтоксикації організму ксенобіотиками [5, 9].

У реальному житті досить часто людина піддається дії декількох токсичних чинників, що призводить до загального отруєння організму і втягнення в процес ушкодження багатьох органів.

Виходячи з вищенаведеного, метою роботи було дослідити показники окиснювального стресу в організмі щурів, отруєних натрію нітритом на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом.

Матеріали і методи

Для проведення досліджень використовували білих безпородних щурів-самців, які утримувались на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету. Щури були поділені на три вікові категорії: перша — статевонезрілі особини з масою тіла 60–80 г, друга — статевозрілі з масою тіла 180–200 г, третя — старечі щури з масою тіла 300–320 г. Кожна вікова група поділялась на дві підгрупи — інтактний контроль (К) та дослідна підгрупа (Д). Щури дослідних груп протягом 45 днів зазнавали впливу тютюнового диму. Дослідні тварини були 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 вводили натрію нітрит за 72 год до евтаназії. Третя група щурів зазнавала токсичного впливу тільки тютюнового диму. Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою герметичної камери об'ємом 30 літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 сигарет «Прима срібна (синя)» з вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли, подавався всередину камери через отвори у ній. У камері протягом 6 хвилин одночасно перебували 6 тварин. Тварини контрольної групи також були впродовж 6 хвилин у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму.

Через 45 діб від початку ураження тварин тютюновим димом їх виводили з експерименту евтаназією під легким тіопенталовим наркозом.

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

Вміст активних форм кисню (АФК) визначали в нейтрофілах крові за методом [10], ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) — в реакції з тіобарбітуровою кислотою [9], метгемоглобіну (MetHb) — в реакції з ацетонціангідрином [13].

При проведенні досліджень користувались загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001) та узгодженими з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших

наукових цілей (Страсбург, Франція, 1985) [4]. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми *Statistica 6.0* з використанням параметричного критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Зміни вважали вірогідними при $P \leq 0,05$ [8].

Результати й обговорення

Розвиток більшості патологічних станів відбувається за вільнорадикальним механізмом, що на клітинному рівні характеризується посиленням продукування вільних радикалів, серед яких особливе місце належить активним формам кисню. Надлишкове та неконтрольоване утворення АФК виступає тригером у розвитку глибоких оксидативних пошкоджень клітинних компартментів, поглиблюючи розвиток патологічного процесу [3].

Результати наших досліджень показали, що за умов отруєння щурів різного віку тютюновим димом у нейтрофілах зростає вміст АФК (табл. 1). Ще більшого значення цей показник набуває при введенні в організм отруєних щурів нітриту натрію.

Найбільш чутливими до дії тютюнового диму виявились статевонезрілі щури: вміст АФК у нейтрофілах цієї групи тварин у 2,75 разу перевищував норму (інтактні щури). У старечих щурів згаданий показник на 45 день інтоксикації тютюновим димом перевищив рівень інтактної групи у 2,4 разу, у статевозрілих — в 1,65 разу.

Після потрапляння до організму нітриту натрію вміст АФК значно зростав: через 72 год після отруєння вищезгаданим токсикантом на тлі тютюнової інтоксикації цей показник зріс у 3,3 разу у статевонезрілих щурів, у 2 рази у статевозрілих та у 2,8 разу у старечих тварин.

Отже, ураження щурів обома токсикантами одночасно викликає більш виражені зміни у вмісті АФК, що призводить до окиснювального стресу в організмі дослідних тварин.

Серед причин, які зумовлюють збільшення продукції АФК, виокремлюють такі: порушення транспорту електронів у дихальному ланцюгу мітохондрій та електронно-транспортному ланцюгу мікросом, інтенсифікація синтезу й окиснення катехоламінів, посилення деградації аденілових нуклеотидів та активація ксан-

Таблиця 1

Вміст АФК (%) у нейтрофілах крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом, M±m, n=72

The contents of ROS (%) in blood neutrophils in rats of all ages affected by sodium nitrite, with the background 45 day intoxication with tobacco smoke, M±m, n=72

Термін дослідження, доби Experiment period, days	Групи дослідних тварин Groups of experimental animals		
	статевонезрілі щури immature rats	статевозрілі щури mature rats	старечі щури senile rats
Інтактні щури Intact rats	15,06±0,71	18,47±0,22	19,87±0,86
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	41,52±2,37*	30,63±0,66*	48,32±0,57*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TS + 24 h of poisoning with sodium nitrite	46,43±1,86*	35,70±0,52*	50,93±0,72
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45th day of defeat TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	49,25±2,45*	36,47±0,48*	55,94±0,85*

Примітка: у цій і наступних таблицях * — вірогідні зміни між інтактними щурами та щурами, ураженими токсикантами ($P \leq 0,05$)

Note: in this and the next tables * — significant changes between intact rats and rats, affected with toxicants ($P \leq 0.05$)

тиноксидази, поява пулу каталітично активних іонів металів змінної валентності (особливо Fe^{2+}), синтез простагландинів з арахідонової кислоти (реакції, які каталізують циклооксигеназа і ліпоксигеназа), активація індуцибельної форми синтази оксиду азоту, посилення активності фагоцитів [10]. Під дією екстремальних факторів різного походження (хімічне забруднення, іонізуюче випромінювання, гіпер- і гіпоксія, токсичні речовини, запальні процеси) утворення АФК у живих організмів інтенсифікується.

Гіперпродукція АФК у наших дослідженнях викликала активацію вільнорадикальних реакцій, зокрема процесу ліпопероксидації. Ураження щурів різних вікових груп тютюновим димом призвело до збільшення вмісту ТБК-АП у сироватці крові, печінці, нирках, легенях та міокарді (табл. 2).

У кінцевий термін дослідження (45 доба ураження ТД та 72 год отруєння НН) у сироватці крові статевозрілих щурів у 8 разів збільшився вміст продуктів ліпопероксидації, тоді як у статевонезрілих щурів цей показник підвищився у 5 разів, у старечих — у 5,2 разу. Вміст ТБК-АП у печінці статевонезрілих та статевозрілих щурів у цей термін підвищився у 3,3 разу, у старечих він виявився дещо нижчим і перевищував рівень інтактних тварин у 2,4 разу.

Найбільш вразливими до дії обидвох токсикантів виявились легені статевонезрілих щурів. До кінця дослідження вміст ТБК-АП у цьому органі у молодих щурів збільшився в 4,3 разу, тоді як у двох інших вікових групах він перевищував норму у 3,6–3,7 разу.

Після ураження вищезгаданими токсикантами тварин (45 доба отруєння ТД та 73 год після застосування НН) у нирках статевонезрілих та старечих щурів вміст продуктів ліпопероксидації перевищував рівень інтактних тварин у 3,5–3,6 разу. Найактивніше процеси ПОЛ відбувалися у нирках статевозрілих щурів, де перевищували рівень контрольної групи у 6 разів.

Дослідження міокарду щурів усіх вікових категорій після одночасного ураження вказаними вище токсикантами показало, що найбільш чутливими до дії кенобіотиків виявились статевонезрілі щури, у яких вміст ТБК-АП у серці перевищував норму в 12,3 разу; менш чутливими виявились статевозрілі тварини і найменше збільшення цього показника відзначено у старечих тварин (у 7,4 разу).

Отже, практично у всіх вікових групах щурів встановлено вірогідне підвищення вмісту ТБК-АП у досліджуваних органах після 72 год ураження натрію нітритом на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом. Найбільш чутливим до дії токсикантів органом виявилось серце щурів, що може бути наслідком тривалого впливу тютюнового диму на тварин. Однією з причин такого збільшення вмісту продуктів ПОЛ у міокарді може бути токсичний вплив нікотину на організм. Нікотин є інгібітором ферментних систем, зокрема дегідрогенази і оксигенази, стимулює симпатичні ганглії, мозкову тканину надниркових залоз і викид ендогенних катехоламінів [6]. За цих умов відбувається підвищення вмісту адреналіну в крові, який у великих кількостях може проявляти токсичний вплив на міокард; активуються вільнорадикальні реакції, зокрема у нашому випадку, інтенсифікуються процеси ліпопероксидації.

Ускладнення натрію нітритом уражень токсикованих ТД тварин викликало активацію процесу метгемоглобіноутворення. Нами відзначено підвищення вмісту метгемоглобіну у крові після ураження у всіх дослідних групах щурів (табл. 3).

Після 45-денної інтоксикації ТД найбільший вміст метгемоглобіну виявлявся у крові старечих щурів, де він становив 2,49±0,07 (г/л) проти 1,41±0,07 (г/л) в інтактних, що на 77 % перевищує норму. У статевозрілих щурів цей показник після ураження ТД підвищився на 53 %, у статевонезрілих — на 33 %.

Значне збільшення вмісту метгемоглобіну встановлено у крові токсикованих димом щурів після отруєння натрію нітритом. Через 24 год після ураження тварин нітритом натрію вміст метгемоглобіну у статевонезрілих збільшився на 196 %, у статевозрілих — на 142 %, у старечих — на 182 %. Аналогічне збільшення цього показника відзначено через 72 год нітритного отруєння на тлі тютюнової інтоксикації: у статевонезрілих щурів — на 228 %, у статевозрілих — на 167 % і в старечих — на 190 %. Всі зміни були вірогідними ($P \leq 0,05$) щодо інтактної групи тварин. Найбільш чутливими виявились статевонезрілі щури.

Таблиця 2

Вміст ТБК-активних продуктів у сироватці крові (мкмоль/л) та органах (мкмоль/кг) щурів різного віку, уражених натрію нітритом, на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом, M±m, n=72

The content of TBA-active products in serum (mmol/l) and organs (mmol/kg) in rats of different ages affected by sodium nitrite, with the background 45 day intoxication with tobacco smoke, M±m, n=72

Термін дослідження, доби Experiment period, days	Групи дослідних тварин Groups of experimental animals		
	статевонезрілі щури immature rats	статевозрілі щури mature rats	старечі щури senile rats
Сироватка крові / Blood serum			
Інтактні щури Intact rats	3,28±0,24	1,85±0,14	2,35±0,14
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	6,62±0,08*	3,94±0,27*	4,23±0,17
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	6,87±0,35*	6,42±0,13*	6,43±0,488
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45 day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	16,43±0,39*	14,93±0,34*	12,28±0,50*
Печінка / Liver			
Інтактні щури Intact rats	15,49±1,28	14,42±0,71	16,55±0,98
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	49,66±3,38*	26,49±1,51*	29,69±2,39*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	52,24±1,91*	51,93±1,07*	32,47±1,47*
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45 day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	50,95±1,00*	48,07±1,18*	39,96±1,76*
Легені / Lungs			
Інтактні щури Intact rats	18,66±0,60	21,82±1,51	21,36±2,13
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	44,87±2,34*	43,69±3,61*	48,61±2,17*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	53,41±2,10*	56,83±2,51*	58,11±1,45*
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45 day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	79,70±2,10*	81,83±1,75*	77,13±2,76*
Нирки / Kidneys			
Інтактні щури Intact rats	20,30±3,06	12,28±1,28	28,84±2,34
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	35,25±1,58*	41,13±1,70*	37,82±2,13*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	47,22±2,24*	40,38±2,85*	50,10±1,17*
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45 day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	73,50±1,94*	74,03±1,43*	101,70±1,12*
Міокард / Myocardium			
Інтактні щури Intact rats	9,72±0,65	13,35±0,98	13,35±1,28
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	33,33±2,34*	24,04±1,52*	22,11±1,25*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	58,75±3,17*	35,46±2,18*	37,28±2,62*
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45 day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	119,79±1,70*	106,30±1,87*	98,50±1,01*

Таблиця 3

Вміст метгемоглобіну (г/л) у крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом, M±m, n=72

The content of methemoglobin (g/L) in blood of rats affected with sodium nitrite in the background 45 day intoxication of tobacco smoke, M±m, n=72

Термін дослідження, доби Experiment period, days	Групи дослідних тварин Groups of experimental animals		
	статевонезрілі щури immature rats	статевозрілі щури mature rats	старечі щури senile rats
Інтактні щури Intact rats	1,53±0,14	1,50±0,15	1,41±0,07
45 доба ураження ТД 45th day of defeat with TS	2,04±0,13*	2,29±0,08*	2,49±0,15*
45 доба ураження ТД + 24 год отруєння НН 45th day of defeat with TI + 24 h of poisoning with sodium nitrite	4,53±0,15*	3,64±0,09*	3,98±0,11*
45 доба ураження ТД + 72 год отруєння НН 45th day of defeat with TS + 72 h of poisoning with sodium nitrite	5,02±0,18*	4,01±0,20*	4,10±0,17*

Висновки

Встановлено, що ураження щурів нітритом натрію на тлі 45-денної інтоксикації тютюновим димом призводить до вірогідного збільшення рівня активних форм кисню у нейтрофілах крові тварин усіх вікових груп. Гіперпродукція активних форм кисню викликала активацію процесів ліпопероксидації в ураженому організмі. Відмічено, що ускладнене ураження тварин двома токсикантами призвело до більш вираженого збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові, печінці, міокарді, легенях та нирках порівняно зі щурами, які зазнавали тільки інтоксикації тютюновим димом. У міокарді статевонезрілих щурів спостерігалось найбільше підвищення вмісту ТБК-активних продуктів. Поряд із активацією процесів перекисного окиснення ліпідів зареєстровано високу активність процесу метгемоглобіноутворення після ураження тварин нітритом натрію та тютюновим димом, про що свідчить збільшення у крові вмісту метгемоглобіну, найбільший рівень якого виявився у статевонезрілих щурів. Отже, найчутливішими до дії використаних нами токсикантів виявились статевонезрілі щури.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження необхідно спрямувати на пошук адекватних методів корекції виявлених порушень, зокрема можливість використання нових антигіпоксантів та антиоксидантів, за умов одночасно отруєння щурів натрію нітритом та тютюновим димом.

1. Balakiryeva O. M., Bondar T. V., Galich Y. P. Prevalence and trends in tobacco, alcohol, drug use among youth Ukraine. Ukr. Inst social. for Scientific. them. Yaremenko. Company MIC «Obnova», 2011, 176 p. (in Ukrainian)

2. Chuchalin A. G. Respiratory diseases and smoking. *Therapeutic archive*, 2009, no. 3, pp. 5–9. (in Ukrainian)

3. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J. Physiol. Pharmacol*., 2008, vol. 59, no. 6, pp. 19–34.

4. Ethics and Human Rights doctor: position on the use of animals in biomedical experiments. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*, 2003, vol. 22, no. 2, pp. 108–109. (in Ukrainian)

5. Grishchuk L. A., Marushchak M. I. Dynamics of lipid peroxidation and antioxidant protection in rats under acute lung injury. *Tuberculosis, pulmonary diseases, HIV infection*, 2011, no. 2, pp. 16–20. (in Ukrainian)

6. Haussmann H. J. Comparison of fresh and room-aged cigarette sidestream smoke in a subchronic inhalation study on rats. *Toxicol Sci*., 1998, vol. 41, no. 1, pp. 100–116.

7. Krasovskij K. S., Andreyeva T. I., Grigorenko A. A., Butilska N. A Evaluation of smoking prevalence in Ukraine. *Journal of Social Hygiene and Health Organization Ukraine*, 2009, no. 2, pp. 91–99. (in Ukrainian)

8. Lapach S. N. *Statistical methods in Medical and Biology with Research Using Excel*. Kyiv, Moryon, 2000, 320 p. (in Ukrainian)

9. Lushchak V. I., Bagnukova T. V., Lushchak O. V. Indicators of oxidative stress. TBA-active products and protein carbonyl groups. *Ukr. Biochem. J.*, 2004, no. 26, pp. 136–141. (in Ukrainian)

10. Marushchak M. I. The role of reactive oxygen species in the development and progression of acute lung injury in experiment. *Med. chemistry*, 2012, no. 1, pp. 104–108. (in Ukrainian)

11. Pikas O. B. On the level of cigarette smoking in modern terms, its effect on the occurrence of diseases in humans. *Bukovina Medical Journal*, 2015, vol. 19, no. 76, pp. 227–230. (in Ukrainian)

12. Saharova G. M., Antonov N. S. Countering the tobacco epidemic — the preservation of human health. *Preserving medicine*, 2010, vol. 13, no. 6, pp. 3–7. (in Ukrainian)

13. Titov V. U. Proposed development mechanism nitryte-induced methemohlobinemia. Biochemistry, 2005, vol. 70, no. 4, pp. 575–587.(in Russian)

14. Tyazhka O. V., Vanhanova T. O. Passive smoking young children. *Medical transport Ukraine*, 2012, no. 1, pp. 93–99. (in Ukrainian)

15. Wirth N. Respiratory diseases related to passive smoking. *Rev. Mal. Respir*., 2009, vol. 26, no. 6, pp. 667–678.

16. Wipfli H. Secondhand smoke exposure among women and children: evidence from 31 countries. *Am. J. Public Health*, 2008, vol. 98, no. 4, pp. 672–679.

17. Wipfli H., Samet J. M. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1. *Clin. Pharmacol. Ther*., 2009, vol. 86, no. 3, pp. 263–271.

18. Yrhashev T. A. Effect nytrate on the body of man and animal. Dushanbe, «Nodyr», 2009, 58 p.