

УДК 599.32:612.745.1:615.9] - 092.4
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12971

П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра, Л. А. Бойко

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

РОЗВИТОК ЕНДОГЕННІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ЗА УМОВ НІТРИТНО-ТЮТЮНОВОГО ТОКСИКОЗУ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ КАРБОЛАЙНУ

Розвиток ендогенної інтоксикації у щурів за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування карболайну

П. Г. Лихацький, В. Д. Фіра, Л. С. Фіра, Л. А. Бойко

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

Резюме. На сьогодні все більше увага науковці-дослідники приділяють поєднаним патологіям, що можуть бути зумовлені дією декількох токсичних чинників на організм. Зацікавленість у з'ясуванні механізмів дії на організм нітритів та нітратів зумовлена їх широким використанням у промисловості, сільському господарстві та медицині. Тютюнокуріння є соціально-економічним явищем і однією з важливих проблем охорони здоров'я в Україні та в усьому світі, адже воно доступне усім і відповідно широко поширене. Потрапляння до організму екзогенних токсикантів супроводжується розвитком оксидативного стресу та нагромадженням токсичних продуктів у різних органах, поглибленням ендогенної інтоксикації, для усунення якої використовують сучасні ентеросорбенти.

Мета дослідження – встановити ступінь ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування ентеросорбенту «Карболайн».

Матеріали і методи. Експерименти проведено на білих щурах-самцях різного віку, які уражались протягом 45 днів тютюновим димом і за 24 год та 72 год до кінця дослідження отримували натрію нітрит. Одній із груп тварин на тлі отруєння токсикантами вводили ентеросорбент «Карболайн» у дозі 400 мг/кг маси тіла. З експерименту тварин виводили на 30-й та 45-й дні тютюнової інтоксикації (та після 24 та 72 год отруєння натрію нітритом). У крові досліджували вміст метгемоглобіну та еритроцитарний індекс інтоксикації, у сироватці крові – вміст молекул середньої маси.

Результати. Дослідження вмісту метгемоглобіну в крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, показало прогресуюче його збільшення в усіх вікових групах упродовж експерименту. Найбільш виражене збільшення проникності еритроцитарних мембран відмічали у статевонезрілих щурів. В останній термін експерименту даний показник підвищився на 55,6 % у цієї групи тварин. Практично на такому ж рівні знаходились показники у старих тварин. Ентеросорбент «Карболайн» ефективно вплинув на вміст метгемоглобіну та еритроцитарний індекс інтоксикації, знижуючи ці показники в отруєних тварин, порівняно зі щурами,

Development of endogenous intoxication in rats under nitrite tobacco toxicosis after carboline application

P. H. Lykhatskyi, V. D. Fira, L. S. Fira, L. A. Boyko

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: luhatsky@tdmu.edu.ua

Summary. Today, more and more attention of researchers is paid to the combined pathologies that may be due to the action of several toxic factors on the body. Interest in elucidating the mechanisms of action of nitrites and nitrates on the body is due to their widespread use in industry, agriculture and medicine. Smoking is a socio-economic phenomenon and one of the most important health problems in Ukraine and around the world, as it is accessible to all and therefore widespread. Intake of exogenous toxicants is accompanied by the development of oxidative stress and the accumulation of toxic products in various organs, the deepening of endogenous intoxication, to eliminate which modern enterosorbents are used.

The aim of the study – to determine the degree of endogenous intoxication in rats of different ages under conditions of nitrite-tobacco toxicosis after application of the enterosorbent carboline.

Materials and Methods. The experiments were performed on white male rats of different ages that were exposed to tobacco smoke for 45 days and received sodium nitrite 24 hours and 72 hours before the end of the study. One of the groups of rats on the background of toxic poisoning was administered enterosorbent carboline at a dose of 400 mg/kg of body weight. Animals were removed from the experiment on the 30th and 45th day of tobacco intoxication (and after 24 and 72 hours of sodium nitrite poisoning).

Results. A study of the content of MetHb in the blood of rats affected by sodium nitrite on the background of tobacco intoxication, showed a progressive increase in all age groups during the experiment. The most pronounced increase in the permeability of erythrocyte membranes was observed in immature rats during the experiment. In the last period of the experiment, this figure increased by 55.6 % in this group of animals. The indicators in senile animals were almost at the same level. The enterosorbent carboline was effective in methemoglobin and erythrocyte intoxication index, reducing these rates in poisoned animals compared to rats that did not receive it. In the experiment, after poisoning of rats of different ages with sodium nitrite on the background of tobacco

©П. Г. Лихацький та ін., 2022

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

1(11), 2022

які його не отримували. В експерименті після отруєння тварин різного віку натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації у сироватці крові відмічено підвищення вмісту МСМ обох фракцій – CM_1 та CM_2 . Статевонезрілі щури виявились більш чутливими щодо вмісту ендогенних токсинів. Протягом усього експерименту в них спостерігався найвищий вміст молекул середньої маси в сироватці крові порівняно зі статевозрілими та старечими щурами. 30-добове застосування карболайну виявилось ефективним для усіх вікових категорій тварин.

Висновки. За умов нітритно-тютюнового токсикозу в організмі тварин різних вікових груп поглиблюється ендогенна інтоксикація, що проявляється підвищенням вмісту метгемоглобіну та відсотка проникності еритроцитарних мембран, а також збільшенням вмісту молекул середньої маси у сироватці крові щурів протягом 45 днів інтоксикації тютюновим та 72-годинного ураження нітрію нітритом. Найбільш чутливими до дії токсикантів виявились статевонезрілі щури. Застосований за даних умов ентеросорбент «Карболайн» вірогідно знизив усі показники ендогенної інтоксикації у щурів усіх вікових груп.

Ключові слова: натрію нітрит; тютюновий дим; білі щури; карболайн; ендогенна інтоксикація.

ВСТУП

Сучасні темпи забруднення навколишнього середовища призводять до загострення проблеми впливу на організм людини різних токсичних чинників, що викликає появу раніше невідомих хронічних захворювань і патологічних станів. Індукована екологічна патологія найчастіше розвивається під впливом конкретних шкідливих для організму хімічних забруднювачів – солей важких металів, пестицидів, нітратних сполук, простих полієфірів, детергентів та ін. Значною екологічною та медико-біологічною проблемою є дія на організм людини та тварин неорганічних нітросполук, що супроводжується випадками нітратно-нітритних інтоксикацій [1–3].

В умовах екологічного забруднення значну роль відіграють і шкідливі звички, зокрема тютюнокуріння, зловживання алкоголем та медикаментозними засобами [4, 5].

Тютюнокуріння – один із найбільш поширених видів побутової токсикоманії, найпоширеніша у всьому світі шкідлива звичка. Залежність від тютюну внесено до Міжнародної класифікації хвороб. За дослідженнями вчених, тютюновий дим – дуже отруйна речовина, що містить у собі крім нікотину, близько 1000 особливо отруйних твердих і газоподібних речовин.

Особливо небезпечним є так зване пасивне куріння. У газовій фракції диму міститься бензпірен (сильний канцероген, що спричиняє рак), нітроген та його окиси, оксиди карбону, ціаністий гідроген, акролеїн, гліцерол, спирти, альдегіди і кетони, вуглеводні, феноли та інші. Найважливішим компонентом тютюнового

intoxication in the serum, an increase in the content of MMM of both fractions – MM_1 and MM_2 . Immature rats were more sensitive to the content of endogenous toxins. Throughout the experiment, they had the highest content of medium weight molecules in the serum compared to adult and senile rats. The 30-day use of carboline was effective for all age groups.

Conclusions. Under conditions of nitrite-tobacco toxicosis in animals of different ages deepens endogenous intoxication, manifested by increased methemoglobin and erythrocyte membrane permeability, as well as increased content of medium weight molecules in the serum of rats during 45 days of intoxication with tobacco poisoning. Immature rats were the most sensitive to toxicants. The enterosorbent carboline used under these conditions probably reduced all indicators of endogenous intoxication in rats of all ages.

Key words: sodium nitrite; tobacco smoke; white rat; carboline; endogenous intoxication.

диму є нікотин [6, 7]. Тривале і часте тютюнокуріння завдає значної шкоди здоров'ю курців та оточуючих їх людей, які не курять, і тварин. В абсолютно чистій атмосфері організм людини, яка курить, зазнає такого токсичного впливу, ніби вона знаходиться в умовах, де забруднення в тисячі разів перевищує будь-які норми.

Активне та пасивне куріння тютюну може викликати утворення активних форм оксигену (перекис гідрогену, епоксиди, нітрогену оксид (NO), двоокис нітрогену, пероксинітрит (ONOO-) [8, 9]. Останні активують процеси вільнорадикального окиснення в організмі, зокрема пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ). Прояв токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах із подальшим поглибленням ендогенної інтоксикації, розвитком цитолітичних процесів, які в кінцевому результаті можуть викликати некроз тканин [10, 11].

Метою дослідження було встановити ступінь ендогенної інтоксикації у щурів різного віку за умов нітритно-тютюнового токсикозу після застосування ентеросорбенту «Карболайн».

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Експериментальну частину роботи виконано на білих щурах-самцях різного віку, яких утримували на стандартному раціоні віварю Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Щурів поділили на три вікові групи: статевонезрілі (3-місячного віку), статевозрілі (12-місячного віку) та старі (18-місячного віку). Рандомізацію тварин проводили, враховуючи масу тіла.

Щурів поділили 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 45 днів піддавались впливові тютюнового диму. Дослідних тварин поділили ще на 8 груп. Двом із них за 24 год до закінчення експерименту вводили натрію нітрит у дозі 45 мг/кг маси тіла, ще двом – натрію нітрит вводили за 72 год до евтаназії. Іншим 4-м групам після ураження обома токсикантами інтрагастрально вводили ентеросорбент «Карболайн» у дозі 400 мг/кг маси тіла протягом 30 днів (починаючи з 15 дня інтоксикації тютюновим димом і щодня до кінця експерименту) [12]. 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 цигарок «Прима срібна (синя)» (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 хв. Тварини контрольної групи також знаходились протягом 6 хв у герметичній камері, але не підлягали дії тютюнового диму [13]. Через 30 та 45 діб від початку ураження тварин тютюновим димом їх виводили з експерименту шляхом евтаназії під тіопенталовим наркозом.

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 [14].

Для дослідження брали кров та сироватку крові. У крові визначали вміст метгемоглобіну (MetHb) в реакції з ацетонціангідрином [15] та еритроцитарний індекс інтоксикації (EII) в реакції з метиленовою синькою [15], у сироватці крові – вміст молекул середньої маси (МСМ) двох фракцій (СМ₁ та СМ₂) шляхом осадження протеїнів за допомогою трихлорцтової кислоти (ТХО) [16,17].

Обробка статистичних даних виконувалась за допомогою пакета програмного забезпечення SPSS-22 [18]. Отримані значення мали параметричний розподіл, тому різниця між групами була проаналізована відповідно до t-критерію Стьюдента та непараметричного критерію Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Різниця значень імовірності була $p \geq 0,95$ (рівень значимості p). Розбіжності вважались вірогідними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що тютюнокуріння є одним із найбільш поширених джерел надходження карбону монооксиду (СО) в організм людини. При підвищених

концентраціях екзогенний СО зв'язується з гемовмісними протеїнами: гемоглобіном, міоглобіном, цитохромами, що викликає кисневе голодування тканин за рахунок порушення як транспорту кисню, так і тканинного дихання [19].

Нітратовмісні сполуки, як сильні окисники, проявляють вплив на гематологічні показники, переводячи двовалентний ферум гему в тривалентний, та утворюючи при цьому патологічну форму гемоглобіну – метгемоглобін (MetHb) чи геміглобін, який неспроможний зворотно приєднувати кисень, що в подальшому викликає гіпоксію, і є основним маркером ступеня вираження інтоксикації нітрогеновмісними сполуками [20].

Встановлено, що потрапляння до організму натрію нітриту супроводжувалося розвитком гемічної гіпоксії, на що вказувало підвищення вмісту метгемоглобіну в крові щурів після ураження. Процес утворення метгемоглобіну в організмі носить вільнорадикальний характер [21].

Дослідження вмісту MetHb у крові щурів, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, показало його збільшення в усіх вікових групах упродовж експерименту. Після ураження обома токсикантами найчутливішими виявились статевонезрілі щури, у яких даний показник різко зростав і до кінця експерименту був найвищим – у 3,3 раза порівняно з контрольними тваринами (рис. 1).

Після застосування карболайну вміст MetHb у крові статевонезрілих тварин у останній термін дослідження знизився на 76 % щодо показника в уражених щурів. Аналогічний вплив на процес метгемоглобіноутворення проявив карболайн у групах статевозрілих та старих щурів.

Для оцінки функціонального стану цитоплазматичних мембран еритроцитів важливе значення має визначення відсотка її проникності, оскільки високий його рівень вказує на деградацію гліцерофосфоліпідів біліпідного шару мембрани, що призводить до підвищення індексу сферичності еритроцитарної клітини, зменшення еластичності, збільшення осмотичної крихкості та фрагментації самої мембрани. Унаслідок цього відбувається розлад функції проникності клітинної мембрани до різних речовин [16].

Доцільним було дослідити відсоток проникності еритроцитарних мембран у щурів за умов одночасного їх отруєння натрію нітритом та тютюновим димом.

Ми дослідили EII у токсикованих димом щурів після потрапляння до організму натрію нітриту та застосування ентеросорбента «Карболайн» (табл.1).

У терміні 30-та доба ураження ТД та 72 год отруєння НН проникність еритроцитарної мембрани у статевонезрілих щурів підвищилась на 31,6 %, у кінці експерименту – на 55,6 % перевищувала рівень контрольних тварин. У статевозрілих щурів цей показник перевищував норму на 38,0 % у кінцевий

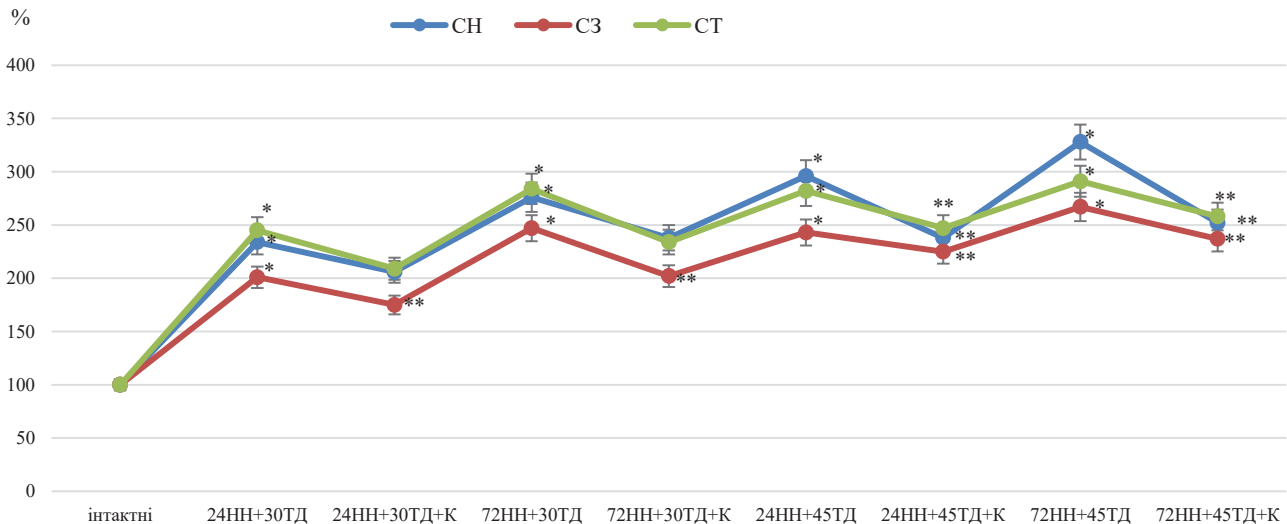


Рис. 1. Вміст метгемоглобіну в крові тварин, уражених натрію нітритом (НН) на тлі тютюнової інтоксикації (ТД) та після застосування карболайну (К), %.

Примітка. Тут і на наступних рисунках: * – вірогідні зміни між показниками інтактних та уражених токсикантами тварин; ** – вірогідні зміни між показниками уражених тварин та тваринами, які на тлі інтоксикації отримували карболайн.

Таблиця 1. Еритроцитарний індекс інтоксикації (%) у крові щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну (M±m, n=162)

Термін дослідження, доба/год	Група дослідних щурів		
	статевонезрілі	статевозрілі	старі
Контрольні щури	20,83±3,09	17,29±2,29	32,91±2,36
30 доб. ТД+24 год НН	55,21±2,34*	44,46±3,96*	49,49±4,52*
30 доб. ТД+24 год НН +карболайн	42,75±2,67**	37,29±3,57	40,12±1,67
30 доб. ТД+72 год НН	52,46±2,81*	46,33±2,18*	56,46±1,89*
30 доб. ТД+72 год НН +карболайн	36,42±2,25**	33,75±3,21**	39,08±1,97**
45 доб. ТД+24 год НН	66,67±2,08*	52,16±0,70*	86,24±0,70*
45 доб. ТД+24 год НН +карболайн	47,50±1,84**	45,83±2,12**	67,92±1,84**
45 доб. ТД+72 год НН	76,46±2,38*	55,27±2,41*	87,05±3,55*
45 доб. ТД+72 год НН +карболайн	42,08±1,50**	40,08±2,99**	47,08±3,38**

Примітка. Тут і в наступних таблицях: * – вірогідні зміни між показниками інтактних та уражених токсикантами тварин; ** – вірогідні зміни між показниками уражених тварин та тваринами, які на тлі інтоксикації отримували карболайн.

термін експерименту, в старих – на 54,1 %. Отже, найбільш виражене збільшення проникності еритроцитарних мембран відмічали у статевонезрілих щурів упродовж експерименту. Практично на такому ж рівні знаходились показники у старих тварин.

Ефективність застосування карболайну проявилась у статевонезрілих щурів на усіх термінах дослідження. Проникність еритроцитарної мембрани зменшувалась та вірогідно відрізнялась ($p < 0,05$) від даного показника в уражених тварин. У статевозрілих та старих тварин вірогідне зниження ЕІ відмічалось після 72-годинного отруєння натрію нітритом на тлі 30-денної тютюнової інтоксикації і до кінця експерименту.

З літератури відомо, що виражені розлади метаболізму, накопичення недоокиснених токсичних про-

дуктів та інтенсифікація вільнорадикальних реакцій призводять до активації мембранодеструктивних процесів, зростання ендотоксикозу та виникнення поліорганної недостатності [21, 22].

В експерименті після отруєння щурів різного віку НН на тлі тютюнової інтоксикації у сироватці крові відмічено підвищення вмісту МСМ фракції 254 (з переважанням ланцюгових амінокислот; $СМ_1$) (табл. 2).

До кінця дослідження вміст даного показника підвищився у сироватці крові статевонезрілих щурів у 4 рази, в статевозрілих та старечих у 3,2 та 3,5 рази відповідно.

При дослідженні вмісту $СМ_1$ ефективний вплив проявив ентеросорбент «Карболайн». Його введення в уражений організм призвело до зниження

Таблиця 2. Вміст фракції SM_1 у сироватці крові (ум. од./л) щурів різного віку, уражених натрію нітритом на тлі тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну ($M \pm m$, $n=6$)

Термін дослідження, доба/год	Група дослідних щурів		
	статевонезрілі	статевозрілі	старі
Контрольні щури	14,00 \pm 1,15	11,00 \pm 0,85	13,66 \pm 0,61
30 доб. ТД+24 год НН	41,67 \pm 0,61*	33,33 \pm 0,99*	39,33 \pm 0,99*
30 доб. ТД+24 год НН +карболайн	26,00 \pm 0,51**	23,33 \pm 0,84**	21,33 \pm 1,11**
30 доб. ТД+72 год НН	46,67 \pm 0,66*	35,33 \pm 0,99*	42,33 \pm 0,95*
30 доб. ТД+72 год НН +карболайн	20,67 \pm 0,66**	19,67 \pm 0,95**	22,67 \pm 1,33**
45 доб. ТД+24 год НН	47,00 \pm 0,85*	35,33 \pm 0,95*	43,33 \pm 1,20*
45 доб. ТД+24 год НН +карболайн	23,33 \pm 0,66**	21,33 \pm 0,99**	21,67 \pm 0,92**
45 доб. ТД+72 год НН	55,33 \pm 0,66*	35,00 \pm 1,34*	47,33 \pm 0,84*
45 доб. ТД+72 год НН +карболайн	21,33 \pm 1,22**	14,67 \pm 0,99**	18,33 \pm 0,61**

даного показника у сироватці крові статевонезрілих та старечих щурів у 2,6 раза, в статевозрілих у 2,4 раза порівняно із відповідними групами уражених щурів (в останній термін дослідження).

Через 15 днів застосування карболайну вміст фракції SM_1 у сироватці крові щурів усіх вікових груп вірогідно ($p < 0,05$) знизився у терміні 30-та доба інтоксикації ТД та 72 год з моменту потрапляння в уражений організм НН і виявився у 2,6 раза нижчим у статевонезрілих та старих щурів щодо тварин контрольної групи, у 2,4 раза – в статевозрілих.

30-добове застосування карболайну аналогічно виявилось ефективним для усіх вікових категорій тварин.

Відмічено прогресуюче підвищення вмісту фракції SM_2 (переважають ароматичні амінокислоти) упродовж експерименту в сироватці крові щурів усіх вікових груп. Найбільш чутливими виявились статевонезрілі тварини, у сироватці крові яких даний показник підвищився у 2,8 раза (рис. 2), у статевозрілих у 2 рази та у старечих в 2,3 раза у кінці дослідження.

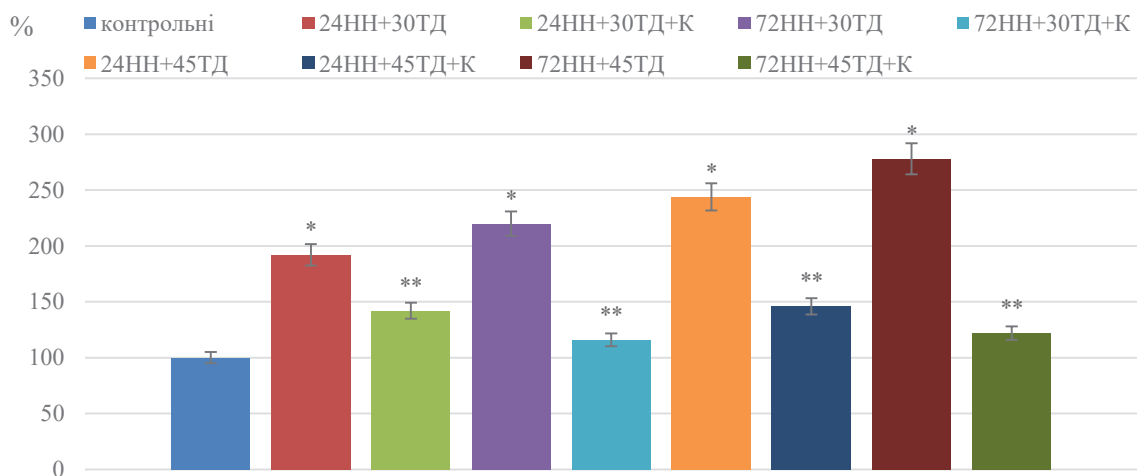
Як видно з рисунка 2, до вірогідного зниження ($p < 0,05$) вмісту SM_2 у сироватці крові статевонезрі-

лих щурів упродовж усього експерименту призвело застосування карболайну. Аналогічний вплив проявив ентеросорбент в організмі тварин двох інших вікових груп.

Встановлено, що у сироватці крові статевонезрілих щурів відмічалось найбільше нагромадження МСМ обох фракцій (з переважанням ланцюгових та ароматичних амінокислот), що свідчить про глибоку інтоксикацію тварин даної вікової групи. Очевидно, ураження щурів обома токсикантами пов'язане з токсичною дією не тільки натрію нітриту, але і тютюновим димом, вміст нітратів у якому корелює з утворенням неспецифічних летючих нітрозамінів (наприклад N-нітрозодіетиламін, N-нітрозодіетиламін і т. д.), які можуть проявляти канцерогенний вплив на організм [3, 23].

Отже, отримані результати підтверджують сорбтивні властивості карболайну, що дозволить запропонувати його використання для зниження ступеня ендогенної інтоксикації як у курців, так і після інтоксикації організму екзогенними нітратовмісними сполуками.

Необхідно відзначити, що карболайн сорбує деякі продукти обміну речовин в організмі, в тому

**Рис. 2.** Вміст SM_2 у сироватці крові статевонезрілих щурів, уражених натрію нітритом на тлі 45-добової тютюнової інтоксикації, та після застосування карболайну, %.

числі надлишок жовчних кислот, білірубину, сечовини, холестеролу та ліпідних комплексів, а також метаболіти, відповідальні за розвиток ендogenous токсикозу [12]. Щодо фармакокінетичних особливостей препарату, то карболайн не розщеплюється та не всмоктується в шлунково-кишковому тракті, тому виділяється в незміненому вигляді. Очевидно, такі його властивості зумовили виражений вплив на вміст МСМ за даної патології.

ВИСНОВКИ

За умов нітритно-тютюнового токсикозу в організмі тварин різних вікових груп поглиблюється ендogenous інтоксикація, що проявляється підвищенням вмісту метгемоглобіну та відсотка проникності еритроцитарних мембран, які найбільш виражені у крові статевонезрілих щурів у кінці експерименту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гунчак В. М. До токсикології нітратів і нітритів у тварин / В. М. Гунчак // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С. З. Гжицького. – 2013. – № 57 (3) – С. 62–70.
2. Лихацький П. Г. Вміст активних форм кисню у щурів різних вікових груп за умов нітритного отруєння / П. Г. Лихацький, Л. С. Фіра, Н. Б. Трохимчук // Медична хімія. – 2014. – № 3 (16). – С. 123–126.
3. Ansari F. A. Sodium nitrite-induced oxidative stress causes membrane damage, protein oxidation, lipid peroxidation and alters major metabolic pathways in human erythrocytes / F. A. Ansari, S. N. Ali, R. Mahmood // *Toxicology in Vitro*. – 2015. – No. 29 (7). – P. 1878–1886.
4. Красовський К. С. Наслідки глобальної тютюнової епідемії / К. С. Красовський // Профілактична медицина. – 2009. – № 4. – С. 72–74.
5. Артеменко В. В. Курение или здоровье? / В. В. Артеменко, А. А. Шабунова // Проблемы развития территории. – 2010. – № 6 (52). – С. 75–80.
6. Лизурчик Л. В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс / Л. В. Лизурчик, Е. В. Шейда // Вестник ОГУ. – 2014. – № 6 (167). – С. 71–74.
7. Пікас О. Б. Про стан куріння цигарок у сучасних умовах, його вплив на виникнення захворювань в організмі людини / О. Б. Пікас // Буковинський медичний вісник. – 2015. – № 76 (4). – С. 227–230.
8. Anderson C. E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells / C. Anderson, A. Majeste, J. Hanus, S. Wang // *Toxicological Sciences*. – 2016. – No. 154 (2). – P. 332–340.
9. Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors / A. L. Brody, M. A. Mandelkern, E. D. London [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – No. 63 (8). – P. 907–915.
10. Effects of cigarette smoke in mice wound healing is strain dependent / J. F. Cardoso, B. R. Souza, T. P. Amadeu [et al.] // *Toxicologic Pathology*. – 2007. – No. 35. – P. 890–896.
11. Вплив куріння на функціонування органів дихання та розвиток патології легень / О. І. Варунків, Л. С. Малюфій, М. М. Островський [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2012. – № 19 (2). – С. 146–151.
12. Андрейчин С. М. Ефективність застосування ентросорбенту «Карболайн» при лікуванні хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. М. Андрейчин, С. В. Лотоцька // *Journal of Education, Health and Sport*. – 2015. – № 5 (5). – С. 125–130.
13. Churg A. Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease / A. Churg, J. Wright // *Expert Rev. Respir. Med.* – 2010. – No. 4 (6). – P. 723–734.
14. Gross D. Ethics in Animal-Based Research / D. Gross, R. H. Tolba // *Eur. Surg. Res.* – 2015. – No. 55 (1–2). – P. 43–57.
15. Влізло В. В. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині / В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич. – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.
16. Паніна Л. В. Оцінка ендogenous інтоксикації організму за умов експериментальної гемічної гіпоксії / Л. В. Паніна, О. І. Терлецька, С. М. Ковальчук // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2008. – № 2. – С. 72–76.
17. Никольская В. А. Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме в организме / В. А. Никольская, Ю. Д. Данильченко, З. Н. Меметова // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – Серия «Биология, химия». – 2013. – № 26 (65). – С. 139–145.
18. Jannot A. S. Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research / A. S. Jannot, T. Agoritsas, A. Gayet-Ageron // *J. Clin. Epidemiol.* – 2013. – No. 66 (3). – P. 296–301.

19. Allen B. W. Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation / B. W. Allen, J. S. Stamler, C. A. Piantadosi // *Trends Mol. Med.* – 2009. – No. 15 (10). – P. 452–460.

20. Проданчук Г. Н. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации / Г. Н. Проданчук, Г. М. Балан // *Соврем. пробл. токсикологии.* – 2007. – № 1. – С. 37–45.

21. Олійник С. А. Окисний стрес за гіпоксичних станів / С. А. Олійник, О. Л. Козеренко // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2010. – № 1. – С.15–21.

22. Матвеев С. Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемoleкулярных пептидов при неотложных состояниях / С. Б. Матвеев, Н. В. Федорова, М. А. Годков // *Клин. лаб. диагностика.* – 2009. – № 5. – С.16–18.

23. Cigremis Y. The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney / Y. Cigremis, Y. Turkoz, M. Tuzcu, H. Ozen, A. Kart, M. Gaffaroglu // *Mol. Cell Biochem.* – 2006. – No. 291 (1–2). – P. 127–138.

REFERENCES

1. Gunchak VM [To the toxicology of nitrates and nitrites in animals]. *Nauk visn LNUVMBT im. S.Z. Gzycki.* 2013;57 (3): 62-70. Ukrainian.

2. Lykhatskyi PH, Fira LS, Trokhimchuk NB [The content of active forms of oxygen in rats of different age groups under conditions of nitrite poisoning]. *Med khim.* 2014;3(16): 123-6. Ukrainian.

3. Ansari FA, Ali SN, Mahmood R [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): 1878-86.

4. Krasovsky KS [Consequences of the global tobacco epidemic]. *Preven med.* 2009;4: 72-4. Ukrainian.

5. Artemenko VV, Shabunova AA [Smoking or health?] *Probl ter rozv.* 2010;6(52): 75-80. Russian.

6. Lizurchik LV, Sheida EV [Influence of tobacco smoke on the content of toxic elements in the body of rats]. *Vestn OGU.* 2014;6(167): 71-4. Russian.

7. Picas OB [On the state of cigarette smoking in modern conditions, its impact on the occurrence of diseases in the human body]. *Bukov med visn.* 2015;76 (4): 227-30. Ukrainian.

8. Anderson C, Majeste A, Hanus J, Wang S. [E-Cigarette Aerosol Exposure Induces Reactive Oxygen Species, DNA Damage, and Cell Death in Vascular Endothelial Cells]. *Toxicological Sciences,* 2016;154(2): 332-40.

9. Brody AL, Mandelkern MA, London ED, Olmstead RE, Farahi J, Scheibal D [Cigarette smoking saturates brain alpha 4 beta 2 nicotinic acetylcholine receptors]. *Arch Gen Psychiatry,* 2006;63(8): 907-15.

10. Cardoso JF, Souza BR, Amadeu TP, Valenca SS, Porto LC, Costa AM [Effects of cigarette smoke in mice wound healing is strain dependent]. *Toxicologic Pathology,* 2007;35: 890-6.

11. Varunkiv OI, Malofiy LS, Ostrovsky MM, Deltsova OI, Savelikhina IO, Kulynych-Miskiv MO [Influence of smoking on the functioning of the respiratory system and the development of lung pathology]. *Halyts med visn.* 2012;19(2): 146-51. Ukrainian.

12. Andreychin SM, Lototska SV [The effectiveness of the enterosorbent "Carboline" in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Journal of Education, Health and Sport,* 2015;5(5): 125-30.

13. Churg A, Wright J [Animal models of cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease]. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(6): 723-34.

14. Gross D, RH [Tolba Ethics in Animal-Based Research]. *Eur Surg Res.* 2015;55(1-2): 43-57.

15. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine. [Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині] Lviv: Spolom; 2012.

16. Panina LV, Terletskaia OI, Kovalchuk SM [Estimation of endogenous intoxication of an organism under conditions of experimental hemic hypoxia]. *Zdobut kiln i eksperym med.* 2008;2: 72-6. Ukrainian.

17. Nikolskaya VA Danilchenko YuD, Memetova ZN [Biochemical aspect of consideration of the role of molecules of average mass in the body in the body] *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry",* 2013;26(65): 139-45. Russian.

18. Jannot AS, Agoritsas T, Gayet-Ageron A [Citation bias favoring statistically significant studies was present in medical research]. *J Clin Epidemiol,* 2013;66(3): 296-301.

19. Allen BW, Stamler JS, Piantadosi CA [Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation]. *Sovr mol med,* 2009;15(10): 452-60. Russian.

20. Prodanchuk GN, Balan GM [Toxic methemoglobinemia: mechanisms of formation and ways of optimization]. *Modern. prob. Toxicology.* 2007;1: 37-45.

21. Oliyuk SA, Kozerenko OL [Oxidative stress in hypoxic conditions]. *Visn probl boil i med.* 2010;1:15-21. Ukrainian.

22. Matveev SB, Fedorova NV, Godkov MA [Evaluation of endogenous intoxication in terms of medium molecular weight peptides in emergency conditions]. *Klin lab. diagnostics,* 2009;5: 16-8. Russian.

23. Cigremis Y, Turkoz Y, Tuzcu M, Ozen H, Kart A, Gaffaroglu M [The effects of chronic exposure to ethanol and cigarette smoke on the formation of peroxynitrite, level of nitric oxide, xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in rat kidney]. *Mol Cell Biochem,* 2006;291(1-2): 127-38.