

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ СИСТЕМНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНГАЛЯЦИЙ ОКСИДА АЗОТА

© 2016 г. А.К. Маргусевич, С.П. Перетягин, А.Г. Соловьева, А.А. Маргусевич, А.Д. Плеханова*

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр МЗ РФ,
603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18;

*Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, 603107, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97

E-mail: cryst-mart@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.07.15 г.

Целью исследования было изучение влияния ингаляций оксида азота на параметры про- и антиоксидантных систем крови крыс в норме и при экспериментальной термической травме. Исследование проводили на 40 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, разделенных на четыре группы равной численности: интактную (никаких манипуляций не проводили, выполняли лишь однократный забор крови), основную I (проводили курс ингаляций воздушной смеси, содержащей 20 ppm оксида азота), контрольную (воспроизводили термическую травму и применяли стандартное лечение) и основную II (аналогична контрольной с дополнительным проведением ежедневных ингаляций оксида азота в концентрации 20 ppm). Продолжительность курса ингаляций составляла 10 суток. Определяли интенсивность перекисного окисления липидов плазмы крови, ее общую антиоксидантную активность, перекисную резистентность эритроцитов, концентрацию малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах, а также активность супероксиддисмутазы. Показано, что ингаляции газовой смеси, содержащей оксид азота, способствуют модификации окислительного метаболизма крови здоровых и имеющих экспериментальную термическую травму крыс. Так, единой реакцией на экзогенное введение оксида азота у здоровых животных и животных с термической травмой является активация процессов липопероксидации в эритроцитах, протекающих на фоне значительного нарастания в них каталитической активности супероксиддисмутазы. Установлено, что у здоровых животных изучаемое воздействие обуславливает умеренный прооксидантный эффект, аналогичный наблюдаемому в эритроцитах данной группы крыс. При термической травме после завершения курса ингаляций наблюдали коррекцию явлений окислительного стресса.

Ключевые слова: оксид азота, ингаляции, окислительный метаболизм, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, малоновый диальдегид.

Ингаляционные воздействия служат одним из наиболее доступных неинвазивных способов изучения системных эффектов различных соединений [1]. При этом они максимально подходят для веществ, в естественных условиях являющихся газообразными. На данном основании ингаляции способны выступать в качестве компонента моделей системного действия различных физико-химических агентов [1–4].

Нашим коллективом на протяжении последних лет проводятся комплексные исследования по изучению биологических эффектов широкого спектра активных форм кислорода и азота в свободной и связанной (в составе железосодержащих и цитохромовых нитрозильных комплексов [5,6]) формах. В частности, в данных работах было показано, что имеет место неодинаковое их влияние на баланс про- и антиоксидантных систем крови *in vitro* [7]. Также

было установлено, что указанная модификация гомеостаза реализуется при внутрибрюшинном введении здоровым и имеющим термическую травму крысам водного раствора динитрозильных комплексов железа с глутатионовыми лигандами [8]. В то же время сравнительно небольшое количество экспериментальных исследований посвящено системным эффектам ингаляций оксида азота, раскрытым недостаточно полно [2]. При этом в последние десятилетия подобное воздействие служит компонентом лечебных алгоритмов при различной острой и хронической патологии легких [9–11], причем эффективность применения газообразного оксида азота (NO) в указанных случаях до сих пор является предметом дискуссий [9].

Особое внимание в данном вопросе привлекает наличие тесной взаимосвязи между метаболическими ролями оксида азота и активных

форм кислорода, участвующих в единых клеточных регуляторных каскадах [12,13]. Особенности реализации указанного взаимодействия приобретают большое значение в условиях формирования нарушений баланса про- и антиоксидантных систем, в том числе при развитии окислительного стресса, являющегося универсальным компонентом патогенеза различной патологии [12,14,15]. В этом плане представляет интерес оценка характера действия экзогенного введения оксида азота на состояние окислительного метаболизма.

В связи с этим целью работы явилось изучение влияния ингаляций оксида азота на параметры про- и антиоксидантных систем крови крыс в норме и при экспериментальной термической травме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на 40 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 220–250 г, разделенных на четыре группы равной численности: интактную (никаких манипуляций не проводили, выполняли лишь однократный забор крови), основную I (проводили курс ингаляций воздушной смеси, содержащей 20 ppm оксида азота), контрольную (воспроизводили термическую травму и применяли стандартное лечение) и основную II (аналогична контрольной с дополнительным проведением ежедневных ингаляций оксида азота в концентрации 20 ppm).

Животным контрольной и основной II групп комбинированную травму моделировали по разработанной ранее методике [16], включающей контактный термический ожог кожи спины (площадь – 20% поверхности тела) в сочетании с термоингаляционной травмой. Содержание животных, экспериментальные вмешательства осуществляли согласно приказу Минздрава СССР № 775 от 12.08.1977 г. Травму наносили под комбинированным наркозом («олетил» + «ксила»). Затем крыс случайным образом разделяли на две равные по численности группы. Животным контрольной группы с первых суток после моделирования термической травмы проводили ежедневные внутрибрюшинные инфузии физиологического раствора (3 мл), раны обрабатывали левомеколем. Крысы II основной группы, помимо лечения, аналогичного применяемому для животных контрольной группы, ежедневно получали ингаляции воздушной смеси, включающей 20 ppm монооксида азота. Продолжительность терапии животных обеих групп составляла 10 сут.

Синтез NO-содержащей воздушной смеси осуществляли с помощью экспериментального генератора, разработанного в РФЯЦ ВНИИЭФ (г. Саров) [17]. Выведение животных из эксперимента проводили путем декапитации под наркозом на следующие сутки после завершения полного курса ингаляций.

Кровь животных стабилизировали 3,8% водным раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Для получения эритроцитарной массы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Эритроциты трехкратно отмывали изотоническим раствором хлорида натрия.

В плазме крови крыс методом Fe^{2+} -индуцированной биохемиллюминесценции (аппарат БХЛ-06, Нижний Новгород) изучали активность про- и антиоксидантных систем. В качестве оценочных параметров использовали светосумму биохемиллюминесценции за 30 с, рассматриваемую как критерий интенсивности перекисного окисления липидов, а также тангенс угла наклона кинетической кривой хемиллюминесценции $tg2\alpha$, традиционно отождествляемый с суммарной активностью антиоксидантных систем. Кроме того, нами была проведена оценка процессов липопероксидации в эритроцитах, для чего определена их перекисная резистентность (в отмытых эритроцитах методически аналогично величине перекисного окисления липидов в плазме крови). В целях получения интегральной информации о балансе про- и антиоксидантных систем рассчитывали окислительный потенциал – отношение светосуммы биохемиллюминесценции к $tg2\alpha$.

Уровень малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах оценивали по методу Сидоркина и Чулошниковой (1993).

Активность супероксиддисмутазы оценивали по методу Сироты (1999).

Полученные данные были обработаны статистически с помощью программного пакета Statistica 6.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. С учетом характера распределения признака для оценки статистической значимости различий применяли *H*-критерий Краскала–Уоллеса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния ингаляций оксида азота в низкой концентрации на баланс про- и антиоксидантных систем крови здоровых животных позволила установить, что данное воздействие способствует умеренному, но значимому нарастанию интенсивности перекисного окисления

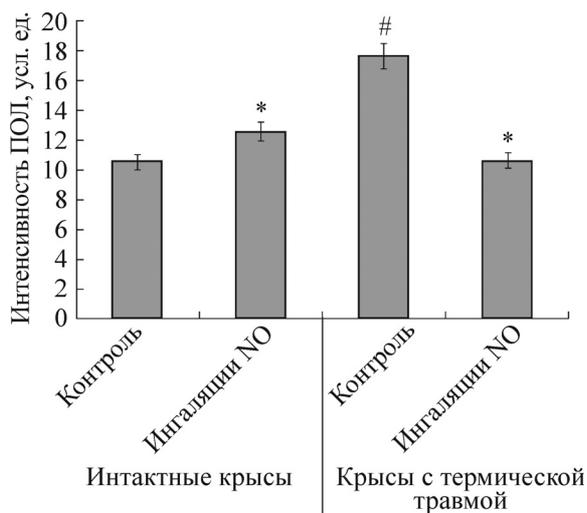


Рис. 1. Интенсивность процессов липопероксидации в плазме крови здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингалированными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

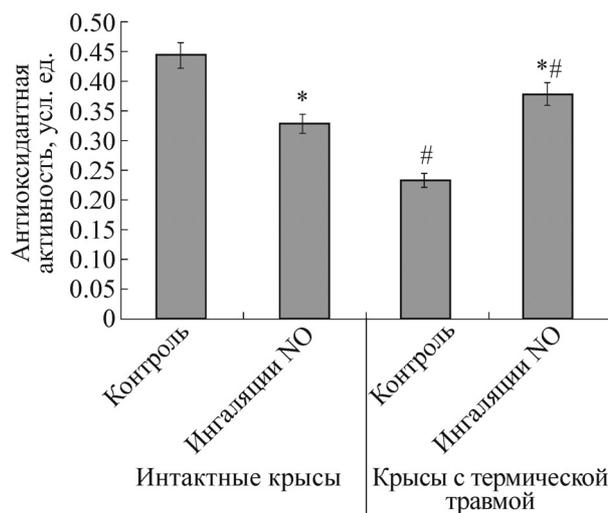


Рис. 2. Общая антиоксидантная активность плазмы крови здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингалированными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

липидов, регистрируемой по изменению Fe-индуцированной биофлуоресценции образцов плазмы крови (на 19,2% по сравнению со здоровыми крысами; $p < 0,05$). На прооксидантный эффект изучаемого фактора указывает и динамика общей антиоксидантной активности биосреды, снижающейся на 25,7% относительно физиологических значений ($p < 0,05$). В то же время один из наиболее стабильных маркеров интенсивности липопероксидации – концентрация малонового диальдегида в плазме крови – в рассматриваемом случае не демонстрирует тенденции к увеличению, оставаясь на том же уровне, как у животных интактной группы ($p < 0,05$).

В эритроцитах здоровых крыс, получавших курс ингаляций оксида азота, также наблюдали стимуляцию процессов липопероксидации, о чем свидетельствует нарастание перекисной резистентности эритроцитов на 28,4% по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$) в сочетании с повышением концентрации малонового диальдегида (на 49,1% соответственно; $p < 0,05$). На адекватность метаболического ответа эритроцитов в данном варианте NO-стимуляции указывает увеличение активности супероксиддисмутазы (на 56,1% относительно здоровых крыс; $p < 0,05$). Таким образом, можно говорить об умеренном прооксидантном действии ингаляций NO на окислительный метаболизм крови, однако это влияние, по нашему мнению, имеет характер тренирующего.

Моделирование ожоговой болезни как результата термической травмы способствовало

формированию явлений выраженного окислительного стресса, что подтверждено отчетливой активацией перекисного окисления липидов в плазме крови (на 67,5% по сравнению с представителями интактной группы; $p < 0,05$), нарастанием плазменной и эритроцитарной концентраций малонового диальдегида (на 103,1 и 13,3% соответственно; $p < 0,05$ для обоих случаев) на фоне снижения каталитических свойств супероксиддисмутазы (на 53,4% относительно здоровых крыс; $p < 0,05$).

У крыс, которым моделировали комбинированную термическую травму, был выявлен принципиально иной по сравнению с интактными животными характер ответа на изучаемое ингаляционное воздействие. В частности, если у здоровых животных регистрировали интенсификацию перекисного окисления липидов после курса ингаляций NO, то у представителей II основной группы имело место выраженное антиоксидантное действие изучаемого воздействия. Так, отмечали нормализацию активности липопероксидации в плазме крови до физиологических значений (рис. 1) в сочетании с выраженным нарастанием общей антиоксидантной активности плазмы крови (рис. 2). Совокупность двух указанных показателей свидетельствует о наличии корригирующего действия ингаляций оксида азота на окислительный стресс, развивающийся при тяжелой термической травме. Аналогичное действие выявлено и в отношении концентрации малонового диальдегида в динамике курса ингаляционной

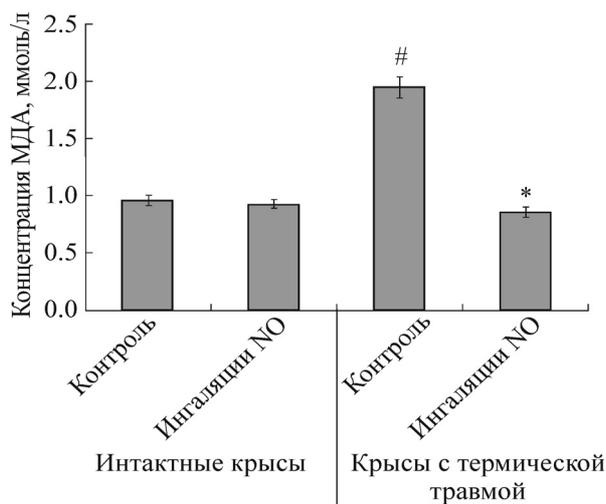


Рис. 3. Концентрация малонового диальдегида в плазме крови здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингаляционными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

NO-терапии (рис. 3). Установлено, что данный параметр снижается в 2,27 раза по сравнению с животными, не получавшими оксид азота ($p < 0,01$). При этом по завершении курса он не отличается от значений, характерных для здоровых интактных животных ($p > 0,05$).

Несколько иной, но аналогичной наблюдаемой у здоровых крыс после ингаляций NO, была динамика интенсивности процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, оцениваемая методом биохемилюминесценции по уровню их перекисной резистентности (рис. 4). При этом значение данного параметра было ниже у животных контрольной и II основной групп по сравнению с уровнем интактных крыс до начала и по завершении курса ингаляционного NO-воздействия соответственно.

Тенденции, указанные для перекисной резистентности эритроцитов, полностью подтверждаются результатами исследования концентрации в них малонового диальдегида (рис. 5). В то же время стимуляция липопероксидации в них компенсируется выраженной активацией антиоксидантных ферментов эритроцитов, в частности, супероксиддисмутазы (рис. 6). Установлено, что ее каталитическая активность значительно уменьшается в условиях тяжелой термической травмы, восстанавливаясь после курса ингаляций оксида азота. При этом в последнем случае она многократно (в 3,42 раза, $p < 0,01$) превышает наблюдаемую в этот период у животных с термической травмой, не получавших

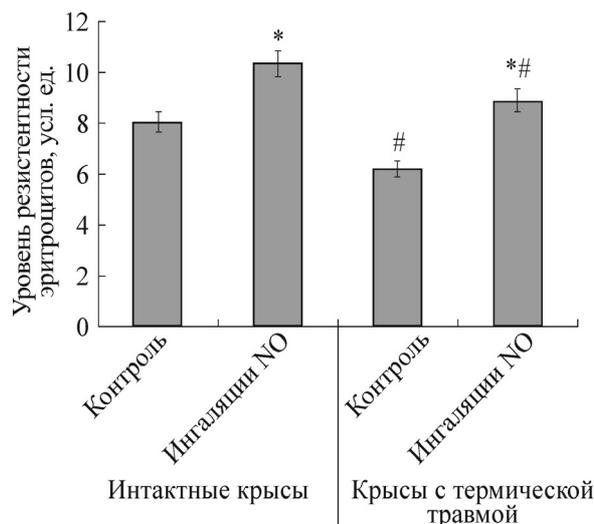


Рис. 4. Уровень перекисной резистентности эритроцитов у здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингаляционными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

ингаляций NO. На этом основании можно предположить, что влияние курса ингаляционной NO-терапии на окислительный метаболизм эритроцитов, как и у здоровых животных, заключается преимущественно в стимуляции собственных антиоксидантных резервов данного клеточного пула крови.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Эмпирическое применение ингаляций монооксида азота при коррекции респираторного дистресс-синдрома у новорожденных и легочной гипертензии взрослых пациентов имеет место уже на протяжении 15–20 лет [3,9–11] и базируется на использовании вазодилатирующих свойств соединения [15,18]. В то же время механизмы реализации подобного клинического эффекта изучены недостаточно подробно и анализируются только в единичных зарубежных публикациях [9]. Также следует отметить, что клиническая эффективность ингаляций NO при указанных патологических состояниях периодически оспаривается и не всегда подтверждается при проведении крупных мета-анализов результатов лечения данного контингента больных [9]. Это обуславливает необходимость более подробного раскрытия механизмов и особенностей действия газообразного оксида азота при ингаляционном применении. Кроме того, учитывая дозозависимость эффектов соединения [2,5,7], а также влияние исходной концентрации NO на результат лечения, представля-

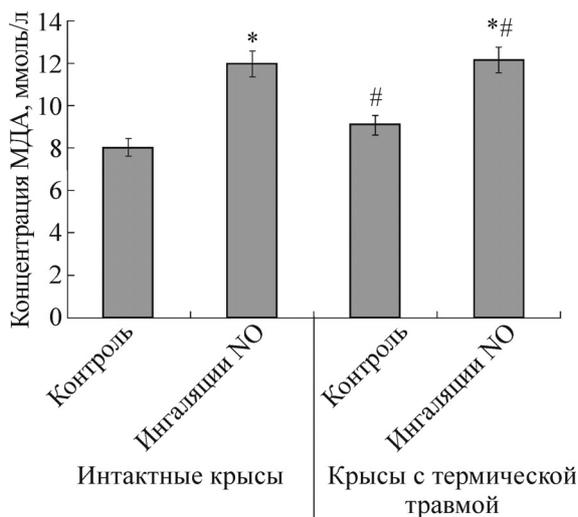


Рис. 5. Концентрация малонового диальдегида в эритроцитах здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингалярованными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

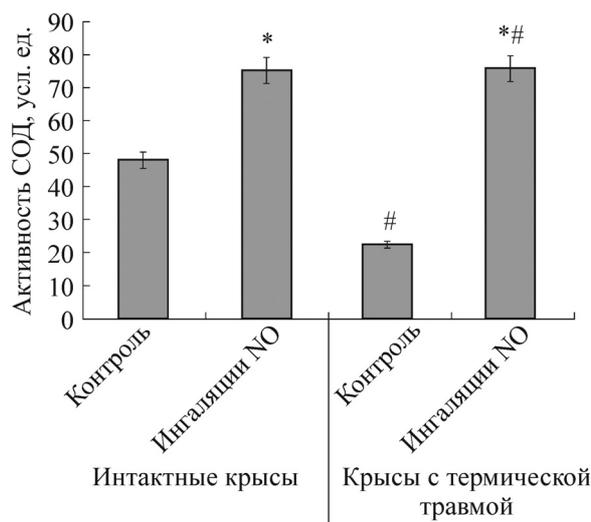


Рис. 6. Активность супероксиддисмутазы эритроцитов здоровых и имеющих термическую травму животных. * – Различия статистически значимы по сравнению с неингалярованными крысами, $p < 0,05$; # – различия статистически значимы по сравнению с крысами интактной группы, $p < 0,05$.

ется целесообразным уточнение характера реализации изучаемого варианта воздействия оксида азота в физиологических условиях и при модельной системной патологии, в качестве которой может рассматриваться ожоговая болезнь. Известно, что последняя сопровождается комплексом выраженных функционально-метаболических нарушений, среди которых ведущее место принадлежит эндогенной интоксикации, а также окислительному стрессу. На этом основании в рамках данного исследования нами было проведено сопоставление влияния ингаляций низкой концентрации оксида азота (20 ppm) на состояние процессов перекисного окисления липидов крови здоровых и имеющих термическую травму крыс линии Вистар.

В результате проведения работы установлено, что в физиологических условиях и при травматическом стрессе реакция окислительного метаболизма крови животных на проведение курса ингаляций оксида азота имеет как общие, так и специфические черты. В частности, в обоих случаях наблюдается единый характер ответа процессов липопероксидации эритроцитов на внешнюю NO-стимуляцию, проявляющийся в существенной активации перекисного окисления липидов в мембранах этих клеток крови, что реализуется в форме значимого увеличения перекисной резистентности эритроцитов и концентрации малонового диальдегида в них. С другой стороны, эта реакция протекает на фоне превалирующей стимуляции каталитических свойств антиоксидантных ферментов, прежде всего эритроцитар-

ной супероксиддисмутазы, активность которой после курса ингаляций оксида азота превышает уровень показателя у контрольной группы в 3,37 раза ($p < 0,01$). С учетом этого можно заключить, что антиоксидантные свойства экзогенного NO в отношении эритроцитов реализуются не за счет собственной антиоксидантной активности, а опосредуются через инициацию функционирования ферментного звена антиоксидантной системы данных клеток крови.

Принципиально другой механизм реализации действия низкой концентрации оксида азота на баланс про- и антиоксидантной систем имеет место в плазме крови животных, причем для данного эффекта соединения обнаруживаются специфические черты реагирования у здоровых и имеющих экспериментальную термическую травму крыс. Так, если у здоровых особей регистрируется умеренный прооксидантный эффект, то при моделировании ожоговой болезни наблюдали купирование явлений ассоциированного с ней окислительного стресса (выраженное снижение интенсивности липопероксидации в комбинации с нарастанием антиоксидантного потенциала плазмы крови крыс). Важно отметить, что в обоих случаях имеет место отчетливая активация каталитических свойств супероксиддисмутазы. Этот факт позволяет предположить возможность прямого действия нарастающей концентрации NO на состояние данного фермента, что подтверждают результаты модельных экспериментов, проведенных на эндотелиальных

клетках [19], а также с использованием внеклеточной супероксиддисмутазы [20]. Также возможна стимуляция экспрессии гена фермента при курсовом введении в организм животного газообразного оксида азота [20,21].

Кроме того, ингаляции оксида азота способны пополнять плазменный пул депонированных форм NO (прежде всего, динитрозильных комплексов железа [18]), концентрация которых при термической травме резко снижается [22]. Именно за счет выраженных антиоксидантных свойств последних и может происходить купирование окислительного стресса, сопряженного с прогрессированием ожоговой болезни [23,24]. Таким образом, предполагается двухкомпонентный механизм действия ингаляций оксида азота на окислительный метаболизм крови, связанный с влиянием на активность супероксиддисмутазы и пул эндогенных депо NO.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом показано, что ингаляции газовой смеси, содержащей низкую концентрацию оксида азота (20 ppm), способствуют модификации окислительного метаболизма крови здоровых и имеющих экспериментальную термическую травму крыс. С другой стороны, в этом влиянии обнаруживаются универсальные и специфические черты. Так, единой реакцией на экзогенное введение NO у здоровых животных и животных с термической травмой является активация процессов липопероксидации в эритроцитах, протекающей на фоне значительного нарастания каталитической активности супероксиддисмутазы в них. Нами предполагается, что именно указанный фермент может быть основной молекулярной «мишенью» действия экзогенного оксида азота на эритроциты.

Специфичный компонент ответа на ингаляции NO связан с изменением баланса про- и антиоксидантных систем плазмы крови. Установлено, что у здоровых животных изучаемое воздействие обуславливает умеренный прооксидантный эффект (интенсификацию липопероксидации, снижение общей антиоксидантной активности и нарастание концентрации малонового диальдегида), аналогичный наблюдаемому в эритроцитах данной группы крыс. Напротив, при термической травме после завершения курса ингаляций наблюдали коррекцию явлений окислительного стресса, подтверждаемую данными биохимического анализа и оценки уровня малонового диальдегида. Это может реализоваться за счет нарастания пула эндогенных депо соединения (прежде все-

го, динитрозильных комплексов железа и S-нитрозотиолов), обладающих антиоксидантными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых-докторов наук (МД-7256.2015.7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Rahman, S. K. Biswas, and A. Kode, *Eur. J. Pharmacol.* **533**, 222 (2006).
2. А. А. Тимошин, С. А. Губкина, Ц. Р. Орлова и др., *Докл. РАН* **425** (5), 696 (2009).
3. A. Gries, C. Bode, K. Peter, et al., *Circulation*. **97**, 1481 (1998).
4. T. D. LeCras and I. F. McMurthy, *Am. J. Physiol.* **280** (4), 1575 (2001).
5. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева и С. П. Перегягин, *Соврем. технологии в медицине* **5** (4), 33 (2013).
6. V. M. Korobko, N. B. Melnikova, D. A. Panteleev, et al., *Nitric Oxide Biol. Chem.* **42**, 62 (2014).
7. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, С. П. Перегягин и А. Ф. Ванин, *Биофизика* **60** (2), 348 (2015).
8. А. К. Мартусевич, А. Г. Соловьева, С. П. Перегягин и А. В. Давыдюк, *Биофизика* **59** (6), 1173 (2014).
9. P. Kumar, et al., *Pediatrics*. **133** (1), 164 (2014).
10. D. J. Mathisen, E. Y. Kuo, C. Hahn, et al., *The Annals of Thoracic Surgery* **66**, 1894 (1998).
11. M. J. Ricciardi, B. P. Knight, F. J. Martinez, and M. Rubenfire, *J. Am. College Cardiol.* **32**, 1068 (1998).
12. В. А. Костюк и А. И. Потапович, *Биорадикалы и биоантиоксиданты* (БГУ, Минск, 2004).
13. M. Billaud, A. W. Lohmam, S. R. Johnstone, et al., *Pharmacol. Rev.* **66**, 513 (2014).
14. I. N. Popov and G. Lewin, *Biophysics* **58**, 669 (2013).
15. *Radicals for Life: The Various forms of Nitric Oxide*, Ed. by E. van Faassen and A. F. Vanin (Elsevier, Amsterdam, 2007).
16. A. V. Vorobyov, A. K. Martusevich, A. G. Solovyova, et al., *Bull. Experim. Biol. Med.* **147** (4), 424 (2009).
17. В. И. Карелин, С. Н. Буранов, О. А. Пименов и др., *Медиаль* **4**, 46 (2013).
18. A. F. Vanin, *Nitric Oxide Biol. Chem.* **21**, 136 (2009).
19. S. Lee, T. J. Acosta, Y. Nakagawa, and K. Okuda, *J. Reprod. Dev.* **56** (4), 454 (2010).
20. T. Fukai, M. R. Siegfried, M. Ushio-Fukai, et al., *J. Clin. Invest.* **105**, 1631 (2000).
21. M. W. Miller, L. A. Knaub, L. F. Olivera-Fragoso, et al., *Am. J. Physiol Heart Circ. Res.* **304** (12), H1624 (2013).
22. C. N. Hall and J. Garthwaite, *Nitric Oxide Biol. Chem.* **12**, 92 (2009).
23. К. Б. Шумаев, А. А. Губкин, С. А. Губкина и др., *Биофизика* **51**, 472 (2006).
24. К. Б. Шумаев, Н. Э. Петрова, И. В. Заббарова и др., *Биохимия* **69**, 699 (2004).

Experimental Investigation of Some Systemic Effects of Nitric Oxide Inhalations

**A.K. Martusevich*, S.P. Peretyagin*, A.G. Soloveva*,
A.A. Martusevich*, and A.D. Plekhanova****

**Volga Federal Medical Research Center, Verhne-Voljskaya nab. 18/1, Nizhny Novgorod, 603155 Russia*

***Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, prosp. Gagarina 97, Nizhny Novgorod, 603107 Russia*

The aim of this work was to investigate the influence of nitric oxide inhalations on parameters of pro- and antioxidant systems of rat blood in physiological condition and under experimental thermal injury. We studied forty Wistar rats, divided into 4 equal groups (10 rats in each group): intact group (without any manipulations, only one time a blood sampling was performed); main group I (receiving by inhaling air mixture containing 20 ppm of nitric oxide), control group (subjected to a thermal injury and conventional treatment was used) and main group II (burned rats received daily by inhaling NO at 20 ppm). A course of inhalation lasted 10 days. We studied the intensity of lipid peroxidation in the blood plasma, total antioxidant activity, erythrocytes peroxide resistance, level of malonic dialdehyde in blood plasma and erythrocytes as well as the activity of superoxide dismutase. It was shown that daily inhalations of a mixture containing low concentration of nitric oxide (20 ppm) contributed to modification of blood oxidative metabolism in healthy and burned rats. We proposed that a common reaction of healthy and burned rats to exogenous nitric oxide exposure is activation of lipid peroxidation in erythrocytes with marked stimulation of the catalytic activity of superoxide dismutase in them. In blood plasma of healthy animals we also observed a moderate prooxidant effect comparable to that one seen in erythrocytes of this group of rats. In case of thermal injury, after the end of the course of inhalation there was a tendency toward correction of the oxidative stress.

Key words: nitric oxide, inhalation, oxidative metabolism, lipid peroxidation, antioxidant activity, malonic dialdehyde