

ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА КАК ПРИОРИТЕТНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭФФЕКТА СУКЦИНАМИДА С АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Лалыменко О.С.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Анализ данных литературы показал, что для повышения точности оценки риска влияния лекарственных средств (ЛС) на организм и надежности защиты здоровья работающих в соответствующем производстве, необходимо проведение гигиенической индикации и критериальной оценки эффекта ЛС, в частности, производного янтарной кислоты с антидиабетической активностью, на состояние системы метаболизма оксида азота в экспериментальных условиях.

Цель работы заключалась в определении критериальной значимости зависимости изменений показателей метаболизма оксида азота от концентрации сукцинамида в плазме крови при моделировании ингаляционного воздействия на уровне порогов острого и хронического ингаляционного действия и обосновании их в качестве биомаркеров эффекта.

Проведено субхроническое моделирование ингаляционного пути введения методом интраназальных инсталляций, в дозах, соответствующих порогу острого (Lim_{ac}) и хронического (Lim_{ch}) ингаляционного действия. На основании методов математического моделирования проведена оценка параметров зависимости вероятности отклонения значений показателей системы оксида азота подопытной группы животных по сравнению с контролем от концентрации сукцинамида/его метаболитов в плазме крови методом построения логистической регрессионной модели.

Показатели метаболизма оксида азота активность синтазы оксида азота с-NOS гемолизата эритроцитов, концентрации NO_2^-/NO_3^- плазмы крови и мочи определены в качестве биомаркеров эффекта субхронического ингаляционного влияния производного янтарной кислоты с антидиабетической активностью и в дальнейшем могут быть использованы как дополнительные критерии при гигиеническом регламентировании сукцинамида в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: *производное янтарной кислоты, биомаркеры эффекта, биологический мониторинг человека.*

Введение.

Химико-фармацевтическая промышленность считается одной из экологически опасных отраслей производства. Промышленный синтез лекарственных препаратов представляет реальную угрозу загрязнения окружающей среды, при этом, ведущим опасным фактором при производстве лекарственных средств (ЛС), является загрязнение воздуха рабочей зоны аэрозолями органических и неорганических химических соединений сырья, промежуточными и конечными продуктами синтеза ЛС на разных стадиях технологического процесса [1].

В настоящее время для оценки риска влияния химических факторов на здоровье работающих и население актуальными являются исследования, направленные на поиск биохимических маркеров, позволяющих выявить повышенную чувствительность индивидов к воздействию ксенобиотиков, прогнозировать возникновение ранних неблагоприятных изменений в состоянии здоровья, а также определить характер и направление связей между степенью влияния токсиканта с выявленными нарушениями [2].

Гигиеническая индикация и критериальная оценка эффектов в условиях хронической экспозиции химических факторов являются важнейшим инструментом в построении системы доказательств причинно-следственных связей между действием производственных факторов и здоровьем работающего контингента и населения [3].

Актуальность данных исследований подчеркивается и экспертами ВОЗ, по мнению которых основным инструментом для выявления устойчивых причинно-следственных связей нарушений состояния здоровья с воздействием производственных факторов, в первую очередь, химических, является обоснование и использование биомаркеров эффекта [4]. Известно, что биомаркеры эффекта представляют собой количественные показатели (биохимические, физиологические, иммунологические и др.), изменения которых отражают неспецифический ответ организма на вредное влияние химического фактора в зависимости от его экзогенного уровня влияния [5].

В настоящее время доказана важная роль NO, как универсального регулятора физиологических и метаболических процессов в биологических системах. Монооксид азота опосредует межклеточные взаимодействия, как биологический медиатор и как сигнальная молекула (нейротрансмиттер) одновременно. Лекарственные средства и химические соединения могут изменять уровни NO, действуя как донаторы так и акцепторы оксида азота. Учитывая широкий спектр межзвеньевых коммуникаций оксида азота, следует отметить, что именно NO и его производные могут быть триггерами трансформации физиологических адаптивных реакций в патологические под действием того или иного ЛС [6].

Для исследования выбрано оригинальное сукцинатсодержащее антидиабетическое средство, синтезированное в ДУ «Институте проблем эндокринной патологии им. В. Я.

Данилевского НАМН Украины» (г. Харьков), обладающее антигипергликемической, антиоксидантной активностью, оказывающее влияние на ключевые патогенетические звенья сахарного диабета на ранних стадиях его развития, снижая риск сосудистых осложнений [7]. На данный момент разрабатывается проект серийного промышленного выпуска данного антидиабетического средства, в связи с этим всестороннее исследование его влияния на метаболизм оксида азота в зависимости от экзогенного уровня влияния является актуальным.

Цель. Определить критериальную значимость зависимости изменений показателей метаболизма оксида азота от концентрации сукцинамида в плазме крови при моделировании ингаляционного воздействия на уровне порогов острого и хронического ингаляционного действия и обосновать их в качестве биомаркеров эффекта.

Материалы и методы исследований. Эксперименты проведены на 30 половозрелых, нелинейных крысах-самцах массой тела 200-260 г, содержащихся в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001) [8]. В течение 20 дней подопытным животным проводили моделирование ингаляционного пути введения методом интраназальных инсталляций, в дозах, соответствующих порогу острого (Lim_{ac}) и хронического (Lim_{ch}) ингаляционного действия [9]. Контрольная группа животных получала интраназально стерильный физиологический раствор в количестве 0,3 мл/кг. Состояние метаболизма оксида азота определяли по уровню нитрит/нитрат-анионов в плазме крови, моче и гомогенате печени спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, активности NO-синтазы (с-NOS) (КФ 1.14.13.19) в гемолизате эритроцитов и гомогенате печени кинетическим методом [10-11].

Хроматографическое определение сукцинамида и его метаболитов 2-ГФСА (2-гидроксифенилсукцинамид) и β -ФЕСА (β -фенилэтилсукцинамид) в плазме крови крыс проводили в конце эксперимента с помощью разработанной нами биоаналитической методики ВЭЖХ [12].

Нормальность распределения в рядах определяли по критерию Шапиро-Уилка (W). Для парного сравнения показателей подопытной группы животных с интактным контролем использовали критерий Стьюдента. Оценку параметров зависимости вероятности отклонения показателей метаболизма оксида азота подопытной группы животных по сравнению с интактной от концентрации сукцинамида и его метаболитов в плазме крови проводили методом построения логистической регрессионной модели. Проверку адекватности модели выполняли на основании однофакторного дисперсионного анализа с применением критерия Фишера и определением 95%-ных доверительных интервалов (ДИ). Определение параметров математической модели (b_0 , b_1) осуществляли методом наименьших квадратов. Корреляционно-регрессионный анализ проводили методом Пирсона [13].

Фактический материал обрабатывали с помощью пакета программного обеспечения StatSoft 10 [14].

Результаты и их обсуждение.

Анализируя данные состояния обмена оксида азота при введении субстанции сукцинамида в дозе соответствующей Lim_{ac} у подопытной группы животных выявлено статистически значимое снижение активности cNOS в гемолизате эритроцитов и гомогенате печени ($p < 0,05$). Отражением данных изменений явилось существенное снижение концентрации NO_2^- / NO_3^- в плазме крови, замедление темпов их почечной экскреции ($p < 0,05$) и снижение тканевого пула нитрит-нитрат анионов ($0,05 < p < 0,1$).

Следует отметить, что более выраженная реакция системы крови на воздействие сукцинамида, связана с тем, что интраназальное введение обеспечивает быструю абсорбцию соединения с поверхности слизистой оболочки и создает его относительно высокую концентрацию в системном кровотоке при отсутствии энтеропечёночной циркуляции, разрушения соединения соляной кислотой в желудке или метаболизма первого прохождения в печени [15].

Значительное падение концентраций NO_2^- / NO_3^- в плазме крови в условиях интраназального воздействия β -ФЭА-ОСАК в дозе на уровне Lim_{ac} может быть связано не только с ослаблением NO-синтазной активности в гемолизате крови, но и взаимодействием молекулы NO с низко- и высокомолекулярными тиолами, протеинами и низкомолекулярными соединениями, содержащими в активном центре ионы металлов переменной валентности или SH-группы, образованием стабильных транспортных форм или же депонированием в форме S- нитрозотиолов [16]. Отмеченное замедление темпов почечной экскреции эндогенных NO_2^- / NO_3^- , по видимому, связано с усилением их канальцевой реабсорбции в проксимальном сегменте нефрона, направленным на сохранение физиологических констант нитрит-нитрат анионов в плазме крови [17].

Принимая во внимание тесную связь между активностью c-NOS различной локализации, лимитирующей образование NO_2^- / NO_3^- в плазме крови, ренальные темпы их выведения и печеночный пул этих анионов, зарегистрированное уменьшение их концентраций в плазме крови, моче и ткани печени закономерно и в целом отражает скорость биосинтеза NO под влиянием данного соединения. Соответствующие данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Некоторые показатели метаболизма оксида азота у крыс в условиях субхронического ингаляционного воздействия на уровне порога острого и хронического ингаляционного

действия сукцинамида, $(\bar{X} \pm S\bar{x})$

Показатель	n	Контроль	n	Сукцинамид, Lim _{ch}	n	Сукцинамид, Lim _{ac}
Нитрит-анион (NO ₂ ⁻):						
– плазма крови, мкмоль/л	10	6,8±0,5	10	5,8±0,6	10	4,5±0,5 ¹⁾
– моча, мкмоль/л	10	9,2±0,4	10	7,6±0,58 ²⁾	10	6,3±0,44 ¹⁾
– гомогенат печени, нмоль/мг протеина	10	26,4±1,7	10	31,1±1,7 ²⁾	10	21,7±1,6 ²⁾
Нитрат-анион (NO ₃ ⁻):						
– плазма крови, мкмоль/л	10	26,0±1,5	10	23,2±1,8	10	18,8±1,6 ¹⁾
– моча, мкмоль/л	10	55,3±0,5	10	48,3±2,6 ²⁾	10	42,3±0,4 ¹⁾
– гомогенат печени, нмоль/мг протеина	10	62,6±4,1	10	71,3±4,6	10	51,3±3,7 ²⁾
Активность с-NOS ³⁾ :						
– эритроцитов, нмоль НАДФН/ мг Hb × мин	10	5,7±0,8	10	3,7±0,5 ²⁾	10	2,6±0,3 ¹⁾
– гомогената печени, нмоль НАДФН/ мг протеина × мин	9	3,1±0,3	9	4,3±0,6 ²⁾	10	2,2±0,3 ¹⁾

Примечания.

- 1) Отклонение статистически значимо, ($p < 0,05$);
- 2) Отклонение близко к статистически значимому, ($0,05 < p < 0,1$);
- 3) с-NOS – синтаза оксида азота.

Данные изменения показателей обмена оксида азота регистрировали с параллельным количественным хроматографическим определением концентраций сукцинамида и его метаболитов в плазме крови. При этом, средняя концентрация производного янтарной кислоты преобладала в плазме крови по сравнению с его биотрансформации, также отмечено диспропорциональное распределение метаболитов, проявляющемся в трехкратном увеличении уровня β-ФЭСА.

Вместе с этим, при применении меньшей дозы сукцинамида на уровне Lim_{ch}, изменения метаболизма NO были менее выраженными и носили разновекторный характер. При этом регистрировали гораздо более низкие концентрации исследуемых соединений в плазме крови: сукцинамид – 15,5±1,7 нг/мкл, метаболит 2-ГФСА – 4,8±0,5 нг/мкл и метаболит β-ФЭСА – 7,2±0,9 нг/мкл, что косвенно указывает на зависимость степени изменений показателей метаболизма оксида азота от концентрации сукцинамида/ его метаболитов в плазме крови.

Необходимо отметить, что первым этапом исследований в доказательной цепочке по оценке воздействия ксенобиотиков на организм является выявление и обоснование статистически значимой связи «экзогенная доза ксенобиотика (при различных путях поступления и уровнях воздействия на организм) – концентрация ксенобиотика/ его метаболитов в биологическом субстрате» [18].

В результате проведенного математического моделирования получена адекватная модель и установлена прямая корреляционная зависимость между экзогенной интраназальной дозой сукцинамида и концентрациями исходного соединения и его метаболитов в плазме крови, что выражается в высоких статистически значимых коэффициентах регрессии $r = 0,79, p \leq 0,0002$; $r = 0,70, p \leq 0,001$; $r = 0,80, p \leq 0,0001$.

Для обоснования изменений показателей обмена оксида азота в качестве биомаркеров эффекта интраназального воздействия сукцинамида на основании методов математического моделирования проведена оценка параметров зависимости вероятности отклонения значений показателей системы NO подопытной группы животных по сравнению с контролем от концентрации сукцинамида/ его метаболитов в плазме крови методом построения логистической регрессионной модели.

Получены адекватные модели, характеризующие вероятность снижения: активности с-NOS гемолизата эритроцитов ($r = -0,77, F = 42,9, p \leq 0,009$), уровней $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ мочи ($-0,78 \leq r \leq 0,83, 18,8 \leq F \leq 109,5, p \leq 0,008$) при средней концентрации сукцинамида в плазме крови 15,5 нг/мкл (ДИ= 10,6–20,9), падения активности с-NOS гемолизата эритроцитов ($r = -0,80, F = 138,04, p \leq 0,005$), с-NOS гомогената печени ($r = -0,83, F = 127,4, p \leq 0,001$), уровней $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ плазмы крови ($-0,77 < r < -0,89, 32,4 < F < 121,3, 0,001 \leq p \leq 0,009$) при средней концентрации сукцинамида 38,3 нг/мкл (ДИ= 31,5– 45,1). Также получены статистически значимые модели, адекватно отражающие связь между средней концентрацией в плазме крови метаболита β -ФЕСА 7,2 нг/мкл (ДИ=5,1–9,4) и снижением активности с-NOS гемолизата эритроцитов ($r = -0,79, F = 42,9, p \leq 0,006$), с-NOS гомогената печени ($r = -0,85, F = 41,5, p \leq 0,002$) и концентрациями $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ мочи ($r = 0,76, F = 23, p \leq 0,05$). Вместе с этим, доказана достоверная связь между снижением уровня NO_2^- плазмы крови ($r = -0,83, F = 121,3, p \leq 0,003$) при средней концентрации в биосубстрате метаболита β -ФЕСА на уровне 31,9 нг/мкл (ДИ=23,6 – 40,2).

Выводы и перспективы.

1. Показатели метаболизма оксида азота активность синтазы оксида азота с-NOS гемолизата эритроцитов, концентрации $\text{NO}_2^- / \text{NO}_3^-$ плазмы крови и мочи определены в качестве биомаркеров эффекта субхронического ингаляционного влияния производного янтарной кислоты с антидиабетической активностью и в дальнейшем могут быть использованы как дополнительные критерии при гигиеническом регламентировании

скцинамида в воздухе рабочей зоны.

2. Биомаркеры эффекта являются перспективными критериями биомониторинга соединения для повышения точности оценки риска влияния изучаемого антидиабетического средства на организм работающего контингента, раннего выявления профессиональной патологии и надежности защиты здоровья работающих в соответствующем производстве.

Литература.

1. Вовк О, Бойченко М. Причинно-наслідковий аналіз стану екологічної безпеки під час виробництва та використання фармацевтичної продукції. Наукоємні технології . 2017;1(33):1-7.
2. Apostoli P, Cornelis R, Duffus J, Hoet P, Lison D, Templeton D, Hahn S, Kielhorn J, Nordberg M, Riihimäki V, Aitio A. Environmental Health Criteria 234: Elemental speciation in Human Health Risk Assessment [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 2006 [cited 2006]. 256 p. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc234.pdf>
3. П'ятниця-Горпинченко Н. Сучасний стан проблеми оцінки якості повітря робочої зони. Довкілля та здоров'я. 2015; 2: 24-9.
4. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. Environmental Health Criteria 222 [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 2001 [update 2001]. 238 p. . Available from: www.who.int/iris/handle/10665/42363.
5. Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 1999 [cited 1999]. 91 p. Available from:<http://www.pic.int/Portals/5/secEdoc/Environmental%20Health%20Criteria%20210.pdf>
6. Modun D, Giustarini D, Tsikas D. Nitric oxide-related oxidative stress and redox status in health and disease. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 23];12:9651–6.
7. N. Gorbenko, V. Poltorack , A. Gladkih, O. Ivanova. Novel antioxidant phensuccinal attenuates the development of ditizone diabetes in rabbit. Diabetologia 1999. vol.42 (1). P. A233.
8. Резніков О. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Ендокринологія. 2003;8(1):142 – 5.
9. МОЗ України. Державна санітарно-епідеміологічна служба. Обґрунтування ГДК лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць: метод.вказ. 1.1.5-121-2005. Київ: МОЗ України; 2005.30с.

10. Солодков АП, Веремей ИС, Осочук СС, Щербинин ИЮ, Деюн ГВ, Дубровская АВ. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях : инструкция по применению. Витебск : МОЗ Беларусь; 2001. 9 с.
11. Сумбаев В, Ясинская И. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс. *Соврем. пробл. токсикологии*. 2000;3: 3 – 7.
12. Кудря МЯ, Лалименко ОС, Нікішина ЛЄ, Кравченко СВ, Караченцев ЮІ, Шаламай АС. винахідники; ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України». Спосіб кількісного визначення вмісту антидіабетичного засобу фенсукциналу та його метаболітів в плазмі крові. Патент України № 111489. 2016 Лист.10.
13. Статистичні методи обробки результатів медико-біологічних досліджень : методичні вказівки з дисципліни «Медична інформатика» для студентів 2 курсу медичних та стоматологічного факультетів / упоряд.: Т. В. Левченко, Є. Б. Радзішевська. – Харків : ХНМУ, 2016. – 39 с.
14. Пакет програмного забезпечення для статистичного аналізу StatSoft Statistic 10.
15. Wojewoda M, Przyborowski K, Sitek B, Zakrzewska A, Mateuszuk L, Zoladz J, Chlopicki S. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on $V'O_{2max}$ and exercise capacity in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2017; 390(3):235–44.
16. Majmudar J, Martin B. Strategies for profiling native S-nitrosylation. *Biopolymers*. 2014; 101(2):173-9.
17. Сибірна Н, Люта М, Климишин Н. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах. *Біологічні студії*. 2010; 4(1):143–60.
18. Всемирная организация здравоохранения. Биомониторинг человека: факты и цифры [Интернет]. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2015 [цитовано 2015 січ.10]. Доступно на: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/276388/Human_biomonitoring-facts-figures-ru.pdf?ua=1.

References.

1. 1. Vovk O, Boychenko M. Cause and effect analysis of environmental safety during the production and use of pharmaceutical products. *Technology-intensive*. 2017; 1 (33): 1-7.
2. Apostoli P, Cornelis R, Duffus J, Hoet P, Lison D, Templeton D, Hahn S, Kielhorn J, Nordberg M, Riihimäki V, Aitio A. Environmental Health Criteria 234: Elemental speciation in Human

- Health Risk Assessment [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 2006 [cited 2006]. 256 p. Available from: <http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc234.pdf>
3. Gorpichenko N. The current state of the problem of air quality assessment of the working area. *Environment and health*. 2015; 2: 24-9.
 4. Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. *Environmental Health Criteria* 222 [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 2001 [update 2001]. 238 p. . Available from: www.who.int/iris/handle/10665/42363.
 5. Principles for the assessment of risk to human health from exposure to chemicals [Internet]. Geneva: WHO/IPCS; 1999 [cited 1999]. 91 p. Available from: <http://www.pic.int/Portals/5/secEdoc/Environmental%20Health%20Criteria%20210.pdf>
 6. Modun D, Giustarini D, Tsikas D. Nitric oxide-related oxidative stress and redox status in health and disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Jul 23];12:9651–6.
 7. N. Gorbenko, V. Poltorack , A. Gladkih, O. Ivanova. Novel antioxidant phensuccinal attenuates the development of ditizone diabetes in rabbit. *Diabetologia* 1999. vol.42 (1). P. A233.
 8. . Reznikov O. General ethical principles of animal experiments. *Endocrinology*. 2003; 8 (1): 142-5.
 9. Ministry of Health of Ukraine. State Sanitary and Epidemiological Service. Substantiation of MPCs of medicines in the air of the working area and the atmospheric air of the inhabited places: methodical decree. 1.1.5-121-2005. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2005.30s.
 10. Solodkov AP, Veremey IS, Osochuk SS, Shcherbinin IJ, Deyun GV, Dubrovskaya AV. Photometric method for the determination of nitrates and nitrites in biological fluids: instructions for use. Vitebsk: Ministry of Health of Belarus; 2001. 9 p.
 11. Sumbaev V, Yasinskaya I. Influence of DDT on the activity of nitric oxide synthase in the liver, lungs and brain of rats. *Modern. prob. toxicology*. 2000; 3: 3 - 7.
 12. Kudrya ME, Lalimenko OS, Nikishina LE, Kravchenko JV, Karachentsev YI, Shalamay AS. inventors; State Institution «Institute of Problems of Endocrine Pathology. Danilevsky National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Method for quantitative determination of content of antidiabetic agent fensuccinal and its metabolites in blood plasma. Patent of Ukraine No. 111489. 2016 Nov.10.
 13. Statistical methods of processing the results of biomedical research: methodical instructions from the discipline "Medical Informatics" for students of the 2 rd year of medical and dental faculties / edited by: T. Levchenko, EB Radishevskaya. - Kharkiv: KhNMU, 2016. - 39 p.
 14. StatSoft Statistic 10 statistical analysis software package.

15. Wojewoda M, Przyborowski K, Sitek B, Zakrzewska A, Mateuszuk L, Zoladz J, Chlopicki S. Effects of chronic nitric oxide synthase inhibition on $V'O_{2max}$ and exercise capacity in mice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2017; 390(3):235–44.
16. Majmudar J, Martin B. Strategies for profiling native S-nitrosylation. Biopolymers. 2014; 101(2):173-9.
17. Sibirna N, Lyuta M, Klimyshyn N. Molecular mechanisms of deposition of nitric oxide in erythrocytes. Biological studies. 2010; 4 (1): 143–60.
18. World Health Organization. Human biomonitoring: facts and figures [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 [cited 2015 Jan 10]. Available at: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/276388/Human_biomonitoring-facts-figures-en.pdf?Ua=1.

ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ ЯК ПРИОРІТЕТНІ БІОМАРКЕРИ ЕФЕКТУ СУКЦИНАМІДУ З АНТИДІАБЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

Аналіз даних літератури показав, що для підвищення точності оцінки ризику впливу лікарських засобів (ЛЗ) на організм і надійності захисту здоров'я працюючих у відповідному виробництві, необхідно проведення гігієнічної індикації та критеріальної оцінки ефекту ЛЗ, зокрема, похідного янтарної кислоти з антидіабетичною активністю, на стан системи метаболізму оксиду азоту в експериментальних умовах.

Мета роботи полягала у визначенні критеріальної значущості залежності змін показників метаболізму оксиду азоту від концентрації сукцинаміда в плазмі крові при моделюванні інгаляційного впливу на рівні порогів гострого і хронічного інгаляційного впливу та обґрунтуванні їх в якості біомаркерів ефекту.

Проведено субхронічне моделювання інгаляційного шляху введення методом інтраназальних інсталяцій, в дозах, що відповідають порозу гострого (Lim_{ac}) і хронічного (Lim_{ch}) інгаляційного впливу. На підставі методів математичного моделювання проведена оцінка параметрів залежності ймовірності відхилення значень показників системи оксиду азоту піддослідної групи тварин в порівнянні з контролем від концентрації сукцинаміда / його метаболітів в плазмі крові методом побудови логістичної регресійної моделі.

Показники метаболізму оксиду азоту активність синтази оксиду азоту c-NOS гемолізату еритроцитів, концентрації NO^2- / NO^3- плазми крові і сечі визначені в якості біомаркерів ефекту субхронічного інгаляційного впливу похідного янтарної кислоти з антидіабетичною активністю та в подальшому можуть бути використані як додаткові критерії при гігієнічному регламентуванні сукцинаміда в повітрі робочої зони.

Ключові слова: похідне бурштинової кислоти, біомаркери ефекту, біологічний моніторинг людини.

INDICES OF NITROGEN OXIDE METABOLISM AS PRIORITY BIOMARKERS OF EFFECT OF SUCCINAMIDE WITH ANTI-DIABETIC ACTIVITY

An analysis of the literature data revealed that in order to increase the accuracy of assessment of the risk of the influence of medicinal agents (MA) on the body and the reliability of workers' health protection in the corresponding production, it is necessary to conduct a hygienic indication and criteria-based assessment of MA effect, in particular, a succinic acid derivative with antidiabetic activity, on the condition of nitric oxide metabolism system in experimental conditions.

The purpose of the work was to determine the criterial significance of the dependence of changes in nitric oxide metabolism indices on the concentration of succinamide in blood plasma when modeling inhalation effects at the threshold level of acute and chronic inhalation effects and substantiating them as biomarkers of the effect.

A subchronic modeling of the inhalation route of administration by the method of intranasal installations was carried out in doses corresponding to the threshold of acute (Lim_{ac}) and chronic (Lim_{ch}) inhalation effects. According to the methods of mathematical modeling, the parameters of dependence of the probability of deviation of the nitric oxide system parameters in the experimental group of animals in comparison with the control on the concentration of succinamide /its metabolites in blood plasma were estimated, using the method of constructing a logistic regression model.

Indices of nitric oxide metabolism, such as activity of erythrocyte hemolysate nitric oxide c-NOS synthase, blood plasma and urine NO^2^-/NO^3^- concentrations are determined as biomarkers of the effect of the subchronic inhalation impact of succinic acid derivative with antidiabetic activity and can be used in future as additional criteria for hygienic regulation of succinamide in the air of the working area.

Key words: *succinic acid derivative, biomarkers of effect, human biological monitoring.*

Лалименко Ольга Сергіївна (ORCID ID 0000-0002-9279-1377), +380661595653;
yaloposta@gmail.com