

Intragastric administration of "Jodis-Concentrate" to females and males of white rats with EAO has led to a significant decline of the activity of AST, ALT and alkaline phosphatase, the content of cholesterol in their blood serum, compared with animals with EAO.

Intragastric administration of "Iodomarine" to females and males of white rats also cause the decrease of the activity of AST, ALT and alkaline phosphatase, content of glucose, triacylglycerol in their serum blood, but, these data were not reliable in females.

Key words: white rats, sex, obesity, blood, iodine, Jodis-Concentrate, Iodomarine

Рекомендує до друку

Надійшла 21.12.2017

В. В. Грубінко

УДК 599.32:615.745.1: 613.84]-092.4

П. Г. ЛИХАЦЬКИЙ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я.Горбачевського МОЗ України»
майдан Воли, 1, Тернопіль, 46000

ЗМІНИ ЗАПАЛЬНИХ ТА БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ НАТРІЮ НІТРИТОМ ТА ТЮТЮНОВИМ ДИМОМ, ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ МІЛДРОНАТУ

Встановлено, що ураження щурів різних вікових груп протягом 30 днів тютюновим димом призводить до порушення дисбалансу в системі про-та протизапальних цитокінів, який ще більше поглиблюється при отруєнні токсикованих щурів натрію нітритом. Найбільш виражені зміни в активності запальних процесів відмічені через 72 год після поступлення натрію нітриту в організм токсикованих тютюновим димом статевонезрілих щурів. Одночасно з розвитком запальних процесів відбуваються порушення в системі енергозабезпечення, що проявляється пригніченням активностей мітохондріальних ензимів у печінці та легенях щурів усіх вікових груп після інтоксикації. Відмічається пригнічення активностей сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази, які найбільш виражені у статевонезрілих щурів.

Застосування мілдронату призвело до нормалізації виявлених порушень у функціонуванні біоенергетичного ланцюга та зменшило прояви запальних процесів у організмі, що підтверджує його антигіпоксанти властивості та дозволяє рекомендувати для використання за патологій, які супроводжуються виникненням гіпоксичних станів.

Ключові слова: тютюновий дим, натрію нітрит, мілдронат, запальні процеси, процеси енергозабезпечення, цитокіни

Вступ. Зважаючи на зростаюче техногенне й антропогенне забруднення довкілля, сьогодні є актуальним вивчення поєднаної дії на організм найпоширеніших ксенобіотиків, до яких належать солі важких металів, нітрати та нітрити [5]. Окрім того, людина піддається впливові шкідливих звичок, таких як тютюнопаління, алкоголь, наркотичні речовини, які призводять до згубного впливу на різні органи та системи. На даний час від хвороб, викликаних тютюнопалінням, у світі щорічно помирають близько 5 млн. людей. Україну відносять до країн з високою розповсюдженістю куріння [7]. У наш час в Україні нараховується майже 9 мільйонів активних курців, які складають третину всього працездатного населення країни. Універсальність тютюнової інтоксикації підтверджує той факт, що вона пов'язана з розвитком більш, ніж 40 різних захворювань і розладів у людини [3, 8].

Куріння викликає безліч побічних ефектів на органи, які не мають прямого контакту з димом, наприклад, такі як печінка. Сигаретний дим проявляє три основні негативні ефекти на печінку: прямі або непрямі токсичні ефекти, імунологічні ефекти і онкогенні ефекти. У процесі

куріння утворюються хімічні речовини з цитотоксичним потенціалом, які збільшують некротичні запалення і фіброз. Крім того, куріння збільшує вироблення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6 і TNF-alpha), які травмують клітини печінки. Це сприяє розвитку вторинної поліцитемії, що призводить до збільшення маси еритроцитів, перевантаження залізом печінки та розвитку окисного стресу у гепатоцитах [9]. На даний час куріння є одним із значущих чинників ризику розвитку запальних захворювань, маркерами якого є прозапальні цитокіни (інтерлейкіни IL-1 β , IL-6, IL-12). Цитокіни беруть участь у реалізації як специфічного, так і неспецифічного імунітету [6, 18]. Наступний етап репарації включає стихання запальної реакції. Протизапальні інтерлейкіни, до яких відносять IL-10 та IL-4, здатні зменшувати запальні прояви [19, 20].

Дисбаланс у вмісті про- та протизапальних цитокінів може викликати зміни у функціонуванні різних органів та систем і призвести до порушення їх енергозабезпечення, що поглиблює патологічний стан в організмі.

Останнім часом для корекції порушень метаболізму в умовах гіпоксичного стану знайшли застосування препарати, які можуть забезпечити відновлення функціонування мітохондріального ланцюга окиснення. До таких препаратів, можна віднести мілдронат, який є антигіпоксантом та препаратом метаболічної дії [4]. Мілдронат вважають цитопротектором другого покоління, механізм протекції якого заснований на оптимізації утилізації O₂, відновлення внутрішньоклітинного транспорту АТФ, нормалізації функції насосів, індукції синтезу та накопичення білків, відповідальних за альтернативні процеси енергозабезпечення ішемізованої тканини [2]. Унікальність мілдронату пов'язана з оптимізацією процесів, що визначають виживання клітин, в умовах дефіциту O₂ незалежно від причин його виникнення.

Враховуючи вищесказане, метою роботи було вивчити активність запальних та біоенергетичних процесів в організмі щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, після застосування мілдронату.

Матеріал і методи досліджень

Експерименти проведені на білих безпородних щурах-самцях, яких 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 – старечі 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 4 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. 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 літрів, що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Тютюновий дим, що утворювався від горіння 6 сигарет «Прима срібна (синя)» і (з вмістом 0,6 мг нікотину та 8 мг смоли), через отвори у камері подавався всередину неї. У камері одночасно знаходилось 6 тварин протягом 6 хвилин. Тварини контрольної групи також знаходились на протязі 6 хвилин у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму.

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

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

Імуноферментним методом за допомогою тест-систем у сироватці крові визначали рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіну 6 (IL-6) та протизапальних (інтерлейкіну 4 (IL-4) [15, 16]. Кількісну оцінку концентрації в сироватці периферичної крові зазначених цитокінів проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на імуноферментному аналізаторі RT-2100С. Використовували тест-системи та контрольні сироватки IL-4, IL-6 виробництва Росія, згідно протоколам до тест-систем. Результати реакції визначали на спектрофотометрі ULAB-

108UA при довжині хвилі 450 нм. За допомогою калібрувальної кривої розраховували концентрації зазначених цитокінів в пікограмах на 1 мл (пг/мл).

Оцінку функціонування біоенергетичних процесів здійснювали за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ), яку вивчали за реакцією відновлення ферриціаніду калію, розчин якого має жовте забарвлення, до безбарвного ферроціаніду калію сукцинатом під дією СДГ [13] та цитохромоксидази (ЦО) за реакцією окиснення диметил-п-фенілендіаміну [10].

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 [11]. 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 $p \leq 0,05$ [17].

Результати досліджень та їх обговорення

Відомо, що куріння сигарет, головний причинний фактор розвитку запальних процесів у дихальних шляхах з подальшим поширенням запалення у всьому організмі [12].

Ми дослідили запальну реакцію у щурів, уражених тютюновим димом протягом 30 днів, та після одночасного ураження натрію нітритом та тютюновим димом і спробували застосувати за даних умов препарат мілдронат, який є антигіпоксантом та препаратом метаболічної дії.

Після ураження щурів різних вікових груп тютюновим димом у сироватці крові збільшується вміст прозапального цитокіну IL-6 (табл. 1). Найбільшого значення набув вміст прозапального цитокіну у сироватці крові статевонезрілих щурів (збільшився у 2,6 раза), тоді як у статевозрілих та старечих даний показник перевищував рівень інтактного контролю у 2,3 та 2,1 раза відповідно.

Таблиця 1

Вміст прозапального цитокіну (IL-6) у сироватці крові (нг/л) щурів, уражених натрію нітритом на тлі 30 денної інтоксикації тютюновим димом та після застосування мілдронату (M±m; n=108)

Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Інтактні щури	1,91±0,28	3,00±0,30	4,14±0,17
30 доба ТІ	5,05±0,22*	6,94±0,12*	8,54±0,46*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН	5,97±0,22	7,84±0,18*	10,00±0,30*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	4,70±0,19**	6,10±0,25**	6,70±0,25**
30 доба ТІ + 72 год отруєння НН	8,11±0,18*	9,42±0,23*	10,71±0,16*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	5,83±0,12**	6,75±0,27**	8,90±0,22**

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

Одночасне отруєння натрію нітритом (за 24 та 72 год до кінця експерименту) та тютюновим димом ще більше поглибило розвиток запальних процесів в організмі щурів після ураження, на що вказує максимальне зростання вмісту IL-6 у сироватці крові у кінцевий термін дослідження (30 доба ураження ТД та 72 год отруєння НН). Найбільш чутливими до дії обидвох токсикантів виявились статевонезрілі тварини, у яких вміст прозапального цитокіну у сироватці крові в останній термін дослідження збільшився у 4,2 раза. У групах тварин, уражених дослідними ксенобіотиками, які отримували мілдронат, вміст IL-6 знизився у статевонезрілих щурів на 120 %, у статевозрілих 89 % та у старечих – на 43%. Отже, мілдронат

найбільш ефективно вплинув на розвиток запальних процесів у молодих щурів, пригнічуючи виділення нейтрофілами прозапальних цитокінів.

Відомо, що при токсичних ураженнях виникає дисбаланс про- і протизапальних цитокінів [14].

Доцільним виявилось дослідити вміст протизапальних цитокінів, зокрема ІІ- 4 у сироватці крові усіх дослідних груп тварин (табл. 2). Цей інтерлейкін – найважливіший протизапальний цитокін, який пригнічує індуковану активність лімфокінактивованих моноцитів і кілерних клітин, інгібує ІІ - 8 і ряд інших цитокінів.

Таблиця 2

Вміст протизапального цитокіну (ІІ-4) у сироватці крові (нг/л) щурів, уражених натрію нітритом на тлі 30 денної інтоксикації тютюновим димом та після застосування мілдронату (M±m; n=108)

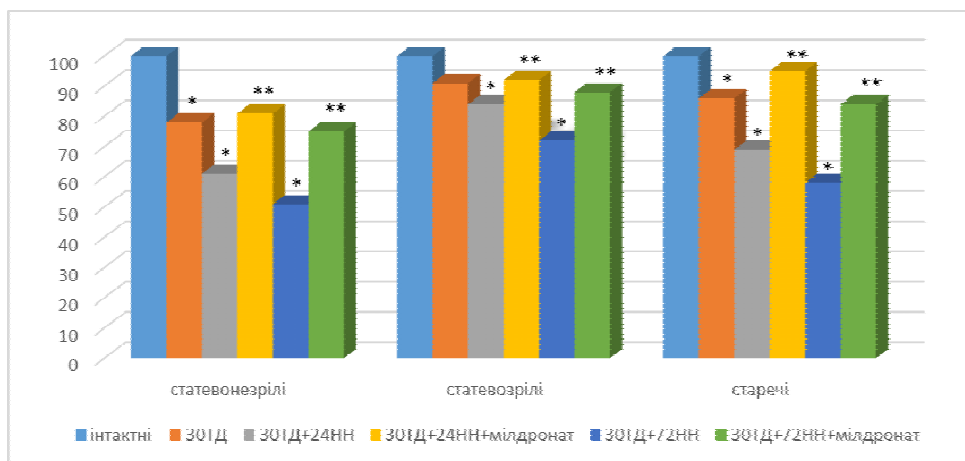
Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Інтактні щури	1,98±0,04	1,45±0,04	1,36±0,02
30 доба ТІ	1,85±0,03	1,21±0,02*	1,19±0,02*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН	1,65±0,07*	1,18±0,01*	1,16±0,01*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	1,94±0,03**	1,44±0,03**	1,37±0,03**
30 доба ТІ + 72 год отруєння НН	1,48±0,07*	1,14±0,04*	1,02±0,03*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	1,90±0,04**	1,39±0,03**	1,18±0,03**

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

Ураження щурів усіх вікових груп тютюновим димом викликало зниження у сироватці крові вмісту протизапального цитокіну, вірогідні зміни відмічені для статевозрілих та старечих тварин. Додаткове отруєння токсикованих димом тварин натрію нітритом ще більше пригнітило активність протизапальних процесів, які до кінця експерименту досягли найнижчого рівня і у всіх групах зниження вмісту ІІ- 4 було практично однаковим (в 1,3 раза). Після застосування мілдронату вміст даного показника вірогідно підвищувався у всіх вікових групах. Найбільшу ефективність проявив дослідний антигіпоксикант на активність протизапальних процесів у статевонезрілих щурів, у яких вміст ІІ- 4 підвищився на 21 %, у статевозрілих – на 17 % та у старечих – на 12 %.

Активізація запальних процесів в організмі щурів після ураження натрію нітритом та тютюновим димом викликала зміни у процесах енергозабезпечення клітин. Вирішальним у порушенні функціонування системи біотрансформації енергії в організмі тварин після ураження екзогенними ксенобіотиками можуть бути зміни на рівні структурно-функціональної організації ензиматичних комплексів дихального ланцюга мітохондрій [1]. Основними маркерними ферментами, задіяними в порушенні окисного фосфорилування, є сукцинатдегідрогеназа та цитохромоксидаза.

Після ураження щурів натрію нітритом та тютюновим димом активність СДГ у печінці зазнавала різкого пригнічення порівняно з інтактною групою (рис. 1).



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

Рис. 1. Активність сукцинатдегідрогенази (%) у печінці щурів, отруєних натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації після застосування мілдронату

У статевонезрілих щурів активність даного ензиму після 30 денного отруєння тютюновим димом знизилась до 78 %, у статевозрілих – до 91 % та у старечих – до 86 %. Ще більшого зниження зазнав даний показник після отруєння токсикованих димом щурів натрію нітритом. У статевонезрілих щурів активність СДГ у кінці експерименту після ураження обома токсикантами становила 51 % від норми, у статевозрілих – 72 % та у старечих 58 % порівняно з інтактними щурами. Застосування мілдронату проявило ефективний вплив на досліджуваний показник. В останній термін дослідження активність СДГ у статевонезрілих щурів підвищилась на 24 %, у статевозрілих – на 16 % та у старечих – на 26 %, що може бути проявом антигіпоксантичних властивостей даного лікарського засобу.

Ми дослідили активність СДГ у легенях щурів після ураження токсикантами та при застосуванні як коригуючого чинника мілдронату. Найбільш чутливими до дії тютюнового диму виявились легені статевонезрілих щурів, активність СДГ у яких знизилась у 1,4 раза. Під дією ТД даний показник знизився в 1,2 раза у статевозрілих та старечих тварин. Отруєння натрію нітритом як додатковим токсикантом уражених димом щурів викликало ще більше зниження активності даного ензиму у легенях щурів усіх вікових груп (найнижчим він виявився у статевонезрілих щурів). Введення в уражений організм мілдронату призвело до підвищення активності СДГ у легенях, яке найбільш вираженим було у статевонезрілих тварин.

Важливе місце у енергетичному забезпеченні клітини належить ЦО, яка є векторним ферментом внутрішньої мембрани мітохондрій та надзвичайно чутливою до токсикантів різної природи.

У печінці щурів після 30 денної інтоксикації тютюновим димом активність ЦО знизилась у статевонезрілих у 1,5 раза, статевозрілих та старечих у 1,1 та 1,2 раза відповідно. Застосування натрію нітриту поглибило отруєння токсикованих щурів і призвело до розвитку гіпоксії, про що свідчило зниження активності ЦО у печінці статевонезрілих тварин у 2,2 раза, у двох інших вікових групах – в 1,3 раза порівняно з рівнем інтактного контролю (табл. 3).

Антигіпоксантик мілдронат викликав нормалізацію даного показника і після його застосування активність ЦО у печінці статевонезрілих щурів збільшилась у 2 рази в кінці експерименту порівняно до ураженої групи тварин. У печінці статевозрілих та старечих щурів активність даного ензиму після застосування мілдронату підвищилась у 1,3 раза.

Активність цитохромоксидази у печінці та легенях щурів (мкмоль/кг хв) щурів, уражених натрію нітритом на тлі 30 денної інтоксикації тютюновим димом та після застосування мілдронату ($M \pm m$; $n=108$)

Термін дослідження, доби	Групи дослідних тварин		
	статевонезрілі щури	статевозрілі щури	старечі щури
Печінка			
інтактні щури	39,28±1,11	47,14±1,32	46,53±2,18
30 доба ТІ	26,72±1,81*	41,72±0,40*	37,80±0,76*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН	21,39±0,73*	38,41±0,60*	34,28±1,79*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	27,87±1,24**	44,39±1,51**	40,66±1,55
30 доба ТІ + 72 год отруєння НН	17,92±0,39*	36,95±1,53*	31,47±1,27*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	35,75±0,32**	46,68±0,62**	42,22±1,36**
Легені			
інтактні щури	32,03±0,89	34,45±0,66	32,63±0,66
30 доба ТІ	20,24±0,86*	26,89±0,86*	25,68±0,73*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН	19,64±0,86*	25,38±0,66*	21,14±0,89*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	26,89±0,86**	30,22±0,76**	27,20±0,81**
30 доба ТІ + 72 год отруєння НН	20,54±1,01*	22,34±0,77*	23,51±1,33*
30 доба ТІ+24 год отруєння НН+мілдронат	30,22±1,01**	31,73±0,91**	30,82±1,04**

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

Отруєння щурів різних вікових груп ТД протягом 30 днів викликало зниження активності ЦО у легенях, причому найбільш чутливими виявились статевонезрілі щури, активність ензиму у яких в 1,6 раза знизилась після ураження. Активність ЦО після тютюнової інтоксикації у легенях щурів статевозрілого та старечого віку зменшилася в 1,3 раза. Одночасне ураження натрію нітритом та ТД у статевонезрілих щурів не поглибило зміни в активності ЦО. У кінцевий термін дослідження даний показник залишався нижчим норми в 1,6 раза. У двох інших вікових групах активність ЦО дещо знизилась при отруєнні обома токсикантами – у статевозрілих виявилась у 1,5 раза нижче норми, у старечих – в 1,4 раза наприкінці дослідження. Мілдронат проявив ефективний вплив на даний показник, після застосування якого у легенях усіх вікових груп активність ЦО вірогідно ($p \leq 0,05$) підвищилась.

Таким чином, використаний нами препарат мілдронат призвів до нормалізації активностей мітохондріальних ензимів, що підтверджує його антигіпоксанти властивості за даної патології.

Висновки

В експерименті на щурах різних вікових груп доведено, що 30-денне ураження тютюновим димом призводить до розвитку запальних процесів в організмі. Це підтверджується збільшенням у сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів та зниженням вмісту

протизапальних цитокінів. Введення в уражений організм натрію нітриту поглиблює запалення та викликає виражений дисбаланс про- та протизапальних цитокінів. Одночасно відмічаються порушення у функціонуванні процесів енергозабезпечення клітин, відмічається пригнічення активності мітохондріальних ферментів – сукцинатдегідрогенази та цитохромоксидази. Найбільш виражене зниження активності даних ензимів спостерігається у статевонезрілих щурів. Застосування за умов отруєння щурів антигіпоксанта мілдронату призвело до відновлення активностей ензимів, які беруть участь у процесах енергозабезпечення, та пригнічення запального процесу в організмі, на що вказує підвищення вмісту протизапального інтерлейкіну ІЛ-4 та зниження вмісту прозапального ІЛ-6.

1. *Жиденко А. А.* Влияние глифосата на энергетический обмен в органах карпа / А. А. Жиденко, У. В. Бибчук, Е. В. Барбухо // Український біохімічний журнал. — 2013. — Т. 85, № 3. — С. 22—29.
2. *Заморський І. І.* Аналіз активності сукцинатдегідрогенази та лактатдегідрогенази при гострій та хронічній гіпоксії на фоні введення похідного 2-бензамідо-2-(2-оксоіндолін-3-іліден) оцтової кислоти // Заморський І. І., Букатару Ю. С., Мельничук С. П. / Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science». — 2017. - № 2 (6). — С. 9—13.
3. *Кваша, Е. А.* Медицинские аспекты табакокурения / Е. А. Кваша // Здоров'я України. — № 20 (249). — 2010. — С. 40—41.
4. *Левченко О. С.* Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О. С. Левченко, В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 3—12.
5. *Паніна Л. В.* Оцінка ендогенної інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії / [Л. В. Паніна, С. М. Терлецька, С. М. Ковальчук та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2008. — № 2. — С. 72—76.
6. *Поликарпова А. В.* Сравнительное изучение динамики уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ожогах кожи различной природы / А. В. Поликарпова, Е. Э. Перский // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. — 2011. — № 971, Вип. 14. — С. 27—32.
7. *Слепченко Н. С.* Розповсюдженість тютюнопаління в різних країнах світу, зв'язок з захворюваннями з іншими патологічними станами // Вісник Вінницького державного мед. університету.-2003. — №2 (1). — С. 634.
8. *Слепченко, Н. С.* Тютюн: складові захворювань людини / Н. С. Слепченко, А. А. Сидоров // Здоров'я України. — № 13-14. — 2011. — С. 38—39.
9. *Abdel-Rahman El-Zayadi* Heavy smoking and liver World J Gastroenterol. — 2006 Oct 14; 12(38): 6098—6101. doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6098.
10. *Appaix F., Minatchy M, Riva—Lavieille C., et al.* (2000) Rapid spectrophotometric method for quantitation of cytochrome c release from isolated mitochondria or permeabilized cells revisited / // Biochimica et Biophysica Acta. — 2000. — Vol. 1457, Issue 3. — P.175—181. doi:10.1016/s0005—2728(00)00098—0.
11. *Gross D.* Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. Tolba // Eur. Surg. Res. — 2015. — 55 № 1-2. — С. 43—57.
12. *Heijink IH1, Pouwels SD, Leijendekker C, de Bruin HG, Zijlstra GJ, van der Vaart H, ten Hacken NH, van Oosterhout AJ, Nawijn MC, van der Toorn M.* Cigarette smoke-induced damage-associated molecular pattern release from necrotic neutrophils triggers proinflammatory mediator release. Am J Respir Cell Mol Biol.-2015 May;52(5):554-62. doi: 10.1165/rcmb.2013-0505OC.
13. *Jones, A. J. Y.* (2013) A spectrophotometric coupled enzyme assay to measure the activity of succinate dehydrogenase / A. J. Y. Jones, J. Hirst // Anal. Biochem.— 2013. — Vol. 442, Issue 1. — P. 19—23. doi: 10.1016/j.ab.2013.07.018.
14. *Jun-Ming Zhang,* MSc, MD1 and Jianxiong An, MSc, MD2 Cytokines, Inflammation and Pain Int Anesthesiol Clin.- 2007 Spring; 45(2): 27—37. Doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e
15. *Nam J., Park K., Park E., et al.* Interleukin-13/-4-induced oxidative stress contributes to death of hippocampal neurons in aβ1-42-treated hippocampus in vivo. Antioxid Redox Signal. 2012; 16(12):1369-83. doi: 10.1089/ars. — 2011.4175.
16. *Nolan Y., Maher F.O., Martin D.S., Clarke R.M., Brady M.T., Bolton A.E., et al.* Role of interleukin-4 in regulation of age-related inflammatory changes in the hippocampus J. Biol. Chem.- 2005; 280: 9354—9362.
17. *Okeh U.* Statistical problems in medical research. East. Afr. J. Public. Health. — 2009. - 6(1), 1 — 7.

18. *Paunel-Görgülü, A.* Molecular mechanisms underlying delayed apoptosis in neutrophils from multiple trauma patients with and without sepsis / A. Paunel-Görgülü, T. Kirichevska, T. Lögters et al. // *Molecular Medicine*. — 2012. — Vol. 18 (1). — P. 325—335.19.
19. *Ward P. A.* The acute inflammatory response and its regulation / Ward P.A., Lentsch A.B. // *Archives of Surgery*. — 1999. — № 134. — P. 666—669.
20. *Zhou H.*, Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients / J. Zhou, J.J. Tu, Y. Huangetal. // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. — 2012. — Vol. 28 (2). — P. 111—115.

П. Г. Лихацький

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я.Горбачевского
МОЗ Украины»

ИЗМЕНЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ НАТРИЯ НИТРИТОМ И ТАБАЧНЫМ ДЫМОМ, ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МИЛДРОНАТА

Установлено, что поражение крыс разных возрастных групп в течение 30 дней табачным дымом приводит к нарушению дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов, который еще больше углубляется при отравлении токсикованных крыс натрия нитритом. Наиболее выраженные изменения в активности воспалительных процессов отмечены через 72 ч после поступления натрия нитрита в организм отравленных табачным дымом неполовозрелых крыс. Одновременно с развитием воспалительных процессов происходят нарушения в системе энергообеспечения, что проявляется подавлением активностей митохондриальных ферментов в печени и легких крыс всех возрастных групп после интоксикации. Отмечается угнетение активностей сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы, которые наиболее выражены у неполовозрелых крыс.

Применение милдроната привело к нормализации выявленных нарушений в функционировании биоэнергетической цепи и уменьшило проявления воспалительных процессов в организме, что подтверждает его антигипоксантные свойства и позволяет рекомендовать для использования при патологиях, сопровождающихся возникновением гипоксических состояний.

Ключевые слова: табачный дым, натрия нитрит, милдронат, воспалительные процессы, процессы энергообеспечения, цитокины

P. H. Lykhatskyi

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

CHANGES OF INFLAMMATORY AND BIOENERGETIC PROCESSES IN RATS AFFECTED BY NITRIC AND TOBACCO SMOKE, AFTER APPLICATION OF THE MILDROONATE

Today in Ukraine there are almost 9 million active smokers, which make up one third of the total working population of the country. The versatility of tobacco intoxication is confirmed by the fact that it is associated with the development of almost 40 different diseases in humans. In addition, the pollution of the environment with industrial waste, mineral fertilizers, such as nitrates and nitrites, leads to their negative impact on health on population .. It is relevant to study the mechanisms of the combined action of toxicants on the body and the search for adequate methods for correction of the violations detected.

The aim of the work was to study the activity of inflammatory and bioenergetic processes in the body of rats of different ages infected with sodium nitrite against the background of tobacco intoxication, after application of mildronate.

Experiments were carried out on white rats, sexually immature, sexually mature and aged, who were exposed to tobacco smoke during 30 days. Experimental animals are divided into 4 groups. One of them, 24 hours before the end of the experiment, was given sodium nitrite at a dose of 45 mg / kg body weight, the second - sodium nitrite was injected 72 hours before euthanasia. In two other groups, after the defeat, both toxicants intragastrically injected the mildronate preparation at a dose of 120 mg /

kg body weight for 15 days (from 15 days of intoxication with tobacco smoke and daily until the end of the experiment). In the course of research, the general principles of experiments on animals, in accordance with the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals, were used.

It has been established that the lesion of rats of different age groups during 30 days of tobacco smoke leads to an imbalance in the system of pro-anti-inflammatory cytokines, which further deepens when poisoning toxic rats sodium nitrite. The most pronounced changes in the activity of inflammatory processes are marked 72 hours after the ingestion of sodium nitrite in the body of tobacco-smoke of immature rats. At this time, the content of proinflammatory IL-6 interleukin increases most and the content of anti-inflammatory IL-4 interleukin decreases. Activation of inflammatory processes in the body of rats after sodium defeat with nitrite and tobacco smoke caused changes in the processes of energy supply of cells, manifested by inhibition of activity of mitochondrial enzymes in the liver and lungs of rats of all age groups after intoxication. The most susceptible to the effect of tobacco smoke were the lungs of the sexually immature rats, the activity of SDH in them decreased by 1.4 times. Sodium poisoning with nitrite as an additional toxicant affected by smoke of rats caused even more decrease in the activity of this enzyme in the lungs of rats of all age groups (the lowest was found in immature rats). In the liver of rats, after 30 days of intoxication with tobacco smoke, the activity of CO decreased in immature immature ones by 1.5 times, in the mature and aged in 1.1 and 1.2 times, respectively. The use of sodium nitrite has deepened poisoning of toxic rats and led to the development of hypoxia, as evidenced by the decrease in the activity of CO in the liver of immature animals in 2.2 times, in two other age groups - 1.3 times compared with the level of intact control.

The use of mildronate has led to the normalization of the revealed disorders in the functioning of the bioenergy chain and reduced the manifestation of inflammatory processes in the body, which confirms its antihypoxant properties and allows it to be recommended for use in pathologies that are accompanied by the occurrence of hypoxic conditions.

Key words: tobacco smoke, sodium nitrite, mildronate, inflammatory processes, energy supply processes, cytokines

Рекомендує до друку
В. В. Грубінко

Надійшла 19.10.2017