

DOI: 10.34921/amj.2020.3.011

UDC: 616.36-091.8-02:616-099:[613.84+547.466.64]-053-092.9

Hetsko N.V.<sup>1</sup>, Dub A.İ.<sup>2</sup>, Kozak Ye.V.<sup>3</sup>, Maruşak M.İ.<sup>1</sup>, Krinitskaya İ.Ya.<sup>1</sup>

## MÜXTƏLİF YAŞLI SIÇOVULLARDA UZUN MÜDDƏT NATRİUM-QLUTAMAT YERİDİLMƏSİ FONUNDA PASSİV TÜTÜNÇƏKMƏ ZAMANI SİTOLİZ VƏ XOLESTAZIN BİOKİMYƏVİ İNHİBİTORLARI VƏ ONLARIN QARACİYƏRİN MORFOMETRİK PARAMETRLƏRLƏ QARŞILIQLI ƏLAQƏSİ

<sup>1</sup>I.Y. Qorbaçevski adına Ternopol Milli Tibb Universitetinin Funksional və laborator diaqnostika;  
<sup>2</sup>Dərman texnologiyası ilə birgə aczaçılığın iqtisadiyyat və idarə edilməsi və <sup>3</sup>2-ci Pediatriya kafedraları,  
 Ternopol, Ukrayna

**Xülasə.** Məqalədə passiv tütünçəkmə şəraitində uzun müddət natrium qlutamat inyeksiya edilmiş müxtəlif yaşlı siçovullarda xolestaz və sitolizin biokimyəvi markerlərinin aktivliyini və onların qaraciyərin morfo-metrik parametrləri ilə əlaqəsini öyrənmək məqsədilə aparılmış tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir. Cinsi xətti nəzərə alınmayan cinsi yetkinliyə çatmış və çatmamış 64 baş siçovul üzərində eksperimental tədqiqat aparılmışdır. Qan serumunda qələvi fosfatəzin, alanin- və aspartatamintransfərazaların aktivliyi Humalayer 2000 (Human, Almaniya) tipli yarımavtomat analizatorla tədqiq edilmişdir. VideoTest 5.0, KAAPA Image Base və Excel Microsoft proqramlarının təminatı ilə hepatosillərin diametri, hepatosit nüvələrinin diametri, ikinüvəli hepatosillərin nisbi həcmi, parenximin və zədələnmiş hepatosillərin nisbi həcmi kimi parametrlər təyin edilmişdir. Aydın olmuşdur ki, natrium qlutamat qəbulu şəraitində passiv tütünçəkmə qan serumunda qaraciyər xolestazının və sitolizinin biokimyəvi markerlərinin aktivliyini yalnız uzun müddət passiv tütünçəkməyə məruz qalmış heyvandanakına nisbətən daha artıq dərəcədə yüksəlmişdir. Bu dəyişikliklər cinsi yetişkinliyə çatmış siçovullarda daha aydın təzahür edir. Qaraciyərin biokimyəvi və morfo-metrik göstəricilərinin qarşılıqlı təsiri təhlil ediləndə aydın olmuşdur ki, bu əlaqələr zədələnmiş hepatosillərin nisbi həcmi və ikinüvəli hepatosillərin nisbi həcmi ilə daha aydın korrelyasiya edir.

**Açar sözlər:** tütünçəkmə, natrium qlutamat, xolestaz, sitoliz, qaraciyərin morfo-metriyası

**Ключевые слова:** табакокурение, натрий глутамат, холестаз, цитоллиз, морфометрия печени

**Key words:** tobacco smoking, monosodium glutamate, cholestasis, cytolysis, liver morphometry

Гецько Н.В.<sup>1</sup>, Дуб А.И.<sup>2</sup>, Козак Е.В.<sup>3</sup>, Марушак М.И.<sup>1</sup>, Криницкая И.Я.<sup>1</sup>

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ ЦИТОЛИЗА И ХОЛЕСТАЗА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С MORFOMETPИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ПЕЧЕНИ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ПАССИВНОМ КУРЕНИИ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НАТРИЙ ГЛУТАМАТА

<sup>1</sup>Кафедра функциональной и лабораторной диагностики;

<sup>2</sup>Кафедра управления и экономики фармации с технологией лекарств;

<sup>3</sup>Кафедра педиатрии №2 Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я.Горбачевского. Тернополь, Украина

Представлены результаты исследования, проведенного с целью определения активности биохимических маркеров холестаза и цитоллиза в сыворотке крови крыс разного возраста в условиях пассивного табакокурения на фоне длительного введения натрий глутамата и анализа их зависимости от морфометрических параметров печени. Экспериментальные исследования были выполнены на 64 нелинейных белых половозрелых и половозрелых самцах крыс. В сыворотке крови

определяли активность щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 (Human, Германия). При этом с помощью программного обеспечения VideoTest 5.0, КААРА Image Base и Excel, Microsoft определяли такие морфометрические показатели печени: диаметр гепатоцитов, диаметр ядер гепатоцитов, относительный объем двухядерных гепатоцитов, относительный объем паренхимы и относительный объем поврежденных гепатоцитов. Установлено, что пассивное табакокурение на фоне применения натрий глутамата сопровождается достоверным повышением активности биохимических маркеров холестаза и цитолиза в сыворотке крови относительно изолированного действия табачного дыма. В возрастном аспекте более выраженные изменения установлены у половозрелых крыс. Анализируя корреляционные взаимодействия между биохимическими и морфометрическими показателями печени больше всего связей высокой силы установлено с относительным объемом поврежденных гепатоцитов и относительным объемом двухядерных гепатоцитов.

Табакокурение является одной из важнейших медико-социальных проблем. По данным Государственной службы статистики в 2018 году в Украине насчитывалось 5,96 млн. курильщиков. Особенно опасным является ранний возраст начала курения и высокая распространенность табакокурения среди детей и подростков [1, 2]. Европейский опрос учащейся молодежи относительно употребления алкоголя и других наркотических веществ (ESPAD), проведенный в Украине в 2019 г., показал, что доля молодых людей, которые курили хотя бы один раз в жизни составила 56,2 % среди юношей и 45,1% среди девушек. Кроме того, согласно исследованию, возраст первой попытки курения составил 14 лет для каждого восьмого подростка (12,1%). Однако необходимо отметить, что первая попытка курения сигарет в возрасте 9 лет и младше имела место у каждого десятого (10,2%) опрошенного респондента [3].

В то же время в современных условиях жизни развитие производства пищевых продуктов невозможно без внедрения новых технологий, одной из которых является использование пищевых добавок [4, 5, 6]. Одной из самых распространенных пищевых добавок является мононатриевая соль глутаминовой кислоты – натрий глутамат (Е621), мировое производство которого превышает 200 тыс. тонн в год [7]. В Украине не существует четких нормативов содержания глутамата в большинстве пищевых продуктов. Так, согласно Санитарным правилам и нормам

по применению пищевых добавок (приказ Министерства здравоохранения Украины от 23.07.96 № 222) разрешалось добавлять натрий глутамат и другие соли глутаминовой кислоты в продукты по технологической необходимости в необходимом количестве. При этом по данным Фалаевой Т.М. и соавторов [8] прием натрий глутамата в количестве 3 грамма в день опасен для здоровья человека, а за данными Воробьева В.В. суточная доза потребления натрий глутамата для взрослых не должна превышать 1,5 г в среднем, для подростков – не более 0,5 г [9].

Целью данной работы было определить активность биохимических маркеров холестаза и цитолиза в сыворотке крови крыс разного возраста в условиях пассивного табачного курения на фоне длительного введения натрий глутамата и проанализировать их зависимость от морфометрических параметров печени.

**Материал и методы исследования.** Опыт проведены на 32 беспородных половозрелых и 32 половозрелых белых крысах, которых разделили на 4 группы: I – контроль (n=8); II – крысы, которым моделировали пассивное курение (n=8); III – крысы, которым вводили натрий глутамат (n=8); IV – крысы, которым моделировали пассивное курение на фоне введения натрий глутамата (n=8) [10].

Пассивное курение моделировали, помещая животных в камеру из оргстекла, в которой распределяли табачный дым. Задымление проводили путем сжигания двух сигарет «Прима серебряная (красная)» (смоля – 10 мг/сиг, никотин – 0,8 мг/сиг). Испыгуемые крысы проходили процедуру пассивного курения 2 раза в сутки по 30 минут. Продолжительность эксперимента составляла 30 дней [11, 12]. Крысам второй опытной

группы в течение 30 дней интрагастрально вводили натрий глутамат в дозе 30 мг/кг (соответствует 2 граммам натрий глутамата на среднестатистического человека), растворенный в 0,5 мл дистиллированной воды комнатной температуры [8]. Крысам третьей опытной группы моделировали пассивное курение и вводили натрий глутамат. В качестве контрольной группы использовались интактные животные.

Животных выводили из эксперимента под тиопенталовым наркозом на 31-е сутки эксперимента путем пункции сердца. Все манипуляции проводились с соблюдением принципов биотики в соответствии с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и других научных целей [13].

В сыворотке крови определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Humalyzer 2000 (Human, Германия) с помощью стандартных наборов реактивов и выражали в Ед/л.

Материалом для исследования морфометрических показателей были фрагменты левой большой доли печени. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с помощью светового микроскопа MİKROmed SEO SCAN и фотодокументировали с помощью видеокамеры Vision CCD Camera с системой вывода изображение с гистологических препаратов на монитор компьютера. Для морфометрического исследования применяли программное обеспечение VideoTest 5.0, КААРА Image Base и Excel, Microsoft. При этом определяли такие показатели: диаметр гепатоцитов (ДГ), диаметр ядер гепатоцитов (ДЯГ), относительный объем двухядерных гепатоцитов (ОДГ), относительный объем паренхимы (ООП) и относительный объем поврежденных гепатоцитов (ООПГ).

Анализ цифровых данных осуществляли с применением параметрических и непараметрических статистических методов, выбор которых основан на правильности распределения величин. В случае параметрического распределения количественных характеристик данные представляли в виде средней арифметической выборки и стандартного отклонения – (Mean ± SD). В случае непараметрического распределения количественных характеристик данные представляли в виде медианы и квартилей (нижнего и верхнего) – Me (Lq; Uq). Сравнение двух количественных характеристик с правильным распределением осуществляли с использованием t-теста Стюдента, при неправильном распределении – U-теста Манна-Уитни.

Взаимосвязь между исследуемыми показателями устанавливали по результатам проведенного корреляционного анализа с использованием коэф-

фициента корреляции Спирмена. Вычисляли коэффициент линейной корреляции (r) и его вероятность (p), что соответствующим образом отображалось в таблицах (корреляционных матрицах). Связь считали слабой при коэффициенте корреляции r 0,10-0,30, умеренной силы – r 0,31-0,70, высокой силы – при r 0,71- 0,90, очень высокой – r 0,91-0,99. При этом также оценивали направленность взаимосвязи – прямою или обратную. Коэффициент корреляции оценивали как вероятный при p<0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Важными биохимическими маркерами, отражающие функциональное состояние печени является активность энзимов – щелочной фосфатазы (ЩФ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [14]. ЩФ является первостепенным энзиматическим маркером холестаза [15, 16]. При пассивном курении активность ЩФ в сыворотке крови половозрелых крыс достоверно повысилась на 38,3% относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 2,1 раза; p<0,001) относительно контрольной группы, что на 53,2% (p<0,001) превышало показатель при изолированном действии табачного дыма. У половозрелых крыс при пассивном курении активность ЩФ в сыворотке крови достоверно повысилась на 92,6% относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 2,4 раза; p<0,001) относительно контрольной группы, что на 26,7% (p=0,002) превышало показатель при изолированном действии табачного дыма.

Синдром цитолиза – неспецифическая реакция клеток печени на действие повреждающих факторов, в основе которого лежит нарушение проницаемости мембран клеток, их органелл, что приводит к выходу внутриклеточных энзимов в плазму крови [17]. На начальных стадиях цитолиза изменяется состояние липидного слоя мембран (в частности, нарастает перекисное окисление липидов), и оболочка гепатоцита становится более прони-

цаемой для ряда субстанций, в первую очередь для АЛТ и АСТ [18]. Следует также учитывать, что АЛТ – это цитоплазматический энзим, а АСТ – цитоплазматический-митохондриальный. Это важно для косвенной оценки тяжести повреждения гепатоцитов [19].

При пассивном курении активность АЛТ в сыворотке крови половозрелых крыс достоверно повысилась в 2,6 раза относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 4,5 раза;  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы, что на 68,8% ( $p < 0,001$ ) превышало показатель при изолированном действии табачного дыма. У неполовозрелых крыс при пассивном курении активность АЛТ в сыворотке крови достоверно повысилась в 4,1 раза относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 7,1 раза;  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы, что на 72,6% ( $p < 0,001$ ) превышало показатель при изолированном действии табачного дыма.

При пассивном курении активность АСТ в сыворотке крови половозрелых крыс достоверно повысилась на 87,0% относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 2,7 раза;  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы, что на 44,3% ( $p < 0,001$ ) превышало показатель при изолированном действии табачного дыма. У неполовозрелых крыс при пассивном курении активность АСТ в сыворотке крови достоверно повысилась в 2,7 раза относительно контрольной группы. Пассивное курение на фоне применения натрий глутамата сопровождалось более выраженным повышением данного показателя (в 4,0 раза;  $p < 0,001$ ) относительно контрольной группы, что на 47,8% ( $p < 0,001$ ) превышало показатель при изолированном

действии табачного дыма.

Анализируя корреляционные взаимодействия между биохимическими маркерами цитолиза и холестаза в сыворотке крови и морфометрическими параметрами ткани печени при изолированном действии табачного дыма без учета возрастных особенностей выявлена прямая корреляционная связь очень высокой силы между ООПГ и активностью АЛТ ( $r=0,95$ ;  $p < 0,05$ ) и АСТ ( $r=0,94$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая корреляционная связь высокой силы установлена между активностью ЩФ и ДГ ( $r=0,82$ ;  $p < 0,05$ ) и ООПГ ( $r=0,86$ ;  $p < 0,05$ ); между активностью АЛТ и ДГ ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ) и АЛТ и ООДГ ( $r=0,81$ ;  $p < 0,05$ ); между активностью АСТ и ДГ ( $r=0,88$ ;  $p < 0,05$ ). Обратная корреляционная связь высокой силы установлена между активностью АСТ и ООПГ ( $r=-0,73$ ;  $p < 0,05$ ). Прямая корреляционная связь умеренной силы установлена между активностью ЩФ и ООДГ ( $r=0,65$ ;  $p < 0,05$ ) и активностью АСТ и ООДГ ( $r=0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

У животных при пассивном курении на фоне применения натрий глутамата без учета возрастных особенностей установлена прямая корреляционная взаимосвязь очень высокой силы между активностью АСТ и ООПГ ( $r=0,92$ ;  $p < 0,05$ ) и ряд прямых корреляционных взаимодействий высокой силы: между активностью АСТ и ДГ ( $r=0,75$ ;  $p < 0,05$ ); активностью АЛТ и ДГ ( $r=0,88$ ;  $p < 0,05$ ); АЛТ и ООПГ ( $r=0,89$ ;  $p < 0,05$ ); активностью ЩФ и ДГ ( $r=0,80$ ;  $p < 0,05$ ); ЩФ и ООПГ ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлена обратная корреляционная связь высокой силы между активностью АСТ и ООПГ ( $r=-0,73$ ;  $p < 0,05$ ).

Учитывая распределение крыс по возрасту и действительно исследуемого фактора, у половозрелых животных при изолированном действии табачного дыма больше всего статистически значимых корреляций биохимических маркеров цитолиза и холестаза обнаружено с ООПГ: прямая взаимосвязь высокой силы с активностью ЩФ ( $r=0,83$ ;  $p < 0,05$ ), АЛТ

Таблица 1. Влияние табачного дыма и натрий глутамата на биохимические показатели холестаза и цитолиза

Показатель	Группа животных			
	1 Контроль	2 Пассивное табакокурение	3 Натрий глутамат	4 Пассивное табакокурение + натрий глутамат
Половозрелые крысы				
ЩФ, Ед/л	197,00 (175,65; 230,50)	272,50 (254,00; 349,50) $p_{1-2} < 0,001*$	256,00 (227,50; 280,00) $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-3} > 0,05$	417,50 (343,50; 489,50) $p_{1-4} < 0,001*$ $p_{2-4} = 0,016$ $p_{3-4} = 0,002*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (21,83; $p < 0,001*$ )				
АЛТ, Ед/л	69,55 (53,15; 76,45)	184,00 (171,00; 220,50) $p_{1-2} < 0,001*$	113,00 (100,00; 140,00) $p_{1-3} < 0,001*$ $p_{2-3} < 0,001*$	310,50 (298,00; 315,00) $p_{1-4} < 0,001*$ $p_{2-4} < 0,001*$ $p_{3-4} < 0,001*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (H=29,11; $p < 0,001*$ )				
АСТ, Ед/л	231,00 (179,00; 257,00)	432,50 (339,50; 494,50) $p_{1-2} < 0,001*$	276,50 (252,00; 351,00) $p_{1-3} < 0,001*$ $p_{2-3} < 0,001*$	624,00 (622,50; 687,50) $p_{1-4} < 0,001*$ $p_{2-4} < 0,001*$ $p_{3-4} < 0,001*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (H=25,42; $p < 0,001*$ )				
Половозрелые крысы				
ЩФ, Ед/л	255,70# (242,45; 255,70)	492,50# (359,00; 504,50) $p_{1-2} < 0,001*$	387,50# (324,00; 426,00) $p_{1-3} < 0,001*$ $p_{2-3} > 0,05$	624,00# (602,50; 693,00) $p_{2-4} = 0,002*$ $p_{3-4} < 0,001*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (26,57; $p < 0,001*$ )				
АЛТ, Ед/л	76,30 (66,65; 83,45)	315,50# (275,50; 333,50) $p_{1-2} < 0,001*$	196,00# (179,00; 202,50) $p_{1-3} < 0,001*$ $p_{2-3} < 0,001*$	544,50# (504,50; 615,50) $p_{1-4} < 0,001*$ $p_{2-4} < 0,001*$ $p_{3-4} < 0,001*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (H=29,09; $p < 0,001*$ )				
АСТ, Ед/л	243,50 (199,00; 299,50)	651,00# (554,50; 677,00) $p_{1-2} < 0,001*$	477,50# (422,00; 506,00) $p_{1-3} < 0,001*$ $p_{2-3} < 0,001*$	962,50# (862,50; 1034,50) $p_{1-4} < 0,001*$ $p_{2-4} < 0,001*$ $p_{3-4} < 0,001*$
Критерий Краскела-Уоллиса, $p$ (H=25,42; $p < 0,001*$ )				

Примечание:  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$  – достоверность различий между контрольной группой и экспериментальными группами;  $p_{2-3}$  – достоверность различий между группой с пассивным табакокурением и группой с введением натрий глутамата;  $p_{2-4}$  – достоверность различий между группой с пассивным табакокурением и группой с сочетанным действием табачного дыма и натрий глутамата;  $p_{3-4}$  – достоверность различий между группой с введением натрий глутамата и группой с сочетанным действием табачного дыма и натрий глутамата, уровень достоверности при попарном сравнении групп для критерия Манна-Уитни согласно поправке Бонферрони  $p < 0,008$ ; \* – статистически значимые результаты.

( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ) и АСТ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ). При пассивном курении на фоне применения натрий глутамата у этой группы животных установлено обратную корреляционную связь высокой силы между активностью АСТ и ООП ( $r=-0,73$ ;  $p<0,05$ ). Прямое корреляционное взаимодействие обнаружено между активностью АЛТ и ООДГ ( $r=0,87$ ;  $p<0,05$ ). Анализируя взаимодействия между активностью ЩФ и морфометрическими параметрами ткани печени статистически значимых взаимодействий не установлено.

У половозрелых крыс при изолированном действии табачного дыма установлена прямая корреляционная связь высокой силы между активностью ЩФ и ДГ ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ) и ООДГ ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ); прямая корреляционная связь очень высокой силы между активностью АЛТ и ООДГ ( $r=0,95$ ;  $p<0,05$ ), аналогичную корреляцию высокой силы между активностью АЛТ и ДЯГ ( $r=0,88$ ;  $p<0,05$ ) и между активностью АЛТ и ООП ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ). По вопросу взаимодействий между активностью АСТ и морфометрическими параметрами печени, то выявлено прямое корреляционное взаимодействие высокой силы с ООП ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ).

При пассивном курении на фоне применения натрий глутамата у этой группы животных установлена прямая корреляционная связь между активностью ЩФ и ООП ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ). Анализируя взаимодействия между активностью АЛТ и АСТ и морфометрическими параметрами ткани печени установлено прямое корреляционное взаимодействие высокой силы с ООП ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ) и ДЯГ ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ) для АСТ и прямое корреляционное взаимодействие высокой силы с ООП ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ) и ДЯГ ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ) для АЛТ. Кроме этого, установлена обратная корреляционная связь высокой силы между ООП ( $r=-0,74$ ;  $p<0,05$ ) и активностью АЛТ.

Итак, как при изолированном действии табачного дыма, так и при его сочетании с натрий глутаматом, наиболее тесные корреляционные взаимодействия показателей цитолиза и холестаза установлено с ООП и ДГ, что подтверждает взаимозависимость биохимических и структурных изменений при повреждении печени.

Печень является основным органом, на который опосредованно влияет курение. Табачный дым содержит более 4000 соединений, включая не менее 200 токсикантов, 80 известных или предполагаемых канцерогенов, большое количество свободных радикалов. По данным Rezaaty A.A. и соавторов табакокурение ассоциируется с заболеваниями печени, такими как новообразования и хронические воспалительные заболевания [19]. Другие исследователи также указывают на наличие взаимосвязи между курением сигарет и тяжестью течения хронических заболеваний печени [20, 21].

Наши результаты созвучны с результатами Khaled Salem Alsalhen и соавт., которые также показали повышение активности энзиматических маркеров холестаза и цитолиза у курильщиков в отношении лиц, которые не курят [22]. В то же время есть данные, что табачный дым не влияет на активность АЛТ и АСТ [23, 24].

Натрий глутамат усиливает токсическое влияние табачного дыма на печень, что проявляется достоверно высшими показателями АЛТ, АСТ и ЩФ относительно изолированного действия табачного дыма. Возможным механизмом этого может быть чрезмерная нагрузка ионами аммония в результате повышения уровня глутамата [25]. Кроме того, натрий глутамат вызывает образование свободных радикалов, которые реагируют с полиненасыщенными жирными кислотами клеточной мембраны, что может привести к нарушению как плазматической, так и митохондриальной мембран, что приводит к утечке энзимов [26, 27].

Таким образом, пассивное табакоку-

рение на фоне применения натрий глутамата сопровождается достоверным повышением биохимических маркеров холестаза и цитолиза в сыворотке крови относительно изолированного действия табачного дыма. В возрастном аспекте более выраженные изменения установлены у половозрелых крыс. Анализируя корреляционные взаимодействия между

биохимическими маркерами холестаза и цитолиза в сыворотке крови и морфометрическими параметрами печени больше всего связей высокой силы установлено с относительным объемом поврежденных гепатоцитов и относительным объемом двухядерных гепатоцитов при сочетании действия табачного дыма и натрий глутамата у половозрелых крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Полька Н.С., Добрянская О.В., Турос Е.И., Дардынская И.В., Зейтлер Д. Особенности распространения табакокурения среди школьников Украины // *Клінічна педіатрія*, – 2016. № 6(74), – С. 27-29.
2. Ільченко С.І., Фіалковська А.О. Персоніфікований підхід до профілактики топтокуріння у підлітків // *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*, – 2018. № 1(21), – С. 35-38.
3. Балакрасва О.М., Павлова Д.М., Нгуен Н-М.К., Левчук О.Г., Пивоварова Н.П., Сакович О.Т., Флярковська О.В. Куріння, зв'язаність алкоголю та наркотичних речовин серед підлітків, які навчаються: поширення й тенденції в Україні: за результатами дослідження 2019 року в рамках міжнародного проекту «Європейське опитування учнів щодо зв'язання алкоголю та інших наркотичних речовин – ESPAD». – К.: ТОВ «ОБНОВА КОМПАНІ», – 2019. – 214 с.
4. Воробйєва А.Е. Пищевые добавки: их роль и влияние на организм человека // *Актуальные вопросы науки и хозяйства: новые вызовы и решения. Сборник материалов LIII Международной студенческой научно-практической конференции. Тюмень: Государственный аграрный университет Северного Зауралья*, – 2019. – С. 218-221.
5. Nosulenko I.S., Voskoboynik Y.U., Berest G.G., Safonoyuk S.L. et al. Synthesis and antimicrobial activity of 6-Thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino [2,3-c]- quinoxalin-2-one derivatives // *Scientia Pharmaceutica*, – 2014. T. 82, – № 3, – С. 483-500.
6. Maruschak M., Krynytska I., Milevska L., Miz A., Mialich O. The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats // *Bangladesh Journal of Medical Science*, – 2017. T. 16, № 2, – С. 252-258.
7. Bera T.K., Kar S. K., Yadav P. K., Mukherjee P., Yadav S., Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review // *World J. Pharm. Sci.*, – 2017. № 5, – С. 139-144.
8. Фалалеева Т.М., Самонина Г.Е., Берегова Т.В., Дзюбенко Н.В., Андреева Л.А. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия // *Физиология животного*, – 2010. T. 18, – № 1, – С. 154-159.
9. Воробьев В.В. Вредное воздействие пищевых добавок на безопасность морепродуктов и здоровье населения // *Рыбное хозяйство*, – 2008. № 5, – С. 8-11.
10. Гелько Н.В., Кирилл М.В., Бекус И.Р., Криничка И.Я. Особенности антипротеазного ингибиторного потенциала сыворотки крови у крыс разного возраста при пассивном курении на фоне длительного введения натрий глутамата // *Sciences of Europe*, – 2020. № 2(47), – С. 10-14.
11. Лизурчик Л.В., Шейда Е.В. Влияние табачного дыма на содержание токсичных элементов в организме крыс // *Вестник ОГУ*, – 2014. № 6(167), – С. 71-74.
12. Santiago H.A., Zamarioli A., Sousa Neto M.D., Volpon J.B. Exposure to secondhand smoke impairs fracture healing in rats // *Clin. Orthop. Relat. Res.*, – 2017. Vol. 475(3), – pp. 894-902.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg. 1986. No. 123, – 52 p.
14. Krynytska I., Maruschak M., Mikolenko A., Bob A., Smachylo I., Radetska L., Sopol O. Differential diagnosis of hepato pulmonary syndrome (HPS): Portopulmonary hypertension (PPH) and hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) // *Bosnian journal of basic medical sciences*, – 2017. Vol. 17(4), – pp. 276-285.
15. Коркин А.Л., Угрюмова Е.А., Грибачева А.В. Диагностическое значение лабораторных показателей холестаза и ферментативного профиля трансаминаз для оценки степени бактериохилии у пациентов с заболеваниями желчных путей // *Вестник СурГУ. Медицина*, – 2016. № 4(30), – С. 26-29.
16. Zaiets T.A., Dzhyha S.V., Bakalets O.V., Habor N.H., Maksiv K.Y. A study of biliary excretion function of the liver in experimentally induced cranioskeletal injury // *Azerbaijan Medical Journal*, – 2020. No. 2, – pp. 67-73.
17. Putilin D.A., Kamysnyy A.M. Changes of glut1, mTOR and AMPK1 $\alpha$  GENE expression in pancreatic lymph node lymphocytes of rats with experimental diabetes mellitus // *Medical Immunology (Russia)*, – 2016. Vol. 18(4), – pp. 339-346.
18. Баранова И.А., Макарова М.А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста // *Consilium Medicum*, – 2017. № 19(8), – С. 69-74.

19. Rezayat A.A., Dadgar Moghadam M., Ghasemi Nour M., Shirazinia M., Ghodsi H., Rouhbaksh Zahmatkesh M.R. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *SAGE Open Medicine*, – 2018. Vol. 6, – p. 2050312117745223.
20. Azzalini L., Ferrer E., Ramalho L.N., Moreno M., Dominguez M., Colmenero J. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats // *Hepatology*, – 2010. Vol. 51(5), – pp. 1567-7156.
21. Zein C.O., Unalp A., Colvin R., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*, – 2011. Vol. 54(4), – pp. 753-759.
22. Alsaihen K.S., Abdalsalam R.D. Effect of cigarette smoking on liver functions: a comparative study conducted among smokers and non-smokers male in El-beida City, Libya // *International Current Pharmaceutical Journal*, – 2014. Vol. 3(7), – pp. 291-295.
23. Dass B.P., Jagannohan P., Sravanakumar P. Changes in hematological and biochemical parameters in smokeless tobacco (ST) Chewers in Coastal Belt of Andhra Pradesh, India // *European Journal of biological sciences*, – 2013. Vol. 5(1), – pp. 29-33.
24. Jang E.S., Heong S., Hwang S., Kim H., Ahn S., Lee J., Lee D. Effects of coffee, smoking and alcohol on liver function tests: a comprehensive cross-sectional study // *BMC Gastroenterology*, – 2012. Vol. 12(1), – p. 145.
25. Tawfik M.S., Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E // *Food and Nutrition Sciences*, – 2012. Vol. 3, – pp. 651-659.
26. Okediran B.S., Olorotimi A.E., Rahman S.A., Michael O.G., Olukenle J.O. Alterations in the lipid profile and liver enzymes of rats treated with monosodium glutamate // *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, – 2014. Vol. 12(3), – pp. 42-46.
27. Krynetska I., Maruschak M., Rutska A. Gender-specific differences of oxidative processes in the population of circulating neutrophils of rats in a setting of prolonged administration of monosodium glutamate // *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.*, – 2019. Vol. 26 (2), – pp. 119-127.

## REFERENCES

1. Pol'ka N. S., Dobryanskaya O. V., Turov E. Y., Dardynskaya Y. V., Zeyhler D. Osobennosti rasprastraneniya tabakokurennya sredy shkol'nykov Ukrainy [Features of the spread of tobacco smoking among schoolchildren in Ukraine] // *Klinichna pediatriya* [Clinical Pediatrics], – 2016. Vol. 6(74), – pp. 27-29.
2. Il'chenko S.I., Fialkovskaya A.O. Personifikovanyy pidkhid do profilaktiky tyutynukorinnyya u pidlitkiv [Personalized approach to smoking prevention in adolescents] // *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science»*, – 2018. Vol. 1(21), – pp. 35-38.
3. Balakireva O.M., Pavlova D.M., Nhuyen N-M.K., Levtsov O.H., Pyvovarova N.P., Sakovykh O.T., Flyarkovskaya O.V. Kurinnya, vzhynannya alkoholyu ta narkotychnykh rechovyv sereb pidlitkiv, yakii navchayut'sya poshyrennyya y tendentsiyi v Ukraini: za rezul'tatamy doslidzhennya 2019 roku v ramkakh mizhnarodnoho proektu «Yevropyets'ke opytuvannya uchniv shchodo vzhynannya alkoholyu ta inshykh narkotychnykh rechovyv – ESPAD» [Smoking, alcohol and drug use among adolescents who are studying: the spread and trends in Ukraine: according to the results of a study in 2019 in the framework of the international project "European survey of students on alcohol and other drugs - ESPAD"]. *Obnova Kompani* [Obnova Company], – 2019. – 214 c.
4. Vorobyova A.Ye. Pishchevyeye dobavki: ikh rol' i vliyannye na organizm cheloveka // *Aktual'nyye voprosy nauki i khozyaystva: novyye vyzovy i resheniya. Sbornik materialov LIII Mezhdunarodnoy studentcheskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Food additives: their role and influence on the human body] // [Current issues of science and economy: new challenges and solutions. Proceedings of the LIII International Student Scientific and Practical Conference. State Agrarian University of the Northern Trans-Urals]. Tyumen': Gosudarstvennyy agrarnyy universitet Severnogo Zauralya [Tyumen: State Agrarian University of the Northern Trans-Urals], – 2019, – pp. 218-221.
5. Nosulenko I.S., Voskoboinik Y.U., Berest G.G., Safronyuk S.L. et al. Synthesis and antimicrobial activity of 6-Thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazolo [2,3-c]- quiazolin-2-one derivatives // *Scientia Pharmaceutica*, – 2014. Vol. 82, – No. 3, – pp. 483-500.
6. Maruschak M., Krynetska I., Milevska L., Miz A., Mialuk O. The changes of activity of effector caspase cascade components in case of alimentary obesity in rats // *Bangladesh Journal of Medical Science*, – 2017. Vol. 16, No. 2, – pp. 252-258.
7. Bera T.K., Kar S.K., Yadav P.K., Mukherjee P., Yadav S., Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review // *World J. Pharm. Sci.*, – 2017. Vol. 5, – pp. 139-144.
8. Falalejeva T.M., Samonina G.Ye., Beregovaya T.V., Dzyubenko N.V., Andreyeva L.A. Vliyannye gliptrolinov na strukturno-funktsional'noye sostoyaniye slizisty obolochki zheludka i massu tela krysa v usloviyakh dlitel'nogo vvedeniya glutamat natriya [Effect of gliptrolines on the structural and functional state of the gastric mucosa and body weight of rats under conditions of prolonged administration of glutamate sodium] // *Fizika zhivogo* [Physics of the Living], – 2010. Vol. 18, – No. 1, – pp. 154-159.
9. Vorobyev V.V. Vrednoye vozdeystviye pishchevykh dobavok na bezopasnost' moreproduktov i zdorov'ye naseleniya [The harmful effects of food additives on the safety of seafood and public health] // *Rybnoye*

- khozyaystvo [Fish Industry], – 2008. Vol. 5, – pp. 8-11.
10. Getsko N.V., Kiriliv M.V., Bekus I.R., Krimskaaya I.Ya. Osobennosti antiprotaznogo inhibitsionnogo potentsiala syrovotki krovi u krysa raznogo vozrasta pri passivnom kurenii na fone dlitel'nogo vvedeniya natriy glutamata [Features of the antiprotease inhibitory potential of blood serum in rats of different ages with passive smoking on the background of prolonged administration of monosodium glutamate] // *Sciences of Europe*, – 2020. Vol. 2(47), – pp. 10-14.
11. Lizurzhik L.V., Sheyda Ye.V. Vliyannye tabachnogo dyma na soderzhanije toksichnykh elementov v organizme krysa [Influence of tobacco smoke on the content of toxic elements in the organism of rats] // *Vestnik OGU* [Bulletin of OGU], – 2014. Vol. 6(167), – pp. 71-74.
12. Santiago H.A., Zamarioli A., Sousa Neto M.D., Volpon J.B. Exposure to secondhand smoke impairs fracture healing in rats // *Clin. Orthop. Relat. Res.*, – 2017. Vol. 475(3), – pp. 894-902.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe. Strasbourg. 1986. No. 123, – 52 p.
14. Krynetska I., Maruschak M., Mikolenko A., Bob A., Smachylo I., Radetska L., Sopol O. Differential diagnosis of hepatopulmonary syndrome (HPS): Portopulmonary hypertension (PPH) and hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) // *Bosnian journal of basic medical sciences*, – 2017. Vol. 17(4), – pp. 276-285.
15. Korkin A.L., Ugorelova Ye.A., Gribacheva A.V. Diagnosticheskiye znacheniya laboratornykh pokazateley kholestaza i fermentativnogo profilya transaminaz dlya otsenki stepeni bakteriokholii u patsiyentov s zabolevaniyami zhelchnykh putey [Diagnostic value of laboratory parameters of cholestasis and enzymatic profile of transaminases for assessing the degree of bacteriocolia in patients with biliary tract diseases] // *Vestnik SurGU. Meditsina* [Bulletin of SurSU. Medicine], – 2016. Vol. 4(30), – pp. 26-29.
16. Zaiets T.A., Dzhyza S.V., Bakalets O.V., Habor H.H., Maksiv K.Y. A study of biliary excretion function of the liver in experimentally induced craniocervical injury // *Azerbaijan Medical Journal*, – 2020. No. 2, – pp. 67-73.
17. Putilin D.A., Kamysheva A.M. Changes of glut1, mTOR and AMPK1 $\alpha$  GENE expression in pancreatic lymph node lymphocytes of rats with experimental diabetes mellitus // *Medical Immunology (Russia)*, – 2016. Vol. 18(4), – pp. 339-346.
18. Baranova I.A., Makarova M.A. Osnovnyye gepatologicheskiye sindromy v praktike vracha-internista [The main hepatological syndromes in the practice of an internist] // *Consilium Medicum*, – 2017. Vol. 19(8), – pp. 69-74.
19. Rezayat A.A., Dadgar Moghadam M., Ghasemi Nour M., Shirazinia M., Ghodsi H., Rouhbaksh Zahmatkesh M.R. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *SAGE Open Medicine*, – 2018. Vol. 6, – p. 2050312117745223.
20. Azzalini L., Ferrer E., Ramalho L.N., Moreno M., Dominguez M., Colmenero J. Cigarette smoking exacerbates nonalcoholic fatty liver disease in obese rats // *Hepatology*, – 2010. Vol. 51(5), – pp. 1567-7156.
21. Zein C.O., Unalp A., Colvin R., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*, – 2011. Vol. 54(4), – pp. 753-759.
22. Alsaihen K.S., Abdalsalam R.D. Effect of cigarette smoking on liver functions: a comparative study conducted among smokers and non-smokers male in El-beida City, Libya // *International Current Pharmaceutical Journal*, – 2014. Vol. 3(7), – pp. 291-295.
23. Dass B.P., Jagannohan P., Sravanakumar P. Changes in hematological and biochemical parameters in smokeless tobacco (ST) Chewers in Coastal Belt of Andhra Pradesh, India // *European Journal of biological sciences*, – 2013. Vol. 5(1), – pp. 29-33.
24. Jang E.S., Heong S., Hwang S., Kim H., Ahn S., Lee J., Lee D. Effects of coffee, smoking and alcohol on liver function tests: a comprehensive cross-sectional study // *BMC Gastroenterology*, – 2012. Vol. 12(1), – p. 145.
25. Tawfik M.S., Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E // *Food and Nutrition Sciences*, – 2012. Vol. 3, – pp. 651-659.
26. Okediran B.S., Olorotimi A.E., Rahman S.A., Michael O.G., Olukenle J.O. Alterations in the lipid profile and liver enzymes of rats treated with monosodium glutamate // *Sokoto Journal of Veterinary Sciences*, – 2014. Vol. 12(3), – pp. 42-46.
27. Krynetska I., Maruschak M., Rutska A. Gender-specific differences of oxidative processes in the population of circulating neutrophils of rats in a setting of prolonged administration of monosodium glutamate // *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.*, – 2019. Vol. 26 (2), – pp. 119-127.



**BIOCHEMICAL INDICATORS OF CYTOLYSIS AND CHOLESTASIS AND THEIR RELATIONSHIPS WITH MORPHOMETRIC PARAMETERS OF THE LIVER IN RATS OF DIFFERENT AGES WITH MODELED SECONDHAND TOBACCO SMOKING COMBINED WITH PROLONGED ADMINISTRATION OF MONOSODIUM GLUTAMATE**

<sup>1</sup>*Department of Functional and Laboratory Diagnostics;*

<sup>2</sup>*Department of Pharmacy Management, Economics and Technology;*

<sup>3</sup>*Department of Pediatrics N2, I.Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine*

**Summary.** The objective of the study was to find out the activity of biochemical markers of cholestasis and cytolysis in the blood serum of rats of different ages with modeled secondhand tobacco smoking combined with prolonged administration of monosodium glutamate and to analyze their dependence on the morphometric parameters of the liver. Experiments were performed on 64 outbred white mature and immature male rats. In the blood serum, the activity of alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and aspartate aminotransferase were determined on a semiautomatic biochemical analyzer Humalyzer 2000 (Human, Germany). At the same time, using the VideoTest 5.0, KAAPA Image Base and Excel software, Microsoft the following morphometric parameters of the liver were determined: diameter of hepatocytes, diameter of hepatocyte nuclei, relative volume of binuclear hepatocytes, relative volume of parenchyma and relative volume of damaged hepatocytes. It has been established that secondhand tobacco smoking combined with prolonged administration of monosodium glutamate is accompanied by a significant increase in biochemical markers of cholestasis and cytolysis in the blood serum relative to the isolated impact of tobacco smoke. In the age aspect more pronounced changes were found in immature rats. Analyzing the correlative interactions between biochemical and morphometric parameters of the liver, most of all high-strength connections were established with the relative volume of damaged hepatocytes and the relative volume of binucleated hepatocytes.

**Автор для корреспонденции:**

**Криницкая Инна Яковлевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры функциональной и лабораторной диагностики Тернопольского национального медицинского университета имени И.Я.Горбачевского

**E-mail:** krynytska@tdmu.edu.ua

**ґауґи:** biol. e.d., prof. A.M.Љfandiyev