

**ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У КРЫС РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПОСЛЕ ОТРАВЛЕНИЯ ИХ НАТРИЯ НИТРИТОМ НА ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТАБАЧНЫМ ДЫМОМ**

П.Г. ЛИХАЦКИЙ, Л.С. ФИРА

Тернопольский Государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского, Украина, г. Тернополь

**ТАМАКИ ТУТУНИ ИНТОКСИКАЦИЯСИ ФОНИДА ҲАР ХИЛ ЁШДАГИ КАЛАМУШЛАРНИ НАТРИЙ НИТРИТ БИЛАН ЗАҲАРЛАШДАН КЕЙИН ЛИПОПЕРОКСИДАЦИЯ ЖАРАЁНИ ВА ЭНЕРГЕТИК АЛМАШИНУВ ХУСУСИЯТЛАРИ**

П.Г. ЛИХАЦКИЙ, Л.С. ФИРА

И.Я. Горбачевский номидаги Тернополь Давлат медицина университети, Украина, Тернополь

**PECULIARITIES OF THE PROCESSES OF LIPOPEROXIDATION AND ENERGY EXCHANGE IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS AFTER THE POISONING OF THEIR SODIUM BY NITRITE ON THE BACKGROUND OF INTOXICATION WITH TOBACCO SMOKE**

P.H. LYKHATSKYI, L.S. FIRA

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukrain, Ternopil

*Тамаки тутунига эга бўлган каламушларнинг заҳарланиши эркин радикал жараёнларнинг, айниқса липид пероксидациясининг фаоллашувига олиб келади, бу ТБК фаол моддаларининг қон зардобиди, жигар, ўпка ва жараҳатдан сўнг миокарддаги фаол моддалар миқдори ошиши билан тасдиқланади. Қушимча токсикант сифатида натрий нитритдан фойдаланиши липид пероксидланиши жараёнларини чуқурлаштиради, бу эса эски ҳайвонларнинг сезирлиги ҳисобланади. Таъкидлаш жоизки, токсик моддалар билан каламушларни заҳарланиши шароитида саккарин сукцинатдегидрогеназа ва цитохромоксидаза фаоллигини жигарда, ўпка ва миокардда ўтказилиши тақиқланади, бу эса энергия билан таъминлаш жараёнларининг самарадорлигини камайтиради. Бу ферментларнинг фаоллигининг энг аниқ пасайиши тамаки тутуни билан 30 кунлик заҳарланиши фонида танага кирган натрий нитритдан 72 соат ўтгач, етилмаган ҳайвонларда кузатилди.*

**Калит сўзлар:** тамаки тутуни, натрий нитрит, липопероксидланиши, биоэнергетик жараён.

*The intoxication of rats with tobacco smoke triggers the activation of free radical processes, in particular lipoperoxidation, which is confirmed by an increase in the content of TBA-active products in the blood serum, liver, lungs and myocardium of rats after injury. The use of sodium nitrite as an additional toxicant deepens the activity of lipid peroxidation processes, to which older animals are more sensitive. It was noted that in the conditions of poisoning of rats with both toxicants, the activity of succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase in the liver, lungs and myocardium is suppressed, which indicates a decrease in the activity of energy supply processes. The most pronounced decrease in the activity of these enzymes was observed in immature animals 72 hours after sodium nitrite entered the body against a background of 30-day intoxication with tobacco smoke.*

**Key words:** tobacco smoke, sodium nitrite, lipoperoxidation, bioenergetic processes.

**Вступление.** Распространение табакокурения имеет форму эпидемии и является глобальной проблемой для человечества, так как воздействие табачного дыма - это одна из причин смерти, болезней и инвалидности большого числа людей. Давно вызывает тревогу пассивное курение, роль которого в снижении здоровья населения, в частности детей и подростков, становится все более значительной [31]. Курение считается одним из ключевых факторов, провоцирующих окислительный стресс в легких и множества иных тканях организма [38]. Токсические эффекты никотина давно изучены, пристального внимания заслуживает окислительное воздействие, что обусловлено генерацией свободных радикалов [3, 14, 32]. Более всего такому отрицательному влиянию подвержены печень и легкие. Исследования последних лет показали, что свободнорадикальное окис-

ление (СРО) играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний [19, 21, 22]. Табачный дым является мощным источником оксидантов. Ингалируемый газовый компонент табачного дыма может содержать  $10^{15}$  органических высокорективных радикалов на одну затяжку. Оксиданты, образующиеся при курении, прямо воздействуют на легкие [35]. Ткань легких содержит в избытке ненасыщенные жирные кислоты, которые являются субстратом ПОЛ [32]. Легкие подвергаются воздействию микроорганизмов, содержащихся в воздухе. Микроорганизмы и различные поллютанты активируют фагоцитирующие клетки, которые выделяют АФК, запускаяющие процессы СРО [15, 26].

Многочисленными исследованиями установлено [1, 17], что широкое применение минеральных удобрений и пестицидов в сельском хо-

зьяйстве привели к загрязнению окружающей среды, в частности, атмосферного воздуха, питьевой воды и потребляемой пищи и создали реальную угрозу, как для жизни человека, так и других живых существ. Нитраты, являясь типичными ксенобиотиками, вовлекаются микрофлорой человека и животных в метаболические процессы, в ходе которых восстанавливаются сначала до нитрита, а затем до катиона аммония, через образование ряда промежуточных продуктов [17, 28].

Нитраты, являясь сильными окислителями, всасываются в кровь и под воздействием фермента нитратредуктазы восстанавливаются до нитритов, которые взаимодействуют с гемоглобином крови и окисляют в нем 2-х валентное железо в 3-х валентное. В результате образуется метгемоглобин, который уже не способен переносить кислород. В организме возникает тканевая гипоксия. Кроме того, отравление нитратами приводит к активации окислительных процессов в организме и развитию окислительного стресса [23, 40].

Приспособление и противодействие организма различным неблагоприятным воздействиям поддерживаются соответствующим энергетическим обеспечением, которое играет первостепенную роль в формировании процесса адаптации. В условиях окислительного стресса токсические продукты, которые образуются, оказывают деструктивное влияние на биомакромолекулы, что приводит к нарушению структурной организации мембран [20]. Последнее вызывает угнетение процессов митохондриального окисления и активности дыхательных ферментов, чем снижаются процессы энергообеспечения клетки [13].

В научной литературе отсутствуют исследования, в которых изучалось одновременное влияние на организм натрия нитрита и табачного дыма. Исходя из этого, **целью нашей работы** было изучить интенсивность процессов липопероксидации и активность ферментов энергетического обмена у крыс различных возрастных групп после отравления их натрия нитритом на фоне 30 дневной интоксикации табачным дымом.

**Материалы и методы.** Для проведения исследований использовали белых беспородных крыс-самцов, которые удерживались на стандартном рационе вивария Тернопольского государственного медицинского университета. Крысы разделены на три возрастных категории: первая – половонезрелые с массой тела 60-80 г, вторая – половозрелые с массой тела 180-200 г, третья – старые животные с массой тела 300-320 г. Каждая возрастная группа складывалась из двух подгрупп – интактный контроль и опытная группа. Крысы опытных групп на протяжении 30 дней подвергались влиянию табачного дыма. Опытные группы разделены еще на 3 группы. Одной из них за 24 часа до окончания эксперимента вводили натрия

нитрит в дозе 45 мг/кг массы тела, второй – натрия нитрит вводили за 72 часа до эвтаназии. Третья группа крыс поддавалась токсическому влиянию только табачного дыма.

Модель зависимости от хронического воздействия от табачного дыма создавали при помощи герметической камеры объемом 30 литров, что позволило обкуривать животных в свободном поведении. Табачный дым, который образовывался от горения 6 сигарет «Прима серебрянная (синяя)» (содержание 0,6 мг никотина и 8 мг смол), через отверстия в камере подавался внутрь ее. В камере одновременно находились 6 животных на протяжении 6 минут. Животные группы интактного контроля также находились на протяжении 6 минут в герметической камере, но не подвергались воздействию табачного дыма.

Через 30 дней от начала поражения животных табачным дымом их выводили из эксперимента путем эвтаназии под тиопенталовым наркозом.

Для исследования брали сыворотку крови, печень, легкие и миокард животных. Из ткани печени, легких и миокарда готовили 10 % гомогенат на изотоническом растворе.

Активность процессов липопероксидации оценивали за содержанием ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) [2, 40] в сыворотке крови, печени, легких и миокарде исследуемых животных. Оценку функционирования биоэнергетических процессов осуществляли за изучением активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) [4, 29] и цитохромоксидазы (ЦО) [5, 10] в печени, легких и миокарде крыс после поражения токсикантами.

При проведении исследований пользовались общими принципами экспериментов на животных, ухваленными и согласованными с положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях [20, 24, 30, 40].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы “STATISTICA 6,0” с использованием параметрического критерия ANOVA и непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения считали достоверными при  $p \leq 0,05$  [37].

**Результаты и их обсуждение.** Свободно-радикальное окисление на уровне ненасыщенных жирных кислот в виде перекисного окисления липидов (ПОЛ) является одним из универсальных механизмов контроля метаболических процессов в организме в физиологических условиях и неспецифическим патогенетическим фактором клеточного повреждения в условиях патологии, когда имеет место развитие оксидантного стресса [27, 64]. Чрезмерное образование активных форм кислорода приводит к активации перекисного окис-

ления липидов и соответственно к развитию дезинтеграции биологических мембран - цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных, дефициту АТФ [16], подавлению энергозависимых реакций в клетках, окислению SH-групп ферментов, инактивации глутатиона и дезорганизации нуклеиновых кислот и белков [18, 25, 33]. В условиях отравления крыс табачным дымом мы отметили повышение содержания ТБК-АП, которые являются промежуточными продуктами процесса перекисного окисления липидов (табл. 1), во всех исследуемых тканях и органах животных.

Отравление крыс всех возрастных категорий на протяжении 30 дней табачным дымом вызвало достоверное увеличение ТБК-АП в сыворотке крови: у половонезрелых животных – в 1,5 раза, половозрелых в 3,3 раза и старых – в 1,9 раза. После введения отравленным животным натрия нитрита активность процессов липопероксидации увеличилась еще больше, о чем свидетельствует повышение в сыворотке крови неполовозрелых крыс содержания ТБК-АП в 2,2 раза, у половозрелых и старых – в 3,2 раза (через 72 часа после поступления натрия нитрита).

Таблица 1.

Содержание ТБК-активных продуктов в сыворотке крови (мкмоль/л) и органах (мкмоль/кг) крыс разного возраста, пораженных натрия нитритом, на фоне 30 дневной интоксикации табачным дымом (M±m; n=72)

Сроки исследования, сутки	Группы исследуемых животных		
	половонезрелые крысы	половозрелые крысы	старые крысы
	сыворотка крови		
Интактные крысы	3,28±0,23	1,85±0,14	2,35±0,14
30 сутки поражения ТД	4,85±0,36*	4,28±0,31*	4,42±0,28*
30 сутки поражения ТД + 24 часа отравления НН	6,21±0,32*	5,57±0,31*	6,57±0,21*
30 сутки поражения ТД + 72 часа отравления НН	7,14±0,31*	6,00±0,24*	7,43±0,21*
	печень		
интактные крысы	15,49±1,28	14,42±0,71	16,55±0,98
30 сутки поражения ТД	30,86±1,55	28,73±0,78*	29,06±1,46*
30 сутки поражения ТД + 24 часа отравления НН	34,61±1,00	32,26±1,25*	36,75±1,22*
30 сутки поражения ТД + 72 часа отравления НН	44,44±0,91*	36,21±1,36*	45,98±1,03*
	легкие		
Интактные крысы	18,66±0,60	21,82±1,51	21,36±2,13
30 сутки поражения ТД	32,48±1,08*	40,92±1,22*	42,30±1,53*
30 сутки поражения ТД + 24 часа отравления НН	37,81±1,10*	42,30±1,13*	47,00±1,62*
30 сутки поражения ТД + 72 часа отравления НН	39,95±1,47*	47,47±1,73*	54,37±2,07*
	миокард		
Интактные крысы	9,72±0,65	13,35±0,98	13,35±1,28
30 сутки поражения ТД	24,23±1,20*	21,79±1,03*	25,10±1,04*
30 сутки поражения ТД + 24 часа отравления НН	29,69±1,12*	26,07±1,08*	32,58±1,04*
30 сутки поражения ТД + 72 часа отравления НН	32,79±1,53*	30,55±1,43	37,92±1,04*

Примечание: в этой таблице \* — достоверные изменения между интактными крысами и крысами, пораженными токсикантами (p ≤ 0,05).

В печени отмечено идентичное повышение содержания ТБК-АП в группах всех возрастных категорий. У крыс половозрелого и половозрелого возраста данный показатель увеличился в 2 раза, у старых в 1,75 раза после отравления табачным дымом. Осложнение отравления крыс натрия нитритом привели к увеличению ТБК-АП в печени

молодых крыс в 2,9 раза, половозрелых – в 2,5 раза и старых – 2,8 раза.

Во всех возрастных группах после отравления крыс табачным дымом в легких содержание продуктов липопероксидации увеличилось в 1,7-2,0 раза. Наиболее чувствительными к этому показателю оказались старые животные. После до-

полнительного введения этим животным натрия нитрита содержание ТБК-АП в легких старых крыс в 2,5 раза превышало уровень интактных животных. Наиболее чувствительным к действию табачного дыма оказался миокард половонезрелых животных, в котором содержание ТБК-АП в 2,5 раза превышало уровень его у животных интактного контроля. Поступление в организм этих животных натрия нитрита еще более увеличило активность процессов липопероксидации в их сердце (содержания ТБК-АП продуктов через 72 часа после поражения НН увеличилось в 3,4 раза). Наиболее устойчивым оказался миокард половозрелых животных (к концу эксперимента данный показатель увеличился в 2,3 раза, в то время, как у старых – в 2,8 раза по сравнению с нормой).

Активация процессов липопероксидации является одной из причин поражения мембран

митохондрий и их гибели и, как следствие, прогрессирования нарушения энергетического обмена, вызванного токсикантами [7, 48, 54]. Изменение состава и вязкости липидов мембраны в результате протекания ПОЛ существенно влияет на активность мембраносвязанных ферментов, регулирующих процессы энергообеспечения клеток, транспорт катионов, синтез нуклеиновых кислот, чувствительность к нейроэффекторным и гуморальным управляющим влияниям. Таким образом, в норме изменение интенсивности ПОЛ и активности антиоксидантных систем в значительной мере модифицирует состав и структуру липидной фазы мембран, их липопротеидных комплексов, а также мембраносвязанных ферментов. В соответствии с этим меняется в конечном счете и характер ответа клеток на различные воздействия.

Таблица 2.

Активность сукцинатдегидрогеназы в печени, миокарде и легких (мкмоль/кг час) крыс разного возраста, пораженных натрия нитритом, на фоне 30 дневной табачной интоксикации ( $M \pm m$ ;  $n=72$ )

Сроки исследования, сутки	Группы исследуемых животных		
	половонезрелые крысы	половозрелые крысы	старые крысы
	печень		
интактные крысы	33,66±1,20	38,00±1,15	34,66±0,99
30 суток поражения ТД	26,33±0,80*	34,66±1,33	29,67±1,08*
30 суток поражения ТД + 24 часа отравления НН	20,66±0,99*	31,83±1,68*	24,00±0,89*
30 суток поражения ТД + 72 часа отравления НН	17,17±0,70*	27,33±0,84*	20,00±0,73*
	легкие		
интактные крысы	28,00±0,73	31,00±0,86	28,67±0,67
30 суток поражения ТД	20,33±0,56*	26,67±1,33*	23,00±0,86
30 суток поражения ТД + 24 часа отравления НН	17,83±0,40*	24,66±0,99*	21,00±0,82*
30 суток поражения ТД + 72 часа отравления НН	17,16±0,60*	22,33±0,80*	20,33±0,92*
	миокард		
интактные крысы	36,00±0,73	41,66±0,61	37,66±0,61
30 суток поражения ТД	29,33±0,84*	34,00±0,73*	30,66±0,99*
30 суток поражения ТД + 24 часа отравления НН	26,00±0,73*	31,00±0,86*	28,66±0,99*
30 суток поражения ТД + 72 часа отравления НН	22,00±0,73*	26,00±0,73*	26,33±0,95*

Примечание: в этой таблице \* — достоверные изменения между интактными крысами и крысами, пораженными токсикантами ( $p \leq 0,05$ ).

Чрезмерная интенсификация ПОЛ обуславливает повреждение белковых и липидных компонентов мембран, а также мембраносвязывающих и свободных ферментов клеток [8].

При изучении процессов энергообеспечения исследовали активность СДГ – фермента цикла трикарбоновых кислот, который размещен на внутренней митохондриальной мембране и окисляет янтарную кислоту, отдавая электроны и протоны на коэнзим Q, минуя первый пункт фосфо-

рилирования [39]. Полученные результаты указывают на снижение активности энзима после отравления крыс табачным дымом (табл. 2).

В печени половонезрелых животных отмечалось наиболее выраженное снижение активности СДГ (на 22 %) после 30 дневной интоксикации табачным дымом. В этот период активность данного энзима снижалась на 14 % в печени старых крыс и на 9 % в печени половозрелых относительно интактного контроля. Дополнительное

введение натрия нитрита (72 часа после отравления НН) вызвало еще более выраженное снижение активности СДГ, которая у половозрелых крыс составила 51 % от уровня нормы, у половозрелых 72 % и у старых 58 %.

Интоксикация табачным дымом вызвала достоверное снижение активности СДГ в легких животных всех возрастных групп (до 72 % у половозрелых крыс, до 86 % у половозрелых и до 80 % у старых). У животных, которые на фоне табачной интоксикации были отравлены натрия нитритом, через 72 часа активность энзима снизилась на 39 %, 28 % и 29 % у половозрелых, половозрелых и старых крыс соответственно (по отношению к интактному контролю).

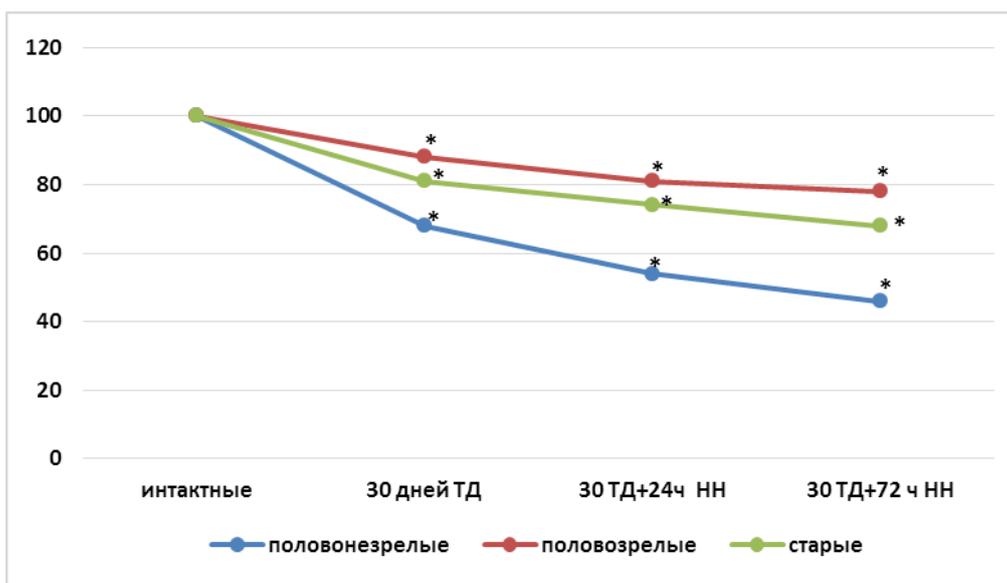
В миокарде животных всех возрастных категорий активность СДГ после отравления табачным дымом снизилась на 19 %. Использование в качестве дополнительного токсиканта натрия нитрита вызвало снижение активности митохондриального энзима в миокарде на 39 % у половозрелых крыс, на 38 % у половозрелых и на 30 % у старых животных ( $p \leq 0,05$ ). От изменения активности СДГ страдает энергетический обмен, так как данный фермент является связующим звеном

между ЦТК и дыхательной цепью. Он входит в состав комплекса II дыхательной цепи. В отличие от других энзимов СДГ передает отщепленные атомы водорода непосредственно в дыхательную цепь [11]. Снижение активности СДГ является одним из характерных проявлений гипоксии. Этот энзим в значительной мере определяет скорость потребления кислорода и образования АТФ в дыхательной цепи [12-13].

Важное место в энергетическом обеспечении клетки принадлежит цитохромоксидазе – конечному ферменту дыхательной цепи, который обеспечивает перенос электронов от цитохрома С на кислород [40].

Мы исследовали активность цитохромоксидазы в органах крыс после отравления табачным дымом и натрия нитрита. Наиболее уязвимой к действию табачного дыма оказалась печень половозрелых животных, у которых активность ЦО снизилась до 68 % по сравнению с интактным контролем (рис. 1).

Отравление крыс натрия нитритом на фоне 30 дневной интоксикации табачным дымом привело к более выраженному снижению активности данного энзима.



**Рис. 1.** Активность цитохромоксидазы в печени крыс разного возраста после отравления натрия нитритом и табачным дымом, %

У половозрелых животных активность ЦО в печени после использования обоих токсикантов в конце эксперимента снизилась до 46 %, у половозрелых до 78 % и у старых до 68 % относительно нормы. Аналогичное снижение активности ЦО отмечалось в миокарде животных, причём использование натрия нитрита на фоне интоксикации табачным дымом усугубило снижение активности данного показателя по сравнению с крысами, которые поддавались действию только дыма (рис. 2).

Наиболее чувствительным оказался миокард старых и половозрелых крыс, активность

ЦО у которых снижалась на 42-44 %. Активность ЦО в легких наиболее активного снижения потерпела у половозрелых животных. К концу эксперимента она оказалась ниже уровня интактного контроля на 36 % (рис. 3).

Нами отмечено, что активность одного из основных ферментов дыхательной цепи, цитохромоксидазы существенно падала по мере нарастания тяжести патологического процесса. Исходя из полученных нами результатов, можно отметить, что активность цитохромоксидазы претерпевает наибольшего снижения в органах половозрелых крыс. Известно, что энергетический об-

мен – мишень для гипоксии. Подавление синтеза энергии в условиях дефицита кислорода, приводящее к снижению содержания внутриклеточного АТФ ниже физиологической нормы и сопряжен-

ному торможению энергозависимых процессов, является причиной мультисистемных и полиорганных функционально-метаболических нарушений, характерных для гипоксии [18].

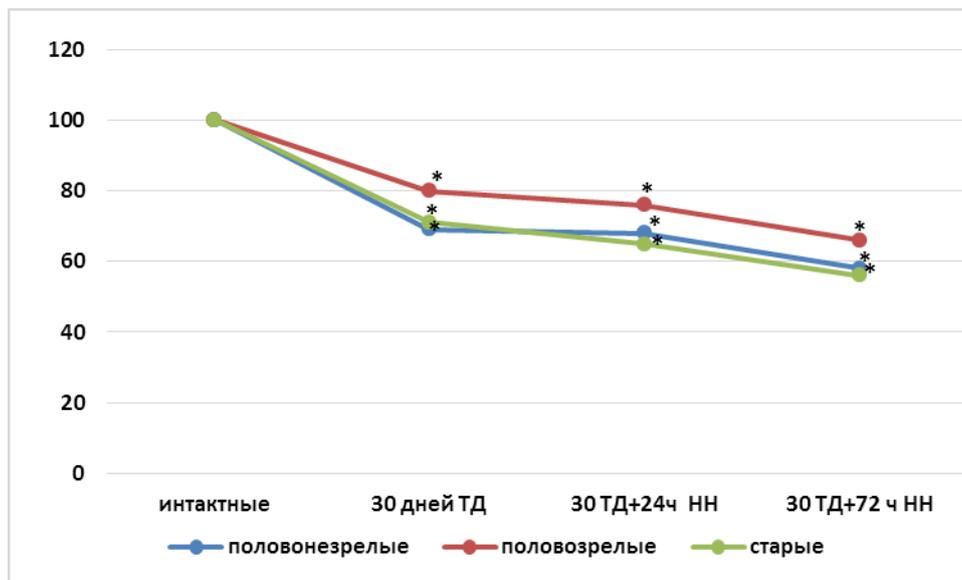


Рис. 2. Активность цитохромоксидазы в миокарде крыс разного возраста после отравления натрия нитритом и табачным дымом, %

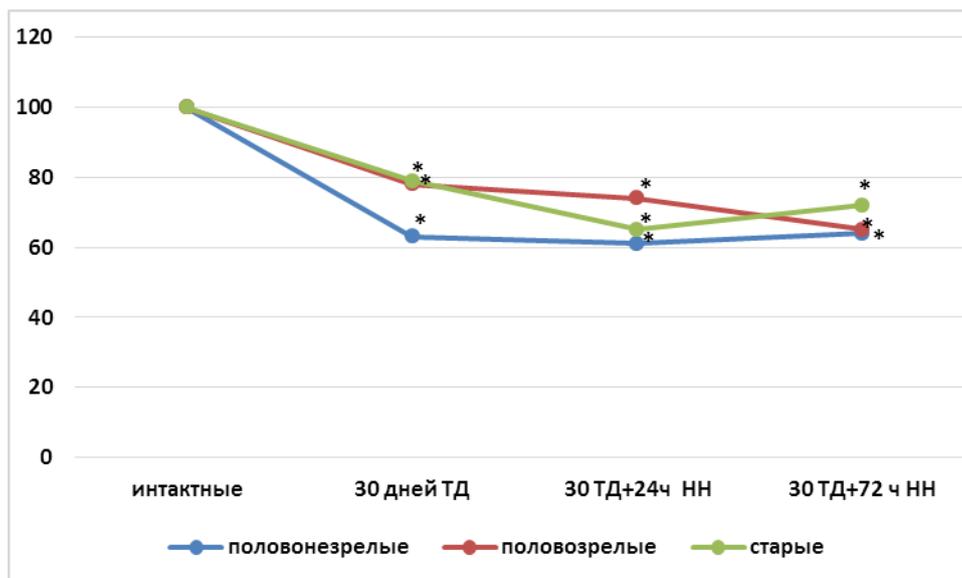


Рис. 3. Активность цитохромоксидазы в легких крыс разного возраста после отравления натрия нитритом и табачным дымом, %

Все вышеуказанное подтверждается нашими исследованиями [6, 34, 38] и данными литературы, в которых указывается, что в условиях отравления натрия нитритом в организме развивается гемическая гипоксия (усиленное метгемоглобинообразование) [9, 34, 36] и тканевая гипоксия после интоксикации табачным дымом [35].

**Выводы.** В эксперименте на крысах, отравленных натрия нитритом на фоне 30 дневной интоксикации табачным дымом, установлена интенсификация процессов липопероксидации, которая усугубляется при одновременном использовании обоих токсикантов. Наиболее выраженное повышение содержания ТБК-активных продуктов наблюдалось в органах старых крыс. Активация

свободнорадикальных реакций приводит к деструктивным изменениям в структуре мембран, в частности митохондриальных, что вызывает угнетение энзимов, принимающих участие в процессах энергообеспечения клеток. Интоксикация животных разных возрастных групп табачным дымом сопровождается угнетением активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в печени, легких и миокарде после отравления.

Использование натрия нитрита как дополнительного токсиканта вызывает более выраженное уменьшение активности дыхательных энзимов, которые снижаются до уровня 50-60 % в исследуемых органах половонезрелых крыс.

## Литература

1. Иргашев Т.А. & Каримов А.И. Влияние нитратов на организм человека и животных: обзор. Душанбе, «Нодир», 2009; 58с.
2. Тяжка О.В., & Ванханова Т.О. Пассивне куріння дітей раннього віку. Медицина транспорту України, 2012; 1:93-99.
3. Andrew J., Hirst Jones & Judy Hirst. A spectrophotometric coupled enzyme assay to measure the activity of succinate dehydrogenase *Anal Biochem*, 2013; 442(1): 19–23. doi: 10.1016/j.ab.2013.07.018. [PubMed]
4. Ashurst J., Urquhart M., & Cook M. Carbon monoxide poisoning secondary to hookah smoking. *J Am Osteopath Assoc.*, 2012; 112(10):686-8
5. Ayala A., Muñoz M., & Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014; 31 pages doi:10.1155/2014/360438. [PubMed]
6. Baek J., Zhang X., Williams M., Hicks W., Buehler P., & D'Agnillo F. Sodium nitrite potentiates renal oxidative stress and injury in hemoglobin exposed guinea pigs. *Toxicology*, 2015; 333:89–99. doi: 10.1016/j.tox.2015.04.007. [PubMed] [Cross Ref]
7. Behera S., Xian H., & Balasubramanian R. Human health risk associated with exposure to toxic elements in mainstream and sidestream cigarette smoke. *Sci Total Environ.*, 2014; 472:947-56. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.11.063. [PubMed]
8. Brand M. & Nicholls D. Assessing mitochondrial dysfunction in cells *Biochem J.*, 2011; 435(2): 297–312. doi: 10.1042/BJ20110162. [PubMed]
9. Cardellach F., Alonso J., López S., Casademont J., & Miró O. Effect of smoking cessation on mitochondrial respiratory chain function. *J Toxicol Clin Toxicol.*, 2003;41(3):223-8. [PubMed]
10. Churg A1, Cosio M, Wright JL. Mechanisms of cigarette smoke-induced COPD: insights from animal models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.*, 2008; 294(4):612-31. doi: 10.1152/ajplung.00390.2007. [PubMed]
11. Domagala-Kulawik J. Effects of cigarette smoke on the lung and systemic immunity. *J Physiol Pharmacol.*, 2008; 59(6):19-34.
12. El-Sheikh N., & Khalil F. L-Arginine and l-glutamine as immunonutrients and modulating agents for oxidative stress and toxicity induced by sodium nitrite in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2011; 49(4):758–762. doi: 10.1016/j.fct.2010.11.039. [PubMed] [Cross Ref]
13. Fariheen Aisha Ansari, Shaikh Nisar Ali, & Riaz Mahmood. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes *Toxicology in Vitro*, 2015; 29(7): 1878–1886. doi.org/10.1016/j.tiv.2015.07.022. [PubMed]
14. Festing S., & Wilkinson R. The ethics of animal research. *Talking Point on the use of animals in scientific research EMBO Rep.*, 2007; 8(6):526–530. doi: 10.1038/sj.embor.7400993. [PubMed]
15. Gibbs K., Collaco J., & McGrath-Morrow S. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest.*, 2016; 149(2):552-61. doi: 10.1378/chest.15-1858. [PubMed]
16. Goncalves S., Paupe V., Dassa E., Brière J-J., Favier J., Gimenez-Roqueplo A-P. [et. al.]. Rapid determination of tricarboxylic acid cycle enzyme activities in biological samples *BMC Biochemistry*, 2010; 11(5): 11-15. doi: 10.1186/1471-2091-11-5. [PubMed]
17. Gross D., & Tolba R. Ethics in Animal-Based Research. *Eur Surg Res.*, 2015; 55(1-2):43-57. doi: 10.1159/000377721. [PubMed]
18. Hagstad S., Bjerg A., Ekerljung L., Backman H., Lindberg A., Rönmark E., & Lundbäck B. Passive smoking exposure is associated with increased risk of COPD in never smokers. *Chest.*, 2014; 145(6):1298-304. doi: 10.1378/chest.13-1349. [PubMed]
19. Halima B., Sarra K., Kais R. Indicators of oxidative stress in weanling and pubertal rats following exposure to nicotine via milk. *Hum Exp Toxicol.*, 2009; 29: 489–496. doi: 10.1177/0960327109354440. [PubMed]
20. Harrison C., Pompilius M., Pinkerton K., & Ballinger S. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production. *Environ Health Perspect.*, 2011; 119(5):676-81. doi: 10.1289/ehp.1002857. [PubMed]
21. Harvey M., Cave G., & Chanwai G. Fatal methaemoglobinaemia induced by self-poisoning with sodium nitrite. *Emergency Medicine Australasia*, 2010; 22(5):463–465. [View at Publisher] [View at Google Scholar] [View at Scopus]
22. Ignatowicz E., Woźniak A., Kulza M., Seńczuk-Przybyłowska M., & Cimino F. Exposure to alcohol and tobacco smoke causes oxidative stress in rats. *Pharmacological Reports*, 2012; 65 (4), 906-913. doi: 10.1016/S1734-1140(13)71072-7. [PubMed]
23. Jensen F. The role of nitrite in nitric oxide homeostasis: a comparative perspective. *Biochim Biophys Acta*, 2009; 1787(7):841-8. doi: 10.1016/j.bbabo.2009.02.010. 29. [PubMed]
24. Jannot A., Agoritsas T., Gayet-Ageron A., & Perneger T. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research. *J Clin Epidemiol.*, 2013; 66(3):296-301. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.015. [PubMed]
25. Kregiel D. Succinate Dehydrogenase of *Saccharomyces cerevisiae* – The Unique Enzyme of TCA Cycle – Current Knowledge and New Perspectives doi:10.5772/48413. [PubMed]
26. Liebsch M., Grune B., Seiler A., Butzke D., Oelgeschläger M., Pirow R. [et.al.] Alternatives to

- animal testing: current status and future perspectives Arch Toxicol., 2011; 85(8): 841–858.
27. Lovri J., Mesi M., Macan M., Koprivanac M., Kelava M., & Bradamante V. Measurement of malondialdehyde (MDA) level in rat plasma after simvastatin treatment using two different analytical methods. Periodicum Biologorum, 2008; 61(1):63–67.
28. Meyer J., Leung M., Rooney J., Sendoel A., Hengartner M., Kisby G., & Bess A. Mitochondria as a target of environmental toxicants. Toxicol Sci., 2013; 134(1):1-17. doi: 10.1093/toxsci/kft102. [PubMed]
29. Miró Ò., Alonso J., Jarreta D., Casademont J., Urbano-Márquez Á., Cardellach F. Smoking disturbs mitochondrial respiratory chain function and enhances lipid peroxidation on human circulating lymphocytes Carcinogenesis, 2009; 20 (7): 1331-1336. doi:10.1093/carcin/20.7.1331. [PubMed]
30. Okeh U. Statistical problems in medical research. East Afr J Public Health., 2009; 6(1):1-7. [PubMed]
31. Pappas R. Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke: inflammation and sensitization. Metallomics., 2011; 3(11):1181-98. doi: 10.1039/c1mt00066g.
32. Pickering A., Vojtovich L., & Tower J. Oxidative stress adaptation with acute, chronic, and repeated stress. Free Radic Biol Med., 2013; 55:109–118. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.001. [PubMed]
33. Romero F., Bosch-Morell F., Romero M., Jareno E., Romero B., & Marin N. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease Environ Health Perspect, 2008; 106(5):1229–1234.
34. Stangherlin E., Luchese C., Ardais A., & Nogueira C. Passive smoke exposure induces oxidative damage in brains of rat pups: Protective role of diphenyl diselenide. Inhal Toxicol., 2009, 21: 868-874. doi: 10.1080/08958370802526881.
35. Taylor C., & Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia. Arterioscler Thromb Vasc Biol., 2010; 30(4):643-7. doi: 10.1161/atvbaha.108.181628. [PubMed]
36. Varela-Carver A., Parker H., Kleinert C., & Rimoldi O.: Adverse effects of cigarette smoke and induction of oxidative stress in cardiomyocytes and vascular endothelium. Curr Pharm Des., 2010; 16: 2551-2558. doi: 10.2174/138161210792062830. [PubMed]
37. Westbrook D., Anderson P., Pinkerton K., & Ballinger S. Perinatal tobacco smoke exposure increases vascular oxidative stress and mitochondrial damage in non-human primates. Cardiovasc Toxicol., 2010; 10(3):216-26. doi: 10.1007/s12012-010-9085-8. [PubMed]
38. Wipfli H., & Samet J.M. Global economic and health benefits of tobacco control: part 1. Clin Pharmacol Ther., 2009; 86(3):263-271. doi: 10.1038/clpt.2009.93. [PubMed]
39. Wright J., & Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med., 2010; 4(6):723-34. doi: 10.1586/ers.10.68. [PubMed]
40. Zaouter C., & Zavorsky G. The measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin using a non-invasive pulse CO-oximeter. Respir Physiol Neurobiol., 2012; 182(2-3):88-92. doi: 10.1016/j.resp.2012.05.010. [PubMed].

**ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ  
ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ И  
ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У КРЫС  
РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПОСЛЕ  
ОТРАВЛЕНИЯ ИХ НАТРИЯ НИТРИТОМ НА  
ФОНЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТАБАЧНЫМ  
ДЫМОМ**

П.Г. ЛИХАЦКИЙ, Л.С. ФИРА

Тернопольский Государственный медицинский  
университет им. И.Я. Горбачевского,  
Украина, г. Тернополь

Интоксикация крыс табачным дымом вызывает активацию свободнорадикальных процессов, в частности, липопероксидации, что подтверждается повышением содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови, печени, легких и миокарде крыс после поражения. Использование натрия нитрита как дополнительного токсиканта углубляет активность процессов перекисного окисления липидов, к которым более чувствительными оказались старые животные. Отмечено, что в условиях отравления крыс обеими токсикантами проходит угнетение активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в печени, легких и миокарде, что свидетельствует о снижении активности процессов энергообеспечения. Наиболее выраженное снижение активности данных ферментов отмечалось у неполовозрелых животных через 72 часа после поступления в организм натрия нитрита на фоне 30 дневной интоксикации табачным дымом.

*Ключевые слова:* табачный дым, натрия нитрит, липопероксидация, биоэнергетические процессы.