



Устинова Т.М., Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г., Степанов Г.С.

Оценка состояния ферментативного звена антиоксидантной системы крыс при моделировании острого отравления веществами пульмонотоксического действия

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, 195043, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Отравления веществами пульмонотоксического действия являются актуальной проблемой современной токсикологии из-за частоты встречаемости, тяжести случаев и недостаточного понимания механизмов действия, что затрудняет эффективное лечение.

Цель работы заключается в оценке состояния антиоксидантной системы крыс при моделировании острого отравления веществами пульмонотоксического действия.

Материал и методы. Моделирование острого отравления веществами пульмонотоксического действия, перфторизобутиленом и диоксидом азота в токсодозах 1,67 мг/л · мин и 5,6 мг/л · мин соответственно проводили на нелинейных крысах-самцах в ингаляционной камере объёмом 0,2 м³ в течение 15 мин. Через 3, 6 и 24 ч после воздействия токсикантами отбирали кровь и лёгкие для оценки активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, в плазме определяли уровень малонового диальдегида.

Результаты. В ответ на отравление перфторизобутиленом активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в крови крыс после 3 ч достигала минимальных значений — 75,6 U/мл, 229,2 и 11,1 мМ/(л · мин) соответственно. В последующем наблюдали частичное восстановление активности каталазы и глутатионпероксидазы и компенсаторное повышение активности супероксиддисмутазы в течение 24 ч. Реакция лёгочной ткани проявляется снижением активности исследуемых ферментов в течение суток. На фоне отравления диоксидом азота пиковые значения активности супероксиддисмутазы и каталазы в крови регистрировали через 6 ч [157,7 U/мл и 513,3 мМ/(л · мин) соответственно], активности глутатионпероксидазы — через 3 ч [19,5 мМ/(л · мин)]. Динамика активности ферментов в лёгких свидетельствует о повышении уровня супероксиддисмутазы в течение суток до 54,5 U/мл, в то время как изменение активности каталазы и глутатионпероксидазы характеризуется минимальными пиковыми значениями через 6 ч — 20,4 и 6,4 мМ/(л · мин) соответственно. В течение эксперимента регистрировали стабильное накопление малонового диальдегида, превышающее значение показателя в интактной группе животных.

Ограничения исследования. Экспериментальное исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах ($n = 30$, масса тела 200–240 г), содержащихся в стандартных условиях вивария, распределённых на группы методом рандомизации с исключением из исследования ослабленных и больных животных.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии процессов свободнорадикального окисления на механизм токсического действия пульмонотоксических веществ.

Ключевые слова: вещества пульмонотоксического действия; оксидативный стресс; супероксиддисмутазы; каталаза; глутатионпероксидаза; малоновый диальдегид

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации (ГНИИИ ВМ МО РФ), протокол № 18 от 16.12.2023 г., проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского союза 2010/63 ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Устинова Т.М., Коньшаков Ю.О., Венгерович Н.Г., Степанов Г.С. Оценка состояния ферментативного звена антиоксидантной системы крыс при моделировании острого отравления веществами пульмонотоксического действия. *Токсикологический вестник*. 2026; 34(2): 115–123. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-115-123> <https://elibrary.ru/ufgvhh>

Для корреспонденции: Устинова Татьяна Михайловна, e-mail: gniiivm_5@mail.ru

Участие авторов: Устинова Т.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка данных; Коньшаков Ю.О. — написание текста; Венгерович Н.Г. — редактирование; Степанов Г.С. — сбор материала, обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех её частей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила в редакцию: 07 августа 2025 / Поступила после исправления: 04 марта 2026 / Принята в печать: 27 марта 2026 / Опубликована: 30 апреля 2026

Tatiana M. Ustinova, Yury O. Konshakov, Nikolay G. Vengerovich, Georgiy S. Stepanov

State assessment of the rat antioxidant system's enzymatic link in the acute pulmonotoxic exposure modeling

State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, 195043, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Poisoning by pulmonotoxicants is an urgent problem of modern toxicology due to its frequency, severity of cases, and insufficient understanding of underlying mechanisms, which hinders effective treatment. The aim of this study is to evaluate the status of the rat antioxidant system during the modeling of acute pulmonotoxicants poisoning.

Material and Methods. Acute poisoning by pulmonotoxic substances, perfluoroisobutylene and nitrogen dioxide in toxodoses of 1.67 mg/L·min and 5.6 mg/L·min, respectively, was modeled on nonlinear male rats in an inhalation chamber with a volume of 0.2 m³ for 15 minutes. Blood and lungs samples were taken 3, 6, and 24 hours after exposure to assess the activity of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase, while plasma levels of malondialdehyde were also measured.

Results. In response to perfluoroisobutylene exposure, superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities in blood after 3 h reached minimum values – 75.6 U/mL, 229.2 and 11.1 mM/(L·min) correspondingly, with subsequent partial recovery of catalase and glutathione peroxidase activities, and compensatory increase of superoxide dismutase activity within 24 h. The lung tissue response is manifested in a decreased activity of the enzymes studied, within 24 h. Related to nitrogen dioxide exposure, the superoxide dismutase and catalase peak activities in blood were recorded after 6 h – 157.7 U/mL and 513.3 mM/(L·min), respectively, glutathione peroxidase's peak activity – after 3 h – 19.5 mM/(L·min). The enzymes' activity dynamics in lung is indicative of the superoxide dismutase level increase up to 54.5 U/mL within 24 h, while changes of catalase and glutathione peroxidase activities are characterized by minimum peak values after 6 h – 20.4 and 6.4 mM/(L·min), respectively. There was a sustainable malondialdehyde accumulation in blood plasma during the experiment, which exceeded the corresponding value in intact group of animals.

Conclusion. These findings suggest the significant effects of free-radical oxidation processes on the pulmonotoxic agents' toxicity mode.

Limitation. The experimental study was performed on white outbred male rats ($n = 30$, body weight 200–240 g), kept in a standard vivarium conditions, and randomly divided into groups with the exclusion of weakened and affected animals from the study.

Keywords: pulmonotoxic agents; oxidative stress; superoxide dismutase; catalase; glutathione peroxidase; malondialdehyde

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Local Ethics Committee of the State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Protocol No. 18 of 16.12.2023; conducted according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123), European Union Directive 2010/63 EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Ustinova T.M., Konshakov Yu.O., Vengerovich N.G., Stepanov G.S. State assessment of the rat antioxidant system's enzymatic link in the acute pulmonotoxic exposure modeling. *Toxicologicheskii vestnik / Toxicological Review*. 2026; 34(2): 115–123. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2026-34-2-115-123> <https://elibrary.ru/ufgvhh> (in Russian)

For correspondence: Tatiana M. Ustinova, e-mail: gniiivm_5@mil.ru

Author's contribution: Ustinova T.M. – research concept and design, text writing, statistical data processing; Konshakov Yu.O. – text writing; Vengerovich N.G. – editing; Stepanov G.S. – collecting of the material, data processing. All co-authors are responsible for approving the final version of the article and ensuring the integrity of all parts of the article.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest in connection with the publication of this article.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: August 8, 2025 / Revised: March 4, 2026 / Accepted: March 27, 2026 / Published: April 30, 2026

Введение

Отравления веществами пульмонотоксического действия (ВПД) – серьёзная медико-биологическая проблема, возникающая преимущественно при аварийных ситуациях на химически опасных объектах, а также в условиях производственных и бытовых пожаров при горении компонентов жилой застройки. Значимость проблемы обусловлена высокой частотой встречаемости и тяжестью клинических проявлений таких отравлений, что делает их предметом особого внимания современной клинической токсикологии [1, 2]. Пульмонотоксиче-

ские эффекты характерны для веществ, способных вызывать структурно-функциональные повреждения альвеолярных мембран лёгких. К числу таких агентов относятся фосген, перфторизобутилен (ПФИБ), хлор, оксиды азота и серы, аммиак и другие. Признаки отравлений обусловлены выраженным раздражающим, воспалительным и цитотоксическим эффектами указанных соединений. Воздействие низких концентраций некоторых из этих веществ, как правило, приводит к раздражению верхних дыхательных путей, тогда как ингаляция высоких доз сопровождается развитием жизнеугрожающего токсического отёка лёгких (ТОЛ) [3, 4].

ПФИБ – продукт пиролиза политетрафторэтилена, образующийся вследствие аварий с возгораниями на объектах фторполимерной индустрии, представляет собой высокотоксичный бесцветный газ, вступающий в реакцию практически со всеми нуклеофилами. Ввиду гидрофобности при ингаляционном воздействии ПФИБ быстро проникает в глубокие отделы дыхательных путей вплоть до аэрогематического барьера, частично гидролизуясь жидкостью слизистых оболочек до плавиковой кислоты, вызывающей локальные изменения рН и деградацию микроокружения (белков, фосфолипидов и пр.), в результате чего инициируются воспалительные процессы [5].

Диоксид азота представляет собой газ, способный при попадании в организм напрямую активировать реакции свободнорадикального окисления. При взаимодействии с жидкой фазой, покрывающей эпителий дыхательных путей, а также с мембранами эпителиальных клеток он инициирует локальное образование активных форм кислорода (АФК). Это приводит к повреждению клеточных структур и развитию воспалительной реакции, сопровождающейся бронхоспазмом и ТОЛ [6].

Несмотря на различия в механизмах токсического действия ПФИБ и диоксида азота, оба соединения инициируют образование супероксиданион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), перекиси водорода (H_2O_2), гидроксильного радикала ($\cdot OH$) и других АФК. Накопление этих высокореакционноспособных продуктов приводит к окислительному повреждению клеточных структур и, как следствие, к развитию ТОЛ [7]. Основными компонентами системы ферментативной антиоксидантной защиты лёгких являются супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и глутатионпероксидаза (ГП). СОД принимает участие в реакции дисмутации супероксидных анион-радикалов на перекись водорода и молекулярный кислород. В присутствии избытка H_2O_2 она подвергается попеременному двухвалентному окислению и восстановлению в своём активном центре. Каталаза, один из ферментативных антиоксидантов, относится к первому звену внутриклеточной защиты от АФК, предотвращая их накопление в клетках путём разложения пероксида водорода с образованием воды и кислорода. Хотя каталаза и является основным нейтрализатором молекул перекиси водорода, она не способна перерабатывать крупные молекулярные пероксиды, к которым относятся и перекиси липидов. ГП – это фермент, использующий глутатион в качестве донора электронов

и катализирующий восстановление пероксидов, в том числе перекиси водорода и органических перекисей, до соответствующих спиртов, тем самым играя ключевую роль в антиоксидантной защите клетки [8]. Малоновый диальдегид (МДА) образуется в результате расщепления пероксидов ненасыщенных жирных кислот и является конечным стабильным продуктом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Он используется в качестве маркера при определении скорости окислительного повреждения липидов [9]. Несмотря на активное изучение ВПД, патогенез интоксикации некоторыми соединениями до конца не выяснен, что затрудняет разработку стратегии эффективного лечения. В литературе представлены исследования, посвящённые механизмам действия отдельных ВПД и их влиянию на антиоксидантную систему организма, однако эти данные являются фрагментарными и продолжают постепенно дополняться. Анализ показателей свободнорадикального окисления при воздействии ВПД позволяет более полно охарактеризовать одно из ключевых звеньев комплексного патологического процесса, приводящего к развитию ТОЛ [10].

Цель работы – оценка состояния ферментативного звена антиоксидантной системы крыс при моделировании острого отравления ВПД тяжёлой степени.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 30 белых беспородных крысах-самцах весом 200–240 г в возрасте 8–12 недель, полученных из питомника лабораторных животных НИЦ «Курчатowski институт» ПЛЖ «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). Лабораторных животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник¹, в контролируемых условиях окружающей среды (температура плюс 19–25 °С, относительная влажность воздуха 30–70%), с 12-часовым циклом освещения. В качестве корма использовали комбикорм ЛБК-120². Животные распределялись по группам (не менее 6 особей) путём стратифицированной рандомизации со стратификацией по массе тела ($\pm 10\%$). Экспери-

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29 августа 2014 г. № 51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218–14 Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

² ГОСТ 34566–2019 Комбикорма полноразмерные для лабораторных животных. Технические условия.

ментальные животные были представлены следующими группами:

- 1-я — интактная группа (6 особей), служила реперным значением активности ферментов антиоксидантной системы. Животные данной группы не подвергались ингаляционному воздействию ВПД.
- 2-я — опытная группа (18 особей). Животные опытной группы подвергались ингаляционному воздействию ВПД с последующей эвтаназией по 6 животных через 3, 6 и 24 ч со взятием биологического материала для определения динамики оксидативного стресса. Эвтаназию животных осуществляли в соответствии с Рекомендациями Коллегии ЕЭК³.

В качестве модельных ВПД использовали ПФИБ и диоксид азота, различающиеся механизмами токсического воздействия на лёгочную ткань: ПФИБ реализует повреждающее действие преимущественно за счёт прямого химического повреждения альвеолярно-капиллярного барьера, тогда как диоксид азота — за счёт выраженного прооксидантного эффекта с генерацией активных форм кислорода. Оба соединения способны вызывать острое ингаляционное поражение лёгких с развитием токсического отёка и нарушением оксидативного статуса, что позволяет использовать их для сравнительной оценки реакций антиоксидантной системы.

Моделирование острого ингаляционного отравления осуществляли статическим методом с использованием герметичной камеры из химически стойкого полиметилметакрилата с внутренним объёмом 0,2 м³, оснащённой системой внутренней рециркуляции газовой смеси. Время экспозиции животных составляло 15 минут, что обусловлено необходимостью воспроизведения острого ингаляционного воздействия, достаточного для формирования выраженного пульмонотоксического эффекта без летального исхода в ранние сроки наблюдения, и соответствует принятому подходу моделирования отравлений в дозе 1 LC₅₀. Экспозиционная токсодоза составила 1,67 мг/л · мин и 5,6 мг/л · мин для ПФИБ и диоксида азота соответственно.

Концентрацию ПФИБ и диоксида азота в экспозиционной камере определяли при помощи ИК-Фурье-спектроскопии в режиме реального времени по характерным полосам поглощения, что обеспечивало контроль стабильности задан-

ной концентрации токсикантов на протяжении всего периода ингаляционного воздействия.

Ингаляция животных осуществлялась в чистых сухих клетках без подстила. По окончании ингаляции животных помещали во временные клетки на 1,5–2 часа для дегазации и удаления остатков токсиканта с шерсти [11].

Отбор биологического материала (кровь, лёгкие) проводили через 3, 6 и 24 часа после отравления. Животных выводили из эксперимента методом декапитации. Забор крови осуществляли в вакуумные пробирки с литий-гепарином для оценки показателей ферментов и с калиевой солью ЭДТА (МиниМед, Россия) для количественного определения МДА в плазме после центрифугирования (ELMI CM-6M, Латвия; 5 мин, 2500 rpm). Извлечённые лёгкие промывали 0,01 М фосфатно-солевым буфером, заливали 9 частями 0,01 М трис-НСl буфера (pH = 7.4), охлаждённого до температуры плюс 1 ± 3 °С, и гомогенизировали при 15 000 об/мин (Heldolph SilentCrusher M, Германия). Объектом исследования при определении СОД выступал 100-кратно разбавленный дистиллированной водой супернатант, при определении каталазы и ГП — гомогенат ткани лёгких экспериментальных животных [12].

Состояние антиоксидантной защиты оценивали по изменению активности СОД, каталазы и ГП в крови и ткани лёгкого экспериментальных животных на фоне ингаляционного воздействия модельными пульмонотоксикантами.

Активность СОД определяли по степени торможения реакции окисления кверцетина. Аутоокисление кверцетина проводили в 0,02 М фосфатно-солевом буфере (pH 7,2–7,4) с добавлением 0,08 мМ этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) и 13,3 мМ тетраметилэтилендиамина. Реакцию активировали внесением в среду инкубации 0,1 мл раствора кверцетина в диметилсульфоксиде и регистрировали оптическую плотность при $\lambda = 406$ нм немедленно и через 20 мин [13]. Активность каталазы определяли по скорости уменьшения концентрации перекиси водорода в инкубационной среде [14]. Концентрацию перекиси водорода определяли по реакции с 10%-м раствором молибдата аммония с образованием стойкого окрашенного комплекса ($\lambda = 410$ нм). Активность ГП определяли стандартным методом, основанным на способности восстановленного глутатиона образовывать окрашенный комплекс с реактивом Элмана. Реакцию проводили в 0,143 М фосфатном буфере с ЭДТА при добавлении никотинамидадениндинуклеотида восстановленного

³ Рекомендации Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении Доклинических (неклинических) исследований».

(НАДФН) и восстановленного глутатиона. После добавления реактива Элмана реакцию смесь инкубировали в течение 1 минуты, затем определяли величину оптической плотности при $\lambda = 405$ нм [15]. Содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали с использованием тиобарбитуровой кислоты при высокой температуре в кислой среде. Оптическую плотность измеряли при $\lambda = 515$ нм и $\lambda = 532$ нм [16].

Определение активности ферментов проводили методом фотоколориметрии с использованием спектрофотометра T8DCS uv/vis spectrometry (Persee, Китай) при длине оптического пути 1 см.

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи программ Microsoft Office Excel 2013 и StatSoft Statistica 10.0.1011.0. Совокупность центральных значений описывали в виде медианы (*Me*) 25-го и 75-го квартилей [Q_{25} ; Q_{75}]. Проверку на нормальность распределения количественных значений осуществляли по критерию Шапиро – Уилка. Значимость различий при сравнении двух независимых выборок определяли с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведённого исследования продемонстрировано влияние ингаляционного воздействия ВПД на антиоксидантный статус крыс путём оценки ферментативной активности как в крови, так и в ткани лёгких в течение первых суток после отравления. Результаты показали выраженную разнонаправленную динамику активности компонентов антиоксидантной ферментативной системы на фоне развития признаков отравления, индуцированного ингаляционным отравлением ПФИБ и диоксидом азота. В таблице представлены данные об изменении активности СОД, каталазы, ГП и уровня МДА в крови и лёгочной ткани крыс после ингаляционного воздействия ПФИБ в дозе 1 LCt₅₀.

Активность СОД в крови достигала минимальных значений через 3 часа после воздействия токсиканта, тогда как в лёгочной ткани уровень статистически значимо превышал значения уровня показателя интактной группы и составлял 112,3 U/мл против 32,1 U/мл ($p < 0,05$). Через 6 часов после отравления ПФИБ зафиксировано достоверное повышение активности СОД на 41,4% в крови и на 149,2% в лёгочной ткани по сравнению с контрольными значениями ($p < 0,05$). Через 24 часа повышенная активность СОД сохранялась как в крови, так и в

лёгочной ткани, оставаясь статистически значимо выше показателей интактной группы.

Наиболее выраженное снижение активности каталазы в крови зафиксировано через 3 часа после ингаляционного отравления, тогда как в лёгочной ткани минимальные значения наблюдались спустя 24 часа. Активность ГП в крови через 3 часа составила 11,1 мМ/(л · мин), что в 2,5 раза ниже показателя интактной группы. В то же время активность данного фермента в лёгочной ткани в этот момент достигала максимальных значений – 17,0 мМ/(л · мин), что в 3,7 раза превышало показатель интактной группы. Повышенный уровень активности ГП в лёгких сохранялся на протяжении всего периода наблюдений.

Одновременно с изменением антиоксидантного статуса у животных на фоне отравления пульмонотоксикантами отмечали активацию процессов ПОЛ, что выражалось в увеличении концентрации МДА как в крови, так и в гомогенате лёгочной ткани. Через 6 часов после воздействия уровень МДА статистически значимо увеличился на 155,9 и 61,1% соответственно, а к 24 часам – на 194,2 и 65,3% по сравнению с показателями интактной группы ($p < 0,05$).

Выраженное снижение активности каталазы в сочетании с ростом продуктов ПОЛ, а также разнонаправленная динамика активности других антиоксидантных ферментов свидетельствуют о напряжении антиоксидантной системы организма и истощении его адаптационного потенциала [17].

Изменения активности ферментов антиоксидантной системы и содержание МДА в крови и лёгочной ткани на фоне отравления диоксидом азота в дозе 1 LCt₅₀ представлены в таблице.

При ингаляционном отравлении диоксидом азота активность СОД значимо отличалась от показателя интактной группы как в крови, так и в гомогенате лёгочной ткани. В крови через 3 часа активность СОД снижалась на 62,8% с последующим возрастанием через 6 часов на 36,9% по сравнению с показателем интактной группы. К 24-му часу после отравления значение показателя активности СОД было ниже на 26,2% относительно интактной группы.

В гомогенате лёгочной ткани через 3 часа активность СОД снижалась на 41,1%, через 6 часов увеличивалась на 69,5%, к 24-му часу сохранялась на том же уровне, что отражает выход показателя на плато.

Активность каталазы в крови через 6 часов значимо увеличивалась на 54,4% и к 24-му часу соответствовала значениям интактной группы. В гомогенате лёгочной ткани значимый рост

Изменение ферментативного звена антиоксидантной системы в крови и лёгочной ткани крыс на фоне ингаляционного отравления ПФИБ в дозе 1 LCt₅₀ и диоксидом азота в дозе 1 LCt₅₀, n = 6, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Change in the enzymatic component of the antioxidant system in the blood and lung tissue of rats following inhalation poisoning with PFIB at a dose of 1 LCt₅₀ and nitrogen dioxide at a dose of 1 LCt₅₀, n = 6, Me [Q₂₅; Q₇₅]

| Исследуемая ткань Studied tissue | Время регистрации Registration time | Активность СОД, У/мл SOD activity, U/mL | Активность каталазы, мМ/(л · мин) Catalase activity, mM/(L · min) | Активность ГП, мМ/(л · мин) GPx activity, mM/(L · min) | Содержание МДА, нМ/г Concentration of MDA, nM/g |
|---|--|---|--|---|--|
| <i>Перфторизобутилен / Perfluoroisobutene</i> | | | | | |
| Кровь Blood | Интактная группа Intact group | 115,2 [76,8; 121,9] | 332,4 [324,2; 337,9] | 27,6 [23,5; 33,3] | 1,7 [1,6; 1,9] |
| | 3 ч h | 75,6 [64,9; 82,2] | 229,2 [224,1; 294,1]* | 11,1 [9,5; 13,2]* | 2,1 [1,5; 2,5] |
| | 6 ч h | 162,9 [149,9; 166,7]* | 250,8 [236,0; 269,0]* | 12,5 [9,9; 14,7]* | 4,4 [4,0; 5,0]* |
| | 24 ч h | 157,1 [147,9; 171,6]* | 267,3 [179,3; 306,7]* | 16,2 [15,6; 16,4]*# | 5,0 [4,1; 5,7]* |
| Лёгкое Lung | Интактная группа Intact group | 32,1 [30,1; 32,7] | 38,6 [19,5; 66,0] | 4,6 [3,2; 7,3] | 7,2 [6,9; 7,4] |
| | 3 ч h | 112,3 [109,3; 122,1]* | 22,1 [21,5; 23,5] | 17,0 [16,2; 17,5]* | 8,2 [7,6; 8,9] |
| | 6 ч h | 80,0 [73,7; 84,3]* | 17,3 [9,1; 22,8] | 13,7 [13,5; 14,6]* | 11,6 [11,0; 12,5]* |
| | 24 ч h | 74,1 [66,0; 80,1]* | 11,1 [10,0; 13,5]* | 10,2 [9,8; 12,6]* | 11,9 [11,1; 12,1]* |
| <i>Диоксид азота / Nitrogen dioxide</i> | | | | | |
| Кровь Blood | Интактная группа Intact group | 15,2 [76,8; 121,9] | 332,4 [324,2; 337,9] | 27,6 [23,5; 33,3] | 1,7 [1,6; 1,9] |
| | 3 ч h | 42,9 [17,9; 58,3]* | 356,0 [288,0; 404,0] | 19,5 [15,4; 20,5] | 2,5 [2,4; 3,2] |
| | 6 ч h | 157,7 [143,0; 158,7]* | 513,3 [507,9; 539,9]* | 15,1 [14,3; 15,7]* | 5,5 [4,9; 6,1]* |
| | 24 ч h | 85,0 [63,8; 86,2]*# | 342,2 [320,4; 349,3]# | 11,7 [10,7; 12,8]*# | 4,5 [3,8; 4,8]*# |
| Лёгкое Lung | Интактная группа Intact group | 2,1 [30,1; 32,7] | 38,6 [19,5; 66,0] | 4,6 [3,2; 7,3] | 7,2 [6,9; 7,4] |
| | 3 ч h | 18,9 [5,9; 21,8]* | 57,6 [51,4; 83,1] | 17,8 [15,4; 18,8]* | 8,5 [7,5; 9,4] |
| | 6 ч h | 54,4 [40,9; 63,3]* | 20,4 [15,1; 23,7] | 6,4 [5,1; 8,9]* | 11,0 [10,4; 11,3]* |
| | 24 ч h | 54,5 [48,6; 67,0]* | 113,0 [99,7; 142,9]* | 16,4 [12,8; 18,1]* | 11,0 [10,3; 11,5]* |

Примечание. * – изменение значения статистически значимо по сравнению с показателями интактной группы при $p < 0,05$ (по U -критерию Манна – Уитни); # – изменение значения статистически значимо по сравнению с показателями группы через 6 часов при $p < 0,05$ (по U -критерию Манна – Уитни).

Note. * – change value is statistically significant compared to the values of the intact group, at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney U -test); # – change value is statistically significant compared to the values of the "after 6 hours" group, at $p < 0,05$ (according to the Mann–Whitney U -test).

активности каталазы наблюдался только через 24 часа и составлял 192,7% по сравнению с интактной группой.

Активность ГП в крови в ранние сроки после ингаляционного воздействия диоксида азота имела тенденцию к снижению и через 3 часа статистически значимо не отличалась от показателей интактной группы. Через 6 и 24 часа уровень ГП был статистически значимо ниже контрольных значений на 45,3 и 57,6 % соответственно.

В гомогенате лёгочной ткани активность глутатионпероксидазы носила фазный характер и во все сроки наблюдения статистически значимо отличалась от интактной группы. Через 3 часа после воздействия регистрировалось повышение активности фермента в 3,9 раза. Через 6 часов показатель снижался в 2,7 раза относительно уровня 3 часов, оставаясь при этом значимо выше значений интактной группы в 1,4 раза. К 24-му часу активность глутатионпероксидазы вновь увеличивалась и превышала показатели интактной группы в 3,6 раза.

татионпероксидазы носила фазный характер и во все сроки наблюдения статистически значимо отличалась от интактной группы. Через 3 часа после воздействия регистрировалось повышение активности фермента в 3,9 раза. Через 6 часов показатель снижался в 2,7 раза относительно уровня 3 часов, оставаясь при этом значимо выше значений интактной группы в 1,4 раза. К 24-му часу активность глутатионпероксидазы вновь увеличивалась и превышала показатели интактной группы в 3,6 раза.

Экспериментальные данные, полученные при ингаляционном отравлении крыс диоксидом азота, выявили статистически значимое повышение уровня МДА через 6 и 24 часа после воздействия по сравнению с интактной группой. В крови содержание МДА увеличивалось в 2,7–3,3 раза, тогда как в гомогенате лёгочной ткани – в 1,5 раза.

Обсуждение

Рассмотренные ВПД обладают различными механизмами токсического действия, однако оба индуцируют развитие оксидативного стресса, сопровождающегося активацией процессов перекисного окисления липидов и дисбалансом ферментативного звена антиоксидантной системы. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что уже в первые часы после ингаляционного воздействия указанных токсикантов в организме животных запускаются реакции свободнорадикального окисления, сопровождающиеся изменением ферментативного звена антиоксидантной системы.

Изменения ферментативной активности в крови под воздействием как ПФИБ, так и диоксида азота были сходными по направленности деструктивного действия, но различались по степени выраженности и динамике. В то же время в лёгочной ткани изменения носили разнонаправленный характер, что указывает на различную локализацию и интенсивность повреждающего действия токсикантов.

Механизм действия ПФИБ связан с его способностью ацилировать биомолекулы и вызывать каскад реакций с образованием АФК. Вследствие этого истощается пул антиоксидантных ферментов и нарушается функция окислительно-восстановительной системы организма, в том числе системы глутатиона.

Отравление ПФИБ тяжёлой степени характеризовалось резким снижением активности СОД в крови животных в первые 3 часа (до 65% от контрольных значений), что может быть связано с перегрузкой системы детоксикации супероксидных радикалов. Однако уже к 6 часам отмечалось компенсаторное повышение активности этого фермента (на 41% выше контроля), свидетельствующее о мобилизации защитных механизмов организма. При этом в лёгочной ткани активность СОД уже через 3 часа превышала контрольные значения более чем в 3 раза, что указывает на выраженную локальную реакцию ткани на окислительный стресс.

Динамика активности каталазы при отравлении ПФИБ имела выраженные тканевые раз-

личия. В крови наблюдалось прогрессирующее снижение активности этого фермента (до 69% от контрольных значений через 3 часа), тогда как в лёгочной ткани значимое снижение отмечалось лишь через 24 часа (до 29% от исходного уровня). Такая разница может отражать различную скорость истощения ферментативных резервов в системном кровотоке и непосредственно в поражённом органе. Одновременно с этим активность ГП в лёгочной ткани увеличивалась в 3,7 раза уже через 3 часа после отравления и оставалась повышенной в течение суток, что подчёркивает ключевую роль глутатионовой системы в защите лёгочной ткани от повреждения.

Диоксид азота также вызывает активацию оксидативного стресса, однако его действие связано с образованием азотной и азотистой кислот в дыхательных путях, что приводит к снижению pH и прогрессированию тканевой гипоксии, сопряжённой с высокой генерацией АФК. Вследствие этого происходит активация ферментативной активности антиоксидантной системы на местном (тканевом) и общем уровнях. В крови через 6 часов отмечалось повышение активности СОД на 37%, однако к 24 часам этот показатель снижился на 26% относительно контрольных значений. В лёгочной ткани активность СОД также достигала максимума через 6 часов (увеличение на 70%), но в отличие от крови оставалась повышенной и через сутки после воздействия токсиканта. Это подтверждается резким повышением активности каталазы в лёгочной ткани через 24 часа (почти в 3 раза выше контроля), что, вероятно, является компенсаторной реакцией на накопление перекисных соединений.

Уровень МДА как маркера ПОЛ при воздействии обоих токсикантов значительно возрастал, достигая максимума через 6–24 часа. При отравлении ПФИБ содержание МДА в крови увеличивалось в 2,9 раза, а в лёгочной ткани – в 1,7 раза к 24 часам. Для диоксида азота эти показатели составляли 3,3 и 1,65 раза в исследуемых биоматериалах через 6 часов после воздействия с последующим выходом уровня МДА на плато и его сохранением к 24-му часу в гомогенате лёгочной ткани. Такие изменения свидетельствуют о выраженном окислительном повреждении клеточных мембран и коррелируют с данными других исследований, описывающих роль перекисных процессов в патогенезе токсического отёка лёгких [18].

Ограничения исследования. Экспериментальное исследование выполнено на белых беспородных крысах-самцах массой тела 200–240 г, содержащихся в стандартных условиях вивария, распре-

делённых на группы методом рандомизации с исключением из исследования ослабленных и больных животных.

Заключение

Проведённое исследование демонстрирует, что оба исследуемых ВПД вызывают значительные изменения в антиоксидантной системе, однако характер этих изменений имеет некоторые различия. ПФИБ приводит к выраженному угнетению ферментативной активности как в системном кровотоке, так и в лёгочной ткани. Диоксид азота вызывает быстрое, но кратковременное повышение активности антиоксидантных ферментов в крови с последующим их снижением, тог-

да как в лёгочной ткани изменения носят более устойчивый характер.

Полученные данные подчёркивают важность учёта специфики действия различных ВПД при разработке терапевтических подходов к купированию отравлений. Различия в характере и динамике изменений антиоксидантной системы указывают на необходимость дифференцированного подхода к коррекции оксидативного стресса в зависимости от природы токсического агента. Эти результаты создают основу для дальнейших исследований, направленных на разработку эффективных методов фармакологической коррекции нарушений, возникающих при токсическом поражении лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 2, 4, 6, 8, 9, 11 см References)

1. Ошеров И.С., Рослая Н.А., Базарова Е.Л., Рослый О.Ф. Комплекс лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий при случае группового острого отравления фтористым водородом и диоксидом азота на производстве. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (5-2): 50–5. <https://elibrary.ru/pjbnlp>
3. Толкач П.Г. Изучение механизма пульмонотоксического действия дихлорангидрида угольной кислоты. *Токсикологический вестник*. 2020; (3): 26–32. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-3-26-32> <https://elibrary.ru/ivudry>
5. Башарин В.А., Чепур С.В., Толкач П.Г., Венгеревич Н.Г., Юдин М.А., Никифоров А.С. и др. *Токсикология пульмонотоксикантов*. СПб.: Левша. Санкт-Петербург; 2021. <https://elibrary.ru/yewrel>
7. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015; 14(2): 13–22. <https://elibrary.ru/uhovfr>
10. Улащик В.С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2013; 90(1): 60–9. <https://elibrary.ru/pyasar>
12. Яковлев Н.В., Савилов П.Н. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система легких при гипербарической оксигенации и ее последствия: проспективное исследование. *Морская медицина*. 2023; 9(3): 84–90. <https://elibrary.ru/btunka>
13. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный способ определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопросы медицинской химии*. 1990; 36(2): 88–91. <https://elibrary.ru/scxizd>
14. Королюк М.А., Иванова Л.Н., Майорова И.Г., Токарев Е.В. Методы определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxj>
15. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Гигиена и санитария*. 2002; 81(2): 69–72.
16. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лабораторное дело*. 1988; (11): 41–3. <https://elibrary.ru/skqpgj>
17. Бакуев М.М., Магомедов К.К., Шахбанов Р.К., Магомедов М.А. Состояние антиоксидантной системы при различных патологических состояниях организма. *Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки*. 2012; (3): 62–7. <https://elibrary.ru/qbfkxj>
18. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В. Токсический отек легких у лабораторных животных при ингаляции продуктов пиролиза политетрафторэтилена. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2018; (3): 80–5. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85> <https://elibrary.ru/ynghdn>

REFERENCES

1. Osherov I.S., Roslaya N.A., Bazarova E.L., Roslyi O.F. Complex of treatment, rehabilitative and preventive measures at the group acute poisoning with anhydrous hydrogen fluoride and nitrogen dioxide in industrial conditions. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012; (5-2): 50–5. <https://elibrary.ru/pjbnlp> (in Russian)
2. Callegari E., Mazzobol E., Zancaner S., Fais P., Viel G., Cecchetto G. Phosgene inhalation in Fire-related deaths: a case report of two lovers burnt in a traveling carousel. *Forensic Sci*. 2024; 4(3): 257–63. <https://doi.org/10.3390/forensicsci4030018>
3. Tolkach P.G. Study of the mechanism of pulmonotoxicological action of carbonyl dichloride. *Toksikologicheskii vestnik*. 2020; (3): 26–32. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-3-26-32> <https://elibrary.ru/ivudry> (in Russian)
4. Rehberg S., Maybauer M.O., Enkhbaatar P., Maybauer D.M., Yamamoto Y., Traber D.L. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev. Respir. Med*. 2009; 3(3): 283–97. <https://doi.org/10.1586/ers.09.21>
5. Basharin V.A., Chepur S.V., Tolkach P.G., Vengerovich N.G., Yudin M.A., Nikiforov A.S., et al. *Pulmonotoxic Agents Toxicology [Toksikologiya pul'monotoksikantov]*. St. Petersburg: Levsha. Sankt-Peterburg; 2021. <https://elibrary.ru/yewrel> (in Russian)
6. Petit P.C., Fine D.H., Vásquez G.B., Gamero L., Slaughter M.S., Dasse K.A. The pathophysiology of nitrogen dioxide during inhaled nitric oxide therapy. *ASAIO J*. 2017; 63(1): 7–13. <https://doi.org/10.1097/mat.0000000000000425>
7. Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. Reactive oxygen species in cell physiology and pathology. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2015; 14(2): 13–22. <https://elibrary.ru/uhovfr> (in Russian)
8. Deshane J., Thannickal V.J. Redox signaling and oxidative stress in lung diseases. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw Hill Education; 2023.
9. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem*. 1979; 95(2): 351–8. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
10. Ulashchik V.S. Active oxygen species, antioxidants, and the action of therapeutic physical factors. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*. 2013; 90(1): 60–9. <https://elibrary.ru/pyasar> (in Russian)
11. Weber W.M., Kracko D.A., Lehman M.R., Irvine C.M., Blair L.F., White R.K., et al. Inhalation exposure systems for the development of rodent models of sulfur mustard-induced pulmonary injury. *Toxicol. Mech. Methods*. 2010; 20(1): 14–24. <https://doi.org/10.3109/15376510903483730>
12. Yakovlev N.V., Savilov P.N. Lipid peroxidation and the antioxidant system of the lungs during hyperbaric oxidation and its aftereffect: prospective study. *Morskaya meditsina*. 2023; 9(3): 84–90. <https://elibrary.ru/btunka> (in Russian)
13. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1990; 36(2): 88–91. <https://elibrary.ru/scxizd> (in Russian)
14. Korolyuk M.A., Ivanova L.N., Maiorova I.G., Tokarev E.V. Methods of the catalase activity determination. *Laboratornoe delo*. 1988; (1): 16–9. <https://elibrary.ru/sicxj> (in Russian)
15. Maltsev G.Yu., Tyshko N.V. Methods for determination of glutathione levels and glutathione peroxidase activity in RBCs. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2002; 81(2): 69–72. (in Russian)
16. Andreeva L.I., Kozhemyakin L.A., Kishkun A.A. A modification of the peroxide lipids determination method in the thiobarbituric acid test. *Laboratornoe delo*. 1988; (11): 41–3. <https://elibrary.ru/skqpgj> (in Russian)

Оригинальная статья

17. Bakuev M.M., Magomedov K.K., Shakhbanov R.K., Magomedov M.A. The antioxidant system state in different morbid conditions. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Estestvennyye i tochnyye nauki*. 2012; (3): 62–7. <https://elibrary.ru/qbfxj> (in Russian)
18. Tolkach P.G., Basharin V.A., Chepur S.V. Toxic pulmonary edema due to inhalation of pyrolyzed polytetrafluoroethylene products in lab animals. *Mediko-biologicheskie i sotsial'no-psikhologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh*. 2018; (3): 80–5. <https://doi.org/10.25016/2541-7487-2018-0-3-80-85> <https://elibrary.ru/ynghdn> (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Устинова Татьяна Михайловна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gniivm_5@mil.ru

Коньшаков Юрий Олегович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

Венгерович Николай Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

Степанов Георгий Станиславович – младший научный сотрудник, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, Санкт-Петербург, Россия.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana M. Ustinova – Candidate of Sciences in Biology, senior researcher, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9579-9190> E-mail: gniivm_5@mil.ru

Yury O. Konshakov – Candidate of Sciences in Medicine, senior researcher, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8596-6469>

Nikolaj G. Vengerovich – Doctor of Sciences in Medicine, Professor, Head of department in State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3219-341X>

Georgij S. Stepanov – junior researcher, State Research and Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, St. Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7959-8559>

