



Володимир Володимирович Бабієнко – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни та медичної екології Одеського національного медичного університету.

Лікар, фахівець у галузі профілактичної медицини вищої кваліфікаційної категорії. Автор понад 180 публікацій, у тому числі 2 патентів, 4 монографій. Має другу вищу освіту – педагогічну. Закінчив Південно-український національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського.

Керує низкою дисертаційних робіт за фахом гігієна та професійна патологія. Має державні нагороди за високий професіоналізм і вагомий внесок у розвиток освіти та охорони здоров'я.

Свою повсякденну діяльність на теренах медицини – викладацьку та дослідницьку – поєднує з давньою захопленістю образотворчим мистецтвом. Автор багатьох живописних робіт, які експонуються на художніх виставках і в музеях України. Удостоєний почесного звання «Заслужений художник України».

ISBN 978-966-2144-75-8



9 789662 144758

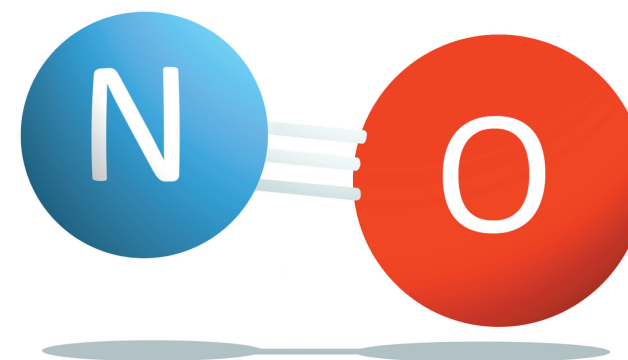
ГІГІЄНИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ  
ПРЕКУРСОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ



В. В. БАБІЄНКО

В. В. Бабієнко

## ГІГІЄНИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ПРЕКУРСОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ



В. В. Бабієнко

ГІГІЄНІЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ  
АСПЕКТИ ВПЛИВУ  
ПРЕКУРСОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ  
НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ

Монографія

Київ  
ВД «Авіцена»  
2015

УДК 613.94-042.3:546.172.6](477.7)  
ББК 51.204.8(4Укр7)+24.125  
Б12

*Затверджено Вченою радою Одеського національного  
медичного університету МОЗ України (протокол  
від 25 травня 2015 року № 8)*

Рецензенти:

**С. Т. Омельчук**, декан медичного факультету № 4, медичного факультету Чернігівського філіалу Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри гігієни харчування Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, лауреат Державної премії України;

**В. О. Коробчанський**, завідувач кафедри гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор, академік Української екологічної академії наук, член-кореспондент Міжнародної академії наук інтегративної антропології

### **Бабієнко В. В.**

Б12 Гігієнічні та екологічні аспекти впливу прекурсорів оксиду азоту на здоров'я людини: Монографія / В. В. Бабієнко. – Київ : ВД «Авіцена», 2015. – 232 с.

ISBN 978-966-2144-75-8

У монографії на основі вивчення й узагальнення джерел літератури висвітлено вплив екзогенних прекурсорів оксиду азоту на здоров'я людини, прогнозування несприятливих наслідків і розробку профілактичних заходів, спрямованих на збереження й покращання здоров'я населення Південної України.

Для гігієністів та лікарів інших спеціальностей, працівників органів державного управління, студентів, слухачів факультетів післядипломної освіти, а також широкого загалу читачів.

ISBN 978-966-2144-75-8

© В. В. Бабієнко, 2015  
© ВД «Авіцена», 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА <i>I. М. Трахтенберг</i> .....	5
ВСТУП.....	7
<b>Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ У ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ</b> .....	11
1.1. Токсикологічні аспекти впливу прекурсорів NO на організм людини та теплокровних тварин .....	11
1.2. Оксид азоту у фізіологічних реакціях .....	15
1.3. Оксид азоту в разі патології .....	38
1.4. Особливості гігієнічного нормування вмісту нітритів та нітратів в об'єктах зовнішнього середовища .....	47
<b>Розділ 2. РІВНІ НАДХОДЖЕННЯ НЕОРГАНІЧНИХ ПРЕКУРСОРІВ NO В УМОВАХ ПІВДЕННОЇ УКРАЇНИ</b> ...	55
2.1. Нітратне навантаження, асоційоване з аліментарним фактором .....	55
2.2. Нітратне навантаження за рахунок водного фактора .....	59
2.3. Безпека продуктів харчування та ґрунтів .....	73
2.4. Вплив нітратного навантаження на здоров'я населення Одеської області .....	81
2.5. Здоров'я осіб, що підлягають інтенсивному впливу неорганічних прекурсорів NO .....	89
<b>Розділ 3. ОЦІНКА РІВНЯ АКТИВНОСТІ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ</b> .....	98
3.1. Особливості функціонування нітрергічних систем організму за впливу субтоксичних доз нітратів .....	98
3.2. Оцінка активності синтезу NO за умов надлишкового надходження неорганічних нітратів та L-аргініну .....	111
3.3. Оцінка активності синтезу NO за умов надлишкового надходження неорганічних нітратів та інгібування активності NO-синтази .....	120

4 ● ЗМІСТ

3.4. Вплив нітратів у субтоксичних дозах на вміст гемоглобіну та метгемоглобіну в крові щурів .....	125
Розділ 4. ВПЛИВ НЕОРГАНІЧНИХ ПРЕКУРСОРІВ NO НА СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗЕРВІВ ОРГАНІЗМУ .....	128
4.1. Морфологічний стан окремих органів лабораторних тварин .....	129
4.1.1. Морфологічний стан печінки .....	129
4.1.2. Морфологічний стан тимуса .....	131
4.1.3. Морфологічний стан гонад .....	133
4.2. Вплив нітратів на стан білкового, жирового та вуглеводного обміну в лабораторних тварин .....	137
4.2.1. Характер метаболізму білків в організмі щурів .....	137
4.2.2. Особливості метаболізму ліпідів у щурів за умов впливу екзогенних факторів .....	140
4.2.3. Характер метаболізму вуглеводів в організмі щурів .....	142
4.3. Стан імунної системи за умов впливу нітратів .....	143
Розділ 5. ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН .....	148
ПІСЛЯМОВА .....	157
ЛІТЕРАТУРА .....	207
ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК .....	227
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	231

## ПЕРЕДМОВА

Накопичення нітратів та нітритів у навколишньому середовищі є серйозною проблемою в останні десятиліття, коли особливо зросло застосування азотовмісних мінеральних добрив, що супроводжується забрудненням нітратами природних вод та сільськогосподарської продукції. Важлива роль у цьому належить азотним добривам, оскільки з ними в ґрунт вноситься азот, який трансформується рослинами в білкові сполуки. Однак надмірне, нерозумне застосування агрохімікатів породило іншу серйозну проблему – необхідність забезпечення хімічної безпеки та високої якості продуктів харчування та питної води.

Окисні сполуки азоту широко використовуються в народному господарстві. Але застосування азотовмісних мінеральних добрив крім високого економічного ефекту супроводжується побічними несприятливими наслідками, що проявляються у вигляді непродуктивних втрат азоту, який накопичується як забруднювач в об'єктах навколишнього середовища. Викиди виробництва мінеральних добрив мають шкідливий вплив на навколишнє середовище, сприяють підвищенню вмісту нітратів у харчових рослинних продуктах та питній воді. Велике занепокоєння викликає збільшення вмісту нітратів у питній воді, так як вони більше токсичні для людини, ніж нітрати, які потрапляють до організму з харчовими продуктами.

Крім токсичних властивостей нітратів, необхідно враховувати й здатність їх брати участь у реакції нітרוзування амінів і амідів, у результаті якої утворюються нітрозосполуки – сильні канцерогени, тобто речовини, що сприяють розвитку злоякісних пухлин. Залежно від рівня надходження нітратів в організм і тривалості впливу можна говорити про гострий або хронічний токсичний ефект. Отруєння ними частіше відзначається серед осіб, які страждають захворюваннями шлунково-кишкового тракту та дихальної

системи. Можливі токсичні ефекти від дії підвищених кількостей нітратів і нітритів на організм людини: порушення функції ферментних систем і травлення; негативний вплив на центральну нервову систему, обмін речовин, ендокринні залози та серцево-судинну систему; імунологічні розлади; ембріотоксичну дію (негативний вплив на перебіг вагітності та пологи, народження неповноцінних дітей). Під впливом кишкової мікрофлори нітрати відновлюються в нітрити, які згубно впливають на гемоглобін крові, сприяючи розвитку хворобливого стану.

Монографія присвячена гігієнічній оцінці впливу екзогенних прекурсорів оксиду азоту на здоров'я людини, прогнозуванню несприятливих наслідків і розробці профілактичних заходів, спрямованих на збереження та покращання здоров'я населення Південної України. Її матеріали базуються на особистому багаторічному та науково-дослідницькому досвіді автора, а також аналізі даних літератури.

Видання буде корисним широкому колу фахівців: гігієністам, керівникам і співробітникам органів управління охороною здоров'я, студентам, ординаторам, аспірантам і докторантам вищих медичних навчальних закладів та науково-дослідних установ.

*І. М. Трахтенберг,  
член-кореспондент Національної академії наук України,  
академік Національної академії медичних наук України,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки,  
доктор медичних наук, професор*

## ВСТУП

Загальновідомо, що одним з проявів несприятливого впливу діяльності людини на навколишнє середовище є його забруднення нітритами та нітратами [2, 28, 32, 70]. Це є наслідком інтенсифікації сучасного сільського господарства, недосконалої очисних споруд великих населених пунктів, порушення технології зберігання та використання азотвміщуючих мінеральних добрив, забруднення атмосферного повітря окислами азоту тощо [4, 5, 29, 41, 50, 142].

Зростання вмісту нітритів та нітратів у воді, повітрі й біосистемах у цілому призводить до збільшення надходження їх в організм людини [28, 37, 47, 66, 69, 70, 80].

Сьогодні гігієнічне нормування нітритів та нітратів спирається на уявлення щодо можливості їхньої токсичної дії [9, 11]. Особливо вразливими до токсичної дії нітратів та нітритів, які є продуктом їхнього відновлення, є діти, вагітні, хворі на хронічну патологію органів кровотворення, нервової системи, кардіореспіраторної системи [68, 72–74]. Так, за оцінками експертів ВООЗ, у розвинутих країнах людина одержує з їжею та питвом до 400 мг нітрат-іона на одну добу [36, 139]. Тим часом відомо, що окис азоту, який продукується організмом, у підсумку окиснюється до нітрат-іона, кількість якого є порівняною з приведеною цифрою. Це підтверджується тим, що за відсутності зовнішніх джерел нітрат-іона його виявляють у сечі, причому його підвищене виділення може бути викликане тими або іншими захворюваннями.

Таким чином, потрібний більш глибокий аналіз ролі нітрату-іона в організмі. Це, звичайно, не поширюється на випадки отруєння нітрат-іоном при одноразовому надходженні аномально високих його кількостей. Остання ситуація особливо часто виникає при непомірному вживанні овочів і фруктів, оброблених підвищеними кількостями нітрату. Втім існують повідомлення щодо



можливості надходження нітратів у значній кількості з іншими продуктами харчування, у тому числі з медом [41, 60, 64, 65].

Продукти метаболізму нітрат-іона викликають перетворення гемоглобіну в нездатний до зв'язування з киснем метгемоглобін, що викликає гемічну гіпоксію [61, 62, 141]. Іншим важливим аспектом біологічної дії нітратів є можливість їхнього перетворення в організмі в нітрозаміни, які є потужними канцерогенами [19, 71, 73].

Однак нині з'явилися нові уявлення щодо ролі оксиду азоту, до якого в природі за певних умов можуть метаболізуватися нітрати після відновлення до нітритів. Це було пов'язане з визначенням біологічної ролі оксиду азоту після відкриття в 1980 році Furchgott та Zawadzki ендотелій-релаксуючого фактора [21, 25]. Пізніше в 1987 році Palmer, Ferrige та Moncada припустилися гіпотези, що EDRF є молекулою NO, яка є продуктом окиснення L-аргініну, а в 1992 році це припущення було підтверджене роботами Malinski, який *in situ* виміряв інтенсивність синтезу NO в окремій ендотеліальній клітині. Це відкриття дозволило назвати NO «молекулою року». З того часу кількість опублікованих наукових робіт, присвячених оксиду азоту, вимірюється сотнями тисяч.

Присудження нобелівської премії з медицини в 1998 році групі авторів (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro та Ferid Murad), які опублікували результати досліджень у роботі «Монооксид азота як сигнальна молекула в серцево-судинній системі», стало свідомством важливості цієї молекули для організму. Нещодавно суттєвий внесок у розвиток уявлень про біологічну роль оксиду азоту зроблено В. П. Реутовим та співавт., якими було сформульовано концепцію щодо циклу оксиду азоту [167, 168]. Суть цієї концепції полягає в тому, що в крові та клітинах різних тканин NO і NO<sub>2</sub> беруть участь у метаболічних перетвореннях, унаслідок чого утворюються нітро- та нітрозосполуки, здатні в свою чергу утворювати NO. Таким чином, йдеться про можливість циклічного функціонування NO-синтазного та нітритредуктазного компонентів в організмі [82, 169, 170].

Біологічна роль оксиду азоту не обмежується його участю в регуляції судинного тонуусу. Сьогодні відомо, що NO, який синте-

зується в макрофагах та моноцитах, забезпечує їхню цитотоксичну та цитостатичну активність відносно чужорідних клітин, у тому числі й мікробних, активує Т-лімфоцити й синтез імуноглобуліну Е. Оксид азоту, що синтезується в ендотеліальних клітинах, є вазодилататором, антиагрегантом тромбоцитів і еритроцитів, інгібує тромбоутворення. Нарешті NO, що синтезується в клітинах нервової системи, виконує роль медіатора міжнейронних комунікацій, синаптичної пластичності й пам'яті, а також медіатора, що зумовлює релаксацію гладеньких м'язів травного тракту, бронхів та ін.

За останнє десятиріччя все більше дослідників схиляються до думки, що NO є універсальною регуляторною молекулою, яка забезпечує оптимальний рівень адаптації організму до умов навколишнього середовища. Порушення ендогенного синтезу NO, надмірне надходження його екзогенних прекурсорів викликає дизрегуляторні зсуви, які проявляються як на субклітинному, так і на організменному рівні. Несприятливі дизрегуляторні ефекти стосуються порушень росту, метаболічних зсувів, порушень імунореактивності.

Sobko та співавт. (2005 р.) вважають, що в регуляції активності NO в організмі значну роль відіграють бактерії шлунково-кишкового тракту. Їхні дослідження показали, що лише лактобацили та біфідобактерії можуть суттєво збільшувати утворення NO з нітритів, але не з нітратів, тоді як кишкова паличка, бактероїди та *Cl. difficile* таких властивостей не мають. У зв'язку з широким поширенням застосування пробіотиків та пребіотиків з профілактичною метою загальним є питання: як ці лікарські засоби впливають на ендогенний синтез NO та загальний стан регуляторних механізмів?

Цікаві результати щодо впливу NO на функціонування антиоксидантних систем організму опубліковані австралійськими вченими А. Ауег та співавт. (2012 р.). Вони встановили, що NO може викликати утворення нітрозосполук з білками, які містять тіолові групи, і таким чином впливати на активність відновлювально-окиснювальних процесів. Крім того, автори розглядають процеси S-нітролізації як один з механізмів депонування NO в організмі [207].

Іншим ймовірним механізмом дизрегуляторних зсувів виступає здатність NO впливати на синтез біорегуляторних субстанцій, у тому числі катехоламінів. Таким чином, хронічний вплив субтоксичних доз нітратів може призводити до суттєвих зрушень у різних системах організму, що забезпечують його адаптивні здатності та, відтак, зменшувати його стійкість до інших несприятливих чинників зовнішнього середовища. Зважаючи на те, що ізольована дія небезпечного чинника є відносно рідкісним явищем, і в практиці гігієни праці та промислової токсикології фахівці здебільшого мають справу із комбінацією хімічних, фізичних, біологічних та інформаційних факторів, доцільним було б дослідити рівень ризиків для здоров'я осіб, що мають професійний контакт із субтоксичними концентраціями нітратів та нітритів.

Існуюча методологія гігієнічного нормування не виключає пошуку нових підходів до встановлення рівнів безпечного впливу екзогенних чинників на організм. Сучасні патофізіологічні концепції, що ґрунтуються на результатах досліджень багатьох вітчизняних та закордонних фахівців, проблеми біологічних наслідків забруднення навколишнього середовища нітритами та нітратами вимагають перегляду існуючих нормативів безпечного споживання нітратів і нітритів з їжею та питною водою. Втім цей крок вимагає зваженого ставлення та серйозної експериментальної роботи.

## Розділ 1

# СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ У ЖИТТЄ-ДІЯЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ

### 1.1. Токсикологічні аспекти впливу прекурсорів NO на організм людини та теплокровних тварин

Про можливість токсичного впливу нітратів та їхніх похідних на організм людини відомо давно. Основним джерелом надходження нітратів у організм людини є овочі та баштанні культури. Добова норма нітратів не повинна перевищувати 5 мг/кг маси тіла людини. Нітрати, що надходять в організм людини в оптимальних кількостях, повністю відновлюються до аміносполук. Надлишок їх під впливом мікрофлори кишок переходить у нітрити, які в 10 разів більш токсичні, ніж нітрати. Для уникнення токсичних ефектів нітратів та зменшення синтезу нітрозамінів – потужних канцерогенних сполук, затверджено гранично допустимий вміст нітратів у сільськогосподарській продукції (табл. 1).

Різні органи овочевих культур містять неоднакову кількість нітратів, наприклад, стебла білоголової капусти – до 700 мг/кг, качани – до 2480, жилка листка – до 980, а листовая пластинка – до 100 мг/кг. У листових овочах (салаті, кропі тощо) у період дозрівання максимальна кількість нітратів міститься в стеблах і черешках, а мінімальна – у листових пластинках, у моркви, буряка та редьки максимальна – у верхній частині, кінчиках та серцевині плоду, мінімальна – у шкірці та м'якоті. В огірках та кабачках – що ближче до насіння, то менший вміст нітратів. Добова максимально допустима доза нітратів для дорослої людини становить не більше ніж 325 мг, для тварин – 0,20–0,45 % добової кількості корму.

Гранично допустиму концентрацію нітратів у кормах для сільськогосподарських тварин наведено в таблиці 2.

Уміст нітритів у кормах відповідно до діючих норм не повинен перевищувати 10 мг/кг. З простого порівняння таблиць 1 та 2 видно, що в окремих продуктах харчування людини, зокрема, листових овочах, дозволяється вміст нітратів, який є вищий від рекомендованого для тварин.

Ця обставина пов'язана з тим фактом, що при виробництві овочевої продукції використовуються агротехнології, які вимагають інтенсивного вжитку азотмістких добрив. До того ж біологічні особливості овочевих культур, рівень їхнього живлення, властивості

Таблиця 1

**Гранично допустимий уміст нітратів у харчовій продукції**

Продукція	Гранично допустимий уміст нітратів, мг/кг
Картопля	250
Бурак столовий	1400
Цибуля ріпчаста	80
Дині	90
Кавуни	60
Яблука, груші	60
Капуста білокачанна	900 (рання) 500 (пізня)
Морква	400 (рання) 250 (пізня)
Цибуля зелена	600 (грунт) 800 (парникова)
Томати	150 (грунт) 300 (парникові)
Огірки	200 (грунт) 400 (грунт)
Листові салатні овочі (салат, шпинат, шавель, капуста пекінська, петрушка тощо)	2000 (грунт) 3000 (парникові)
Перець солодкий	200 (грунт) 400 (парниковий)
Продукти дитячого харчування (консервовані овочі)	50

грунту, система і період підживлення, погодні умови, режим зрошування, час сівби, збирання, щільність посівів теж впливають на вміст нітратів у рослинній продукції. Цікаво, що внесення мікроелементів – молібдену, міді, бору, марганцю, а також заліза та сірки – знижує вміст нітратів у рослині [232].

Протягом доби динаміка нагромадження нітратів змінюється. У сонячні, але нежаркі, дні їх нагромаджується значно менше і навпаки. У другу половину дня нітратів в овочах у 1,6–2,0 разу менше, ніж уранці.

Шляхами зниження вмісту нітратів у рослинній продукції можуть бути хімічна меліорація кислих ґрунтів; внесення мінеральних добрив у оптимальних дозах одночасно з органічними та мікродобривами; оптимальні співвідношення елементів живлення в мінеральних добривах для кожної культури; підвищення доз фосфорно-калійних добрив, які послаблюють негативний вплив азотних; поєднання мінеральних добрив з мікроелементами, особливо

Таблиця 2

**Гранично допустима концентрація нітратів у кормах для сільськогосподарських тварин**

Корм	Гранично допустима концентрація нітратів, мг/кг
Комбікорм для великої рогатої худоби, свиней та птиці	500
Грубі корми (сіно, солома)	1000
Зелені корми	500
Картопля	300
Буряк	2000
Силос (сінаж)	500
Зернофураж та продукти переробки зерна	300
Жом сухий	800
Трав'яне борошно	2000
Соснове борошно	1000
Макуха	200
Сировина тваринного походження (рибне, кісткове, м'ясокісткове борошно, сухе молоко)	250
Дріжджі кормові гідролізні, БВК	300
Меяса	1500

з молібденом та залізом; застосування аміачної та амідної форм азоту, а також азотних добрив пролонгованої дії; завершення азотного підживлення за 1,0–1,5 міс до збирання врожаю; недопущення використання з мінеральними добривами пестицидів, які підсилюють токсичний ефект; підбір сортів, які не здатні до нагромадження нітратів; забезпечення максимального освітлення та запобігання надмірному розвитку листового апарату; збирання овочів стиглими, але не перезрілими в другу половину дня й у сонячну погоду; термічна обробка та консервування овочів; свіжозаварений чай, цукор, аскорбінова кислота усувають негативний вплив нітратів. Проте навіть за дотримання всіх вказаних заходів сумарне надходження нітратів з їжею нерідко становить 300 та більше міліграмів на одну добу.

До того ж овочева продукція та фрукти не є єдиними джерелами екзогенних нітратів. Нітрит натрію (E251) широко використовують як консервант у м'ясній промисловості. При цьому найвищі його концентрації містяться в делікатесних ковбасах та копченостях. Підвищені концентрації нітратів можуть міститися і в молоці, оскільки це один із шляхів виведення їх із організму тварини, куди нітрати потрапляють разом із забрудненими нітратами кормами та питною водою. Можливе накопичення нітратів і при виготовленні деяких видів сирів.

Донедавна нітрати вважали малотоксичними хімічними сполуками, які навіть у великих дозах не спричиняють суттєвих відхилень у здоров'ї людини. Однак сьогодні ці погляди зазнали перегляду.

Нітрати життєво необхідні рослинам, без них неможливий нормальний ріст і розвиток. Однак неконтрольоване використання азотних добрив у приватному секторі (в Україні застосовують в загальному 20 млн тонн на один рік) призвело до накопичення небезпечного рівня їх у продуктах рослинного походження. Згідно із даними МОЗ України, уміст нітратів у 10 % рослинної продукції постійно перевищує допустимі рівні.

У зв'язку з широким використанням азотних добрив у сільському господарстві та їхньою міграцією в ґрунтові води й харчові

продукти поширення нітратних отруень набуло епідемічного значення.

В основі механізму хвороботворної дії нітратів на організм людини лежить утворення метгемоглобіну в крові – сполуки, нездатної переносити кисень до клітин та тканин. При зниженні насиченості організму киснем виникають симптоми ураження серцево-судинної та нервової систем.

Прояви отруєння нітратами в дітей з'являються вже при вживанні питної води з умістом нітратів 75 мг/л (гранично допустима концентрація 45 мг/дм<sup>3</sup>). Метгемоглобінемія в немовлят може виникати при вживанні ними дитячих молочних сумішей, приготовлених на воді з високим умістом нітратів. Уміст нітратів у сухих дитячих молочних сумішах допускається до 40 мг/кг.

Інтенсивне забруднення нітратами колодезної води виникає з міграцією нітратів у ґрунтові води з присадибних ділянок. Надходження нітратів у організм людини залежить від способів кулінарної обробки, умов та строків зберігання овочів.

Добове надходження нітратів з їжею коливається залежно від сезону. Відмічається ріст влітку і восени, коли збільшується споживання овочів, у 1,5 разу порівняно з зимовим періодом. Допустимий рівень нітратів у овочевій продукції – від 60 мг/кг (кавун) до 1400 мг/кг (столовий буряк).

Технологічна обробка рослинної продукції сприяє зменшенню в ній нітратів: промивання овочів – 20–30 %; варіння – 20–80 %; зберігання в зимовий період – 40–80 %.

## 1.2. Оксид азоту у фізіологічних реакціях

Оксид азоту (II) – NO – був відкритий у 1774 році англійським дослідником Джозефом Прістлі (1733–1804), який у реакції міді з концентрованою азотною кислотою одержав газоподібний продукт, названий селітряним повітрям [1–3]. Втім, з'ясування ролі цього з'єднання у фізіології було лише в кінці XX сторіччя [1]. Так, у 1980 році Furchgott та Zawadzki доповіли про наявність



в ендотеліальних клітинах речовини, що сприяє розслабленню гладких м'язів судин. Цей фактор був названий ендотелій-релаксуючим (у англійській транскрипції EDRF – endothelium-derived relaxing factor). Пізніше в 1987 році Palmer, Ferrige та Moncada припустилися гіпотези, що EDRF є молекулою NO, яка є продуктом окиснення L-аргініну. У 1992 році це припущення було підтверджено роботами Malinski, який *in situ* виміряв інтенсивність синтезу NO в окремій ендотеліальній клітині. Це відкриття дозволило назвати NO «молекулою року». З того часу кількість опублікованих наукових робіт, присвячених оксиду азоту, вимірюється сотнями тисяч.

У 1998 році нобелівську премію з медицини було присуджено групі авторів (Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro та Ferid Murad), які опублікували результати досліджень у роботі «Монооксид азоту як сигнальна молекула в серцево-судинній системі». Сьогодні відомо, що молекула оксиду азоту є з'єднанням, яке існує дуже короткий термін часу (близько 10 с) і активно бере участь у процесі регуляції тонуусу судинної системи, виконуючи роль так званого «ендотеліального релаксуючого фактора». В організмі людини оксид азоту синтезується в результаті розщеплення L-аргініну ферментом NO-синтазою (NOS) у ендотеліальних і нервових клітинах, у макрофагах та ін. Проте механізми впливу молекули оксиду азоту ще не досить вивчені. Сьогодні відомо, що в організмі людини NO виконує важливі біологічні функції [4–10]:

- NO, що синтезується у макрофагах та моноцитах, забезпечує їхню цитотоксичну та цитостатичну активність відносно чужорідних клітин, у тому числі і мікробних, активує Т-лімфоцити та імуноглобулін Е;
- NO, що синтезується в ендотеліальних клітинах, є вазодилатором, антиагрегантом тромбоцитів і еритроцитів, інгібує тромбоутворення;
- NO, що синтезується в клітинах нервової системи, виконує роль медіатора міжнейронних комунікацій, синаптичної пластичності й пам'яті, а також медіатора, що зумовлює релаксацію гладеньких м'язів травного тракту, бронхів та ін.

У сучасній літературі активно дискутуються різні аспекти біологічної дії оксиду азоту – унікальної молекули, що виконує роль фізіологічного месенджера, а в деяких умовах і цитотоксичної ефекторної молекули. Її утворення з амінокислоти L-аргініну проходить під контролем ферменту NO-синтази в присутності NADPH, кальмодуліну й інших кофакторів, що утворюють у сукупності L-аргінін-NO систему. Регуляція активності NO-синтази йде за кінцевим продуктом через зворотний зв'язок. NO здатний зв'язуватися з гемічною групою ферменту, знижуючи тим самим його активність [4, 5].

Зауважимо, що монооксид азоту являє собою унікальний за своєю природою й механізмами дії вторинний месенджер. Важлива роль оксиду азоту полягає в тому, що він регулює не тільки фізіологічні (нейротрансмісія, зниження агрегації тромбоцитів [2–5, 66], регуляція тонуусу гладких м'язів [34, 35], реакції імунної системи [257–259]), але й патологічні процеси (розвиток запальної реакції, окисного стресу) [32, 35]. NO – важливий ендогенний модулятор діяльності лейкоцитів. Синтез NO призводить до адгезії лейкоцитів і їхньої міграції в тканині.

Крім того, оксид азоту регулює функціональну активність, ріст і смерть імунних клітин [4, 5], у тому числі макрофаги, Т-лімфоцити, гладкі клітини, нейтрофіли [235]. Проте роль монооксида азоту у формуванні імунітету, а також його ефекти й механізми впливу на клітини імунної системи, у тому числі й моноядерні лейкоцити, поки залишаються відносно невідомими. Саме тому увагу дослідників привертають моноцити, які мають широкий спектр імунного захисту, регулюють апоптоз і виживання, проліферацію й диференціювання клітин, а також активацію інших формених елементів крові [239]. Одним з діагностично значущих показників запального процесу, апоптозу й імунної відповіді є ступінь активації лізосомальних цистеїнових протеїназ.

Питанню функціонування L-аргінін-NO системи (або L-arginine-NO pathway в закордонній літературі) присвячено багато оригінальних досліджень та оглядів. Так, S. Moncada, R. M. J. Palmer та E. A. Higgs [273] вказують на те, що в синтезі монооксида азоту

значну роль відіграють різні форми аргініну, зокрема, L-аргініну, NMMA, NMDA, SDA.

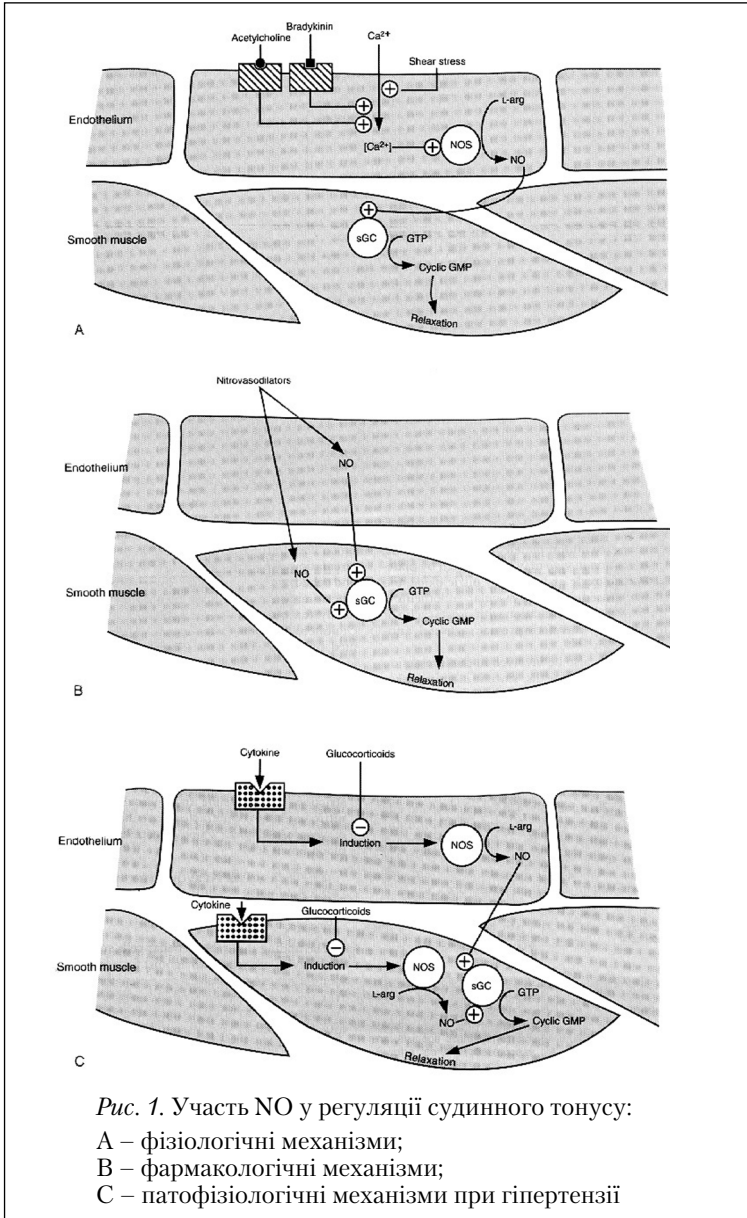
NO-синтаза є залежним від кальцію та кальмодуліну ензимом. У разі наявності метильованих форм аргініну (N<sup>G</sup>-мометил-L-аргініну, симетричного та асиметричного диметиларгініну) утворення оксиду азоту значно знижується. Відповідно в експериментальних дослідженнях показано роль метильованих форм аргініну як потенційних вазоконстрикторів. Втім дослідження ефектів структурних аналогів L-аргініну проводилося переважно відносно їхнього впливу на судинний тонус. Даних про їхню участь у регуляції активності синтезу оксиду азоту в доступній літературі не знайдено.

Сучасні уявлення про роль оксиду азоту в регуляції судинного тонуру наведено на рисунку 1 [259]. Як доведено попередніми дослідженнями, оксид азоту реагує з активним центром гемової групи розчинної гуанілатциклази в клітинах гладенької мускулатури судин, що призводить до збільшення концентрації цГМФ та відповідно до вазодилатації [219, 230].

Стресові впливи або активація ендотелію судин брадикініном або ацетилхоліном призводить до проникнення в клітину значних кількостей іонів кальцію. Зростання внутрішньоклітинної концентрації кальцію стимулює NO-синтазу та синтез NO з L-аргініну відповідно та утворення цГМФ з ГТФ. Зростання концентрації цГМФ у клітинах гладких м'язів судин веде до їхнього розслаблення [270].

При надходженні в організм речовин з вазодилатуючими властивостями (наприклад, нітропрусиду натрію, молсідоміну або нітрогліцерину), останні метаболізуються з утворенням оксиду азоту, який безпосередньо впливає на активність цГМФ (рис. 1).

Нарешті, при деяких патологічних станах (запаленні) взаємодія цитокінів з рецепторами мембран ендотеліальних та гладком'язових клітин веде до стимулювання кальцій-незалежної NO-синтази. Цей процес може бути інгібований глюкокортикоїдами. Слід зазначити, що зростання утворення монооксиду азоту призводить до стійкої активації розчинної гуанілатциклази і відповідно



до тривалої вазодилатації, яка нерідко веде до ушкодження тканинних структур [212, 270].

Доведено, що оксид азоту також інгібує агрегацію тромбоцитів, причому цей процес є залежним також від циклічної ГМФ та активності простагліцинів, що впливають на процес агрегації тромбоцитів через систему активації цАМФ. Втім на відміну від простагліцину оксид азоту також здатний пригнічувати й адгезію тромбоцитів. Доведено, що тромбоцити здатні утворювати NO, який регулює процеси активації тромбогенезу шляхом негативного зворотного зв'язку. Таким чином, процес агрегації тромбоцитів може регулюватися як ендогенно синтезованим NO та простагліцином, так і екзогенними нітровоазодилататорами [11]. Доведено також, що NO може брати участь у регуляції активності лейкоцитів та проліферації клітин гладких м'язів [270].

Стаціонарна концентрація NO визначається швидкістю його утворення й розпаду, тому що тканини NO і його метаболіти в суттєвих кількостях не запасують. Активність різних ізоформ NO-синтаз коливається в широкій межі: тип I (нейрональна) NO-синтаза має максимальне значення близько 300, тип II (макрофагальна) – до 1000, тип III (ендотеліальна) – близько 15 нмоль/мг/хв [12, 13]. Вимір умісту NO у просвіті судин на різних ділянках серцево-судинної системи показує діапазон його змін у межах 0,3–1,3 мкмоль [10]. По вимірах за допомогою мікроелектродної техніки встановлено, що ендотелій може виробляти в 10–40 разів більше NO, ніж це потрібно для активації розчинної гуанілатциклази [14]. У печінці мишей NO продукується зі швидкістю 2 мкмоль/год, а в інших тканинах рівень продукції окису азоту в 5–10 разів менший [8, 10]. У тканині міокарда його вміст за рахунок синтезу ендотеліальної NO-синтази складає 100–300 пмоль [11]. Таким чином, загальна кількість синтезованої NO, судячи з рівня NO<sub>3</sub>, коливається від 150 до 1000 мкмоль/добу [4, 5, 10]. Утворення NO ендотелієм *in situ*, або в культурі, дорівнює близько 4 пмоль/кг хв, що в перерахунку на загальну масу ендотелію 1,5 кг для організму людини складає 1728 мкмоль/добу [4, 5, 12]. Оцінка утворення NO в організмі (методом вдихання стабільного ізотопу кисню

18  $\text{PRO}_2$ ) показала, що швидкість його утворення складає  $(0,38 \pm 0,06)$  мкмоль/кг·год, а загальна добова кількість – 600–700 мкмоль [12]. Продуктами розпаду NO є нестабільний, але специфічний  $\text{NO}_2$ , і більш стабільний і менш специфічний  $\text{NO}_3$ , причому понад 90 % нітриту має ендотеліальну природу походження в організмі людини [4, 5]. Для регулювання рівня NO у клітинах різних тканин існують різні механізми, як то S-нітрозотіоли та динітрозильні комплекси негемового заліза [5, 7, 11]. Доведено, що NO кількісно і функціонально відрізняється від  $\text{O}_2$ . Для задоволення основних метаболічних потреб організму необхідні мілімолярні кількості  $\text{O}_2$  і наномолярні концентрації NO. Деякі автори вважають, що дихальний цикл можна розглядати як систему «трьох газів» ( $\text{NO}/\text{O}_2/\text{CO}_2$ ) [4].

Сьогодні загальновідомо, що в організмі людини щодоби внаслідок реакції окиснення аргініну, який каталізується ферментом NO-синтазою, утворюється понад 100 мг оксиду азоту. Це з'єднання є вельми нестійким, період напіврозпаду NO або його комплексів коливається від 1 до 6 с, що є достатнім для дифузії через внутрішньоклітинне середовище. Останні роки в літературі активно дискутується проблема циклічності процесів метаболізму монооксиду азоту. Цей підхід суттєво відрізняється від суто лінійної концепції метаболізму азоту: L-аргінін  $\rightarrow$  монооксид азоту  $\rightarrow$  нітрити та нітрати, тому що нітрит-аніони  $\text{NO}_2$  за умов дефіциту кисню здатні відновлюватися до NO [13, 14]. Таким чином, в організмі одночасно працюють дві ферментні системи: NO-синтазна, що забезпечує ендогенний синтез NO,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NO}_3$ , і нітритредуктазна, утворюючи своєрідний циклічний механізм, який отримав в літературі назву циклу оксиду азоту. Залежно від умов, у яких перебігають реакції циклу азоту, може превалювати синтез NO з аргініну або його відновлення з нітрит-іона.

Так, відомо, що окис азоту попадає в клітини стінок кровоносних судин, де діє на білки, що містять гемове залізо. Це викликає розслаблення гладких м'язів судин, за допомогою чого здійснюється локальна ауторегуляція кровотоку. Ослаблення дії цього механізму призводить до розвитку гіпертонії. Надлишкова продукція

NO має негайні важкі наслідки. Цей сценарій реалізується в разі ендотоксичного шоку, коли грамнегативні бактерії призводять до утворення ендотоксинів, які викликають потужне утворення NO у гладких м'язах судин, що призводить до падіння кров'яного тиску та розвитку характерних для шоку порушень кровообігу [36, 270].

Регуляція судинного гомеостазу здійснюється за допомогою низки паракринних факторів, що діють локально на стінку й просвіт судин. Зокрема, здійснюється підтримка балансу утворених вазодилататорів (оксид азоту NO, простагландин PGI<sub>2</sub>, брадикінін, натрійуретичні пептиди 3 типу, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор) і вазоконстрикторів (ендотелін-1, тромбоксан TX<sub>2</sub>, ангіотензин, простагландин H<sub>2</sub>, ендопероксиди) [270, 282].

Серед численних біологічно активних речовин, які виробляє ендотелій, найважливішим ендотеліальним фактором релаксації є оксид азоту, який визначається практично в усіх тканинах. Оксид азоту є внутрішньоклітинним месенджером, здатним регулювати фізіологічні функції, а саме активність нервової й серцево-судинної систем [1, 18, 21, 24, 270].

Оксид азоту синтезується за допомогою окиснювання термінальної групи гуанідину амінокислоти L-аргініну. Основним каталізатором цієї складної реакції виступає фермент синтезу оксиду азоту. У цей час у людини ідентифіковані три ізоформи NOS, які названі згідно з тим типом клітин, де вони були вперше виявлені: NOS-1 – нейрональна (nNOS); NOS-2 – індукбельна (iNOS) або макрофагальна (mNOS); NOS < 3 – ендотеліальна (eNOS) [24, 270].

У нормі утворення оксиду азоту відбувається в основному за допомогою eNOS (під впливом nNOS продукція NO низька). eNOS перебуває в caveолах – колбоподібних утвореннях клітинних мембран. Білок caveолін-1, зв'язуючись із кальмодуліном, інгібує eNOS, у той час як кальцій при з'єднанні з кальмодуліном витісняє caveолін-1, що призводить до активації eNOS і підвищення синтезу оксиду азоту. Для біосинтезу оксиду азоту необхідні деякі кофактори, а саме: никотинамідаденін, динуклетотидфосфат

(NADPH), флавіни (флавінмононуклеотид, флавінаденін < динуклеотид), тетрагідробіоптерин ( $\text{BH}_4$ ) [24, 35].

Фермент NOS являє собою гомодимер, кожна із субодиниць якого складається з редуцтазного домену, що окиснює NADPH, і оксигеназного домену, який містить гем. Окиснювання L-аргініну відбувається в два етапи. Спочатку флавін NOS бере електрон від NADPH і передає його залізу гему, перетворюючи  $\text{NOSFe}^{3+}$  на  $\text{NOSFe}^{2+}$ . На цьому етапі з L-аргініну утворюється пов'язане з ферментом проміжне з'єднання –  $\text{N}\omega$ гідроксил-L-аргінін. Потім молекула кисню зв'язується з атомом заліза гему, а фермент витрачає NADPH для окиснювання  $\text{N}\omega$ гідроксил-L-аргініну в L-цитрулін і оксид азоту [24, 33, 270].

Слід зазначити, що при синтезі оксиду азоту утворюються реактивні форми азоту – різні сполуки, що включають нітроксил (аніон), нітрозоній (катіон), вищі окисли азоту, S-нітрозотіоли й залізовмісні комплекси. Загальновизнано, що реактивні сполуки азоту відіграють ключову роль у фізіологічній регуляції багатьох, якщо не всіх живих клітин, таких як гладком'язові клітини, кардіоміоцити, тромбоцити, нейрони й клітини юкстагломерулярного апарату. Їм властиві плейотропні ефекти на клітинні мішені й посттрансляціональні модифікації та взаємодії з реактивними сполуками кисню (ROS). Підвищені рівні реактивних сполук азоту спричиняють клітинне ушкодження й смерть за допомогою стимуляції «нітрозативного стресу». Їхніми потенційними клітинними мішенями є ліпіди, ДНК і білки [24, 39, 72, 90, 270].

цГМФ, як вторинний месенджер, опосередкує ряд біологічних ефектів оксиду азоту, включаючи контроль судинного тонуусу й функцію тромбоцитів. Крім того, оксид азоту впливає й на інші молекулярні мішені, що включають гем або інші залізовмісні протеїни, ДНК і тіоли. Ці додаткові реакції можуть опосередкувати зміни функцій деяких ключових ферментів або іонних каналів. Оксид азоту також взаємодіє з ферментами дихального ланцюга, які включають комплекс I й II, аконітазу, і завдяки цьому змінює мітохондріальний подих тканин. Взаємодія оксиду азоту із супероксиданіоном може послабляти фізіологічні реакції, опосередко-



вані оксидом азоту, і приводити до необоротної інгібуючої дії на функцію мітохондрій у результаті утворення пероксинітриду ( $\text{ONOO}^-$ ) [107–109].

Одним з головних стимуляторів синтезу оксиду азоту є брадикінін, що утворюється в крові під дією ферментів калікреїну й XII фактора згортання. Блокада  $\text{V}_2$ -кінінових рецепторів на ендотеліальних клітинах гальмує вазодилатацію й вивільнення оксиду азоту. Бродікінін поряд з оксидом азоту розглядають як основний модулятор вазодилатації [24, 229, 240].

Є вказівки про різноманітні, також протилежні ефекти оксиду азоту або донаторів оксиду азоту на функцію міокарда. У цей час прийнятий консенсус, відповідно до якого оксид азоту в цілому бере участь в оптимізації насосної функції.

Експериментально встановлено, що низькі (субмікромольні) дози оксиду азоту викликають незначний позитивний інотропний ефект. Продемонстровано, що надмірне утворення оксиду азоту може чинити негативний інотропний ефект і стимулювати апоптоз кардіоміоцитів [116, 122].

Як вже згадувалося вище, значення NO аж ніяк не обмежується його роллю в регуляції кров'яного тиску. Дифузія NO від нейронів до пресинаптичних мембран є необхідною умовою феномена, зв'язаного з функціонуванням механізмів пам'яті й формуванням стійких патологічних зв'язків у нервовій системі. З окисом азоту зв'язана регуляція секреції інсуліну та розвиток діабету внаслідок загибелі клітин підшлункової залози при вірусних інфекціях, регуляція ниркової фільтрації, регуляція репаративних процесів у кістковій і шкірній тканинах, регуляція слизоутворення в кишковому епітелії. Не виключено, що хронічна експозиція кліток організму до ендогенних продуктів окиснювання окису азоту може бути причиною появи деяких пухлин [15–21].

Деякі автори пропонують терапевтичні впливи, спрямовані на стимуляцію процесів утворення NO у пульмонологічній практиці в разі гострої респіраторної недостатності, набряку легенів, синдрому шокової легені. За даними літератури [5, 12, 22], інгаляція газової суміші, що містить NO, знижує рівень легеневої гіпертонії та

запобігає гіпоксії в легенях – найважливішому фактора в розвитку асфіксії немовлят. Може виявитися корисним і насичення окисом азоту інфузованих розчинів. В експерименті в такий спосіб удалося запобігти розвитку ішемічної хвороби серця в лабораторних тварин. Втім більш поширеною практикою в лікуванні ішемічної хвороби серця й досі лишається застосування органічних нітратів (нітрогліцерину, ізосорбиду динітрату та мононітрату), які є фармакологічними донорами NO, що веде до дилатації судин [24, 270].

У клінічній практиці екзогенний газоподібний оксид азоту сьогодні застосовують активно тільки в реаніматології, де його використовують інгаляційно для лікування легеневої гіпертензії та респіраторного дистрес-синдрому [23, 24]. При цьому використовується оксид азоту, який одержують хімічним шляхом і зберігають у балоні під високим тиском у суміші з інертним газом (аргоном, азотом).

Зважаючи на циклічність утворення окису азоту в організмі, можна висловити припущення, що терапевтичний вплив можна також здійснювати за допомогою аргініну або речовин, що впливають на активність ферменту СОА. Дійсно, інфузія розчинів аргініну добровольцям приводила до зниження системного кров'яного тиску [25], а за допомогою інгібіторів СОА вдалося скоротити розміри інфарктної зони при ішемії головного мозку [26, 27]. Цікаво, що такий результат було отримано при введенні інгібітора протягом декількох діб після періоду ішемії. Уведення інгібіторів СОА до початку ішемії призводило до протилежного результату. Це вказує на можливість різнобічної дії NO у патогенезі інсульту [22, 23].

Сьогодні можна говорити про новий напрям у теоретичній медицині, який займається дослідженням ролі цієї речовини в тих або інших життєвих процесах, вивченням їхніх тонких механізмів і клінічних проявів, конструюванням нових лікарських препаратів. У зв'язку з цією проблемою заслуговує окремого коментаря ситуація, пов'язана з роллю нітрат-іона в практичній діяльності людини й з його впливом на організм. Прийнято вважати, що нітрат-іон, який надходить в організм унаслідок забруднення навколишнього

середовища азотмісткими промисловими і побутовими відходами, негативно впливає на здоров'я. За оцінками, у розвинутих країнах людина одержує з їжею й питвом до 400 мг нітрат-іона на одну добу. Тим часом відомо, що продукований організмом окис азоту в підсумку окиснюється до нітрат-іона, кількість якого порівняна з приведеною цифрою. Це підтверджується тим, що за відсутності зовнішніх джерел нітрат-іона його виявляють у сечі [4, 5, 14], причому це його підвищене виділення може бути викликане тими або іншими захворюваннями.

Таким чином, потрібний більш глибокий аналіз ролі нітрат-іона в організмі. Це, звичайно, не поширюється на випадки отруєння нітрат-іоном при одноразовому надходженні його аномально високих кількостей. Остання ситуація особливо часто виникає при непомірному вживанні овочів і фруктів, оброблених підвищеними кількостями нітрату [1, 25–33]. Продукти метаболізму нітрат-іона викликають перетворення гемоглобіну в нездатний до зв'язування з киснем метгемоглобін, що викликає гемічну гіпоксію [24, 125].

Існують окремі експериментальні дослідження ролі ендогенного NO у рановому процесі. Зокрема доведено, що інгібітори NOS затримують загоєння ран, а надходження NO за допомогою полімерного газоходу прискорює процес загоєння [34].

Аналіз літератури свідчить про те, що L-аргінін-NO система може брати участь у формуванні кисень-транспортної функції крові. NO у реакції з гемоглобіном здатний утворювати метгемоглобін, нітрозилгемоглобін ( $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$ ) і S-нітрозогемоглобін (SNO-Hb). Біологічні функції NO-похідних гемоглобіну є досить різноманітними (транспорт NO, його депонування, елімінація та інші) [270].

Крім того, вони беруть участь у генезі багатьох патологічних станів. Присутність різних з'єднань гемоглобіну з NO може по-різному впливати на спорідненість гемоглобіну до кисню всієї крові. Метгемоглобін і SNO-Hb його підвищують, а  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  – знижує. Їхній вплив на модуляцію кисеньзв'язуючих властивостей крові може мати важливе значення для процесів газообміну. На рівні каплярів малого кола кровообігу це може бути додатковим механізмом, що сприяє оксигенації крові [4, 5, 34, 35], а на рівні мікро-

циркуляції великого кола – оптимізуючим десатурацію крові й доставку кисню в тканини. Кисеньзв'язуючі властивості крові впливають на стан L-аргінін-NO системи. У той самий час дана система може визначати кисневу ємність крові через внутрішньо-еритроцитарні механізми регуляції, кисеньзалежний характер утворення NO, регуляцію судинного тонуусу та дію пероксинітриту [128, 138].

Як вже згадувалося вище, сьогодні в науковій періодиці активно обговорюється питання щодо альтернативних джерел утворення NO. Доведено, що окисний процес перетворення гемоглобіну в метгемоглобін під дією нітрит-іонів може бути сполучений із синтезом NO [36]. Запропоновано концепцію циклу азоту, відповідно до якої в утворенні NO має значення не тільки L-аргінін-NO система, але й нітритредуктазна система, тобто в цьому процесі відновлення важливе значення має й активність електронно-донорних систем, що беруть участь у відновленні гемоглобіну [24, 222]. Передбачається наявність власних механізмів синтезу NO в еритроцитах, судячи з нагромадження кінцевих продуктів його метаболізму  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$  [4, 5] і цитруліну [37, 38]. Методом імуноблотингу виявлено наявність в еритроцитах білків типу NO-синтази [39]. E. S. Kang і співавт. [40] показали, що нормальні циркулюючі еритроцити містять дві ізоформи NO-синтаз, які не мають за звичайних умов каталітичної активності. Хоча не виключена можливість, що незрілі еритроцити (еритробласти, ретикулоцити) могли б експресувати їхню NO-синтазну активність, втрачаючи її зі збільшенням ступеня диференціації. У цьому аспекті дискутується питання щодо значення існування в еритроцитах власного джерела NO (NO-синтазного або нітрит-гемоглобінового). З огляду на складну природу участі NO у забезпеченні різних функцій організму, мають існувати ефективні механізми регуляції його рівня в тих або інших процесах [270].

Молекула гемоглобіну складається з двох  $\alpha$ - і двох  $\beta$ -поліпептидних ланцюгів, кожний з яких пов'язаний з гемічною групою, що містить порфірінове кільце й атом  $\text{Fe}^{2+}$ , здатний зв'язувати одну молекулу  $\text{O}_2$ . Глобінові субодиниці дезоксигемоглобіну тісно

утримуються електростатичними зв'язками в щільній Т-конформації з порівняно низькою спорідненістю до  $O_2$ . Приєднання  $O_2$  розриває ці електростатичні зв'язки, ведучи до релаксованої R-конформації, у якій інші ділянки молекули гемоглобіну, що зв'язуються, мають спорідненість до  $O_2$  у 500 разів вище, ніж у Т-конформації. Ці зміни ведуть до кооперативності між єднальними ділянками так, що приєднання однієї молекули  $O_2$  з дезоксигемоглобіном підвищує спорідненість до нього інших єднальних ділянок на цій самій молекулі [41]. В організмі СГК значною мірою визначає дифузію кисню з альвеолярного повітря в кров, а потім на рівні капілярів у тканину [42, 43]. Властивість гемоглобіну оборотно зв'язувати кисень є часткою загальної закономірності взаємодії протеїнів з лігандами. Цікавим є питання щодо вивчення взаємодії гемоглобіну з NO, тому що він має набагато більш високу спорідненість до гемічної групи дезоксигемоглобіну, ніж  $O_2$  і CO. Це дозволяє припускати його конкурування з киснем за відповідні ділянки на молекулах частково оксигенованого гемоглобіну [44–50].

Взаємодія NO з гемоглобіном в еритроцитах важлива для регуляції обох цих молекул *in vivo*. Існуючі властивості еритроцитів не обмежують взаємодію гемоглобіну з NO у фізіологічних умовах, не тільки не руйнуючи його біоактивність, але й зберігаючи її. На моделі кишечника, у якій створювалася оклюзія верхньої брижової артерії та оцінювалося утворення  $HbFe^{2+}NO$  і діетилдіокарбонату з залізом, показано, що NO, який вивільняється з ендотеліальних клітин, дифундує, насамперед, не в тканину, а в кров [51]. При внутрішньоартеріальному введенні щурам динітрозильних комплексів заліза в крові реєстрували сигнал ЕПР парамагнітного монітрозильного комплексу, локалізованого в основному (до 90 %) у формених елементах крові [51, 52]. У плазмі на відміну від цільної крові NO перетворюється в нітрат досить неефективно, що вказує на активну участь формених елементів крові в його метаболізмі [53, 54]. Реакція NO з гемічною групою гемоглобіну може бути частково обмежена гідрофобним компонентом клітинної мембрани, лімітуючи процес його дифузії в еритроцит [55]. NO переноситься через клітинну мембрану за допомогою спеціального

переносника протеїну АЕ 1, або аніон-обмінника. Проникність еритроцитарної мембрани для NO порівняно невисока, що може мати значення для його біодоступності, реакції NO з гемоглобіном [56, 57]. Передбачається існування цитоскелетного бар'єра для дифузії NO, реалізованого через особливі міжбілкові пори в еритроцитарній мембрані: стан деяких є регульованим і відповідно змінює вхід NO [58–61]. Швидкість реакції гемоглобіну з NO, що знаходиться в еритроцитах, у 800 разів менша, ніж з еквівалентною кількістю вільного гемоглобіну [58, 59]. У той самий час показано, що клітинна мембрана еритроцитів не є суттєвим бар'єром для NO і його похідних і не лімітує його взаємодію з гемоглобіном [60]. Мембрана еритроцитів розглядається як спеціалізований насос для NO [60, 61]. Вона має два компартменти для гемоглобіну й активно регулює транспорт NO із клітини: один знаходиться у середині, а інший – на мембрані. Регульований киснем клітинний механізм сполучення синтезу й експорту біоактивності NO, утвореного гемоглобіном, діє через мембранний механізм (комплекс АЕ1-SNO) [62, 63]. Критичними факторами, що визначають швидкість захоплення NO еритроцитами, є орієнтація мембранних молекул і внутрішньоклітинний перерозподіл гемоглобіну [62].

В артеріальній крові NO у реакції з оксигемоглобіном утворює нітрат і метгемоглобін, у венозній – нітрозилгемоглобін ( $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$ ), здатний при високих  $\text{PO}_2$  розпадатися з вивільненням молекули NO, що окиснюється в присутності кисню до  $\text{NO}_3^-$  [4, 5, 10, 64–66]. Гемоглобін взаємодіє з NO через високоафінні  $\text{Fe}^{2+}$ -сполучні ділянки на гемі, його спорідненість до NO у 8000 разів вище ніж до  $\text{O}_2$ .  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  має шестикоординатну форму гемічних груп [67, 68]. Спектр ЕПР  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  у розчині є суперпозицією спектрів T- і R-конформерів гемоглобіну з переважним утворенням T-форми, що обумовлені оборотними переходами від сильної (R) до слабкої (T) взаємодії  $\text{Fe}^{2+}$ -гему із проксимальним гістидином. Нітрозилгемоглобін характеризується вираженим ефектом Бора, що може мати особливо важливе значення при ацидозі [69]. Указується на можливість реагування  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  з  $\text{O}_2$  – з утворенням аддукту гему з  $\text{ONOO}^-$  і наступному утворенні  $\text{NO}_3^-$  [70, 71].

Існують і інші фізіологічні механізми зв'язування циркулюючого в крові NO. Недавно була встановлена ділянка в глобіновому ланцюзі гемоглобіну, у якому NO зв'язується у формі S-нітрозотіолу, а саме з S-нітрозогемоглобіном (SNO-Hb). Мас-спектрометричні та кристалографічні дані однозначно ідентифікували b93-цистеїн як місце зв'язування NO з гемоглобіном [72]. За дуже великих концентрацій нітрозотіолів *in vitro* утворюються й інші форми SNO-Hb, у яких нітрозилується амінокислота цистеїн у положенні 12 і 104  $\beta$ - і  $\alpha$ -білкові ланцюги відповідно [73, 74]. NO, утворений *in vitro* при додаванні індукційної ізоформи NO-синтази до еритроцитів, може перетворювати гемоглобін, який утримується в них, у SNO-Hb. Протонування відповідних амінокислот (b146-гістидину і b93-цистеїну) є взаємозалежним, що може сприяти вивільненню NO. S-нітрозилування гемоглобіну полегшує від'єднання NO з гема і надходження його до гіпоксичних тканин. Таким чином, SNO-Hb виступає в ролі акцептора або донора електронів, роблячи тим самим внесок у редокс-рівновагу гема, причому значення цих функцій є мінімальним за умов спокою [66, 74].

Перенос NO від S-нітрозотіолу на гемоглобін регулюється алостерично й функціонально пов'язаний з приєднанням O<sub>2</sub>. У міру зв'язування гемоглобіну з O<sub>2</sub> у легенях його спорідненість для S-нітрозотіолу росте, а при віддачі знижується, завдяки чому NO вивільняється в тканині. Існує O<sub>2</sub>-залежна рівновага між SNO-Hb і HbFe<sup>2+</sup>NO (за відсутності низькомолекулярних тіолів, наприклад, цистеїну, мішенню NO є гем з Fe<sup>2+</sup>, а за його присутності впливає перенос NO-групи на цистеїновий залишок b-глобіну) [75–77]. Положення редокс-рівноваги між SNO-Hb і HbFe<sup>2+</sup>NO пов'язане з алостеричним станом гемоглобіну. Після дезоксигенації велика частка SNO-Hb<sub>2</sub> перетворюється в HbFe<sup>2+</sup>NO. Дезоксигенація полегшує як реакцію транснаїтрузування, у якій утворюються вазорелаксуючі нітрозотіоли, так і відновлювальну реакцію запасання NO з утворенням нітрозилгемоглобіну [270].

Артеріовенозний розподіл HbFe<sup>2+</sup>NO є зворотнопропорційним до SNO-Hb, тобто великі концентрації нітрозильного гемоглобіну виявляються в деоксигенованій крові, і навпаки. Існує цикл

зв'язування  $O_2$  і  $NO$  у легенях і їхнього вивільнення на периферії. SH-група S-нітрозотіолу суттєво захищає  $NO$  від інактивації приєднанням до гему. Рівновага між  $HbFe^{2+}NO$  і  $SNO-Hb$  пов'язана з конформацією білка: утворення  $SNO-Hb$  полегшується в R-структурі, а  $HbFe^{2+}NO$  переважно утворюються в T-структурі. Вивільненню  $NO$  з тіолів сприяють дезоксигенація й окиснювання гема (T-структура, високоспінова), що узгоджується з термодинамічними особливостями його зв'язування [76–78]. Первинним аддуктом гемоглобіну й  $NO$ , утвореного при диханні  $NO$ , у нормальних індивідуумів є  $HbFe^{2+}NO$  і в невеликій кількості –  $SNO-Hb$  [79, 80].  $SNO-Hb$  також знаходиться в рівновазі з низькомолекулярними нітрозотіолами [62]. Гідроксисечовина реагує з різними формами гемоглобіну, утворюючи до 6 %  $HbFe^{2+}$ , але зовсім не утворюючи  $SNO-Hb$  [81].

Глутатіон може впливати на рівновагу  $SNO-Hb$  і  $HbFe^{2+}NO$ , що може впливати на процеси оксигенації і деоксигенації крові в капілярах малого й великого кіл кровообігу.  $NO$ , що вивільняється з  $SNO-Hb$  у присутності глутатіону, не викликає помітних судинних ефектів в ізольованій легені в зв'язку з швидким окиснюванням  $NO$  і утворенням метгемоглобіну [82, 83]. Головним продуктом взаємодії  $GSH$  з  $SNO-Hb$  *in vivo*, імовірно, є  $HbFe^{2+}NO$ , за рахунок чого відбувається зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну вправо.

При аналізі взаємодії *in vivo*  $NO$  з  $Hb$  передбачаються наступні співвідношення між реакціями, що ведуть до утворення  $NO$ -похідних: метгемоглобін і  $NO_3^- \gg \gg HbFe^{2+}NO > SNO-Hb$  [84], хоча інші автори вказують на більш високий вміст  $HbFe^{2+}NO$  і  $SNO-Hb$ , що переважає над рівнем метгемоглобіну [84, 85]. Зв'язування  $NO$  з оксигемоглобіном є кооперативним, його окиснювання в метгемоглобін за фізіологічних умов обмежене, і переважають реакції, що ведуть до посиленого утворення  $HbFe^{2+}NO$ . Швидкості реакцій опосередковуваних  $NO$  окиснювання  $Hb_2$  і його зв'язування з гемом досить близькі ( $3,7 \cdot 10^7$  моль/с і  $2,6 \cdot 10^7$  моль/с відповідно). Дослідження реакції з  $NO$  і гемоглобіном, що ведуть до утворення метгемоглобіну, не завжди домінують в умовах *in vivo*.



На думку А. J. Gow і співавт., взаємодія NO з Hb<sub>2</sub> не знищує його активність, а, більш того, забезпечує його збереження [86].

Біологічна функція NO-похідних гемоглобіну багато в чому не є зрозумілою. Гемоглобін здатний виконувати функцію депо NO у мікроциркуляторній мережі [87]. У судинній мережі нітрозотіоли, утворені при опосередкованому NO нітрузуванні тіолів, відіграють важливу роль у транспорті, збереженні та метаболізмі NO [88]. Передбачається, що SNO-Hb діє як «алостерично контрольований буфер NO», що обмінює свою NO-групу з тіолами середовища, у тому числі з глутатионом, і тим самим змінюючи кровоток; виконує роль критичного фактора, що визначає доставку кисню до тканин. Порівняно стабільні вазоактивні з'єднання можуть служити системою збереження NO [89–93].

Депонування оксиду азоту можна розглядати як фактор адаптаційного захисту; існує NO-індукована активація різних захисних факторів (теплошоккові білки, простагландини, антиоксидантна система) [94]. Наприклад, ендотоксемія різко підвищує утворення циркулюючих S-нітрозотіолів (через 5 год після внутрішньоочеревинного введення щурам ЛПС рівень циркулюючого S-нітрозозальбуміну зростає приблизно в 3,4 рази, а SNO-Hb – у 25 порівняно з контролем) [95, 96]. Сироватковий альбумін може служити пасткою для низькомолекулярних нітрозотіолів і модулятором переносу NO між судинною стінкою та гемоглобіном усередині еритроцитів [97].

SNO-Hb може бути механізмом збереження рівня NO, але лише в регіонах, що супроводжуються значним стресом (зниження кровотоку, гіпоксія, ацидоз) [98]. Підвищене в гіпоксичних тканинах вивільнення NO з нітрозозформ знижує регіональний судинний опір [99]. Нітрозилування гема й нітрузування b 93-цистеїну в білковому ланцюзі гемоглобіну відіграють важливу роль у транспорті та метаболізмі NO кров'ю. Утворення SNO-Hb не є головним механізмом транспорту NO, але він може сприяти вивільненню NO з гема [95, 98]. Взаємодія між NO і гемоглобіном є важливою для регуляції функцій обох молекул, однак при перебуванні гемоглобіну поза еритроцитом домінуючим стає пригнічення активності NO.

Процеси деоксигенації SNO-окси-Hb у капілярах обумовлюють алостеричний перехід гемоглобіну з R-стану в T-стан, що ініціює вихід NO [99–101].

Вплив SNO-Hb на транспорт NO до тканин може бути досить суттєвим, тому що вивільнення NO з комплексу з гемоглобіном залежить від наявності або відсутності кисню. За гіпоксичних умов гемоглобін переходить з R- у T-конформацію, у якій він не може міцно утримувати даний ліганд [99, 100]. Вивільнення великої кількості NO з Hb-NO комплексів може призводити до того, що ці молекули, конкуруючи із супероксидисмутазою, взаємоділяють із супероксидними аніон-радикалами, а це, у свою чергу, обумовлювало б утворення пероксинітритів з наступним вивільненням діоксиду азоту ( $\text{NO}_2$ ) і OH-радикалів, що викликають денатурацію білків і ушкоджують ненасичені жирні кислоти, які входять до складу ліпідів мембран [101].

Як відомо, надходження  $\text{O}_2$  у тканини визначається його вмістом у крові й величиною кровотоку. Еритроцити, секвеструючи NO у термінальних артеріолах і капілярах, зменшують його участь у вазодилатації, і, тим самим, здавалося б, протидіють реалізації кисень-транспортної функції крові. Однак кисеньзалежний характер рівноваги між  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  і SNO-Hb забезпечує відповідність кровотока з його потребою, тобто оптимальний баланс між гіпоксичною вазодилатацією та гіпероксичною вазоконстрикцією [101–103]. Існують механізми, що прискорюють вивільнення NO з  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  при низьких  $p_2$  за рахунок переходу гемоглобіну в T-стан, для якого константа швидкості дисоціації на два порядки вище, і ще більш посилені гетеротропними ефекторами ( $\text{H}^+$ , 2,3-дифосфогліцерат) [104, 105]. Деякі автори вважають за можливе шляхом вдихання NO при дисфункції ендотелію, підтримувати нормальні функції судин за рахунок утворення різних форм NO-похідних гемоглобіну [106].

У гемолізатах еритроцитів щурів з індукованим стрептозотоцином діабетом був знайдений значимо більший рівень SNO-Hb, ніж у контрольних щурів, що дозволяє припускати про участь глікозильованого гемоглобіну в процесах S-нітрозилювання, що, у свою

чергу може порушувати функцію судин та брати участь у діабетичній мікроангіопатії [107–112]. Зворотна секвестрація NO гемоглобіном (через  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$ ) відіграє важливу роль у розвитку низки захворювань нирок [4, 6, 112]. При трансплантації печінки виявлений максимум  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  через 60 хв після операції, який відбиває його участь у ішемічно-реперфузійних ураженнях. Передбачається, що велика уразливість зрілих внутрішньоеритроцитарних форм збудника малярії частково може бути опосередкована через NO, його похідні й їхній внесок у імуноефекторну функцію організму [4, 112, 113].

Існують дані, що свідчать на користь гіпотези щодо гетерогенності ендотелію за NO-утворюючої функції по ходу судинного русла. Імуногістологічні дослідження вказують, що експресія ендотеліальної NO-синтази знижується в різних відділах кровоносного русла зі зменшенням діаметра судин, в артеріолах вона найвища, а у венах є суттєво меншою [114–116]. При значимому артеріо-венозному градієнті неоднорідність розподілу ендотеліальної NO-синтази відбиває функціональні особливості кожного ендотеліального компонента. Так, базальний рівень синтезу NO в артеріях вищий, ніж у венах. Уміст NO в артеріальній крові в здорової жінки, судячи з величини  $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ , набагато вищий, ніж у венозній [117–121]. Дослідження вмісту нітритів у добровольців у плазмі крові, узятій з ліктьової артерії й антекубальної вени, характеризувалося наявністю незначного артеріо-венозного градієнта, але він суттєво зростав в умовах стимуляції ендотелію ацетилхоліном [122]. У дослідженні на добровольцях показано, що вміст  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{HbFe}^{2+}\text{NO}$  в артеріальній крові постійно вищий, ніж у венозній [123, 124]. Важливо відзначити, що за умов інгібування NO-синтази спостерігалось виражене зниження рівнів  $\text{NO}_2^-$  (більше ніж 50 %), яке характеризується порівняно великим артеріо-венозним градієнтом, відбиваючи походження  $\text{NO}_2^-$ , вимірюваного у венозних відділах, із судин передпліччя [125]. Наявність даної різниці по SNO-Hb, на думку R. P. Patel [126, 127], пов'язана з киснезалежним механізмом його утворення, тобто залежить безпосередньо від умісту  $\text{O}_2$  у конкретному місці циркуляції крові.

Артеріовенозна різниця вмісту NO-похідних є, очевидно, наслідком різної NO-синтазної активності ендотелію по ходу судинної системи.

Звичайно, на вміст кінцевих продуктів елімінації NO (нітритів/нітратів) у крові може впливати експресія інших ізоформ NO-синтази (індуцибельної та нейрональної). Варто враховувати внесок NO, утвореного індуцибельною ізоформою NO-синтази, яка присутня в багатьох клітинах, і, зокрема, в ендотеліальних і гладком'язових, тому що утворені ними кількості NO можуть набагато перевищувати їхні фізіологічні концентрації [128]. На думку деяких авторів, індуцибельна ізоформа NO-синтази може приводити до утворення дуже великих (мікромольних) кількостей NO, але, насамперед, локально, тоді як NO, синтезований нейрональною ізоформою ферменту, не повинен виділятися в значній кількості в просвіті судин.

Значний інтерес являють результати досліджень, які показують, що NO може уповільнювати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), діючи як скавенджер кисневих радикалів. Цей своєрідний «антиоксидантний» ефект NO дозволив деяким авторам припустити, що взаємодія між супероксид-аніоном та NO може бути біологічно важливим шляхом детоксикації потенційно небезпечних активних форм кисню [129, 130]. Водночас інші дослідники показали, що оксид азота здатний підсилювати негативні ефекти супероксидного радикала та інших активних перекисних з'єднань [131], роль яких у патогенезі токсичного ураження печінки та розвитку ендотоксемії є надзвичайно високою.

У літературі широко дискутується питання використання нутриціологічних засобів впливу на інтенсивність синтезу монооксиду азоту шляхом модифікації дієти за рахунок включення продуктів, багатих на аргінін (табл. 3) або біологічно активних добавок – нутрицевтиків. Обидва підходи нині застосовуються в клінічній дієтології, спортивній медицині, але підходи до призначення подібних раціонів харчування досі є суто емпіричними.

Утім, на погляд деяких дослідників, використання нутриціологічних схем та метаболічної терапії для корекції порушень синтезу

НО носить суто спекулятивний характер [132–136]. Дійсно, аргінін є есенціальною амінокислотою лише для дітей та підлітків, в організмі дорослої людини ця речовина синтезується з глютамінової кислоти.

Втім у разі вираженого аліментарного дефіциту синтез аргініну в печінці може порушуватися [137, 138].

З оксидом азоту пов'язують регулювання систем внутрішньоклітинної сигналізації [138, 139]. Одним з таких механізмів є активація синтезу оксиду азоту, збільшення внутрішньоклітинної

**Уміст аргініну в деяких харчових продуктах, %**

Таблиця 3

Вид продукту	Уміст аргініну	Вид продукту	Уміст аргініну
<i>Продукти тваринного походження</i>			
Равлик	2,470	Свинина м'яса	0,735
Креветка атлантична	1,776	Анчоус	1,730
Краб	1,600	Біла риба	1,142
Печінка яловича	1,256	Тунець	1,769
Качка домашня	0,770	Тріска	1,065
Бекон	1,123	Камбала	1,128
Фарш з яловичини	1,194	Акула	1,258
Яловичина I сорту	1,151	Короп	1,067
Куряче стегенце	0,818	Оселедець	1,075
Шинка	1,138	Лосось	1,176
Куряче філе	1,033	Сир нежирний (2 %)	0,623
Порося	1,218	Ікра чорна	1,588
Курча, темне м'ясо	1,211	Сир пармезан	1,332
Фазан	1,412	Вугор	1,103
<i>Продукти рослинного походження</i>			
Грецький горіх	2,520	Курага	0,140
Кунжутове насіння	3,326	Інжир сушений	0,069
Мигдаль	2,492	Фінік	0,066
Арахіс	3,506	Вівсяні пластівці	1,206
Насіння кабака	3,978	Кольорова капуста	0,096
Соя	0,380	Папайя	0,007
Горошок зелений	0,428	Буряк	0,022
Фісташка	2,180	Манго	0,013
Хурма	0,021	Абрикос	0,042

цГМФ й активація через систему G-кіназ  $\text{Ca}^{2+}$ -насосів ендоплазматичного ретикулуму, регуляція звільнення катіонів кальцію з пулу, нечутливого до інозитолтрифосфату, однак чутливого до дії самих катіонів  $\text{Ca}^{2+}$  і ADP-рибозилтрансферази. З іншого боку, оксид азоту може впливати на проникність кальцієвих каналів, що зумовлює його важливу роль у процесах внутрішньоклітинного передавання, який впливає через ланку цГМФ [140, 141]. З'ясовано, що спричинені NO порушення енергозабезпечення МХ опосередковувані двома окремими механізмами, які спрацьовують за умов низького вмісту кисню: перший зумовлює зниження дихання через нагромадження низьких концентрацій NO (менше  $1 \mu\text{M}$ ) і залежить від інгібіторів дихального ланцюга (ротенону, малонату, азиду, ціаніду); другий нечутливий до названих інгібіторів і концентрацій NO. Ці механізми зумовлюють залучення редуктазних (порівняно з оксидазними) реакцій, оскільки обмежують ефекти кисню, супероксиду, оксигемоглобіну за гіпоксійних умов [142, 143]. NO, який продукують мітохондрії, має виняткове значення у метаболізмі енергозабезпечення, оскільки інгібування ним цитохром с-оксидази може забезпечувати узгоджувальну роботу двох шляхів реалізації фізіологічних ефектів: змінювати споживання кисню в станах 3 і 4 (за Чансом) через зміну продукування АТФ на підвищені запити клітин за динамічних навантажень [144]. Виявлено, що за умов гострої гіпоксії активність цитохром оксидази – термінальної ділянки дихального ланцюга – підвищується, вона зберігає здатність до окиснення й окиснювального фосфорилування навіть за умов дуже важкої гіпоксії [145–147], коли виключене навіть НАД-залежне окиснення субстратів і загальмоване окиснення на ділянці від цитохрому b до цитохрому  $c_1$ . Навіть за цих умов цитохромоксидаза може активувати цикл оксиду азоту.

На роль сенсорних елементів, які визначають глибину гіпоксичного ураження, також претендують інші гемовмісні білки, які взаємодіють з киснем: цитохром P-450, гемоглобін і міоглобін [148, 149].

Вважають, що ці білки можуть переводити клітини на режим дихання за участю нітритно-нітратної компоненти, відіграючи роль посередника в умовах дефіциту кисню в разі акцептування

електронів з гемовмісних білків на іони  $\text{NO}_2^-$  [150, 151]. Реакція окиснення L-аргініну, що каталізується NOS, призводить до утворення двох продуктів вільнорадикальної природи – NO або супероксидного аніон-радикала. Продуктами взаємодії NO і супероксиду є високореактивні сполуки, серед яких більш дослідженим є пероксинітрит [152–155]. Окрім того, за субоптимальних концентрацій аргініну активація NOS призводить до нагромадження перекису водню [156–159]. Вважають, що залежно від багатьох факторів NO відіграє *in vitro* як прооксидантну, так і антиоксидантну роль. Незважаючи на значні зусилля дослідників у цій галузі, зв'язок між NO і вільнорадикальним механізмом у нормі й у разі патологій, зумовлених гіпоксійними процесами [160, 161], з'ясований не до кінця.

Відомо, що середній час існування пероксинітриту в фосфатному буфері при рН 7,4 і 37 °C становить 1–2 с, тому він може легко мігрувати в тканинах. Пероксинітрит – сильний окиснювач, здатний окиснювати NH- і SH-групи білків, що призводить до інактивації  $\alpha$ 1-інгібітора протейнінази, тканинного інгібітора металопротейнази-1, Mn-SOD і Fe-SOD [162, 163]. Відомо також, що за наявності пероксинітриту чи продуктів його розпаду утворюються радикали глутатіону ( $\text{GS}\cdot$ ), а це зумовлює перехід глутатіону із антиоксиданта у прооксидант, що ініціює процеси ПОЛ [164]. Проте пероксинітрит виконує важливі фізіологічні функції, пов'язані з інгібуванням агрегації тромбоцитів, але не за рахунок конверсії в NO, а завдяки нітруванню білків, які набувають антиагрегаційних властивостей. Суттєвий внесок у цитотоксичні ефекти пероксинітриту робить OH-радикал, що утворюється з нього в разі зниження рН.

### 1.3. Оксид азоту в разі патології

Як видно з вищенаведеного, межі, у яких NO здійснює фізіологічну регуляцію, є широкими, і досить часто межують з цитотоксичними. Різні компоненти дихального ланцюга, а саме: комплекс I, залізо-сірчані кластери, цитохромоксидаза були ідентифіковані

як мішені для дії NO, і також різні механізми впливу NO (від конкуруючого і неконкуруючого зв'язування до незворотних пошкоджень) пропонуються для пояснення механізму дії NO. У дослідженнях, проведених С. Guivili і співавт., запропонований наступний механізм впливу: NO, що утворюється в мітохондріях, модулює їхнє дихання та синтез АТФ за рахунок інгібування цитохромоксидази. У результаті взаємодії NO з цитохромоксидазою утворюються іони  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ . Механізм їхнього утворення є невідомим. Пропонуються наступні схеми: утворення  $\text{NO}_2^-$  під час окиснення цитохромоксидази оксидом азоту, та/або утворення  $\text{NO}_3^-$  з NO у реакціях, аналогічних до взаємодії NO з оксигемоглобіном та оксигемоглобіном.

У більшості випадків пошкоджуюча дія NO є непрямом і опосередкованою низкою чинників. За фізіологічних умов мітохондрії є джерелом  $\text{O}_2^-$  та  $\text{H}_2\text{O}_2$ . NO здатний взаємодіяти із супероксидом з утворенням пероксинітриту і тому конкурує з СОД у процесі перехоплювання вільних радикалів. Крім того, оксид азоту пригнічує активність каталази, що призводить до зростання вмісту  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Дослідження системи АОЗ і процесів ПОЛ у тварин, які відрізняються за чутливістю до дії гіпоксії, показало в контролі неоднакову активність ферментів і метаболітів, що засвідчує різну здатність до інактивації АФК за дії стресорних навантажень, які супроводжуються гіпоксичними процесами [165–169]. Це характеризує резервні компенсаційні можливості організму в разі дії несприятливих факторів довкілля, які краще виражені у високорезистентних (ВР) щурів. Внутрішньоочеревинне введення L-аргініну для обох груп тварин супроводжувалося зниженням активності СОД, однак відсоток зниження був неоднаковим: для ВР тварин він становив 76,28 % ( $p < 0,05$ ), а для низькорезистентних (НР) – 90 % порівняно з контролем. Вплив L-NNA за аналогічних умов призводив до протилежного ефекту в активності СОД – вона зростала на 11,4 та 16,7 %, відповідно. Дія L-аргініну викликає зниження активності другого ферменту АОЗ – КАТ, яка в НР організмів за умов введення L-NNA зростала на 11,5 % відносно значень інтактних щурів. На фоні пригнічення активності КАТ і СОД значно



зростала активність глутатіонової системи АОЗ, яка включає ГР і ГП. Проте дослідження засвідчили неоднакову її чутливість до NO-ергічної ланки регуляції. Уведення L-аргініну призводило до зростання активності ГП і ГР у ВР, а введення блокатора – до зростання ГП та ГР у НР організмі.

Відомо, що ендотелій-залежна релаксація є суттєво зниженою у хворих на гіпертонічну хворобу [4, 170]. Так, відповідь з боку артеріального кровотоку після введення N<sup>G</sup>-мометил-L-аргініну у таких хворих знижується, що свідчить про важливу роль оксиду азоту у виникненні гіпертензії [26]. Відповідно, при впливах інгібіторів синтезу оксиду азоту відбуваються суттєві структурні зміни в гістологічній структурі клубочків нирок [34, 37], що знижує екскрецію натрію та посилює ушкоджуючий вплив гіпертензії на мікроциркуляцію. В експериментах на тваринах доведено, що призначення аргініну запобігало розвитку гіпертензії. Клінічна ефективність внутрішньовенного призначення розчинів аргініну також була підтверджена в деяких клінічних дослідженнях. Існує думка про те, що частина терапевтичного ефекту інгібіторів АПФ може бути пов'язана з їхньою здатністю до потенціювання тривалості впливу брадикініну, який стимулює утворення оксиду азоту, збільшуючи його концентрацію в судинах. Лабораторні дослідження свідчать про певну роль ендотелій-залежної релаксації в лабораторних моделях цукрового діабету.

Доведено, що кількість метильованих похідних L-аргініну, у тому числі N<sup>G</sup>-N<sup>G</sup>-диметиларгініну збільшується в сироватці та сечі хворих на гостру ниркову недостатність. Таким чином, не можна виключати роль інгібування NO-синтази в генезі цієї патології. Зокрема, інгібування NO-синтази може пояснювати присутність артеріальної гіпертензії та порушень лейкопоезу при цьому стані.

Перспективним напрямом оцінки функціонального стану системи оксиду азоту є використання неінвазивного дихального тесту. Зазвичай концентрації оксиду азоту в повітрі, що видихається, складають від 5 до 20 ppb (мкг/л). Різні види патології нерідко пов'язані з патологічним утворенням надмірних кількостей оксиду азоту. У лабораторних дослідженнях *in vitro* доведена роль гіпер-

продукції оксиду азоту у вазодилатації. Дослідження впливу оксиду азоту за умов ендотоксичного шоку показали значну роль надмірного утворення оксиду азоту в мікроциркуляторних порушеннях: У цих дослідженнях доведено також ефективність інгібіторів NO-синтази для копіювання вищеназаних порушень.

Після впливу ендотоксину ліпосахаридної природи різко збільшується утворення як оксиду азоту, так і пресорних агентів (адренорміметичні медіатори, ангіотензин II, вазопресин, тромбоксан). Падіння артеріального тиску може відбуватися при переважанні продукції, насамперед, оксиду азоту. З іншого боку при блокуванні синтезу оксиду азоту відбувається посилення вазоконстрикції та ушкодження тканинних структур [270].

У цілому в лабораторних дослідженнях була показана роль механізмів системи оксиду азоту при порушеннях функції серцево-судинної системи за умов ендотоксичного шоку. Цікаво, що у хворих з циротичним ураженням печінки сироватковий рівень нітрит- та нітрат-іона значно збільшується, причому ці показники тісно корелюють з рівнем ендотоксемії.

Існують дані про певну роль оксиду азоту у виникненні церебральної ішемії та епілептичних нападів. Доведено, що NO-синтаза має велику подібність до NADPH діафрази, ензиму, який присутній у 2 % нейронів кори головного мозку. Ці нейрони демонструють велику стійкість до патологічних впливів при інсульті, хорей Huntington'a та хвороби Alzheimer'a [222].

Відомо, що клітини мікроглії, які належать до моноцито-маграфагальної системи, здатні утворювати NO. На думку деяких дослідників, ці клітини таким чином можуть відігравати певну роль в етіопатогенезі таких захворювань, як розсіяний склероз, хвороба Alzheimer'a, хвороба Parkinson'a та енцефалопатії при СНІДі.

Цікаві результати одержано відносно ролі оксиду азота при виникненні таких захворювань, як гіпертрофічний пілоростеноз у дітей перших років життя та ахалазії стравоходу в дорослих. Доведено, що ці захворювання характеризуються надзвичайно низьким умістом оксиду азоту в тканинах пілоричного та кардіального відділу шлунка [24].

Безперечно значною є роль процесів утворення оксиду азоту в патогенезі ерекtilьної дисфункції. Доведено, що утворення оксиду азоту з L-аргініну є основним механізмом релаксації печеристих тіл статевого члена та виникнення його ерекції. Таким чином, дефіцит оксиду азоту може призводити до суттєвого порушення ерекtilьної функції, що було використано для створення оригінальних медикаментозних засобів – насамперед сілденафілу [24, 270].

Оксид азоту виступає також у ролі одного з основних факторів у регуляції м'язового тону гладкої мускулатури, у тому числі дихальних шляхів та сечовивідної системи. Існує чимало публікацій, у яких розглядається роль оксиду азоту як цитостатичного та цитотоксичного агента. Біохімічною основою для NO-індукованої цитотоксичності є з'єднання оксиду азоту із залізо-місткими ензимами дихального циклу та циклу синтезу ДНК [24, 29, 38, 270].

Активация макрофагів ліпосахаридами та  $\gamma$ -інтерфероном окремо або в комбінації веде до активзації кальцій незалежної NOS. Цей процес супроводжується утворенням оксиду азоту, який впливає на клітини пухлин, бактеріальні тіла, гриби та гельмінти. Після цього оксид азоту реагує із залізо-сірчастими центрами ключових ферментів дихального циклу та системи синтезу ДНК. До таких ензимів належать, насамперед, аконітат гідратаза (цикл Кребса), відновлена НАДФ-дегідрогеназа (мітохондріальний комплекс I), сукцинат NADPH дегідрогеназа (мітохондріальний комплекс II) та РНК-редуктаза. Крім того, відомо, що клітини, які беруть участь у запаленні, зокрема, макрофаги, здатні експресувати синтетазу оксиду азоту. Оксид азоту, що виділяється, у присутності амінокислот і за участі оксиду азоту синтетази утворює нітрузокомпоненти, що викликають мутації ДНК. Таким чином, система оксиду азоту відіграє неабияку роль як у процесах імунної відповіді, так і в онтогенезі [24, 270].

Швидкий розвиток біотехнологій призвів до того, що в 2000 році був остаточно розшифрований геном людини [171–176]. З того часу накопичений багатий матеріал щодо зв'язку окремих генів з окремими нозоформами, визначені найзначущі генетичні маркери [171, 172]. Ще до 1995 року було картовано більше ніж 500 генів

простих менделівських хвороб (у тому числі муковісцидозу, спадкових нервово-дегенеративних захворювань) і більше ніж 60 з них було позиційно клоновано. Сьогодні світова база OMIM (On-line Mendelian Inheritance on the Man) уже містить понад 2500 генів кандидатів для 3659 захворювань [177, 178]. Успіхи генетики ведуть до трансформації медицини та біотехнології: з'являються нові лікарські засоби та методики діагностування. На сучасному етапі медична генетика вступає до нової фази свого розвитку – основна увага приділяється проблемі картування генів, що контролюють «комплексні ознаки», прояв яких залежить від взаємодії багатьох чинників як генетичних, так і негенетичних. Ці гени обумовлюють ризик виникнення ІХС, цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, психічних розладів, злоякісних новоутворень [270].

У червні 2007 року Джеймс Ватсон, один зі співавторів відкриття структури молекули ДНК, став першим власником персонального геному [179, 180]. Презентація двох DVD-дисків, що містять інформацію про повну послідовність генів 79-річного лауреата Нобелівської премії, відбулася в м. Хьюстоні під проводом компаній Human Genome Sequencing Center і 454 Life Sciences. Вартість геному склала близько 1 млн доларів США, а на його розшифровку було витрачено близько двох місяців. Теоретично з цього моменту власником персонального геному може бути будь-яка людина на Землі. Проте ще наприкінці 90-х років ХХ сторіччя була сформована концепція так званого «генетичного паспорта» [181]. Прихильники цієї ідеї вважають, що індивідуальна профілактика, яка ґрунтується на генетичному тестуванні, дозволить щороку запобігти 100 тис. прогнозованих смертей, 3 млн випадків лікарських помилок, 2,5 тис. алергічних реакцій на лікарські засоби, 2,5 млн випадків непотрібних хірургічних втручань [181–184]. Вважається, що генетичний паспорт має стати невід'ємною частиною персональної медичної документації і має супроводжувати кожну людину протягом усього життя, з моменту народження до старості.

Таким чином, є підстави вважати, що після завершення програми International Human Genome Project людство переживає революцію в медичній науці та практиці. Можна говорити про початок

ери генетичної медицини [185–189]. Які саме перспективи відкриває цей сучасний напрям розвитку медицини? Перш за все, завдяки останнім досягненням молекулярної епідеміології відкрилася реальна можливість розвитку індивідуалізованих схем профілактики та керування популяційним здоров'ям [190, 191]. При цьому профілактика може проводитися більш ефективно на всіх стадіях профілактичного процесу. Нарешті знання індивідуальних генетичних особливостей може допомогти при розробці індивідуальних схем лікування (третична профілактика). Так, у осіб з генетично детермінованим дефіцитом ендogenous синтезу NO більш ефективними будуть органічні нітрати порівняно з іншими антиангінальними засобами [192, 193]. За своїми біохімічними властивостями NO-синтаза належить до родини оксидоредуктаз. Сьогодні описано три ізоформи NO-синтаз: нейрональна ізоформа (nNOS, NOS<sub>1</sub>), макрофагальна або індукційна ізоформа (iNOS, NOS<sub>2</sub>) і ендотеліальна ізоформа (eNOS, NOS<sub>3</sub>) [194–199]. Ці ферменти гомологічні лише на 50–60 % за своїм амінокислотним складом і кодуються різними генами, що знаходяться в різних хромосомах [200, 201]. У той час як ендотеліальна й нейрональна ізоформи є конституціональними різновидами ферменту, індукційна NO-синтаза експресується переважно в разі запалення або інфекційного процесу [202].

Ген, що клонує eNOS, знаходиться в хромосомі 7q35-36 і складається з 26 екзонів [203]. Промотор гена eNOS містить декілька доменів, тобто може регулюватися декількома факторами транскрипції [200]. У 1995 році A. D. Hingorani та ін. було запропоновано гіпотезу щодо наявності поліморфізму гена, який кодує eNOS, що обумовлює спадкові відмінності синтезу оксиду азоту та відповідно різну нахильність до розвитку атеросклерозу [204]. Уважається, що поліморфізм промотора гена впливає на транскрипцію мРНК, тоді як поліморфізм екзона визначає білкову структуру й активність ферменту. Дотепер залишається не до кінця ясною роль поліморфізму інтрона в регуляції синтезу різних ферментів, тому що ця частина не кодує білок – вирізається при формуванні зрілої РНК. Західними дослідниками описаний поліморфізм гена

eNOS у 11 сайтах, 8 з яких пов'язують із можливим ризиком захворювань серця та судин [205, 206]. Найдослідженішим є поліморфізм 4a/b 4-го інтрона, поліморфізм G894T (Glu298Asp) 7-го екзона та поліморфізм T-786C промотора гена eNOS [207].

Вітчизняні науковці дослідили поширеність поліморфізму T-786<sup>®</sup>C промотора гена eNOS у хворих з гострим коронарним синдромом в українській популяції. Було встановлено, що в них приблизно втричі частіше, ніж у здорових донорів, виявляли гомозиготи з патологічним генотипом CC промотора гена eNOS. Отримані дані дозволяють припустити патогенетичне значення даного поліморфізму в розвитку гострого коронарного синдрому в українській популяції.

Це припущення підтверджується експериментальними даними. В експерименті було показано, що наявність алеля C у положенні 786 промотора гена eNOS призводить до зниження його активності на 52 %, що може бути причиною зменшення синтезу й вивільнення оксиду азоту та виникнення дисфункції ендотелію [208, 209]. У осіб з патологічним генотипом промотора гена eNOS (CC і TC) спостерігають збільшення тонуусу в'язцевих артерій, підвищену схильність до коронаростазу та перекрученої реакції в'язцевих артерій на введення ацетилхоліну, що може бути основою для розвитку ішемічної хвороби серця та гострого коронарного синдрому [210]. Показано, що поліморфізм T-786<sup>®</sup>C промотора зв'язаний з підвищеним ризиком рестенозів після стентування коронарних артерій [211].

Згідно з даними мета-аналізу, заснованого на результатах 7 досліджень, були відзначені достовірні відмінності за частотою зустрічань гомозигот CC промотора гена eNOS серед здорового населення в різних етнічних групах (1,10 % – для азіатського, 15,36 % – для неазіатського населення) [212]. Дані літератури щодо ролі цього поліморфізму в розвитку ІХС і її гострих проявів суперечливі [213, 214].

Популяційне дослідження, проведене в 9 різних регіонах Великобританії, показало, що співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і патологічних гомозигот при аналізі поліморфізму

T-786<sup>®</sup>C промотора склало 37,7; 47,8 і 14,5 % відповідно. Спостереження протягом 8 років за 2965 досліджуваними не виявило впливу поліморфізму промотора гена eNOS на частоту розвитку ішемічної хвороби серця [215].

Зустрічальність варіантів TT, TC, CC промотора в положенні 786 в італійців приблизно відповідає такому у Великобританії [216]. При цьому ризик розвитку ІХС був вірогідно вищим в гомозигот CC, ніж у гомозигот, причому генотип CC був незалежним фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу [217]. Було показано, що сам факт наявності патологічного алеля C є чинником ризику ІХС, а серед хворих з ІХС носії патологічного алеля мали більш виражене атеросклеротичне ушкодження вільцевих артерій за даними коронароангіографії [218, 219]. У дослідженні G. Ghilardi і співавт. у хворих, прооперованих із приводу стенозу внутрішньої сонної артерії, генотип CC виявляли в два рази частіше, ніж у групі контролю, а у хворих зі стенозом сонної артерії генотип CC був більш розповсюджений у групі з виразковою атеросклеротичною бляшкою (відповідно 44 і 17 %,  $p = 0,003$ ) [220].

Зустрічальність патологічних гомозигот CC у іспанців молодше 60 років складає 14,3 %, у той самий час серед чоловіків, що курять, молодше 50 років хворих з ІХС цей генотип виявляли вірогідно частіше – 21,8 %. Це є основою припустити, що генотип CC промотора гена eNo визначає підвищений ризик передчасного розвитку атеросклерозу за умов впливу несприятливих факторів зовнішнього середовища (куріння).

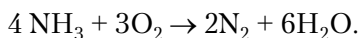
У дослідження М. Е. Hуndman і співавт., що проведене в Канаді, було включено 705 чоловіків середнього віку без ІХС в анамнезі [221]. Співвідношення різних варіантів генотипів (TT, TC і CC) промотора гена eNOS було близьким до такого в європейців і розподілялося як 38,9; 46,1 і 15,0 % відповідно. В осіб з генотипом CC відзначали вірогідно більш високі рівні систолічного артеріального тиску, у них також більш часто діагностували артеріальну гіпертензію. Це дозволило авторам зробити висновок, що генотип CC промотора гена eNOS є чинником розвитку артеріальної гіпертензії.

У японській популяції зустрічальність алеля С, за даними дослідження Suita, досить низька (20,2 % населення), а зустрічальність патологічних гомозигот (СС) складає близько 1 % усього населення [222]. У хворих з гострим інфарктом міокарда поширеність різних варіантів промотора не відрізнялася від такої в загальній популяції, що дозволило зробити висновок про відсутність ролі цього поліморфізму в патогенезі гострого інфаркту міокарда в японців [223]. Проте в дослідженнях М. Nakayama і співавт. мутація T-786<sup>®</sup>С асоціювалася з коронарним спазмом і частіше виявлялася в хворих з гострим інфарктом міокарда, особливо без органічного стенозу вінцевих артерій [224].

Таким чином, патологічний генотип СС промотора гена eNOS зустрічається в 6,0 % здорових донорів в Україні, що вірогідно більше, ніж у японській популяції, і менше, ніж у західних європейців (італійців, англійців, іспанців, французів), білих американців і австралійців [225, 226]. Втім дослідження поліморфізму T-786<sup>®</sup>С промотора гена eNOS у південних областях України не проводилося, зважаючи на поліетнічний склад населення цього регіону та особливості екологічної ситуації, у тому числі обумовлені підвищенням вмісту нітратів у питній воді та сільськогосподарській продукції.

#### **1.4. Особливості гігієнічного нормування вмісту нітритів та нітратів в об'єктах зовнішнього середовища**

Кругообіг азоту – один з самих складних, але водночас ідеальних кругообігів елементів у природі. Газоподібний азот виникає в результаті реакції окиснення аміаку, який утворюється при виверженні вулканів та розкладі біологічних відходів:



Незважаючи на те, що азот складає близько 80 % атмосферного повітря, у більшості випадків він не може бути безпосередньо



використаний рослинами, так як вони не засвоюють газоподібний азот. Втручання живих істот у кругообіг азоту підпорядковане суворій ієрархії: лише певні категорії організмів можуть виявляти вплив на окремі фази цього циклу. Газоподібний азот безупинно надходить до атмосфери в результаті роботи деяких бактерій, тоді як інші бактерії – фіксатори (разом з синьо-зеленими водоростями) постійно поглинають його, перетворюючи на нітрати. Неорганічним шляхом нітрати утворюються й в атмосфері в результаті електричних розрядів під час грози.

Найактивніші споживачі азоту – бактерії на кореневій системі рослин сімейства бобових. Кожному виду цих рослин притаманні свої особливі бактерії, що перетворюють азот у нітрати. У процесі біологічного циклу нітрат-іони ( $\text{NO}_3^-$ ) та іони амонію ( $\text{NH}_4^+$ ) поглинаються рослинами з ґрунтової вологи, перетворюються в білки, нуклеїнові кислоти і так далі. Біологічні відходи у вигляді загиблих організмів є об'єктами життєдіяльності інших бактерій та грибів, які перетворюють їх в аміак, а потім – нітрити і нітрати [227–230]. Процеси нітрифікації, у якій беруть участь близько 300 видів бактерій, наведено на рисунку 2 [259].

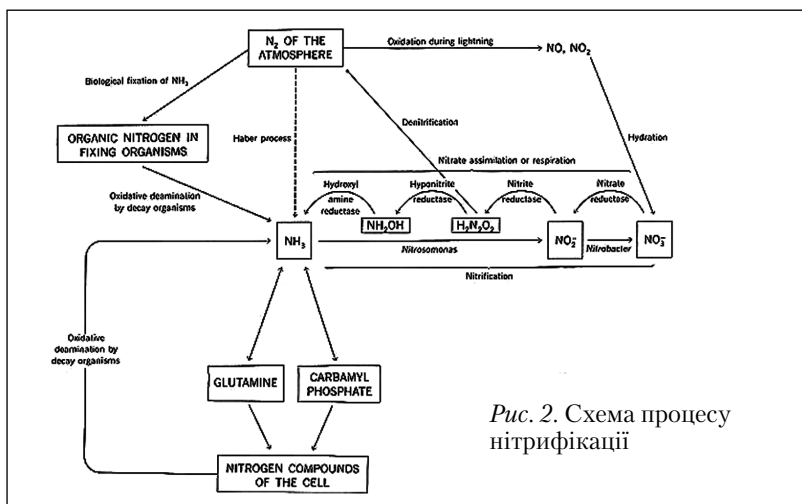


Рис. 2. Схема процесу нітрифікації

Втім небіологічний шлях утворення нітритів є основним. Біологічна активність організмів доповнюється промисловими засобами отримання азотмістких органічних та неорганічних речовин, багато з яких застосовуються як добрива для підвищення продуктивності та росту рослин, технологічні добавки в харчовій промисловості, сировина для потреб хімічного синтезу тощо. При цьому суттєво збільшується ризик токсичного впливу нітратів та нітритів на організм.

Таким чином, основною задачею гігієнічного нормування вмісту нітратів та нітритів у об'єктах оточуючого середовища і, насамперед, питній воді та харчових продуктах є профілактика виникнення гострих та хронічних отруень. При цьому дезадаптаційні та дизруптивні властивості нітратів повністю ігноруються [2, 4, 228].

Загалом нітратна проблема – це проблема другої половини ХХ сторіччя. Інтенсивне використання азотних добрив призвело до накопичення нітратів не тільки в продуктах рослинного походження, особливо в городній зелені, буряках, моркві (кілька тисяч міліграм у 1 кг), редисі, редьці, капусті, картоплі, огірках, помідорах (кілька сотень міліграм у 1 кг), але й у питній воді (до 2000 мг/л). За даними літератури, з їжею дорослим надходить влітку 256 мг, восени і навесні – 140–180 мг, дітям віком 1–3 роки – влітку 215 мг, восени й навесні – 150 та 155 мг нітратів.

В Україні розроблено уніфіковану систему контролю за нітратами, а також їхні гранично допустимі рівні в овочевій продукції [228, 233]. Ця система орієнтована переважно на недопущення впливу високих доз нітратів. Крім нітратної метгемоглобінемії в немовлят (більше як 1300 випадків), нітрати в дозі понад 70 мг/кг спричиняють затримку росту, зміни ЕКГ, у новонароджених немовлят – жовтяницю, у вагітних – збільшення числа викидів. Встановлена також здатність нітратів за певних умов брати участь у синтезі висококанцерогенних  $N_1$  – нітрузоамінів [238, 239].

Вивчено вплив зберігання та термічної обробки на вміст нітратів та нітритів у рослинній сировині та готовій їжі. Результати досліджень у разі довгого зберігання овочів в овочесховищах за температури 2–4 °С різні [141]. В одних дослідженнях при зберіганні

протягом 8 місяців вміст нітратів в овочах зменшується на 4–6 %, а нітритів – зростає на 10–60 %. В інших дослідах уміст нітратів зменшується на 40 %.

Кулінарна обробка продуктів знижує вміст нітратів. Чистка, миття продуктів – зменшує на 5–15 %. Зберігання чистих овочів у холодильнику не збільшує концентрації нітритів, тоді як за кімнатної температури – вона зростає. Під час варіння овочів до 80 % нітратів і нітритів вимивається у відвар. Чим вище відношення кількості води та овочів, тим більше нітратів вимивається. Наприклад, з буряка вимивається – 40 %, з капусти – 65 %, з картоплі – 80 % нітратів [32]. Отже, нітрати при суворій термічній обробці частково руйнуються з утворенням оксидів нітрогену та кисню. Таким чином, у готових овочевих стравах нітратів менше, ніж у сирих овочах.

Контроль за вмістом нітратів у харчових продуктах є важливим елементом забезпечення гарантованої якості харчових продуктів. У всіх економічно розвинутих країнах (навіть в Україні) контроль здійснюється в двох напрямках: контроль виробника за якістю продукції та державний нагляд з якості харчових продуктів.

Нітрати досліджують на етапі трансформування нітратів у нітроти з наступним синтезом барвників за участю нітратів. Для проведення лабораторного контролю за нітратами харчових продуктів є такі методи: електрохімічні, вольтамперіометричні. Розробляються нові методи хроматографії – іонної та газорідної. Інометричний метод визначення нітратів у рослинній продукції полягає у вилученні нітратів з аналізованого матеріалу.

З 1989 року в Україні впроваджена розроблена Українським НДІ харчування «Уніфікована система гігієнічного контролю за вмістом нітратів у харчових продуктах» з обробкою даних на ЕОМ. Вона дає змогу не тільки контролювати ситуацію з забрудненням нітратами харчових продуктів, а й є справжньою системою моніторингу, має зворотний зв'язок. Система передбачає бракування продукції з вмістом нітратів, більшим за допустимий, аналіз причин появи такої продукції в обігу та вживання адміністративних заходів до тих, хто винний. Впровадження системи мало певний

ефект. Відсоток проб продукції сільського господарства, у якій вміст нітратів перевищував допустимий, у 1998–2000 роках знизився вдвічі, а в деяких містах – і втричі. У Систему було також введено блок розрахунку фактичного добового надходження нітратів до організму людини з кожним продуктом і добовим раціоном загалом по Україні та окремих її регіонах.

Це дає змогу оцінити величину навантаження нітратами, що припадає на населення України, з погляду безпеки здоров'я. Проте, на думку багатьох вітчизняних фахівців, система контролю за вмістом нітратів та нітритів у харчовій продукції має свої дефекти, зокрема, не гарантує стовідсотковий контроль за ранньою овочевою та бахчевою продукцією [235–242].

Згідно з сучасними уявленнями, токсична дія нітратів пов'язана із перетворенням нітратів у нітрити, а потім – відновленням іонів  $\text{NO}_2$  у  $\text{NO}$ . Іони  $\text{NO}_2$  одержують електрони від ферменту цитохром с-оксидази мітохондрій. Нітрати та продукти їхнього розщеплення здатні роз'єднувати процес окисного фосфорилування і гальмують транспорт електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій, що зменшує утворення АТФ і призводить до енергетичного дефіциту. За даними співробітників Інституту екології і токсикології імені Л. І. Медведя, уміст нітрозодиметиламіну (НДМА) та нітрозодіетиламіну (НДЕА) у добовому раціоні жителів Києва складає 1,07 та 0,71 мкг відповідно. Добове навантаження НДМА у Німеччині дорівнює 1,1, у Англії – 0,5 (без урахування вживання пива), у Японії – 2,3 мкг. Доведено, що із збільшенням рН шлункового соку утворення нітритів у шлунку зростає. Так, при рН шлункового соку 3,0–4,9 уміст нітритів складає 0,138 мг/л, при рН 5,0–6,9 – 0,265 мг/л. Так само збільшується вміст НДМА із збільшенням рН шлункового соку, тобто найвищий ризик утворення цих потужних канцерогенів притаманний, насамперед, для хворих на НР-інфекцію та гіпоацидний гастрит.

Зважаючи на той факт, що одним з можливих шляхів надходження нітратів в організм є питна вода, розроблена ГДК їхнього вмісту, що дорівнює 50 мг/дм<sup>3</sup>. Весь комплекс заходів по обмеженню небезпечного впливу нітратів на організм забезпечує зниження

добового навантаження до 1,7 мг/кг ваги тіла або менших величин. Утім, в останнє десятиріччя все більше дослідників розглядають нітрати, перш за все, як прекурсор монооксиду азоту [243], універсальної регуляторної молекули, яка забезпечує оптимальний рівень адаптації організму до умов навколишнього середовища.

У 1996 році комплексними токсиколого-гігієнічними дослідженнями було встановлено допустиму добову дозу прийому  $\text{NO}_3^-$  320 мг на одну людину. Було також регламентовано вміст нітратів у харчових продуктах рослинного та тваринного походження.

Гігієнічна регламентація допустимих концентрацій нітратів здійснюється з урахуванням кліматичних, географічних та екологічних чинників. При обґрунтуванні гігієнічних регламентацій за О. І. Циганенко, слід враховувати такі чинники: допустиму добову дозу нітратів; середньодушове добове споживання продуктів; фоновий рівень нітратів у продуктах харчування [196–199].

Фактичне середньодушове добове навантаження нітратів на організм дорослого в Україні становить близько 45 мг/добу, тобто 40 % від допустимої норми для цього набору продуктів (110 мг/добу). Для дітей віком від 3 до 7 років ці величини дорівнюють 29–34 мг на одну добу, що становить 23–28 % від норми. Але якщо розрахувати добове навантаження нітратами на 1 кг маси тіла дорослого й дитини, тобто їхню добову дозу, то цифри дещо зміняться. Так, якщо для дорослої людини масою 60 кг фактична добова доза дорівнює 0,76 мг/кг маси тіла, то для дітей віком від 1 до 4 років – 2,0–3,0 мг/кг маси тіла, а для 4–6-річних дітей – 1,3–1,9 мг/кг їхньої маси тіла. Ці цифри вже є більшими за допустиму межу, що дорівнює 1,7 мг/кг маси тіла на добу.

Можна дійти висновку, що доросла людина одержує нітратів разом з харчовими продуктами менше за ту кількість, яка може позначитися на її здоров'ї, але при цьому страждають діти, які одержують не лише субтоксичні, але й токсичні дози.

Порушення ендогенного синтезу NO, надмірне надходження його екзогенних прекурсорів викликає дизрегуляторні зсуви, які проявляються як на субклітинному, так і на організменному рівнях [2, 4, 5, 243]. Несприятливі дизрегуляторні ефекти стосуються

порушень росту, метаболічних зсувів, порушень імунореактивності [249].

Собко та співавт. вважають, що в регуляції активності NO в організмі значну роль відіграють бактерії шлунково-кишкового тракту. Їхні дослідження показали, що лише лактобацили та біфідобактерії можуть суттєво збільшувати утворення NO з нітритів, але не з нітратів, тоді як кишкова паличка, бактероїди та *Cl. difficile* таких властивостей не мають. У зв'язку з широким поширенням застосування пробіотиків та пребіотиків з профілактичною метою має значний інтерес питання, як ці лікарські засоби впливають на ендогенний синтез NO та загальний стан регуляторних механізмів [244].

Цікаві результати щодо впливу NO на функціонування антиоксидантних систем організму опубліковані японськими вченими, які встановили що NO може викликати утворення нітрозосполук з білками, що містять тіолові групи, і таким чином впливати на активність відновлювально-окиснювальних процесів. Крім того, автори розглядають процеси S-нітролізації як один з механізмів депонування NO в організм [260].

Іншим ймовірним механізмом дизрегуляторних зсувів виступає здатність NO впливати на синтез біорегуляторних субстанцій, у тому числі катехоламінів [247–249].

Таким чином, хронічний вплив субтоксичних доз нітратів може призводити до суттєвих зрушень у різних системах організму, що забезпечують його адаптивні здатності, та, відтак, зменшувати його стійкість до інших несприятливих чинників зовнішнього середовища. Зважаючи на те, що ізольована дія небезпечного чинника є відносно рідкісним явищем, і в практиці гігієни праці та промислової токсикології фахівці здебільшого мають справу із комбінацією хімічних, фізичних, біологічних та інформаційних факторів, доцільним було б дослідити рівень ризиків для здоров'я осіб, що мають професійний контакт з субтоксичними концентраціями нітратів та нітритів.

Існуюча методологія гігієнічного нормування не виключає пошуку нових підходів до встановлення рівнів безпечного впливу екзогенних чинників на організм [2, 250].

Сучасні патофізіологічні концепції, що ґрунтуються на результатах досліджень багатьох вітчизняних та закордонних фахівців проблеми біологічних наслідків забруднення навколишнього середовища нітритами та нітратами, вимагають перегляду існуючих нормативів безпечного споживання нітратів і нітритів з їжею та питною водою. Однак цей крок вимагає зваженого ставлення та серйозної експериментальної роботи з наукового обґрунтування і розробки державних та регіональних нормативів умісту прекурсорів оксиду азоту в різних середовищах, харчових продуктах, питній воді, ґрунті та ін. Встановлення безпечних рівнів негативного впливу хімічного навантаження у південних регіонах потребує створення базової науково-методичної основи для проведення гігієнічних досліджень з охорони довкілля та здоров'я людини з урахуванням конкретної екологічної ситуації, пов'язаної із забрудненням навколишнього середовища нітратами та нітритами. Потребує обґрунтування прогноз несприятливого впливу довкілля на генеративну функцію населення даного регіону і дитячу смертність в умовах кризового стану біосфери Півдня України, що пов'язано з хімічним забрудненням навколишнього середовища.

Актуальним постає завдання розробки та запровадження в практику охорони здоров'я населення нової ефективної системи профілактики ризиків дезадаптаційних порушень при впливі на організм екзогенних прекурсорів оксиду азоту на основі використання нових методичних підходів, у яких оцінці репродуктивного здоров'я як інтегрального показника впливу шкідливих факторів довкілля надається ключова роль. Аналіз літератури свідчить про необхідність розробки моніторингових показників оцінки гомеостатичної функції організму на основі подальшого вивчення механізмів біологічної дії нітритів і нітратів, що дає можливість обґрунтувати критеріально значимі показники оцінки стану здоров'я населення й здійснювати своєчасні профілактичні та лікувально-оздоровчі заходи при запровадженні скринінгу в дослідженнях впливу екзогенних прекурсорів оксиду азоту на населення Півдня України.

## Розділ 2

# РІВНІ НАДХОДЖЕННЯ НЕОРГАНІЧНИХ ПРЕКУРСОРІВ NO В УМОВАХ ПІВДЕННОЇ УКРАЇНИ

### 2.1. Нітратне навантаження, асоційоване з аліментарним фактором

При оцінці вмісту нітратів у продукції рослинництва встановлено, що частота перевищення вмісту нітратів в овочевій та баштанній продукції не перевищувала 6 %, втім у весняний період у ранній овочевій продукції вміст нітратів у переважній більшості випадків перевищував ГДК (табл. 4). Найбільш високі концентрації нітратів знайдені в буряках з Миколаївського району (від 354,6 мг/кг до 8050,3 мг/кг при ГДК 1400 мг/кг), а також у салатних овочах і ранній капусті. В окремих випадках дуже високий уміст нітратів визначали й у картоплі (881,0 мг/кг  $\pm$  13,5 мг/кг) в Арцизькому районі. У окремих овочах у таких районах, як Миколаївський, Біляївський, Білгород-Дністровський, Ізмаїльський, Болградський, Саратський, Арцизький, Татарбунарський відзначали 2–5-кратне перевищення ГДК умісту нітратів. Ці райони визначені як території ризику.

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень умісту нітратів у питній воді в різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання.

Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема, у таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопольський та Фрунзівський.





## Уміст нітрагів в овочевій продукції районів Одеської області, мг/кг

Район	Буряк 1400 мг/кг	Картопля 250 мг/кг	Цибуля 90 мг/кг	Морква 250 мг/кг	Огірок* 400 мг/кг	Томат* 300 мг/кг	Редис* 60 мг/кг	Капуста 500 мг/кг
Овідіополь- ський	60,5±20,8	99,9±5,7	14,55	12,06	75,36667	58,0±11,3	295,3±27,8	103,5±36,5
Любашів- ський	990,0±12,2	159,1±20,3	126,1±57,3	87,7±23,2	135,2±11,9	39,2±2,8	1157,0±112,4	563,5±72,6
Білгород-Дні- стровський	1463,4±804,0	94,7±30,2	125,6±65,5	153,4±39,2	92,8±23,0	68,0±15,2	587,0±118,2	324,6±109,4
Арцизький	838,3±286,9	881,0±13,5	544,2±148,4	532,1±22,2	208,7±12,4	101,0±24,2	2276,5±627,9	1569,8±766,7
Миколаїв- ський	942,5±71,7	285,3±130,4	66,8±3,5	310,6±39,4	167,9±12,4	107,4±7,9	–	542,4±70,1
Ширяїв- ський	950,0±28,9	160,8±21,9	–	470,0±24,7	371,6±12,7	120,0±13,5	1007,0±122,4	545,0±32,3
Великоми- хайлівський	1061,0±24,5	159,7±14,7	148,3±22,2	127,0±13,6	319,0±34,5	124,0±23,5	674,5±23,8	289,7±36,4
Біляївський	1205,5±231,2	174,8±15,9	105,9±16,8	331,0±143,8	193,6±31,9	39,2±8,3	1131,0±25,8	654,0±54,4

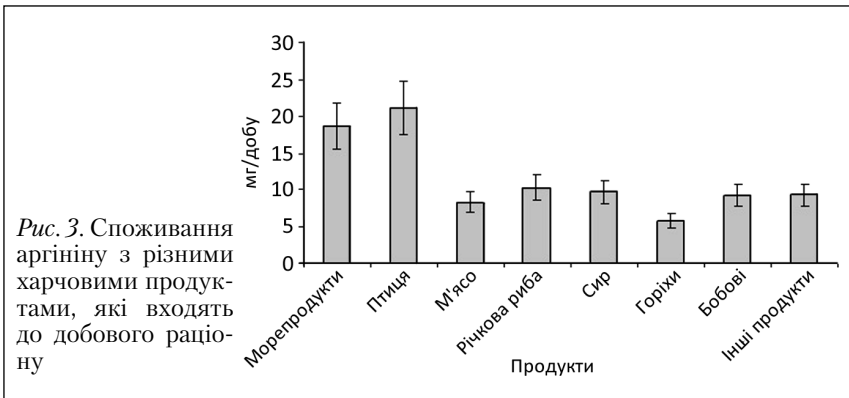
Примітка. \*Рання овочева продукція.

При аналізі концентрацій солей азотної кислоти в питній воді встановлено, що вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює в широких межах.

У переважній більшості районів регулярно реєструють перевищення ГДК нітратів у водах підземних джерел питного водопостачання. Особливо несприятлива ситуація склалася за цим показником у Болградському ( $38,1 \text{ мг/л} \pm 3,3 \text{ мг/л}$ ), Великомихайлівському ( $39,1 \text{ мг/л} \pm 2,3 \text{ мг/л}$ ) та Котовському ( $32,6 \text{ мг/л} \pm 4,7 \text{ мг/л}$ ) районах. При розрахунку добового надходження нітратів з зазначеними продуктами при урахуванні існуючих даних про споживання овочевої продукції населенням та якість питної води, встановлено, що рівень токсичного навантаження складає від 500 до 1200 мг на одну добу, що значно перевищує безпечні рівні.

Таким чином, основним джерелом надходження нітратів в організм людини в умовах Півдня України є овочева продукція (до 80 % від загального токсичного навантаження).

При поглибленому дослідженні надходження основного прекурсора NO – аргініну встановлено, що основним джерелом аргініну для жителів м. Одеси, Іллічівська та Южного є морепродукти (у тому числі кілька, анчоус, креветка) та м'ясо птиці (рис. 3). При цьому загальне надходження аргініну з їжею не перевищувало



(92,3 ± 21,2) мг, що свідчить про його відносний дефіцит, який має коригуватися за рахунок ендogenous синтезу.

Натомість при визначенні надходження нітратів з їжею було з'ясовано, що на одну добу особи, які брали участь у дослідженні, споживали від 212 до 920 мг нітратів, при цьому середнє надходження склало (1,5 ± 0,1) мг/кг маси тіла на одну добу. У 22 (29,7%) обстежених добує надходження екзогенних нітратів з їжею перевищувало 1,7 мг/кг маси тіла.

При вивченні фактичного харчування дітей та підлітків, що проживали в сільських районах Одеської області з екологічно несприятливими за рівнем вмісту в овочевій продукції та питній воді нітратів, встановлено, що за своїм характером воно не відповідає існуючим гігієнічним вимогам. При дослідженні індивідуальних раціонів харчування встановлено їхнє значне різномайття. Втім просліджувалися деякі загальні тенденції. Так, значна кількість проаналізованих раціонів були надлишковими за енергетичною цінністю (до 3730 ккал/добу) переважно за рахунок високого вмісту тваринних жирів (у середньому 73,4 %) та рафінованих вуглеводів (у середньому 37,7 %). Калорійність раціонів в середньому складала (2670 ± 125) ккал/добу для дівчат, що значно вище як американських, так й українських нормативів. На цьому фоні відзначався дефіцит тваринного білка у середньому (67,4 ± 2,3) г/добу, кальцію – (640 ± 110) мг/добу, заліза – (10,3 ± 0,7) мг/добу) та окремих вітамінів. Співвідношення між основними нутрієнтами (білками, жирами та вуглеводами) коливалося в межах від 1 : 0,9 : 2,9 до 1 : 1,6 : 5,8 при нормі 1 : 1 : 4; між кальцієм, фосфором та магнезієм – від 1 : 2,1 : 1 до 1 : 5,0 : 0,8.

При дослідженні екскреції нітрит-іона з сечею в осіб, які постійно мешкають у містах Одеської агломерації встановлено, що середній вміст  $\text{NO}_2^-$  становив (115,2 ± 44,2) ммоль/л, а добува екскреція – (176,0 ± 35,5) ммоль/добу відповідно. Зважаючи на низьку детекційну здатність колориметричного методу, визначити концентрацію нітритів у сечі не вдалося, що свідчить про відсутність у обстежених бактеріальної інфекції сечовивідних шляхів, для якої нітритурія є непрямим діагностичним маркером.

Виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом нітратів у харчових раціонах і екскрецією нітрат-іона з сечею ( $r = 0,75$  при  $p < 0,05$ ), що свідчить про важливість екскреції з сечею для токсикодинаміки екзогенних прекурсорів монооксиду азоту та компенсацію регуляторної функції у обстежених.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють дійти висновку, що в сучасних соціально-економічних умовах Південної України вміст аргініну в складі харчових раціонів населення складає ( $92,3 \pm 21,2$ ) мг, що є меншим від оптимальних значень і потребує корекції харчування зі збільшення квоти повноцінного білка.

При цьому добове надходження нітратів з харчовими складає ( $1,5 \pm 0,1$ ) мг/кг маси тіла на одну добу, тобто не перевищує безпечних значень, а екскреція нітрат-іона з сечею складає в середньому ( $176,0 \pm 35,5$ ) ммоль/добу, що також свідчить про відсутність токсичних впливів прекурсорів NO. Нами виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між вмістом нітратів у харчових раціонах і екскрецією нітрат-іона з сечею ( $r = 0,75$  при  $p < 0,05$ ).

## **2.2. Нітратне навантаження за рахунок водного фактора**

Одеська область займає одне з останніх місць в Україні за прогнозними запасами природних вод питної якості та за обсягами водопостачання. За станом на 1 січня 2012 року в Одеській області існували 874 водогони господарсько-питного водопостачання, у тому числі 34 комунальних та 550 сільських. Основними джерелами водопостачання в області є: ріка Дністер (табл. 5), з якої здійснюється водозабір Одеського комунального водопроводу; ріка Дунай, з якої здійснюються водозабори двох комунальних водопроводів міст Кілії та Вилкового, відомчого водопроводу міста Вилкового та сільського водопроводу в селі Лісках Кілійського району; озеро Ялпуг (водозабори водопроводів м. Болграда); зрошувальні канали з ріки Дунаю в Кілійському районі – «Лаптиш»

(водозабори сільських водопроводів сіл Шевченкового та Новомиколаївки) та «Дунай-Сасик» (водозбір села Приморського); ріка Південний Буг на території Савранського району; озеро Катлабух, з якого здійснюється водозбір сільського водопроводу с. Суворового Ізмаїльського району [11].

Таблиця 5

**Усереднені показники сольового складу води ріки Дністер, мг/л**

Показник	M ± m	Амплітуда показника	
		lim <sub>min</sub>	lim <sub>max</sub>
Загальна мінералізація	515,00 ± 11,00	405	625
Сульфати	137,00 ± 10,00	127	247
Хлориди	63,00 ± 2,00	43	83
Загальна твердість	3,20 ± 0,10	2,8	3,5
Кальцій	72,60 ± 1,30	59,6	85,6
Магній	22,00 ± 0,50	17,0	27,0
Гідрокарбонати	230,00 ± 8,50	145	315
Натрій	59,30 ± 1,20	47,3	71,3
Фтор	0,30 ± 0,18	0,2	0,4
Нітрати	6,90 ± 1,20	1,5	21,4

Понад 1 500 000 жителів Одеської області, а саме міст Одеси, Іллічівська, Южного, Біляївки, Білгород-Дністровського та 45 населених пунктів Біляївського, Комінтернівського та Овідіопільського районів, споживають воду з Дністровського водогону. Його водозбір знаходиться в 21 км вище гирла, біля м. Біляївки. Вода ріки Дністра за своїми фізико-хімічними властивостями належить до гідрокарбонатного класу кальцієвої групи, має середню мінералізацію та низький вміст іонів фтору (табл. 5). Моніторинг якості води ріки Дністра за останні 15 років свідчить про наявність відхилень від діючих нормативів в її якісному складі. Так, за період з 1991 року загальна мінералізація річної води коливалася в межах 357,2–840,0 мг/л з середніми значеннями 570,0 мг/л, твердість складала від 3,7 до 7,1 мг-екв СаО/л, завислі речовини в середньому – 97,4 мг/л. Уміст нітратів – невисокий, і за даними моніторингу не перевищував 21,4 мг/л.

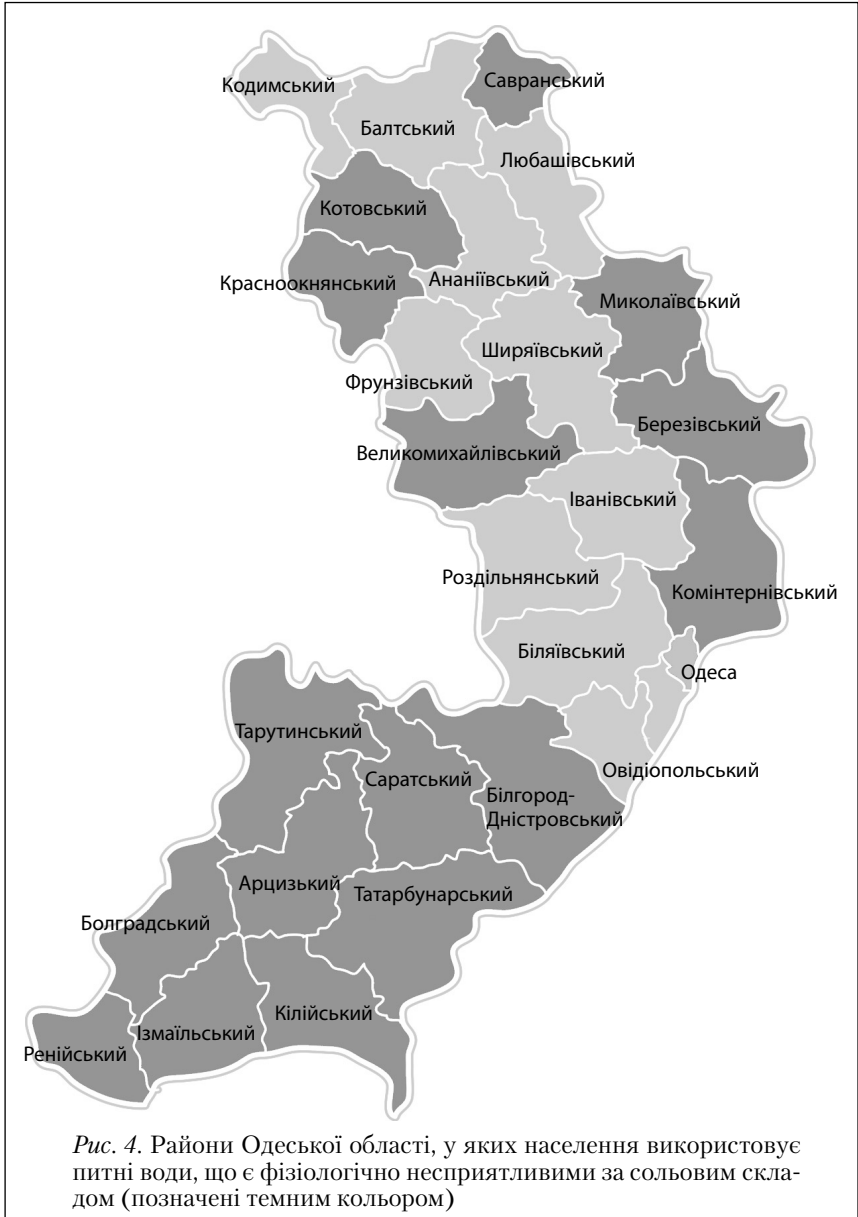
Питома вага населених місць області, забезпечених централізованим водопостачанням, складає 60 %, причому сільських населених пунктів – лише 57 %. Стан водопостачання населених пунктів залишається незадовільним. У південних районах області та Міжліманні на привозному водопостачанні залишаються 170 населених пунктів, у тому числі значна частина міст Болграда, Вилково-го, селища міського типу Суворового Ізмаїльського району, курортна зона Лебідівка та Катранка Татарбунарського району та інші. Із 26 районів області у Фрунзівському та Березовському районах централізоване водопостачання відсутнє. Середній обсяг водокористування в Одеській області становить 7,6 м<sup>3</sup>/особу на один рік.

За сольовим складом питної води, одержані з інших поверхневих джерел централізованого водопостачання, в цілому відповідають вимогам ГОСТ 2874-82, виключення складає озеро Ялпуг, у якому 62–95 % проб води мають підвищену мінералізацію. Втім, зважаючи на необхідність переходу на нормативи, регламентовані Державною санітарно-епідеміологічною службою, № 383, кількість нестандартних проб питної води може бути значною.

Переважна кількість сільських населених пунктів області використовує питну воду з підземних вододжерел. Експлуатують переважно верхньосарматські та середньосарматські міжпластові водонесні горизонти, для яких притаманні води середньої жорсткості з мінералізацією 0,3–1,5 мг/дм<sup>3</sup>.

Підземні води Одеської області належать до Причорноморського артезіанського басейну [11]. Кристалічні породи фундаменту Причорноморської западини (рис. 4) межують на півночі та сході з Українським кристалічним масивом, на південному заході – з Переддобружинським прогином, на південному сході – з Приазовським кристалічним масивом, на півдні значна частина північного крила омивається Чорним морем.

Гідрогеологічні умови Причорноморської западини є вельми складними, що пояснюється великою різноманітністю та мінливістю літологічного складу. Часте чередування водомістких та водонепроникних порід зумовили утворення великої кількості



ізолюваних водоносних горизонтів. Для підземних вод басейну характерна також мінливість мінералізації вод та широкий розвиток солонуватих та солоних вод. На окремих ділянках значно мінералізовані води приурочені навіть до наймолодших геологічних утворень, тоді як води більш глибоких горизонтів мають кращі властивості. Водоносні горизонти в Причорномор'ї приурочені до відкладень мела, палеогену, неогену та четвертинного періоду. Найбільше народно-господарче значення мають артезіанські води неогенових відкладень.

Велику роль у водопостачанні сільського населення відіграють також прісні та навіть солонуваті ґрунтові води четвертинних відкладень [11]. Останні поширені по всій території западини та приурочені до алювіальних, алювіально-делювіальних, морських, лимано-морських та еолових пісків та суглинків. В Одеській області експлуатують шахтні та трубчасті колодязі, джерелом живлення яких є водоносний горизонт сучасних алювіальних та алювіально-делювіальних відкладень (пойми рік Дністра, Дунаю та тальвеги балок), водоносні горизонти в сучасних морських, лимано-морських та озерно-лиманних відкладеннях; водоносні горизонти у верхньопліоценових алювіальних відкладеннях.

Води неогенових відкладень поширені по всій території Одеської області й є основними джерелами водопостачання в регіоні. Обводнені відкладення всіх ярусів неогену, але найбільше значення мають водоносні горизонти верхньо- та середньосарматських, понтичних та меотичних відкладень, що складають єдину потужну систему водопроникних порід, тільки на окремих ділянках розділених водонепроникними шарами.

Водоносний горизонт у відкладеннях левантійського ярусу розвинений лише на невеликій ділянці на південному заході Одеської області від озера Ялпуг до границі області з Молдовою. Водоносний горизонт у понтичних відкладеннях використовується для водопостачання населених пунктів Болградського та Тарутинського районів. У північній частині Одеської області обмежено використовуються артезіанські води відкладень балтського ярусу.

Водоносні горизонти у відкладеннях сарматського ярусу в



Одеській області представлені дуже широко. У відкладеннях верхньосарматського під'ярусу водомісткими породами є дрібно- та середньозернисті піски, рідше вапняки. Верхньосарматський горизонт є напірним, максимальні рівні напору (164 м) характерні для південного заходу Одеської області. Він містить води різної якості. У прикордонних з Молдовою районах та в долинах рік переважають води з мінералізацією до  $1 \text{ г/дм}^3$  та загальною жорсткістю  $1,0\text{--}6,1 \text{ мг-екв/дм}^3$ . За хімічним складом води верхньосарматського горизонту належать до класів гідрокарбонатно-кальцієвих, кальцієво-магнієвих та хлоридно-гідрокарбонатно-натрієвих вод. Високомінералізовані хлоридно-натрієві води верхньосарматського горизонту, що зустрічаються між Хаджибеевським та Куяльницьким лиманом, використовують як лікувально-столові (бренд «Куяльник»).

Водоносний горизонт у середньосарматських відкладеннях містить води різного хімічного складу: від прісних гідрокарбонатно-кальцієвих з мінералізацією до  $1 \text{ г/дм}^3$  до хлоридно-натрієвих з мінералізацією понад  $10 \text{ г/дм}^3$ . На більшій частині території Одеської області цей водоносний горизонт відрізняється значними запасами вод доброї якості й тому широко використовується для водопостачання. На північному заході Одеської області обмежене використання знайшли води крейдових відкладень.

Слід зазначити, що Причорноморський артезіанський басейн є бідним на підземні води питної якості, тому для централізованого водопостачання фахівці [85] вважають за доцільне розширення використання вод рік Дністра, Дунаю та Південного Бугу.

В цілому середнє значення модуля прогнозних ресурсів по Одеській області складає  $48 \text{ м}^3$  на одну добу, що вдвічі менше середніх прогнозних ресурсів в Україні ( $95 \text{ м}^3$  на одну добу). Загальний обсяг водовідбору підземних вод складає 25 % ( $432\,000 \text{ м}^3$  на одну добу) від сумарних прогнозних ресурсів. Ця кількість води видобувається з трьох основних водоносних горизонтів – верхньопліоценового алювіального (Ренійський, Ізмаїльський, Білгород-Дністровський райони), верхньосарматського (Комінтернівський, Іванівський, Біляївський, Білгород-Дністровський і Татарбунар-

ський райони) та середньосарматського – в інших районах області. За оцінкою фахівців ДГП «Причорноморгеологія», прогнозні ресурси запасів вод алювіальних відкладень ріки Дунаю складають близько 1 900 000 м<sup>3</sup> на одну добу, тобто є достатніми для остаточного розв'язання проблеми водопостачання південно-західних районів Одеської області.

Характер та структура обсягів водопостачання різних районів Одеської області відрізняється значною часткою децентралізованих джерел. При цьому каптажі джерел використовуються лише в Болградському (11 каптажів), Красноокнянському (1 каптаж) та Ренійському районах (1 каптаж). В області також експлуатуються 3471 колодязь та 29 артезіанських свердловин, які використовують для децентралізованого питного водопостачання. Найбільша кількість населених пунктів, які використовують привозну воду, знаходиться в Арцизькому (12 селищ), Іванівському (19 населених пунктів), Ізмаїльському (23 населених пункти), Татарбунарському (31 населений пункт) та Ширяївському (24 пункти) районах. У багатьох районах Одеської області збереглися сільські водогони, лише в Кодимському районі їх 147, а в Саратському – 97, проте їхній санітарно-технічний стан здебільшого є незадовільним.

У разі дослідження рівнів загальної мінералізації та окремих мінеральних компонентів сухого залишку питних вод в області встановлено, що сольовий склад питних вод варіює в широких межах, аж до перевищення існуючих ГДК.

Так, за хімічними показниками не відповідають вимогам Держстандарту підземні джерела водопостачання населення в Татарбунарському, Арцизькому, Миколаївському, Ренійському, Тарутинському, Білгород-Дністровському та Фрунзівському районах та водозабір з озера Ялпуг міста Болграда. За даними гігієнічного моніторингу, для цих джерел кількість нестандартних за санітарно-хімічними показниками проб в окремих випадках складала 50–100 % від загальної кількості досліджених проб. Водночас кількість нестандартних за хімічними показниками проб на централізованих водопроводах складає 12,6–14,9 %, а щодо джерел децентралізованого водопостачання – у 48,9–57,4 % проб.

Таблиця 6

## Мінералізація питних вод Одеської області (макроелементний склад)

Район	Показник						
	Загальна мінералізація, мг/л	Загальна твердість, мг екв/л	Загальна лужність, мг екв/л	Са/Mg співвідношення	Магній, мг/л	Натрій, мг/л	Нітраги, мг/л
Анапійський	643,0±5,2	7,60±0,20	6,7±0,3	0,8±0,1	62,1±3,5	61,4±3,4	1,1±0,3
Арцизький	1565,0±13,1	2,40±0,09	16,5±0,7	0,7±0,1	13,2±1,2	608,3±11,3	3,5±0,2
Балтський	724,0±6,5	3,70±0,14	6,6±0,3	1,2±0,1	49,8±2,3	35,6±1,0	5,4±0,2
Березівський	1013,0±11,1	12,10±0,30	4,9±0,1	2,5±0,1	104,0±12,3	219,6±17,2	11,3±0,1
Білгород-Дністровський	1680,0±12,5	7,70±0,10	3,7±0,1	0,8±0,1	41,8±2,1	238,4±35,2	8,3±0,7
Біляївський	568,0±4,3	5,20±0,18	6,4±0,3	1,7±0,1	25,4±2,2	330,0±3,3	13,4±0,5
Болградський	1191,0±10,2	17,10±2,10	3,7±0,3	0,9±0,1	97,0±6,5	336,5±13,3	8,1±0,3
Великомихайлівський	689,0±9,3	10,00±0,50	5,9±0,3	1,5±0,1	64,0±3,6	378,0±12,7	9,1±0,1
Іванівський	809,0±6,7	4,40±0,40	5,1±0,1	1,0±0,1	33,2±0,9	84,3±3,3	2,1±0,1
Ізмалівський	606,0±5,2	5,00±1,10	3,9±0,3	1,9±0,1	35,2±0,5	171,8±25,8	15,1±0,7
Кілійський	378,0±4,1	4,20±0,20	2,5±0,1	3,0±0,1	19,6±0,6	168,3±22,3	10,9±1,1
Кодляцький	782,0±5,3	7,70±0,30	6,8±0,2	1,9±0,1	45,3±1,8	24,8±0,2	7,7±0,4
Комінтернівський	1290,0±15,8	6,50±0,40	9,3±0,3	0,7±0,1	54,7±1,6	395,0±15,7	34,2±4,2
Котовський	771,0±2,3	9,20±0,50	9,7±0,5	1,0±0,1	68,9±1,5	64,6±4,5	2,6±0,1
Красноокнянський	647,0±3,3	8,80±1,10	7,4±0,7	1,1±0,1	64,1±1,1	50,5±0,2	26,4±0,2
Любашівський	609,0±3,5	5,60±0,70	6,3±0,7	1,0±0,1	42,6±1,3	130,8±3,6	26,4±2,1
Миколаївський	859,0±4,9	11,00±1,50	6,6±0,9	2,5±0,1	104,6±6,6	264,5±11,2	27,5±2,1
Овідіопольський	836,0 ±5,3	3,80±0,08	4,0±0,2	0,8±0,1	31,8±1,2	332,3±12,3	2,9±0,3
Ренійський	995,0±9,6	5,30±1,30	3,6±0,3	2,8±0,1	64,0±1,3	171,3±16,3	4,7±0,4
Роздільнянський	508,0±3,8	6,20±0,40	5,2±0,3	2,2±0,1	27,4±1,7	317,7±15,7	3,4±0,2
Савранський	945,0±3,2	8,90±0,70	7,8±0,2	1,6±0,1	52,7±2,1	266,0±6,4	3,1±0,2
Саратський	1682,0±13,9	1,30±0,03	8,7±0,7	0,8±0,1	10,6±0,3	487,3±23,3	9,7±1,1
Тарутинський	813,0±6,7	3,70±0,07	12,5±1,5	0,9±0,1	27,7±0,7	89,9±5,1	3,4±0,2
Татарбунарський	1641,0±15,1	12,20±0,30	11,4±0,5	0,9±0,1	17,8±0,7	377,0±27,3	2,1±0,1
Фрунзівський	631,0±3,1	9,20±1,10	6,1±0,1	0,7±0,1	76,8±3,3	214,3±7,7	1,1±0,1
Ширяївський	899,0±4,7	7,60±0,70	6,8±0,2	0,6±0,1	67,4±2,7	66,7±6,7	1,3±0,1

За даними досліджень фахівців обласної СЕС у багатьох населених пунктах області у воді підземних вододжерел знайдені підвищені концентрації нітратів (табл. 6).

При цьому в цілому сольовий склад питних вод, отриманих з поверхневих вододжерел та підданих відповідній водопідготовці, у більшій мірі відповідав нормативним вимогам. Під час аналізу якості питних вод Одеської області виявлені території з незадовільною якістю питних вод та відповідно з високим ступенем ризику для здоров'я населення. До зони ризику віднесені Болградський, Арцизький, Татарбунарський, Саратовський, Білгород-Дністровський, Ренійський, Ізмаїльський, Кілійський, Любашівський, Миколаївський, Комінтернівський, Красноокнянський і Савранський райони (див. рис. 4).

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді, одержаній з різних за своїм характером джерел питного водопостачання Одеської області, встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання. Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема, у таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопільський та Фрунзівський.

У переважній більшості районів регулярно реєструють перевищення ГДК нітратів у воді підземних джерел питного водопостачання. Особливо несприятлива ситуація склалася за цим показником у Болградському ( $38,1 \pm 3,3$ ) мг/дм<sup>3</sup>, Великомихайлівському ( $39,1 \pm 2,3$ ) мг/дм<sup>3</sup> і Котовському ( $32,7 \pm 4,7$ ) мг/дм<sup>3</sup> районах (див. табл. 6).

Цікаво, що найменше число перевищень ГДК було встановлено для населених місць, у які постачають артезіанські питні води. Це дозволяє розглядати міжпластові води питної якості як основну альтернативу існуючим джерелам водопостачання, що є більш вразливими для забруднення нітратами.

Як видно з таблиці 6, в Ананіївському районі питна вода здебільшого відповідає гігієнічним вимогам. Питні води – середньої

жорсткості, маломінералізовані, основними джерелами водопостачання їх є підземні водоносні горизонти. У районі експлуатується 12 відомчих, 71 сільський та вісім комунальних водогонів. Крім того, в районі існує 50 колодязів, здебільшого трубчастих. Для питних вод району є характерним низьке значення співвідношення кальцій-стронцій: лише  $(4,9 \pm 0,5)$ .

Арцизький район відрізняється високомінералізованими водами, основними вододжерелами яких є водоносні горизонти середньосарматського ярусу. У районі діють 11 відомчих, 50 сільських та 11 комунальних водогонів, є 47 колодязів. Дванадцять населених пунктів отримує привізну воду. Питні води Арцизького району є м'якими, мають дуже високу загальну лужність, містять багато фтору  $(1,81 \pm 0,22)$  мг/дм<sup>3</sup> та натрію  $(608,30 \pm 11,30)$  мг/дм<sup>3</sup>.

Населення Балтського району використовує для питного водопостачання здебільшого підземні води, втім деякі населені пункти використовують як джерела водопостачання й поверхневі води: ріку Кодиму (селища Бендзари, Андріяшівка, Гольма, Кармалюківка, Євтодія, Зелений Гай, Мирони та ін.), яка є притокою Південного Бугу; річу Батіжок (Коритне, Козацьке) – приток Дністра, ріку Тілігул (селище Пасицели) тощо. У районі експлуатують велику кількість колодязів (294) та 35 локальних водогонів, з яких 29 мають сільське підпорядкування.

Питні води Березівського району мають досить високу мінералізацію, містять велику кількість кальцію та магнію. Співвідношення між кальцієм та магнієм суттєво зрушено в бік кальцію. У районі експлуатують 65 сільських водогонів, 69 колодязів. Основними джерелами водопостачання є водоносні горизонти середньо- та верхньосарматського ярусів. Два населених пункти отримують привізну воду.

Різнорманітні джерела водопостачання використовує населення Білгород-Дністровського району. Частина населених пунктів водопостачається дністровською водою з біляївського водогону. Крім того, в районі експлуатують три відомчих, 60 сільських та 18 комунальних водогонів. У районі зареєстровані 86 колодязів, питна вода з яких має високу мінералізацію, жорсткість та вміст натрію.

Біляївський район має найкращі умови для водопостачання з усіх районів Одеської області. Це пов'язано з існуванням потужного водогону, який постачає споживачам воду з ріки Дністра. Втім у деяких населених пунктах використовують також і артезіанські свердловини. У районі три відомчих, 25 сільських та один комунальний водогін. Шість населених пунктів отримують привізну воду. Колодязів у районі небагато – лише п'ять, їхня роль у водопостачанні населення є несуттєвою.

Складні умови водопостачання існують у Болградському районі. Питні води з наявних джерел, як поверхневих, так і підземних, відрізняються високим ступенем мінералізації. Крім того, поверхневі вододжерела підлягають суттєвому антропогенному тиску, що призводить до їхнього забруднення. Так, місто Болград забезпечується водою з озера Ялпуг, оскільки поблизу або немає водоносних горизонтів неглибокого залягання, або мінералізація їхня настільки висока, що ці джерела не можна використовувати. В останні роки якість води в озері погіршилася, мінералізація зросла настільки, що північна частина озера вже не придатна для питного водопостачання. Лише близько 80 % домогосподарств Болграда підключені до водопроводу, інші використовують колодязі й артезіанські свердловини. Питні води Болградського району є дуже жорсткими, водночас містять низькі концентрації фтору. Уміст солей натрію також є досить високим. У районі експлуатують один відомчий, п'ять сільських та 11 комунальних водогонів, крім того, є 241 колодязь та 11 каптажів. Населення дев'яти селищ отримує привізну воду.

Відносно несприятливі умови водопостачання відзначені для Великомихайлівського району. Жорсткі води з мінералізацією ( $689,0 \pm 9,3$ ) мг/дм<sup>3</sup>, високим вмістом натрію та низьким вмістом фтору населення одержує здебільшого з артезіанських свердловин, що експлуатують водоносні горизонти верхньосарматського ярусу. У районі експлуатується 212 колодязів, 11 малопотужних відомчих, 56 сільських та шість комунальних водогонів.

Населення Іванівського району постачається водою з 11 відомчих і 68 сільських водогонів. 19 населених пунктів одержують

привізну воду. Колодязів в районі – 11. За якістю питні води району є задовільними, втім обсяги водопостачання є невисокими.

Населення Кілійського, Ізмаїльського та Ренійського районів водопостачається переважно з ріки Дунаю. Також велике значення як додаткові джерела водопостачання мають зрошувальні канали «Лаптиш» (водозабори сільських водопроводів сіл Шевченкового та Новомиколаївки) та «Дунай-Сасик» (водозбір села Приморського). Селище Суворове водопостачається з озера Катлабух. Загалом колодязне водопостачання є другорядним для сільських районів Придунав'я, втім в Ізмаїльському районі є шість колодязів, у Кілійському – 11, а в Ренійському – 49 колодязів та один каптаж джерела. Двадцять три населених пунктів Ізмаїльського та три – Кілійського району одержують привізну питну воду. Якість питної води за вмістом солей, що нормуються за органолептичною ознакою, є задовільною.

Кодимський район переважно водопостачається з ріки Кодими та підземних вододжерел (артезіанських свердловин). У районі експлуатують 14 відомчих, 147 сільських та 10 комунальних водогонів, також є 53 колодязі.

У Комінтернівському районі частина населених пунктів, які є примістям Одеси, водопостачається з біляївського водогону. З іншого боку, багато населених пунктів не мають джерел питної води задовільної якості, артезіанські води є високомінералізованими, мають високу лужність, містять високі концентрації катіонів натрію ( $395,0 \pm 15,7$ ) мг/дм<sup>3</sup>. У районі експлуатують один відомчий водогін, а також 87 сільських та вісім комунальних. Колодязів є лише 13. Комінтернівський район посідає одне з останніх місць за обсягами водопостачання в Одеській області.

Відносно благополучною є ситуація з питним водопостачанням у Котовському районі. Велика кількість джерел, придатних для централізованого водопостачання, добра якість питних вод з артезіанських свердловин є характеристиками цього району, де експлуатують два відомчих, 73 сільських та два комунальних водогони. Населення користується 519 трубчастими та шахтними колодязями. Населених пунктів, що отримують привізну воду, немає.

Подібна ситуація склалася й у Красноокнянському районі. Тут існує п'ять відомчих, 31 сільський та три комунальних водогони, експлуатують 249 колодязів, є один каптаж джерела. У Роздільнянському районі основним джерелом водопостачання є біляївський водогін та артезіанські свердловини. Сім населених пунктів при цьому одержують привізну воду, водночас у районі експлуатують 10 відомчих, 64 сільських та сім комунальних водогонів. Крім того, у Роздільнянському районі існує 34 колодязі.

Любашівський район водопостачається переважно з підземних вододжерел. Він має 12 відомчих, 14 сільських та два комунальних водогонів. У районі є 98 колодязів. Миколаївський район Одеської області має подібні умови водопостачання, втім якість питної води з підземних вододжерел є дещо гіршою.

Складні умови водопостачання склалися в окремих населених пунктах Овідіопольського району. Так, населення восьми населених пунктів змушено споживати привізну воду, багато вододжерел містять воду з високим вмістом натрію.

Савранський район має складну систему водопостачання. Частина населених пунктів має сільські, комунальні та відомчі водогони, які використовують воду з ріки Савранки та артезіанських свердловин. Водночас деякі мешканці селищ району споживають воду з 31 офіційно зареєстрованого колодязя. Питні води району є жорсткими, містять високі концентрації натрію.

Вельми несприятливими є умови водопостачання в Саратському районі. Питні води є дуже м'якими, містять велику кількість мінеральних речовин, у тому числі натрій, мають високу лужність. Населення п'яти селищ споживає привізну воду. У районі експлуатують вісім відомчих, 97 сільських та п'ять комунальних водогонів.

Цікавими є характеристики водопостачання Тарутинського району. Питні води мають високу лужність, характеризуються високим вмістом сполук фтору. Основним джерелом водопостачання є підземні водоносні горизонти, переважно верхньо- та середньосарматського ярусу. Район посідає останнє місце в області за обсягами водопостачання.



Складними є умови водопостачання в Татарбунарському районі. Питні води є дуже жорсткими, сильно мінералізованими. 31 населений пункт взагалі не має власних вододжерел, населення споживає привізну воду. У районі є 18 відомчих, 32 сільських та п'ять комунальних водогонів.

Відносно сприятливими є умови водопостачання Фрунзівського та Ширяївського районів. Основними джерелами водопостачання для них є водоносні горизонти середньосарматського ярусу. Крім того, у Ширяївському районі населення 24 населених пунктів споживає привозну воду.

При дослідженні рівнів загальної мінералізації та окремих мінеральних компонентів сухого залишку питних вод у області встановлено, що сольовий склад питних вод варіює в широких межах, аж до перевищення існуючих ГДК. Так, за хімічними показниками не відповідають вимогам Держстандарту підземні джерела водопостачання населення в Татарбунарському, Арцизькому, Миколаївському, Ренійському, Тарутинському, Білгород-Дністровському і Фрунзівському районах та водозабір з озера Ялпуг міста Болграда. За даними гігієнічного моніторингу для них кількість нестандартних за санітарно-хімічними показниками проб в окремих випадках складала 50–100 % від загальної кількості досліджених проб. Водночас кількість нестандартних за хімічними показниками проб на централізованих водопроводах складає 12,6–14,9 %, а джерел децентралізованого водопостачання – 48,9–57,4 %.

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді, одержаній з різних за своїм характером джерел питного водопостачання Одеської області, встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання. Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема, у таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопольський та Фрунзівський. За даними досліджень у Тарутинському та Арцизькому районах у питній воді вміст фтору досягає 3–6 мг/л, у багатьох інших районах не перевищує 0,7 мг/л.

Питні води Татарбунарського району відрізняються вкрай високою загальною мінералізацією (2,4–3,5 г/л), дуже м'якими (2,0–2,5 мг екв/л) є води Саратовського району, твердими – води Болградського, Татарбунарського та Білгород-Дністровського районів (> 10 мг екв/л). У багатьох населених пунктах області у воді підземних вододжерел знайдені підвищені концентрації нітратів (див. табл. 6).

Під час аналізу якості питних вод Одеської області виявлені території з незадовільною якістю питних вод та відповідно з високим ступенем ризику для здоров'я населення. До зони ризику віднесені Болградський, Арцизький, Татарбунарський, Саратовський, Білгород-Дністровський, Ренійський, Ізмаїльський, Кілійський, Любашівський, Миколаївський, Комінтернівський, Красноокнянський і Савранський райони. У результаті аналізу лабораторного моніторингу якості питних вод Одеської області встановлено, що їхній мікроелементний склад варіює в широких межах (табл. 7).

Водночас загальною характеристикою всіх досліджених проб питної води був надзвичайно низький вміст основних мікроелементів, що, вочевидь, пов'язано з гідрогеологічними умовами. Виключення складає фтор, уміст якого в підземних водах Арцизького, Тарутинського та, певною мірою, Болградського та Татарбунарського районів є вищим за фізіологічний оптимум, сягаючи в окремих вододжерелах 3,6–4,8 мг/дм<sup>3</sup>.

### 2.3. Безпека продуктів харчування та ґрунтів

При оцінці результатів досліджень еколого-гігієнічної безпеки харчових продуктів і прогнозуванні добового надходження токсичних мікроелементів з раціонами харчування встановлено, що основними джерелами важких металів є овочева продукція. При цьому перевищень ГДК умісту важких металів у харчових продуктах не знайдено. У той самий час за умов їхнього надходження з різними продуктами в складі раціонів можливе перевищення гігієнічно допустимих рівнів добового надходження (див. табл. 4)

## Мікроелементний склад питних вод Одеської області

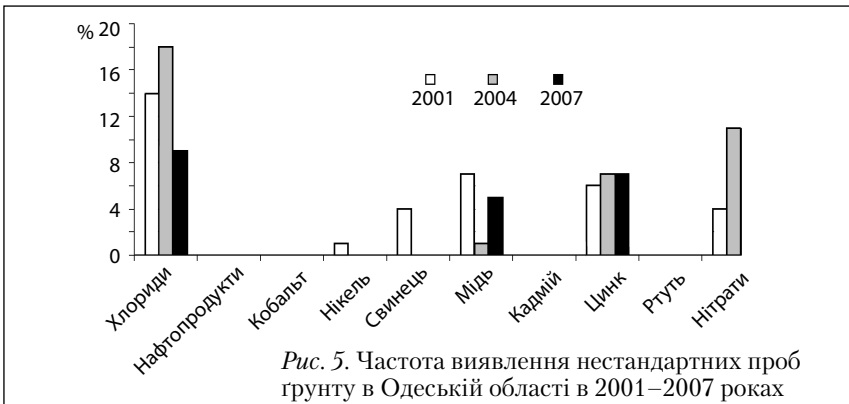
Район	Cu мкг/дм <sup>3</sup>	Zn мкг/дм <sup>3</sup>	Mn мкг/дм <sup>3</sup>	Co мкг/дм <sup>3</sup>	Ni мкг/дм <sup>3</sup>	Cr мкг/дм <sup>3</sup>	F мг/дм <sup>3</sup>	Sr мг/дм <sup>3</sup>
Анапівський	12,00±0,30	48,0±0,5	9,0±0,5	7,0±0,1	22,0±0,2	2,0±0,1	0,55±0,05	16,00±0,50
Арцизький	25,00±0,50	53,0±1,5	12,0±1,1	7,0±0,1	19,0±0,2	3,0±0,1	1,81±0,22	2,20±0,30
Балтзівський	20,00±0,60	28,0±0,7	15,0±0,1	8,0±0,1	35,0±0,3	31,0±0,5	0,44±0,03	0,50±0,10
Березовський	34,00±0,30	78,0±0,7	18,0±0,2	6,0±0,1	28,0±0,2	14,0±0,2	0,73±0,11	0,50±0,10
Білгород-Дністровський	19,00±0,80	59,0±0,6	15,0±0,2	6,0±0,1	16,0±0,2	34,0±0,2	0,73±0,11	3,00±0,20
Білявський	24,00±0,40	83,0±0,6	3,0±0,1	1,0±0,1	9,0±0,1	31,0±0,2	0,48±0,08	0,50±0,10
Болградський	14,00±0,10	59,0±0,4	15,0±0,1	1,0±0,1	12,0±0,1	7,0±0,1	0,35±0,09	26,90±0,70
Великокомхайлівський	20,00 ±0,11	50,0±0,7	2,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	3,0±0,1	0,24±0,06	0,30±0,10
Іванівський	41,00±0,11	27,0±0,7	20,0±0,3	1,0±0,1	6,5±0,3	12,0±0,3	0,65±0,07	0,50±0,10
Ізмайльський	15,00±0,50	17,0±0,5	425,0±18,5	1,0±0,2	19,0±0,4	15,0±0,3	0,50±0,10	0,20±0,03
Кілійський	13,00±0,30	15,0±0,2	15,0±0,2	1,0±0,2	17,0±0,3	25,0±0,2	0,28±0,03	0,10±0,02
Кодимський	16,00±0,50	48,0±0,3	3,0±0,1	1,0±0,2	14,0±0,2	23,0±0,3	0,47±0,09	0,20±0,01
Комінтернівський	34,00±0,60	46,0±0,5	42,0±0,7	1,4±0,3	22,0±0,3	19,0±0,2	0,12±0,02	0,90±0,02
Котовський	27,00±0,70	67,0±0,7	8,0±0,2	1,1±0,2	15,0±0,2	2,0±0,1	0,39±0,05	1,00±0,02
Красноокнянський	16,00±0,80	31,0±0,5	2,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	0,65±0,07	1,20±0,30
Любашівський	17,00±0,30	81,0±0,7	19,0±0,3	1,0±0,1	1,0±0,1	28,0±0,4	0,45±0,09	0,60±0,10
Миколаївський	40,00±0,50	6,0±0,2	19,0±0,2	1,0±0,1	16,0±0,3	15,0±0,2	0,38±0,07	0,16092
Овідіопільський	22,00±0,20	320,0±11,5	21,0±0,2	1,0±0,1	18,0±0,2	33,0±0,3	0,55±0,05	0,82813
Роздільнянський	1,00±0,10	22,0±0,3	2,0±0,1	1,0±0,1	2,0±0,1	15,0±0,1	0,32±0,03	0,1937
Ренійський	13,00±0,20	45,0±0,4	39,0±0,2	1,0±0,1	23,0±0,3	24,0±0,2	0,52±0,03	0,08814
Савранський	26,00±0,30	20,0±0,3	37,0±0,4	1,0±0,1	21,0±0,2	26,0±0,2	0,40±0,05	0,43511
Саратський	54,00±0,40	57,0±0,4	5,0±0,2	1,0±0,1	21,0±0,2	15,0±0,2	1,25±0,11	0,62207
Тарутинський	33,00±0,40	39,0±0,4	7,0±0,2	1,0±0,1	44,0±0,5	7,0±0,2	1,80±0,23	0,56473
Татарбунарський	32,00±0,50	46,0±0,5	4,0±0,1	1,0±0,1	15,0±0,2	32,0±0,3	1,48±0,15	0,65273
Фрунзівський	20,00±0,30	104,0±2,2	28,0±0,4	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	0,53±0,07	1,51749
Ширяївський	28,00±0,30	21,0±0,1	3,0±0,2	1,0±0,1	1,0±0,1	1,0±0,1	0,63±0,11	1,36992

Протягом 1999–2007 років у районах області було досліджено 2516 проб харчових продуктів на вміст пестицидів (ДДТ та метаболіти,  $\gamma$ -ГХЦГ, сагіс, гранстар, ТСХ, децис, харнес, регент, байлетон, мікал, хлорофос, нурел-Д, арцерид, вофатокс, сумі-альфа, В-58, ізолард, ріцид-П, 2,4-Д та ін.), нітратів та солей важких металів (міди, свинцю, кадмію, цинку, арсену, ртуті). У жодній з досліджених проб пестициди не знайдені, проте в овочевій продукції деяких районів визначалися нітрати в кількостях, що перевищують ГДК.

Найбільш високі концентрації нітратів (див. табл. 4) знайдено в буряках з Білгород-Дністровського району (у середньому  $1463,4 \pm 80,4$  мг/кг при ГДК 1400 мг/кг) та в редисі й капусті з Арцизького району:  $(2276,5 \pm 627,9)$  і  $(569,8 \pm 76,7)$  мг/кг відповідно.

Втім частота перевищення вмісту нітратів в овочевій та баштанній продукції не перевищувала 6 %, але у весняний період у ранній овочевій продукції вміст нітратів у переважній більшості випадків перевищував ГДК.

При оцінці санітарного стану ґрунтів в Одеській області встановлено, що протягом останніх 10 років рівень їхнього забруднення в цілому зменшився. Виключення склали ґрунти полігонів твердих побутових і промислових відходів та територій, де протягом тривалого часу існували неорганізовані звалища. При цьому найчастіше перевищення ГДК реєстрували по таких показниках, як хлориди, нікель, свинець, мідь, цинк (рис. 5).



Як видно з наведеного рисунку, продовжує зростати кількість проб ґрунту з підвищеним умістом нітратів. Це цілком узгоджується із особливостями агротехнологій на територіях, що вивчаються, та тісно корелює із характеристиками підземних вод. Втім кількість випадків перевищення ГДК для ґрунтів області є незначною, а забруднені ґрунти локалізуються осторонь від сельбищних територій.

Це дає підстави стверджувати, що в Одеській області основним екологічним чинником ризику відносно порушень індивідуального та популяційного здоров'я є незадовільний склад питних вод, що певною мірою збігається з результатами досліджень інших авторів [99, 102, 107, 185, 192].

При дослідженні частоти перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді в різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області встановлено, що більша частина нестандартних за вмістом нітратів проб належить до підземних джерел водопостачання.

Викликають тривогу поодинокі випадки перевищення ГДК нітратів у водопровідній воді, зокрема, у таких районах, як Котовський, Миколаївський, Роздільнянський, Великомихайлівський, Білгород-Дністровський, Овідіопольський та Фрунзівський (табл. 8).

Під час аналізу концентрацій солей азотної кислоти в питній воді встановлено, що вміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання в Одеській області, варіює в широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструють перевищення ГДК нітратів у водах підземних джерел питного водопостачання. Особливо несприятлива ситуація склалася за цим показником у Болградському ( $38,1 \pm 3,3$ ) мг/л, Великомихайлівському ( $39,1 \pm 2,3$ ) мг/л та Котовському ( $32,6 \pm 4,7$ ) мг/л районах.

Для поглибленого дослідження було обрано деякі населені пункти Саратського району, де забруднення питних вод нітратами не виражене, та Савранського району, де протягом періоду спостереження періодично реєстрували нестандартні за нітратами проби (перевищення до 3 ГДК).

Таблиця 8

**Частота перевищення нормативних значень вмісту нітратів у питній воді в різних за своїм характером джерелах питного водопостачання Одеської області**

Район	Загальна кількість проб	Кількість нестандартних проб з різних джерел водопостачання					
		водопровід		колодязь		артезіанська свердловина	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8
	127	0	0	2	1,6	0	0
Ананіївський	110	0	0	0	0	0	0
	418	0	0	47	11,2	0	0
Арцизький	435	0	0	48	11,0	0	0
	77	0	0	0	0	0	0
Балтський	107	0	0	0	0	0	0
	258	0	0	9	2,7	0	0
Березівський	326	0	0	0	0	0	0
	205	2	0,8	36	14,0	0	0
Білгород-Дністровський	111	1	0,5	23	10,9	0	0
	163	0	0	0	0	0	0
Біляївський	84	0	0	6	7,1	0	0
	586	0	0	0	0	0	0
Болградський	500	0	0	178	35,6	0	0
	538	0	0	0	0	0	0
Великомихайлівський	766	2	0,3	249	32,5	0	0
	143	1	0,7	0	0	0	0
Іванівський	140	0	0	0	0	0	0
	156	0	0	0	0	0	0
Ізмаїльський	94	0	0	11	11,7	0	0
	81	0	0	0	0	0	0
Кілійський	97	0	0	15	15,5	0	0
	164	2	1,2	0	0	0	0
Кодимський	167	0	0	12	7,2	2	1,2
	41	0	0	0	0	0	0
Комінтернівський	41	0	0	0	0	0	0
	506	11	2,2	4	0,8	0	0
Котовський	364	10	2,7	156	42,9	2	0,5
	194	0	0	0	0	0	0
Красноокнянський	241	0	0	0	0	0	0
	202	0	0	0	0	0	0
Любашівський	180	0	0	17	9,4	0	0

Продовження табл. 8

1	2	3	4	5	6	7	8
Миколаївський	438	0	0	0	0	0	0
	406	2	0,5	10	2,5	0	0
Овідіопольський	229	2	0,9	0	0	0	0
	247	0	0	0	0	0	0
Ренійський	266	0	0	0	0	0	0
	309	0	0	2	0,6	0	0
Роздільнянський	276	0	0	0	0	0	0
	324	2	0,6	22	6,8	0	0
Савранський	202	0	0	0	0	0	0
	195	0	0	12	6,2	0	0
Саратський	300	0	0	0	0	0	0
	217	0	0	0	0	0	0
Таругинський	112	0	0	0	0	0	0
	63	0	0	0	0	0	0
Татарбунарський	106	0	0	0	0	0	0
	130	0	0	3	2,4	0	0
Фрунзівський	240	0	0	0	0	0	0
	222	1	0,5	50	22,5	0	0
Ширяївський	89	0	0	0	0	0	0
	90	0	0	0	0	0	0

Аналіз динаміки фізичного розвитку дітей та підлітків показав, що в населених пунктах з високим вмістом нітратів у питних водах була більшою група дітей з низькою прибавкою в зрості (37,7 % проти 12,5 % в іншій референтній групі), дисгармонійним фізичним розвитком (55 % проти 33,3 %). Втім при оцінці біологічного віку дорослого населення виявлено відсутність значущих відмінностей у темпах біологічного старіння, що може пояснюватися низькою специфічністю методу.

Таким чином, уміст нітратів у водах, що використовуються для питного водопостачання на півдні України, варіює в широких межах. У переважній більшості районів регулярно реєструють перевищення ГДК нітратів у водах підземних джерел децентралізованого питного водопостачання, а максимальні концентрації нітратів у питних водах Одеської області сягають 2–3 ГДК.

Навіть за умов незначного перевищення вмісту нітратів у питній воді спостерігають суттєве погіршення здоров'я дитячого

населення, що проявляється порушеннями фізичного розвитку. Суттєвого впливу даного фактора на показник біологічного віку дорослих не виявлено.

Наведене свідчить, що водний фактор не є провідним у формуванні нітратного навантаження, однак у деяких ендемічних за високим вмістом нітратів у питній воді районах може являти суттєву загрозу для здоров'я населення. Зокрема, при розрахунку добового надходження нітратів з продуктами харчування в разі урахування існуючих даних щодо споживання овочевої продукції населенням та якості питної води встановлено, що рівень токсичного навантаження складає від 500 до 1200 мг на одну добу, що значно перевищує безпечні рівні.

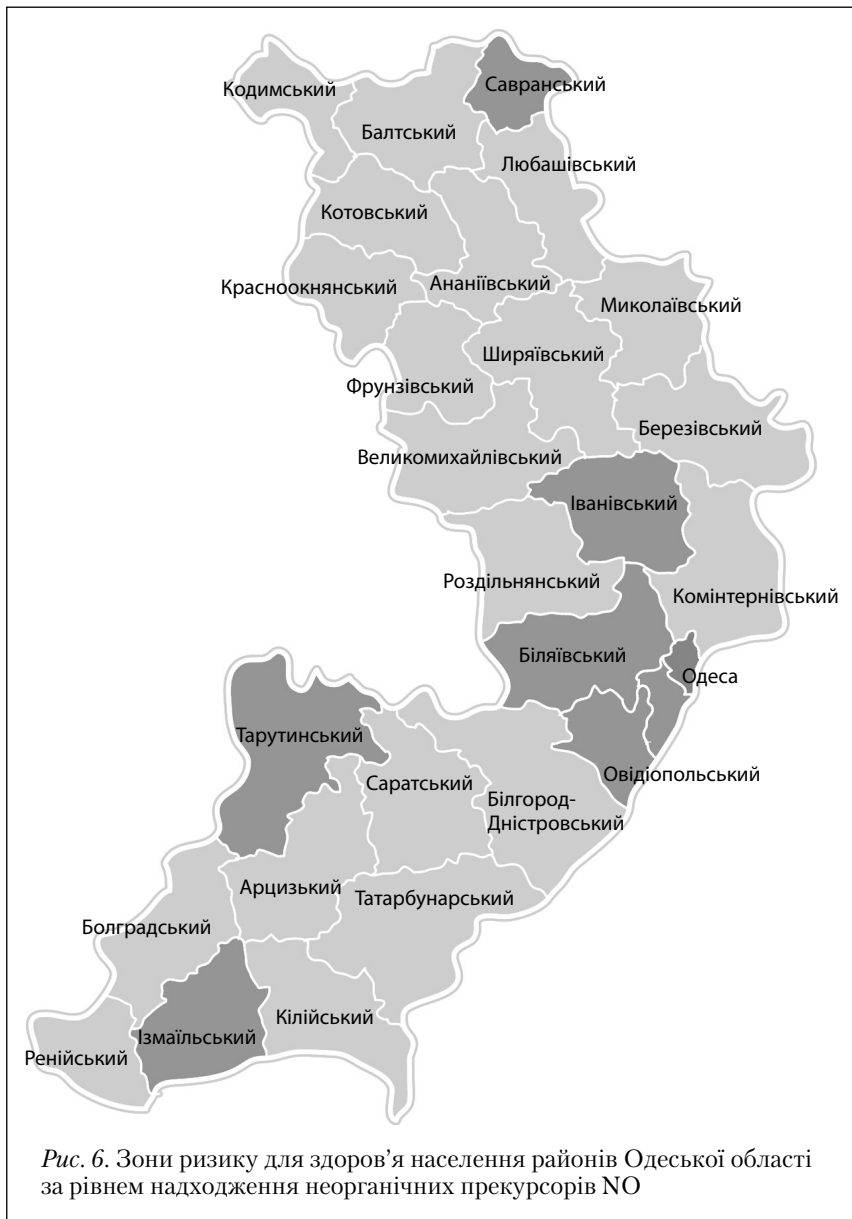
На підставі аналізу розподілу рівнів аліментарного навантаження нітратами та іншим неорганічними прекурсорами NO по районах Одеської області (рис. 6) встановлено, що найнижчішим рівнем токсикологічної безпеки за цими показниками відрізняються Іванівський, Біляївський, Ізмаїльський, Савранський, Тарутинський і Овідіопольський райони.

З огляду на відмінності в профілі зайнятості населення в цих районах та на відсутність потужних джерел антропогенного забруднення індустриального походження, значний інтерес являє розподіл рівнів нітратного навантаження в окремих територіальних утвореннях. При розрахунку сумарного добового споживання питної води на рівні 3 л на одну добу (з урахуванням рідких страв), встановлено, що населення Іванівського району споживає ( $878 \pm 25$ ) мг нітратів та нітритів у одну добу. Натомість, жителі Біляївського, Ізмаїльського, Савранського, Тарутинського і Овідіопольського районів споживали майже вдвічі менше нітратів та нітритів.

Одержані дані свідчать про наявність постійного забруднення рекреаційної зони морського узбережжя та морської прибережної акваторії азотмісткими речовинами за рахунок неорганізованого стоку (уміст нітритів у питній воді на рівні ( $0,007 \pm 0,001$ ) мг/л).

Таким чином, проведені дослідження свідчать про необхідність перегляду існуючої системи токсикологічного моніторингу об'єктів довкілля в Одеській області із врахуванням соціально-еконо-





мічних та природно-географічних особливостей окремих районів. У районах з високим вмістом нітратів у ґрунті доцільне проведення поглибленої оцінки токсикологічної безпеки продукції рослинництва й питної води та відповідних біомоніторингових досліджень.

#### **2.4. Вплив нітратного навантаження на здоров'я населення Одеської області**

Дослідження були виконані в 2005–2012 роках і склалися з двох основних етапів. На першому етапі (2005–2008 рр.) оцінено здоров'я працівників, зайнятих на виробництві з постійним професійним контактом зі сполуками азотної та азотистої кислоти.

І дослідна група складала 100 осіб, у тому числі 70 – зайнятих у сільському господарстві та працюючих з азотними добривами, та 30 – зайнятих на виробництві ковбас та інших м'ясопродуктів (контакт з нітритом натрію).

II дослідну групу склали 100 осіб, які постійно проживали протягом не менше ніж 10 років у місцевості, що відрізняється високим вмістом нітратів у питних водах та/або овочевій продукції.

Критерії включення: чоловіки та жінки репродуктивного віку, без хронічної патології, які постійно проживали в Одеській області та на час обстеження не вживали ліки та БАД, що містять прекурсори NO (аргінін, органічні або неорганічні нітрати, нітропрусид натрію, похідні молсідоміну тощо). Відбір учасників дослідження проводили без надання гендерних переваг у рівних пропорціях за умов особистої згоди працівника.

Контрольну групу склали 100 здорових осіб відповідного віку, які не мали професійного контакту із прекурсорами оксиду азоту.

Водночас було проведено оцінку рівнів нітратного та нітритного навантаження на організм мешканців Півдня України з різним ступенем професійного контакту зі сполуками азотної та азотистої кислоти. Методом анкетування зібрані відомості щодо вживання в їжу продуктів, багатих на L-аргінін. Паралельно аналітичними методами було проведено оцінку середнього надходження нітратів

і нітритів з питною водою та харчовими продуктами (добовим раціоном). Для цього було відібрано 617 проб питної води та 100 раціонів харчування.

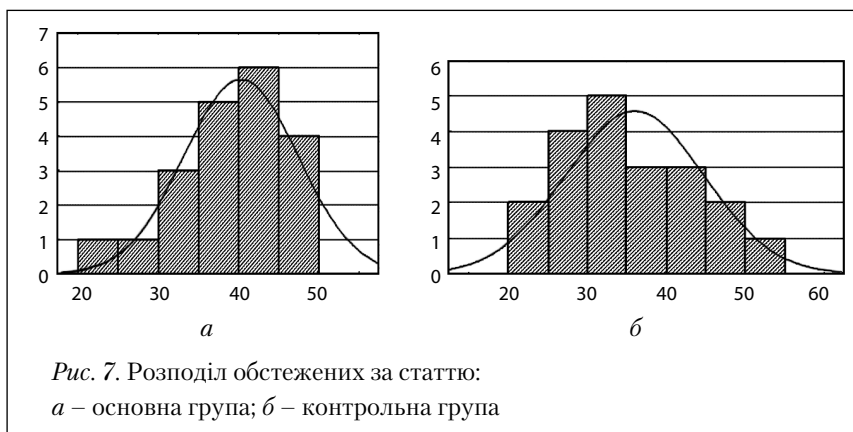
На другому етапі проведено експериментальне дослідження впливу екзогенних нітратів і нітритів на організм за умов дефіцитного та надлишкового ендogenous синтезу NO, у тому числі з урахуванням дизруптивних впливів на процеси онтогенезу (на нащадків щурів, які зазнавали субтоксичного впливу нітратів).

За статеві-віковими характеристиками та загальним станом здоров'я групи осіб, обраних для поглибленого дослідження впливу нітратного навантаження, були подібні.

Так, середній вік обстежених I групи, які мали професійний контакт з нітратами/нітритами склав ( $37,6 \pm 1,1$ ) років, а осіб, що проживали в районах Одеської області з високим вмістом нітратів у питній воді та овочевій продукції (II група) – ( $35,9 \pm 0,8$ ) років.

Натомість у контрольній (III) групі середній вік обстежених склав ( $35,5 \pm 1,2$ ) років. У структурі обстежених переважали чоловіки (рис. 7) [259], що в цілому відповідає даним інших авторів щодо гендерного складу населення Одеської області.

Порівняно молодий вік обстежених осіб пояснюється тим, що відповідно до застосованих критеріїв включення в дослідженні брали участь лише особи, що не мали хронічної патології на



момент обстеження. Таким чином, мешканці екологічно несприятливих районів та особи, зайняті на виробництві з професійним контактом зі сполуками нітратів та нітритів, що мали будь-які захворювання, були виключені з вибірки.

Подальший аналіз показав, що число осіб, молодших 25 років, в обох групах порівняння було невисоким і не перевищувало 10 % від чисельності групи. Усі обстежені проживали в районах з високим рівнем забруднення вододжерел та овочевої продукції нітратами щонайменше 10 років.

При дослідженні здоров'я осіб, які мають професійний контакт з нітратами та/або нітритами, або проживають в екологічно несприятливих умовах, встановлено, що ознаки хронічної інтоксикації нітратами були відсутні в усіх обстежених, втім при загальному фізикальному обстеженні були визначені певні відмінності за показниками АТ (табл. 9).

При вивченні поширення ознак ендотеліальної дисфункції встановлено, що вона була мінімально вираженою лише в 22 % обстежених I групи та 17 % II групи, натомість у контрольній групі ознаки ЕДФ були визначені лише в двох обстежених (табл. 9).

При аналізі основних доплерометричних показників вазодилатаційні ефекти були більш вираженими в осіб, що мали підвищений ризик хронічного впливу неорганічних прекурсорів NO (табл. 10).

Загалом при дослідженні стану ендотеліальної функції в більшості обстежених контрольної групи виявлено нормальну вазодилатаційну реакцію на компресійну пробу. Натомість серед обстежених I і II груп середній приріст діаметра плечової артерії склав

Таблиця 9

**Рівні артеріального тиску в осіб груп дослідження**

Показник	I група	II група	III група
АТсист., мм рт ст	142,3 ± 2,2	146,1 ± 2,4	144,7 ± 1,6
АТдіаст., мм рт ст	92,2 ± 1,2	90,3 ± 1,3	92,6 ± 1,2
АТпульс., мм рт ст	52,0 ± 1,4	51,2 ± 1,2	51,8 ± 1,1

**Стан ендотеліальної функції в обстежених осіб**

Показник	I група	II група	III група
Діаметр плечової артерії в спокої, мм	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,2	3,9 ± 0,2
Приріст діаметра плечової артерії в фазу реактивної гіперемії, %	6,8 ± 0,3*	6,6 ± 0,3*	11,2 ± 0,2
Приріст діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину, %	20,9 ± 0,4	20,1 ± 0,2	20,3 ± 0,3

Примітка. \*Відмінності з контролем є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

(6,6 ± 0,3) % та (6,8 ± 0,3) % відповідно, тобто був у 1,8 разу менше вираженим, ніж у здорових осіб.

Водночас реакції судинного апарату на введення нітрогліцерину в осіб, що мали постійний професійний контакт із нітросполуками, або проживали в екологічно несприятливих районах, не зазнали суттєвих змін і практично не відрізнялися від здорових осіб.

Зважаючи на те, що за вихідними значеннями діаметр плечової артерії в усіх обстежених відповідав контрольним значенням (табл. 10), описані зміни в регуляції тону судин можуть бути пов'язані з порушенням ендотелій-залежних механізмів регуляції, за допомогою яких реалізуються регіональні впливи на гладкі м'язи судин. Як відомо, основними вазодилатуючими факторами є такі біологічно активні речовини, як простагліцин, ендотеліальний гіперполяризуєчий фактор, оксид азоту, натрій-уретичний пептид типу С, адренемедулін тощо. Антагоністами є такі субстанції, як ендопероксидази, АТ-I і АТ-II, тромбоксан А<sub>2</sub>, ендотелін, простагландин Н<sub>2</sub> та ін. Найбільший інтерес являє в цьому плані співвідношення ендотеліну-I і оксиду азоту, які за даними літератури є найпотужнішими регуляторами судинного тону і баланс взаємодії яких забезпечує відповідність метаболічних потреб тканин до величини кровотоку.

У зв'язку з цим значний інтерес являють результати клініко-лабораторних досліджень умісту вазоактивних речовин у крові

Таблиця 11

**Показники клініко-лабораторних досліджень  
умісту вазоактивних речовин у крові обстежених осіб**

Показник	I група	II група	III група
Ендотелін-1, нг/мл	$3,6 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2$
цГМФ, пмоль/мл	$6,4 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$	$7,4 \pm 0,5$
Цитрулін, нмоль/мл	$6,2 \pm 0,5$	$6,3 \pm 0,5$	$7,0 \pm 0,5$

осіб із різним рівнем відповіді на фармакологічну або механічну стимуляцію вазодилатації. Як видно з таблиці 11, у обстежених I та II групи рівень ендотеліну-I був дещо більшим, ніж у контрольній (III) групі.

Натомість, при оцінці вмісту цГМФ і цитруліну встановлено, що в осіб, які підлягали тривалому впливу прекурсорів NO уміст цих факторів був нижчим, аніж у III групі: ( $6,4 \pm 0,5$ ) пмоль/л та ( $7,4 \pm 0,5$ ) пмоль/л для цГМФ і ( $6,2 \pm 0,5$ ) нмоль/л та ( $7,0 \pm 0,5$ ) нмоль/л для цитруліну відповідно. Втім дані розбіжності не є статистично значущими ( $p > 0,05$ ).

Тривалі гемодинамічні перенавантаження артеріального русла на тлі впливу субтоксичних доз нітратів та/або нітритів можуть спричиняти декомпенсацію регуляторних механізмів, що призводить до ослаблення та перекручення дилатуючої реакції ендотелію на звичайні стимули, порушення утворення або блокадою дії системи брадикініну та оксиду азоту.

Під час дослідження особливостей метаболічних зсувів кислотно-лужного стану в організмі обстежених були визначені ознаки помірних змін компенсаторних механізмів, характерних для оксидативного стресу (табл. 12).

У разі надмірного нагромадження активних форм кисню (АФК), пероксидів і їхніх вторинних продуктів розвивається стан окисного стресу. У численних роботах показано, що активація перекисного окиснювання біополімерів являє собою універсальний наслідок впливу на живу систему різноманітних екстремальних агентів, при цьому продукти перекисного окиснювання можуть бути як «індикаторами», так і «первинними медіаторами» стресу як особливого

**Стан системи антиоксидантного захисту в обстежених осіб**

Показник	I група	II група	III група
SH-групи, нмоль/л	1,8±0,2	1,9±0,2	2,1±0,2
SS-групи, нмоль/л	6,5±0,4	6,7±0,3	5,5±0,4
SH/SS, абс.	0,30±0,06	0,30±0,04	0,40±0,05
НАД, нмоль/л	0,9±0,1	0,8±0,1	0,6±0,1
НАД Н, нмоль/л	1,4±0,1	1,4±0,1	1,9±0,1
НАД Н / НАД	1,8±0,5	1,8±0,5	3,0±0,5
ДК, ммоль/л	0,30±0,03	0,30±0,03	0,20±0,02
МДА, мкмоль/л	1,6±0,2	1,6±0,1	1,3±0,1
СОД, од	0,40±0,04	0,40±0,04	0,20±0,04
ГТР, од.	27,5±2,2	28,1±2,6	25,0±2,2

стану клітини, що може призвести до збільшення її резистентності.

Стадію тривоги за Сельє супроводжує первинна активація прооксидантних процесів, що швидко міняється реактивною мобілізацією антиоксидантних резервів. Стадії виснаження властивий значний ріст інтенсивності перекисного окиснювання при зниженні антиоксидантного потенціалу тканин [161].

При індукції окисного стресу у відповідь на різні фактори навколишнього середовища можна виділити два основних принципи, що відбивають складність регуляції перекисного гомеостазу. По-перше, один фактор може зачіпати кілька різних механізмів, відповідальних за зрушення в прооксидантно-антиоксидантній рівновазі. По-друге, декілька факторів різної природи можуть впливати на перекисний гомеостаз організму за тим самим механізмом, обумовлюючи значний ступінь універсальності реєстрованої відповіді на дію стресора.

ДК і гідроперекиси можна розглядати як первинні продукти ПОЛ. У біологічних мембранах окиснюванню піддаються переважно поліненасичені жирні кислоти, і виявлення дієнової кон'югації є чутливим тестом на появу гідроперекисів. Подальше їхне

окиснювання призводить до утворення широкого спектра кінцевих продуктів ПОЛ – альдегідних і спиртових похідних з укороченим ланцюгом, зокрема 4-гідрокси-2-ноненаль, низькомолекулярних продуктів ПОЛ (етан, пентан), епоксиди й МДА [160–163, 222, 270].

Процесам ПОЛ належить суттєва роль у регуляції метаболізму мембранних ліпідів, зміні фізико-хімічних властивостей і проникності біологічних мембран у фізіологічних умовах. При посиленні окисних процесів у клітині утворюється надлишок продуктів ПОЛ, що може порушити цілісність і фізичні властивості мембран [162, 163].

Проте утворення АФК можна розглядати як необхідний метаболіт аеробних процесів. У загальному випадку ПОЛ є універсальним модифікатором властивостей біологічних мембран, важливим фізіологічним регулятором їхньої структури й функцій, фактором, що встановлює й підтримує стаціонарне функціонування ферментів, каналотворювачів, рецепторів. Останнім часом розвиваються уявлення щодо можливості виконання АФК продуктами ліпопероксидації сигнальних функцій. Зокрема, пероксид водню здатний активувати G-білки й фактори транскрипції, а також стимулювати збільшення внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$ . Деякі АФК можуть бути вторинними месенджерами в трансдукції гормональних сигналів [155, 161].

Одними з найважливіших критеріїв функціонального стану ферментативної системи антиоксидантного захисту тканин є показники активності СОД і глутатіонредуктази [234, 256]. Як видно з таблиці 2.9, для осіб, що зазнавали хронічного впливу субтоксичних доз нітратів та нітритів є притаманним зростання активності СОД і ГТР, що свідчить про збереження функціональних резервів АОС.

Слід зазначити, що здатність глутатіону перехоплювати вільні радикали обумовлює його протидію окисному стресу. Зниження кількості відновленого глутатіону може також спостерігатися в результаті дефіциту ГТР та/або зниження швидкості синтезу. Це може приводити до серйозних клітинних ушкоджень. Зменшення



пулу відновленого глутатіону може свідчити про його окиснювання або використання ГТП у процесі ферментативної регенерації перекисів ліпідів [237].

Використання GSH в антиоксидантному захисті може відбуватися за різними механізмами: з перевагою процесів його ресинтезу або активної участі в окиснювально-відновних процесах. Другий механізм метаболізму є більш вразливим, тому що за умов оксидативного стресу ресурс глутатіону виснажується. Це може призвести до порушення функціонування глутатіонзалежної антипероксидної системи клітин [73].

Наведене збігається з результатами визначення вмісту нітратів і нітритів у крові (рис. 8). Як видно з наведеного рисунка, відмінності між контрольною групою та I й II групами були статистично незначущими.

Цей феномен можна пояснити зменшенням продукції NO з аргініну при надлишковому надходженні екзогенних нітратів, тобто активацією зворотних механізмів циклу оксиду азоту.

Відповідно до концепції циклу оксиду азоту перетворення NO в інші азотвміщуючі з'єднання –  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}_2$ -радикал і т. д. здійснюється в ході окиснювально-відновних реакцій, що відбуваються у вигляді метаболічного циклу. Цей метаболічний цикл може активуватися при різних станах, що відбуваються на тлі гіпоксії [161–164]. Така сильна залежність циклу оксиду азоту

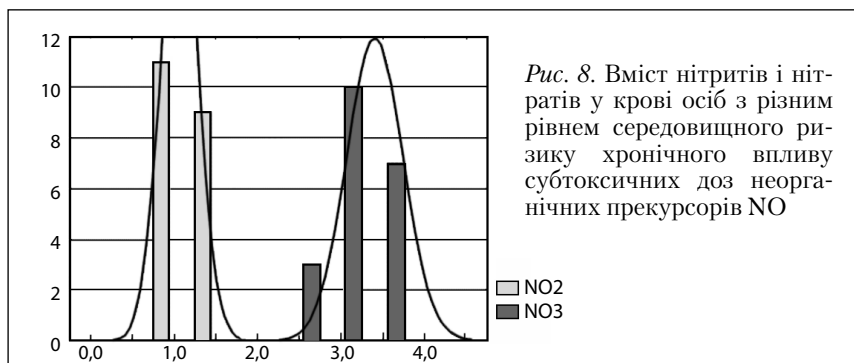


Рис. 8. Вміст нітритів і нітратів у крові осіб з різним рівнем середовищного ризику хронічного впливу субтоксичних доз неорганічних прекурсорів NO

від концентрації кисню пов'язана з тим, що активація процесів відновлення нітритів у NO здійснюється за участі гемвміщуючих білків, здатних зв'язувати кисень. Під час відсутності кисню або за умов його дефіциту відновлені гемвміщуючі білки починають переносити електрони на іони  $\text{NO}_2$ , які у свою чергу відновлюються в NO. Множинність ефектів NO у концепції циклу оксиду азоту пояснюється наявністю досить великої кількості продуктів метаболізму оксиду азоту ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}_2$ -радикал і т. д.), які можуть призводити до різних біологічних ефектів.

При дослідженні вмісту метгемоглобіну в крові осіб, що підлягають впливу нітратів і нітритів, встановлено, що даний показник складає у середньому ( $4,2 \pm 0,1$ ) %, що значно вище показників, одержаних у контрольній групі – ( $2,1 \pm 0,1$ ) %. З огляду на відносну технічну простоту діагностичного тесту на вміст метгемоглобіну даний показник слід розглядати як важливий інструмент скринінгу, що може бути застосований на популяційному рівні.

## 2.5. Здоров'я осіб, що підлягають інтенсивному впливу неорганічних прекурсорів NO

За даними літератури, сучасні технології вирощування сільськогосподарських культур характеризуються високими обсягами використання агрохімікатів, впровадженням зрошувальних систем та більш високим рівнем напруженості праці з використанням механізованих видів труда порівняно з іншими галузями виробництва [1]. Це обумовлює певні відмінності у формуванні популяційного та індивідуального здоров'я населення в зонах інтенсивного сільськогосподарського виробництва [2, 3, 33, 45].

Одеська область має один з найпотужніших в Україні агропромислових комплексів. У 26 сільських районах проживає 1 242 000 осіб, що складає 49,4 % населення області. Характер промислового виробництва Одеської області визначається інтенсивним розвитком сільського господарства. Значна частина сільськогосподарських угідь зайнята під садівництво та виноградарство. Має місце

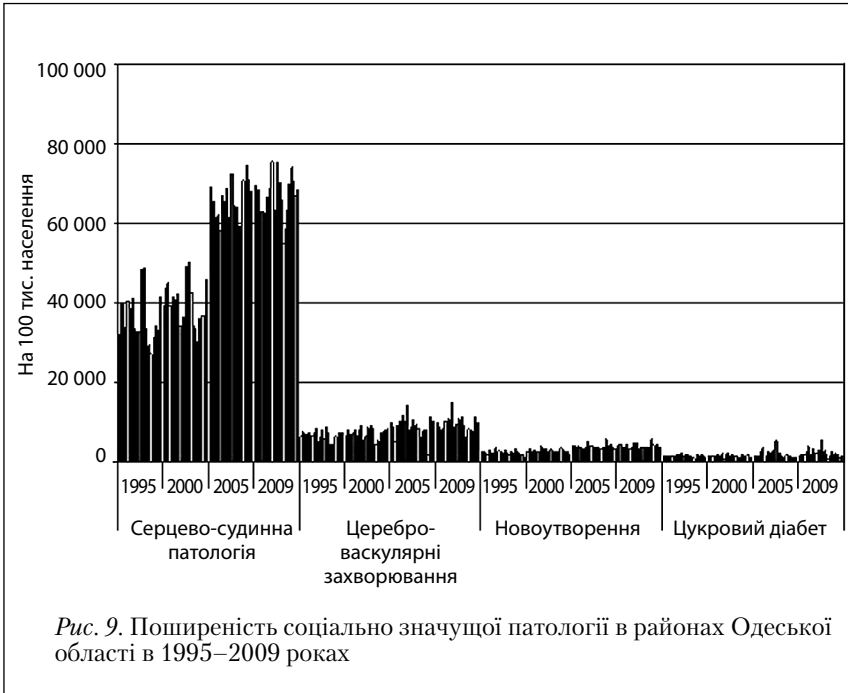
спеціалізація окремих районів за виробництвом тих чи інших культур, що зумовлює різне за інтенсивністю та якісним складом пестицидне навантаження та використання інших агрокультурних хімікатів, у тому числі [234, 256].

Незважаючи на величезну актуальність збереження соціально-трудового потенціалу населення сільських регіонів країни, дослідження показників здоров'я сільського населення проводяться не в достатньому обсязі. Це пояснюється як низьким рівнем матеріально-технічного забезпечення мережі лікувально-профілактичних закладів, так і кадровим дефіцитом. Водночас, вивчення основних детермінант формування здоров'я населення в умовах інтенсивної сільськогосподарської діяльності являє не лише суто науковий, але й великий соціальний і практичний інтерес. Урахування наявних чинників ризику та патерну захворюваності серед сільського населення дозволить значно покращити ефективність лікувально-профілактичних заходів та оптимізувати діяльність санітарно-епідеміологічної служби сільськогосподарчих регіонів України.

Характерною ознакою здоров'я населення районів Одеської області, де впроваджені інтенсивні сільськогосподарські технології, є більш високі темпи зростання захворювань в значній частині нозологічних форм. Це стосується як загальносоматичної, так і специфічної патології. Якщо в 1990-х роках рівень захворюваності в досліджуваних районах не відрізнявся від загальнорегіональних показників, а поширеність онкологічної патології була дещо нижчою, то з 2000 року ця закономірність має іншу тенденцію (рис. 9).

Якщо для районів області темп приросту показників поширеності відповідної патології склав в середньому (за кожні 5 років) 29 %, то в районах з інтенсивними технологіями за останні 5 років він виріс на 40 %. При цьому в 2000–2011 роках різниця рівнів патологічної враженості населення була статистично значимою ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна закономірність має місце й відносно онкопатології. На фоні загальної тенденції збільшення онкологічних захворювань серед мешканців сільських районів області темпи зростання цих захворювань у досліджуваних районах в останні роки на 5 %



перевищували аналогічний показник для області. Така закономірність у формуванні захворюваності населення онкологічною патологією, на нашу думку, пов'язана з більш широким використанням мінеральних добрив, у тому числі азотних, та інших агрохімікатів.

У медико-соціальному плані викликають інтерес і дані щодо зростання серед населення дослідних районів цереброваскулярної патології. Одною з причин цього феномена може бути дія факторів психоемоційного характеру, пов'язаних з механізацією та інтенсифікацією виробництва. Така закономірність ще раз підтверджує детермінованість цереброваскулярної патології характерними факторами, що мають місце в умовах використання інтенсивних сільськогосподарських технологій.

Таким чином, одержані дані дозволяють стверджувати, що в сучасних соціально-гігієнічних умовах на Півдні України склалася незадовільна ситуація із здоров'ям сільського населення, що проявляється зростанням поширеності соціально-значущої патології.

Подальший пошук показав, що в групі осіб з постійним контактом із азотними добривами значно частіше, ніж у загальній популяції, реєструють захворювання на злоякісні новоутворення та патологію ендокринної системи, зокрема, на цукровий діабет. З іншого боку, при оцінці біологічного віку осіб, зайнятих у сільськогосподарському виробництві та постійному контакті з азотвміщуючими мінеральними добривами, спостерігається зв'язок із тривалістю експозиції дії професійного фактора (рис. 10).

Наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між цими факторами ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,01$ ) дозволяє використовувати показник стажу роботи з азотними добривами як один з критеріїв для формування цільових груп із виявлення дизруптивних впливів малої інтенсивності.

Значущими невиробничими факторами ризику розвитку хронічних захворювань у обстежених працівників були тютюнопаління, надлишкова маса тіла, дисліпідемія; соціально-гігієнічними факторами низького резерву здоров'я – незадоволеність добробу-

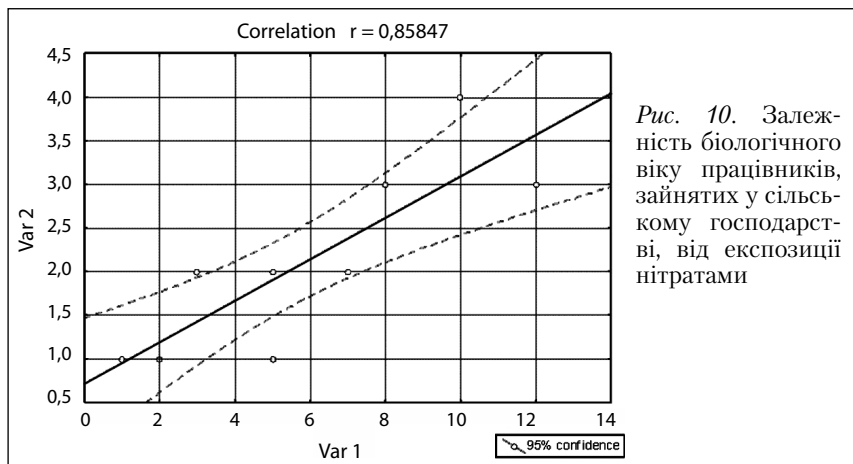


Рис. 10. Залежність біологічного віку працівників, зайнятих у сільському господарстві, від експозиції нітратами

том своєї родини, психосоціальний стрес, неповноцінний відпочинок, одноманітне харчування.

Захворювання різних органів і систем виявлено в 88,2 % обстежених працівників, більшість з яких мають низький резерв здоров'я, низьку ймовірність сприятливого прогнозу на 5 років і підвищений ризик розвитку основних неінфекційних захворювань. У більшості обстежених (85 %) виявлена сполучна патологія двох і більше органів та систем. Провідне місце в структурі захворювань займають хвороби системи кровообігу (68 % працівників), захворювання нервової, кістково-м'язової систем і сполучної тканини (60,3 % працівників), поширеність яких серед працівників основної групи вірогідно вище порівняно з контрольною. Захворюваність із тимчасовою втратою працездатності серед працівників має середній рівень за кількістю випадків і дуже високий за кількістю днів тимчасової непрацездатності та вірогідно перевищує аналогічні в працівників контрольної групи, захворюваність яких у випадках – дуже низька, у днях – нижче середнього.

Виявлено зниження адаптаційного потенціалу в працівників основної групи з переважанням реакцій підвищеної активації й стресу за лейкоцитарною формулою й реакцій незадовільної адаптації й зриву адаптації за індексом функціональних змін, а також прискорене старіння працівників з відхиленням біологічного віку від його належної величини на  $(5,5 \pm 0,1)$  років.

Вплив несприятливих виробничих факторів під час роботи з азотними мінеральними добривами характеризується високим ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, ендокринних захворювань, патології органів дихання та потенціюється за рахунок впливу невиробничих факторів ризику.

Розроблена й впроваджена система профілактичних заходів є індивідуальною, ґрунтується на персоніфікованому зборі та обліку інформації щодо здоров'я, оцінки адаптаційного потенціалу та БВ працівників, враховує як виробничі, так і невиробничі фактори ризику, а також стаж роботи в шкідливих умовах праці.

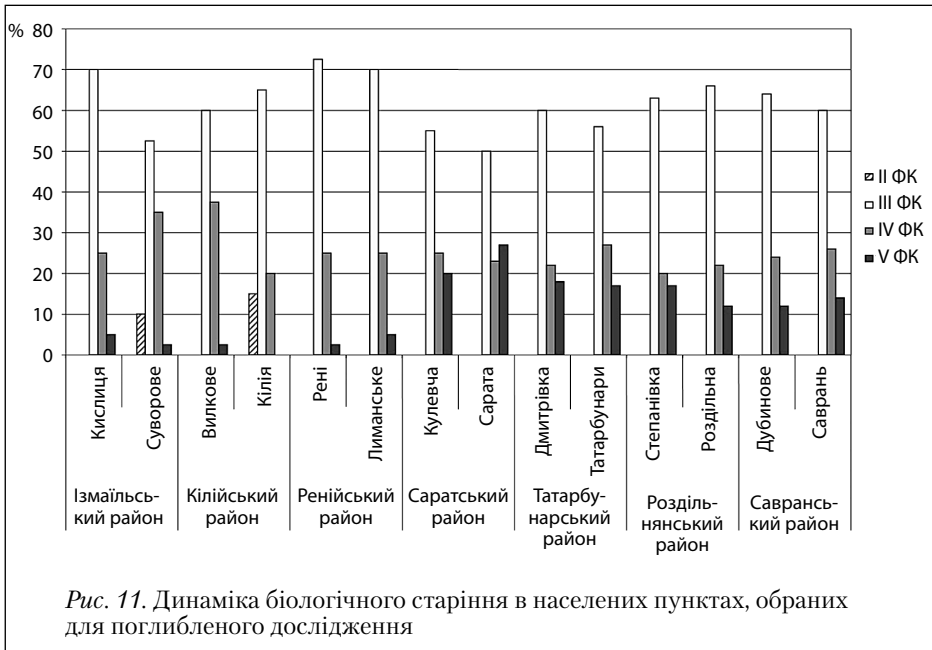
Для з'ясування особливостей впливу неорганічних прекурсорів оксиду азоту в субтоксичних дозах на організм була створена

експериментальна модель, у якій відтворені умови надлишкового аліментарного надходження прекурсорів, у тому числі на тлі активації та блокади синтезу NO.

Особливостями формування антропоєкологічних систем на Півдні України є мультिवаріантний характер виробничих процесів у вигляді поєднання інтенсивних технологій сільськогосподарського виробництва (аграрна модель) з промисловими та промислово-транспортними комплексами (аграрно-промислова та курортно-промислово-транспортна модель), а також інтенсивними процесами антропогенного навантаження на природні біоценози, що веде до утворення геохімічних аномалій природно-техногенної природи. Санітарні умови проживання населення в зонах формування геохімічних аномалій та інтенсивного сільськогосподарського виробництва на основі зрошувальних систем характеризуються низькою якістю питної води (високі рівні твердості, незбалансованість окремих компонентів макро- та мікроелементного складу) та ризиком впливу на організм токсичних речовин (нітрати, фтор), що потрапляють в організм з продуктами харчування та питною водою, високі рівні забруднення атмосферного повітря з переважанням у структурі джерел автотранспорту (понад 60 %).

За результатами екологічного та соціально-гігієнічного моніторингу були виділені території підвищеного ризику для здоров'я населення. Це м. Одеса, Савранський, Любашівський, Арцизький, Болградський, Саратський, Татарбунарський, Тарутинський, Болградський, Ізмаїльський, Ренійський, Кілійський, Котовський, Комінтернівський райони (див. рис. 9). Відповідно до значень індексу інтегрального забруднення перші рангові місця посідають Ізмаїльський, Кілійський, Саратський, Ренійський, Татарбунарський, Роздільнянський і Савранський райони, в яких було проведено дослідження біологічного віку дорослого населення старше 45 років.

При дослідженні динаміки біологічного старіння населення зазначених сільських районів не знайдено статистично вірогідних відмінностей за біологічним віком дорослого населення, втім є наявною тенденція до прискорення темпів старіння жителів район-



них центрів та селищ міського типу на відміну від менших населених пунктів (рис. 11).

Як видно з рисунка 11, переважна більшість жителів районів, обраних для дослідження, належала до третього функціонального класу за темпами старіння, тобто їхній біологічний вік цілком відповідав нормативному. До 37,5 % обстежених мали підвищені темпи старіння, випереджуючи нормативні значення біологічного віку на 3–9 років. В окремих населених пунктах Савранського, Татарбунарського та Саратського районів, де відзначали високий рівень забруднення питної води та овочевої продукції нітратами, виявлено особи, у яких темпи старіння були різко прискорені із випередженням нормативного біологічного віку на 9 і більше років.

При співставленні значень біологічного віку та інтегрального рівня забруднення в зоні інтенсивного сільськогосподарського виробництва визначено наявність прямого кореляційного зв'язку ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ), який свідчить про важливу роль рівня еколого-



гігієнічної безпеки в детермінації процесів старіння. Є доцільним проведення додаткових досліджень з проблеми впливу антропогенного забруднення на темпи старіння дорослого населення.

Наведені дані дозволяють дійти наступного висновку:

- понад третина (37,5 %) дорослого населення, що проживає в умовах інтенсивного сільськогосподарського виробництва на півдні України, має прискорені темпи старіння;
- найбільш високі темпи старіння дорослого населення, що постійно проживає в сільській місцевості, притаманні для районних центрів та селищ міського типу;
- між показниками біологічного віку та інтегрального рівня забруднення в зоні інтенсивного сільськогосподарського виробництва існує прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,05$ ).

Дослідження показали, що за умов хронічного впливу неорганічних прекурсорів NO у молодшому шкільному віці (6–8 років) швидкість ультразвуку (SOS) зменшується в дітей 7-річного віку, а в препубертатному періоді відмічається збільшення щільності кісткової тканини (BUA), у хлопців більш виражене, ніж у дівчат, після чого спостерігається незначне зменшення швидкості ультразвуку (табл. 13).

Таблиця 13

**Ультразвукове дослідження кісткової тканини в обстежених дітей,  $M \pm m$** 

Вік обстежених, років	SOS, м/сек		BUA, дБ/МГц	
	Дівчата	Хлопці	Дівчата	Хлопці
7	1527,7 ± 44,4	1525,4 ± 32,9	23,4 ± 3,2	29,9 ± 2,8
8	1544,6 ± 24,5	1538,6 ± 24,6	28,0 ± 2,8	29,5 ± 2,4
9	1536,1 ± 16,4	1547,0 ± 22,9	27,9 ± 3,2	32,1 ± 2,5
10	1449,6 ± 12,8	1561,6 ± 23,3	27,7 ± 2,8	29,3 ± 3,4
11	1539,0 ± 16,4	1550,1 ± 15,6	38,6 ± 4,2	38,2 ± 2,6
12	1561,6 ± 13,9	1550,9 ± 15,4	38,6 ± 2,8	38,2 ± 2,2
13	1552,2 ± 21,7	1559,4 ± 18,3	36,9 ± 3,6	39,4 ± 2,9
14	1557,7 ± 18,4	1572,5 ± 14,7	38,5 ± 3,1	40,6 ± 2,8
15	1564,5 ± 15,2	1568,1 ± 14,9	40,1 ± 3,2	42,1 ± 2,6
16	1556,3 ± 12,2	1564,7 ± 16,2	54,5 ± 2,7	54,7 ± 3,4

З початком пубертатного періоду в дівчат (11 років) швидкість ультразвуку зростає, досягаючи піка в 12 років. Натомість, у хлопців зростання швидкості ультразвуку починається з 12-річного віку, що відповідає препубертатному періоду. У період активного статевого дозрівання (13–14 років) у хлопців спостерігається значне зростання SOS, тоді як швидкість ультразвуку в дівчат дещо знизилася, хоча й продовжує знаходитися практично на одному рівні.

У підлітків швидкість ультразвуку (у хлопців і дівчат) до 15-річного віку зростає, але в 16 років знову знижується, що, напевне, свідчить про зниження активності росту. У хлопців найвищі пікові значення SOS припадають на 10, 14 і 15 років, тоді як у дівчат – на 8, 12 і 15 років.

Кількість і просторова орієнтація трабекулярної кісткової тканини (BUA) з віком як у хлопців, так і в дівчат має тенденцію до збільшення та структуризації. Слід відзначити, що показник BUA у хлопців постійно збільшується й пубертатний період не впливає на її тенденції зростання. У дівчат формування постійного прикусу співпадає з пубертатним періодом розвитку й супроводжується збільшенням показників BUA (12 років), а потім – поступовим зниженням. Наведена динаміка дещо відрізняється від результатів, які були опубліковані іншими авторами [1–3].

Таким чином, аналіз результатів денситометричного дослідження стану кісткової тканини в дітей, що проживають в екологічно несприятливих умовах показав, що найвища швидкість ультразвуку відмічалася в хлопців у 10 і 15 років. Найвища швидкість ультразвуку у дівчат визначена в 12-річному і 15-річному віці, що відповідає початку пубертатного періоду (12 років). При цьому кількість, розміри та просторова орієнтація трабекулярної кісткової тканини з віком збільшується, пікові значення припадають на 12 річний вік як у хлопців, так і в дівчат, що відповідає пубертатному періоду розвитку в дівчат і препубертатному – у хлопців.

Хронічний вплив неорганічних прекурсорів NO призводить до дизруптивних змін кісткового метаболізму в дітей препубертатного віку.

## Розділ 3

**ОЦІНКА РІВНЯ АКТИВНОСТІ ОКСИДУ  
АЗОТУ ЗА УМОВ НАДЛИШКОВОГО  
НАДХОДЖЕННЯ ЙОГО ПРЕКУРСОРІВ**

Для перевірки гіпотези щодо активуючого впливу неорганічних прекурсорів на синтез NO та активність нітрергічних систем був проведений хронічний експеримент з моделюванням надлишкового надходження прекурсорів та блокування ендогенного синтезу оксиду азоту.

**3.1. Особливості функціонування нітрергічних систем організму за впливу субтоксичних доз нітратів**

Проведені дослідження показали, що протягом першої години після призначення тваринам нітратів реєструвалися чітко виражені зміни функціонального стану нирок (табл. 14).

При цьому гостра реакція нирок щурів II групи на одноразове введення суттєво відрізнялася від такої у тварин I (контрольної) групи. Встановлено, що призначення нітратів суттєво не впливало на величину діурезу порівняно з групою контрольних тварин. Проте вплив неорганічного прекурсора NO супроводжується зниженням показників концентрації креатиніну в сечі, при цьому реєструється збільшення рівня осмоляльності сечі на тлі високих величин екскреції нирками осмотично активної речовини (ОАР) і зниження показників концентраційного індексу креатиніну.

Таблиця 14

**Особливості гострої реакції нирок щурів на введення нітратів (протягом 1 год)**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	1,7 ± 0,1*	2,4 ± 0,1
Креатинін сечі, мкмоль/л	1592 ± 49*	964 ± 53
Екскреція креатиніну, мкмоль/год 100 г	2,6 ± 0,2	2,3 ± 0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	101 ± 3*	92 ± 2
Екскреція ОАР мосмоль/год/100 г маси тіла	0,164 ± 0,005*	0,209 ± 0,005
Концентраційний індекс креатиніну, од.	25,1 ± 0,4*	10,4 ± 0,4
Білок сечі, мг/л	11 ± 1*	31 ± 2
Екскреція білка, мг/год/100 г маси тіла	0,032 ± 0,002*	0,145 ± 0,005
Кліренс креатиніну, мкл/хв	653 ± 22*	418 ± 23
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	63 ± 2*	93 ± 5
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	299 ± 1	299 ± 1

Примітка. Тут і в табл. 15–20, 22–31: \* – відмінності між групами є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Слід звернути увагу на суттєве (з  $(11 \pm 1)$  до  $(78 \pm 5)$  мг/л) підвищення концентрації протеїнів у сечі щурів, що одержували нітрати в субтоксичній дозі, а також посилення темпів виділення нирками протеїнів (до  $(0,139 \pm 0,016)$  мг/год на 100 г маси тіла). Крім того привертає увагу динаміка показника кліренсу креатиніну – маркера змін ШКФ, що вказує на зниження фільтрації в групі щурів, які одержували нітрати, що підтверджується підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові даної групи тварин. Описані зміни були статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Однак не менше важливим проявом дії нітратів на стан водно-сольового обміну є зниження рівня осмоляльності позаклітинної рідини організму, визначеного в плазмі крові щурів експериментальної групи, порівняно з тваринами контрольної. У той самий час слід зазначити, що призначення нітратів у субтоксичних дозах не супроводжувалося вираженим зростанням об'єму діурезу.

У ході проведених досліджень встановлено, що вміст креатиніну в сечі щурів, які одержувати нітрати в субтоксичних дозах, зберігається на низькому рівні. При цьому спостерігається виразна тенденція до нормалізації величини осмоляльності сечі, проте темпи виділення нирками осмотично активної речовини перевищують аналогічний показник у групі контролю.

Важливим є той факт, що субтоксичні дози нітратів не впливали на рівні протеїнурії, зниження величини ШКФ і приріст концентрації креатиніну в плазмі крові. Відповідно значення осмоляльності плазми крові в групі щурів, які отримували нітрати в субтоксичних дозах, статистично не відрізнялися від аналогічного параметра в групі контрольних тварин.

У таблиці 15 надано параметри, що характеризують діяльність нирок тварин через 24 год після початку призначення нітратів.

Встановлено, що на цьому етапі експерименту не спостерігається суттєвих міжгрупових відмінностей показників діурезу. Разом з тим виявлено, що показники осмоляльності сечі й екскреції нир-

Таблиця 15

**Особливості реакції нирок щурів на введення неорганічних прекурсорів оксиду азоту (через 24 год)**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	1,7 ± 0,1*	2,2 ± 0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	101 ± 3*	154 ± 7
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	0,164 ± 0,005*	0,322 ± 0,004
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	(6,2 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup> *	(7,2 ± 0,3) · 10 <sup>-3</sup>
Концентраційний індекс креатиніну, од.	25,1 ± 0,4*	20,3 ± 0,3
Білок сечі, мг/л	11 ± 1*	35 ± 3
Екскреція білка, мг/год/100 г	0,032 ± 0,002*	0,077 ± 0,007
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	(1,5 ± 0,1) · 10 <sup>-3</sup> *	(1,6 ± 0,1) · 10 <sup>-3</sup>
Кліренс креатиніну, мкл/хв	653 ± 22*	741 ± 32
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	299 ± 1*	304 ± 1

ками ОАР у групі щурів, які отримували прекурсор оксиду азоту, вірогідно перевищують аналогічні величини в групі контролю.

Ці зміни відбувалися на тлі збільшення концентраційного індексу креатиніну ( $p < 0,05$ ). Проте на даному часовому відрізьку експерименту не спостерігали статистично значущих міжгрупових відмінностей рівнів протеїнів у сечі та показників інтенсивності виділення нирками білка. Крім того, привертає увагу той факт, що в даній серії експериментів не виявлено суттєвих міжгрупових відмінностей за рівнем осмоляльності плазми крові.

Подальший порівняльний аналіз діяльності нирок щурів, що отримували нітрати в токсичних і субтоксичних дозах через 24 год після початку призначення препаратів, був проведений з використанням розрахункового способу, заснованого на кліренс-методі (див. табл. 15).

Даний метод на противагу іншим методам дослідження нирки, які визначають функцію органа в цілому, дозволяє визначити окремі функції нирки. Практичне значення кліренс-методу безсумнівно дуже велике, тому що за відповідного досвіду відкриває такі диференційно-діагностичні й прогностичні можливості, які далеко виходять за рамки рутинних функціональних проб, що застосовувалися в практиці нефрофізіологічних досліджень раніше.

Зміни кліренсу в разі різних захворювань нирок мають значну діагностичну цінність. Так, при ушкодженнях клубочків знижується переважно клубочкова фільтрація. При каналцевих, судинних і проміжних ураженнях зменшується, перш за все, величина кровотока.

Отримані результати свідчать про те, що показник стандартизованого на одиницю об'єму фільтрату екскреції нирками ОАР не має чітко виражених відмінностей у групах щурів через 24 год після початку введення нітратів. Разом з тим, зіставлення стандартизованого показника екскреції нирками протеїнів дозволяє стверджувати, що збільшене надходження нітратів в організм впливає на рівень ренальних втрат білка. При цьому в групі щурів, які отримували субтоксичні дози нітратів, мали місце більш високі порівняно з контролем рівні кліренсу креатиніну.

У таблиці 16 надано результати вивчення діяльності нирок щурів, які отримували неорганічні прекурсори оксиду азоту протягом 10 діб. В даній серії експерименту не знайдено статистично значущих відмінностей величини діурезу між групами щурів. Це свідчить про адаптацію організму щурів до токсичного впливу.

Було встановлено, що на тлі тривалого призначення щурам неорганічних прекурсорів оксиду азоту мають місце вищі рівні осмоляльності сечі й екскреції нирками ОАР на тлі дворазового зростання показника концентраційного індексу креатиніну порівняно з тваринами групи контролю. Водночас спостерігається зниження стандартизованого показника екскреції нирками осмолітів.

Заслуговує на увагу той факт, що під впливом малих доз нітратів відбувається зниження величини осмоляльності плазми крові (нижче за фізіологічний рівень). При цьому слід підкреслити, що призначення субтоксичних доз нітратів не впливає на вміст білка в сечі та інтенсивність ренальних втрат білка, тоді як стандартизований показник екскреції нирками протеїнів характери-

Таблиця 16

**Особливості реакції нирок щурів  
на введення неорганічних прекурсорів оксиду азоту (через 10 діб)**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	1,7 ± 0,1*	2,1 ± 0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	101 ± 3*	151 ± 4
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	0,164 ± 0,005*	0,317 ± 0,009
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	(6,2 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup> *	(5,3 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Концентраційний індекс креатиніну, од.	25,1 ± 0,4*	28,5 ± 0,5
Білок сечі, мг/л	11 ± 1*	43 ± 2
Екскреція білка, мг/год/100 г	0,032 ± 0,002*	0,086 ± 0,005
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	(1,5 ± 0,1) · 10 <sup>-3</sup> *	(1,5 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Кліренс креатиніну, мкл/хв	653 ± 22*	982 ± 46
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	299 ± 1*	283 ± 1

зується набагато нижчими величинами в контрольній групі щурів, які нітрати з питною водою не отримували.

У даній експериментальній серії показано також, що введення нітратів у малих дозах, за умов водного навантаження, супроводжується збільшенням значень кліренсу креатиніну. Звертає на себе увагу збільшення дисперсії досліджуваних показників з часом виконання експерименту, що може бути наслідком значної гетерогенності у вираженості компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Причиною змін ренальної кінетики метаболітів молекули оксиду азоту, викликаних призначенням малих доз нітратів, скоріш за все, є послаблення ендогенної продукції NO з L-аргініну при надлишковому надходженні нітрат-іона, який може виступати в ролі екзогенного джерела NO. Правомірність такого припущення підтверджується високими величинами концентрації нітратів у плазмі крові. Це зростання є залежним, перш за все, від рівня екзогенного надходження нітратів й корелює з тривалістю експерименту ( $r = 0,82$ ,  $p < 0,01$ ).

Крім того результати аналізу ниркового транспорту метаболітів NO указують на збільшення показників екскреції нирками нітратів. Цей феномен також повністю пояснюється тим, що в контрольній групі екзогенне надходження нітратів було виключене, тоді як у II групі навіть на рівні субтоксичних доз надлишкове надходження нітратів потребувало збільшення екскреції цього аніона.

Загалом експериментальне дослідження показало, що навіть однократне введення щурам нітрату з розрахунку 50 мг/кг маси тіла супроводжується зниженням кліренсу креатиніну, підвищенням виділення нирками білка й не призводить до збільшення концентрації нітрит-іонів у плазмі крові. У той самий час виявлено збільшення концентрації нітратів у плазмі крові й посилення їхньої екскреції нирками. Це дозволяє висловити припущення, що детоксикація організму в разі надходження екзогенних нітратів здійснюється за рахунок прискореної їхньої екскреції з сечею, при цьому відновлення нітратів до нітритів й наступного синтезу монооксиду азоту не спостерігається, тобто запуску каскаду реакцій, характерних для циклу азоту [4, 6, 257], не відбувається. Зважаючи на те,



що відповідно до даних наших експериментів нирки відіграють основну роль у регуляції активності нітрергічних систем при введенні екзогенних нітратів, можна передбачити, що за умов токсичної або дисметаболічної нефропатії вплив нітратів у субтоксичних дозах на ренальні функції може бути більш вираженим.

Нижчі темпи виведення нирками нітритів можна розглядати як результат послаблення системної продукції NO. Втім нижча величина екскреції нирками нітриту в групі щурів, які отримували нітрати в малих дозах (табл. 17), виявляється на тлі незначних міжгрупових відмінностей вмісту нітрит-аніона в плазмі крові тварин. Це свідчить про правомірність концепції щодо циклу оксиду азоту й конкурентне інгібування синтезу оксиду азоту з аргініну за умов надлишкового надходження нітратів.

Натомість високий вміст у крові нітрат-іона є відображенням, перш за все, надмірного екзогенного надходження. Зважаючи на те, що максимальна дисперсія цього показника була притаманна тваринам, які отримували субтоксичні дози прекурсора протягом більш тривалого часу, можна вважати доведеним, що вплив нітратів веде до активації P450, посилення продукції NO і підвищення метаболічного кліренсу монооксиду азоту та його дериватів.

Таблиця 17

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту в гострій фазі експерименту в разі введення прекурсорів**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г	1,7 ± 0,1*	2,4 ± 0,1
Нітрити сечі, мкмоль/л	2,3 ± 0,2*	3,0 ± 0,3
Екскреція нітритів, мкмоль/год/100 г	(5,9 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup> *	(6,7 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup>
Нітрати сечі, мкмоль/л	31,3 ± 0,3	33,6 ± 0,7
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,072 ± 0,005*	0,080 ± 0,003
Нітрити плазми крові, мкмоль/л	6,2 ± 0,2	6,3 ± 0,2
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	10,3 ± 0,3*	12,7 ± 0,8

Саме ці механізми можуть розглядатися як важливі патогенетичні чинники, що призводять до розвитку при тривалому екзогенному надходженні субстоксичних доз нітратів ренальних дисфункцій, маніфестація яких виявляється в прогресуючому наростанні протеїнурії та зниженні величини ШКФ.

З іншого боку, вимагає перевірки стійкість змін у синтезі NO та продуктів його метаболізму при застосуванні неорганічних прекурсорів нітратів на подальших етапах експерименту. Так, аналізуючи результати зміни параметрів ренальної кінетики ендogenous нітриту та нітратів через 24 год після початку введення прекурсорів, можна стверджувати, що на даному тимчасовому відрізку перебігу експериментальної патології реєструється певний стимулюючий ефект прекурсора відносно виділення нирками нітритів. Втім зростання вмісту нітритів у сечі мало характер тенденції й проявлялося переважно зростанням стандартизованого показника екскреції нирками нітриту (табл. 18).

Як свідчать сучасні дані літератури, нітрати й нітрити ендogenous походження є безпосередніми продуктами метаболізму оксиду

Таблиця 18

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту через 24 год від початку експерименту в разі введення прекурсорів**

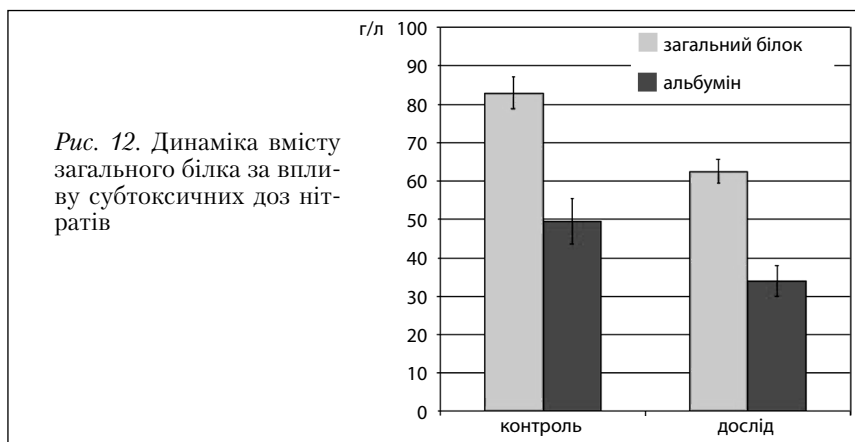
Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г	1,7 ± 0,1	2,2 ± 0,1
Нітрити сечі, мкмоль/л	2,3 ± 0,2	2,6 ± 0,2
Екскреція нітритів, мкмоль/год/100 г	(5,9 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup>	(5,2 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Стандартизована екскреція нітритів, мкмоль/л	(0,98 ± 0,11) · 10 <sup>-4</sup>	(1,04 ± 0,2) · 10 <sup>-4</sup>
Нітрати сечі, мкмоль/л	31,3 ± 0,3	36,2 ± 0,3
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,072 ± 0,005	0,089 ± 0,004*
Стандартизована екскреція нітратів	(2,2 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(0,8 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Нітрити плазми крові, мкмоль/л	6,2 ± 0,2	5,8 ± 0,2
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	10,3 ± 0,3	13,4 ± 0,2*

азоту – найважливішого регулятора багатьох фізіологічних функцій організму людини та тварин. При цьому нітрати й нітрити є не лише кінцевими продуктами метаболізму оксиду азоту (NO) в організмі, але й можуть повторно включатися до циклу оксиду азоту, виконуючи тим самим функцію депо та транспорту оксиду азоту [82, 167, 168, 169]. За сучасними уявленнями, переважна більшість екзогенних і ендогенних нітратів і нітритів екскретується з організму людини та тварин переважно нирками.

У численних клініко-експериментальних роботах показано, що в здорової людини величина кліренсу ендогенних нітратів складає в середньому 20 мл/хв (тобто близько 17 % від фільтраційної фракції аніона). При цьому пероральне введення здоровій людині нітрату натрію в перерахунку 470 мкмоль/кг маси тіла призводить до підвищення кліренсу нітратів лише до 26 мл/хв [258]. Використання методу перфузії поодиноких нефронів дозволило встановити, що канальцевий транспорт нітратів посідає значне місце в метаболізмі азотнокислих солей натрію в організмі. Доказано, що в канальцях нефрона наявна потужна NO-синтазна система, яка локалізована, головним чином, у висхідній гілці петлі Генле та щільній плямі [2, 3, 5, 258].

Таким чином, поряд з системною продукцією нітритів і нітратів не можна виключити внутрішньониркові процеси утворення даних речовин. Дійсно, як свідчать дані літератури, ниркова екскреція нітритів у людини за умов водно-сольового навантаження може суттєво змінюватись у разі патологічних процесів як ниркової [3, 4], так і позаренальної патологій [4, 5].

Таким чином, опубліковані в літературі результати клінічних і експериментальних досліджень дозволяють зробити висновок, що аніони нітритів і нітратів, які утворюються внаслідок окиснення молекули оксиду азоту, постійно присутні в позаклітинній рідині організму і, можливо, нітрити використовуються як субстрат у процесі нітрит-редуктазного ресинтезу NO. При цьому більшість авторів надає ниркам важливу роль у регуляції циклу оксиду азоту, враховуючи їхній вагомий внесок у системні показники синтезу NO, а також наявність тонких ренальних механізмів балансу



між темпами виділення неорганічних окислів азоту та їхньої реабсорбції каналцевим епітелієм [258]. Але закономірності ниркового транспорту ендogenous і екзогенних нітритів і нітратів *in vivo* потребують поглибленого аналізу. Також важливе практичне та теоретичне значення мають питання власних регуляторних впливів нітритів і нітратів на функціональний стан нирок.

Слід зазначити, що щоденне пероральне введення щурам лінії Вістар нітратів у дозі 50,0 мг/кг маси тіла незначно знижувало водний і спонтанний діурез у результаті гальмування швидкості клубочкової фільтрації, викликаючи помірну протеїнурію, яка супроводжувалася зменшенням рівня загального білка крові (рис. 12).

Як видно з наведеного рисунка, рівень загального білка зменшується на 25 %, що з огляду на низьку інтенсивність впливу (субтоксичні дози нітратів) викликає занепокоєння. Подібну динаміку спостерігали й щодо вмісту альбумінів. Імовірно, зниження рівня білка обумовлено не лише ренальними втратами, які не пояснюють таке суттєве зниження показника, але й порушеннями білоксинтетуючої функції печінки. Це припущення узгоджується з даними інших авторів, які встановили, що в субтоксичній дозі (1,6 г/кг) у свійських тварин нітрати викликають деструкцію біологічних мембран гепатоцитів і еритроцитів, що супроводжується виходом внутрішньоклітинних ферментів у сироватку крові. Цими

самими авторами встановлено, що в субтоксичній дозі нітрати гнітять білоксинтетуючу, дезінтоксикаційну та антиоксидну функції печінки. Незважаючи на те, що в дослідженні було використано на декілька порядків менші дози нітратів, спостережувані зміни відповідають результатам, які одержані вітчизняними авторами [258].

Втім введення субтоксичних доз нітратів практично не вплинуло на баланс електролітів. Натомість як гостре, так і хронічне введення щурам нітратів у субтоксичних дозах призводило до деякого зниження кількості еритроцитів, умісту гемоглобіну та активності каталази. Описані зміни супроводжувалися статистично значущим ( $p < 0,05$ ) зростанням показників ДК і МДА, що свідчить про активацію ПОЛ (табл. 19).

Таким чином, навіть субтоксичні дози нітратів при тривалому впливі спричиняють суттєві зрушення гомеостазу як на рівні нїтрегїчних систем, так і на рівні загального редокс-гомеостазу. Це свідчить про можливість кумуляції функціональних змін та необхідність врахування цього феномена у разі нормування максимального добового надходження нітратів в організм.

Таблиця 19

**Динаміка біохімічних показників у групах порівняння**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)
Натрій, ммоль/л	140,3 ± 0,3	141,1 ± 0,9
Калій, ммоль/л	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,4
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	6,1 ± 0,6	5,6 ± 0,8
Гемоглобін, г/л	139,2 ± 8,3	135,1 ± 9,5
Каталаза, у.о.	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,4
СОД, у.о.	5,6 ± 0,3	5,9 ± 0,4
ДК, ммоль/л	4,6 ± 0,4	5,5 ± 0,3*
МДА, мкмоль/л	6,4 ± 0,5	7,7 ± 0,6*
Загальний білок, г/л	83,0 ± 2,4	62,5 ± 6,8
Альбумін, г/л	49,6 ± 1,6	33,9 ± 2,8

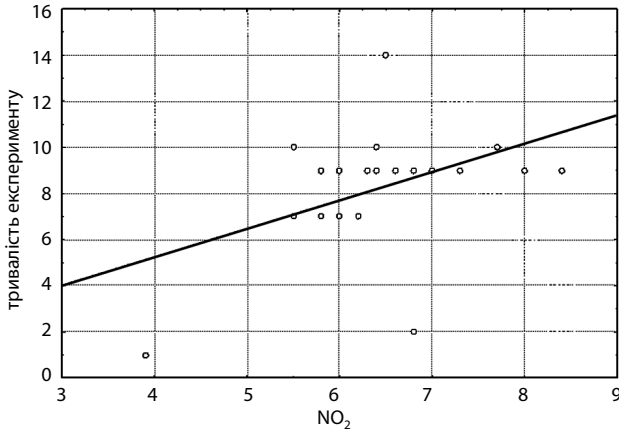


Рис. 13. Кореляція вмісту нітритів з нітратним навантаженням

При цьому привертає увагу той факт, що вміст нітриту в плазмі крові щурів мало корелював із нітратним навантаженням (рис. 13).

Деякі автори вважають, що організм тварин не здатний відновлювати нітрати, оскільки тканини тварин не містять нітрат- і нітритредукуючих ферментів. Але це уявлення є хибним. По-перше, організм людини й будь-якої тварини варто розглядати як комплексну систему «макроорганізм + мікроорганізми, що населяють організм хазяїна». По-друге, численними роботами показано, що перетворення  $\text{NO}$  в інші азотвміщуючі з'єднання –  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}^+$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}_2$ -радикал і т. д. здійснюється в ході окиснювально-відновних реакцій, які протікають у вигляді метаболічного циклу [227, 234].

Цей метаболічний цикл може активуватися за різних станів, що протікають на тлі гіпоксії. Така сильна залежність циклу оксиду азоту від концентрації кисню пов'язана з тим, що активація процесів відновлення нітритів в  $\text{NO}$  здійснюється за участі гемвісних

білків, здатних зв'язувати кисень. Під час відсутності кисню або в умовах його дефіциту відновлені гемвісні білки починають переносити електрони на іони  $\text{NO}_2$ , які в свою чергу відновлюються в  $\text{NO}$ .

Множинність ефектів  $\text{NO}$  у концепції циклу оксиду азоту пояснюється наявністю досить великої кількості продуктів метаболізму оксиду азоту, які можуть призводити до різних біологічних ефектів. Багато дослідників, що вимірюють активність окремих типів  $\text{NO}$ -синтаз або вихідний вміст оксиду азоту у відповідь на той або інший вплив, забувають про наявність великої кількості продуктів, які беруть участь у циклічних взаємоперетвореннях у організмі. Тому нерідко ретельний аналіз змісту й активності всіх трьох типів  $\text{NO}$ -синтаз мало що дає для розуміння широкого спектра дії оксиду азоту й численних продуктів його перетворення.

Кількість нітратів, що надходить до організму з їжею та водою, може бути досить значною [4, 5, 78]. Тому продукти метаболізму нітратів у організмі можуть помітно впливати на фізіологію організму в цілому. Виділяють первинну токсичність властиво нітрат-іона; вторинну, пов'язану з утворенням нітрит-іона, і третинну, обумовлену утворенням з нітритів і амінів нітрозамінів. Втім не можна виключити й виникнення дизруптивних впливів, обумовлених надлишковим утворенням  $\text{NO}$ , роль якого як «клітинного гормону» активно вивчається [4, 6, 22–25].

Нітрати, будучи типовими ксенобіотиками, беруть участь у метаболічних процесах, у ході яких відновлюються спочатку до нітриту, а потім і до катіона амонію, через утворення низки проміжних продуктів.

При всьому вищевикладеному варто пам'ятати, що шкодуносять організму, перш за все, не самі нітрати, а нітрити, у які вони перетворюються за певних умов [238].

Нітрати впливають на обмін натрію, калію та води в шлунково-кишковому тракті організму. Нітрати, будучи сильними окиснювачами, всмоктуються в кров і під впливом ферменту нітратредуктази відновлюються до нітритів, які безпосередньо взаємодіють із гемоглобіном крові й окиснюють у ньому 2-валентне залізо в 3-ва-

лентне. У результаті утворюється метгемоглобін і формуються умови для гемічної гіпоксії, внаслідок чого накопичується молочна кислота, холестерин і різко знижується кількість білка.

### **3.2. Оцінка активності синтезу NO за умов надлишкового надходження неорганічних нітратів та L-аргініну**

У III групі раціон щурів штучно збагачували аргініном у дозі 500 мг/кг маси тіла. Перорально уведений L-аргінін легко всмоктується [259]. L-аргінін є субстратом не лише для синтезу NO, але й білків, сечовини, креатину, вазопресину та агматину [260]. L-аргінін, що не метаболізується за допомогою аргінази до орнітину, використовується одним з 4 ферментів: NOS (до утворення NO), аргініл-тРНК-синтетазою (до утворення аргініл-тРНК, попередника в синтезі білків), аргініндекарбоксилазою (до агматину), аргінін-гліцинамідінотрансферазою (до креатину).

Таким чином, уведення L-аргініну може потенціювати синтез не тільки NO, але й інших метаболітів АК. Крім того, L-аргінін підвищує біоактивність NO за допомогою прямої антиоксидантної активності, стимулюючи виділення гістаміну з базальних клітин, що доповнює вазодилатаційний ефект, знижує активність норадреналіну, а також сприяє дії ендогенних вазодилаторів, таких як NO, водночас підвищуючи секрецію інсуліну, що також сприяє вазодилатації [261]. *In vivo* застосування L-аргініну знижує рівень NOS-опосередкованого супероксиду. L-аргінін може впливати на внутрішньоклітинний рН, що поліпшує транспорт кальцію та активацію eNOS, сприяючи неферментному перетворенню нітриту в NO [4, 5, 262].

Покращанню ендотеліальної функції на тлі введення L-аргініну сприяє декілька особливостей препарату [4–7, 258, 259]. L-аргінін перешкоджає окисненню BH<sub>4</sub> – основного кофактора NOS. Також L-аргінін гальмує окиснення ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), які, у свою чергу, знижують рівень NO, розриває потен-



ційований окисненими ЛПНЩ комплекс eNOS з кавеоліном, що пригнічує активність ферменту; відновлює порушені ЛПНЩ функції біомембран, у тому числі мембранозв'язаних рецепторів, опосередковуючих стимулюючу активність eNOS впливу низки біологічно активних сполук, залежних від NO-вазодилаторів. Препарат перешкоджає викликаному супероксид-аніоном і ЛПНЩ роз'єднанню eNOS, у результаті чого вона починає поставляти електрони молекулярному кисню та збільшувати кількість супероксид-аніона, сприяючи порушенню рівноваги  $\text{NO}/\text{O}_2^-$  у бік останнього. L-аргінін припиняє гальмування експресії eNOS і зниження рівня NO, спричинені ендогенними інгібіторами eNOS (ADMA й L-NMMA), а також підвищену активність аргінази при АС [23, 28, 67]. Також L-аргінін заповнює збільшену витрату АК, обумовлену підвищеною експресією iNOS у клітинах імунної системи та судин при АС. Препарат знижує ступінь активації лімфоцитів, рівень антитіл до окиснених ЛПНЩ [263].

Плейотропні функції L-аргініну можна умовно розділити на імунологічні й гормональні. У першому випадку ефект L-аргініну полягає в підвищенні активності Т-клітин, N-кілерів і зниженні активності НАДФ-оксидази, зменшенні кількості АДМА, мілопероксидази, гомоцистеїну й ендотеліну-1. Гормональна активність препарату обумовлена збільшенням виділення інсуліну, у результаті чого підвищується активність PI- і Akt-кіназ і eNOS; гормона росту, що також підвищує активність eNOS, PI- і Akt-кіназ через IRS-1 і сприяє зменшенню кількості вільних радикалів поряд з підвищенням активності АОС, стимулює утворення пролактину, глюкагону, адреналіну й норадреналіну [5, 7, 263].

Дозозалежна клінічна ефективність L-аргініну, за даними досліджень на людині, полягає в тому, що в невисоких концентраціях у плазмі крові (80–800 мкмоль/л) L-аргінін має селективний вплив на ендотеліальну функцію в пацієнтів з підвищеним змістом АДМА. У більш високій концентрації в плазмі крові (800–8000 мкмоль/л) аргінін чинить пряму вазодилатуючу дію (імовірно, завдяки плейотропному ендокринному впливу на синтез інсуліну й гормона росту). У високих концентраціях (> 8000 мкмоль/л)

як L-аргінін, так і D-аргінін чинять неспецифічну вазодилатуючу дію за рахунок осмотичного ефекту, ацидозу й впливу на ендокринну систему [263–269].

У вазодилатаційний ефект L-аргініну може бути залучений ще один метаболіт-агматін-ліганд центральних  $\alpha_2$ -імідазольних рецепторів, які індукують клонідин-подібний ефект шляхом зменшення периферичного симпатичного тонуусу та зниження АТ, викликаючи вазодилатацію [5, 7, 11, 132].

Таким чином, введення додаткової кількості аргініну в раціон експериментальних тварин мало б підвищити рівень клубочкової фільтрації, а отже призвести до зростання діурезу. Втім, як видно з таблиці 20, порівняно з II групою зростання діурезу було незначним, хоч і відрізнялося значущо від контрольних значень [(1,7±0,1) мл/год г маси тіла]. Не було встановлено й суттєвих відмінностей за екскрецією з сечею креатиніну – (964±53) та (1002±66) мкмоль/л відповідно. Проте рівень креатиніну плазми крові у II групі був вірогідно меншим від значень, одержаних у III групі.

Таблиця 20

**Особливості гострої реакції нирок щурів на введення аргініну в сполученні з субтоксичними дозами нітратів**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	2,4±0,1	2,6±0,1
Креатинін сечі, мкмоль/л	964±53*	1002±66
Екскреція креатиніну, мкмоль/год 100 г	2,3±0,1	2,4±0,2
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	92±2	89±2
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г маси тіла	0,209±0,005*	0,287±0,012
Концентраційний індекс креатиніну, од.	10,4±0,4	10,9±0,6
Білок сечі, мг/л	31±2	37±3
Екскреція білка, мг/год/100 г маси тіла	0,145±0,005	0,151±0,008
Кліренс креатиніну, мкл/хв	418±23	425±26
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	93±5*	104±4
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	299±1	300±1

З іншого боку призначення субтоксичних доз нітратів незначно збільшило реальні втрати білка – з  $(31 \pm 2)$  до  $(37 \pm 3)$  мг/л, що відповідає  $(0,145 \pm 0,005)$  та  $(0,151 \pm 0,008)$  мг/год 100 г маси тіла.

Кліренс креатиніну в II групі склав  $(418 \pm 23)$  мкл/хв, тоді як у III групі він складав  $(425 \pm 26)$  мкл/хв, при цьому вміст креатиніну плазми крові складав  $(93 \pm 5)$  та 104 мкмоль/л відповідно.

Таким чином, як видно з таблиці 20, вже після одноразового введення нітратів на тлі збільшеного надходження аргініну відбулося збільшення вмісту креатиніну плазми крові, при цьому зростання кліренсу креатиніну порівнянно з II групою було незначним. Така динаміка пояснюється тим, що синтез креатиніну тісно пов'язаний із метаболізмом аргініну [263].

У таблиці 21 систематизовано параметри, що характеризують діяльність нирок тварин через 24 год після початку призначення нітратів.

Потребує пояснення деяке зниження діурезу, що відбулося в обох групах спостереження, з  $(2,4 \pm 0,1)$  мл/год 100 г маси тіла до

Таблиця 21

**Особливості реакції нирок щурів на введення неорганічних прекурсорів оксиду азоту в разі надлишкового надходження аргініну (через 24 год)**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	$2,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	$154 \pm 7$	$158 \pm 5$
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	$0,322 \pm 0,004$	$0,328 \pm 0,006$
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	$(7,2 \pm 0,3) \cdot 10^{-3}$	$(7,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$
Концентраційний індекс креатиніну, од.	$20,3 \pm 0,3$	$20,1 \pm 0,3$
Білок сечі, мг/л	$35 \pm 3$	$36 \pm 2$
Екскреція білка, мг/год/100 г	$0,077 \pm 0,007$	$0,079 \pm 0,011$
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	$(1,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$
Кліренс креатиніну, мкл/хв	$741 \pm 32$	$750 \pm 22$
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	$304 \pm 1$	$306 \pm 2$

( $2,2 \pm 0,1$ ) мл/год 100 г маси тіла у II групі та з ( $2,6 \pm 0,1$ ) мл/год 100 г маси тіла до ( $2,3 \pm 0,1$ ) мл/год 100 г маси тіла у III групі відповідно. Ці зміни супроводжувалися зростанням осмоляльності сечі з ( $92 \pm 2$ ) мосмоль/кг до ( $154 \pm 7$ ) мосмоль/кг у II групі та з ( $89 \pm 2$ ) до ( $158 \pm 5$ ) мосмоль/кг у III групі.

Загалом, встановлено, що на цьому етапі експерименту не має суттєвих відмінностей показників, що досліджуються, у II та III групі.

Отримані результати свідчать про те, що ренальні втрати білка в II та III групах не відрізняються, тобто включення в раціон щурів, які отримують субтоксичні дози нітратів, аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла незначно впливало на цей показник.

У таблиці 22 надано результати вивчення діяльності нирок щурів, які отримували неорганічні прекурсорі оксиду азоту протягом 10 діб на тлі різного аліментарного надходження аргініну.

Як видно з наведених даних, показники діурезу та осмоляльності були подібними до значень, одержаних через 24 год після

Таблиця 22

### Особливості реакції нирок щурів на сполучене введення органічних та неорганічних прекурсорів оксиду азоту

Досліджуваний показник	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	2,1±0,1	2,2±0,1
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H <sub>2</sub> O	151±4	153±5
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	0,317±0,009	0,314±0,005
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	(5,3±0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(5,2±0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Концентраційний індекс креатиніну, од.	28,5±0,5	28,1±0,4
Білок сечі, мг/л	43±2	41±1
Екскреція білка, мг/год/100 г	0,086±0,005*	0,032±0,002
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	(1,5±0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(1,5±0,1) · 10 <sup>-3</sup>
Кліренс креатиніну, мкл/хв	982±46	943±24
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	283±1*	290±1

початку введення препаратів. Втім на цьому етапі експерименту значно зросла екскреція білка, яка була менш вираженою у III групі. Так, загальний вміст білка в сечі зріс у II групі з  $(35 \pm 3)$  мг/л до  $(43 \pm 3)$  мг/л, а у III – з  $(36 \pm 2)$  мг/л до  $(39 \pm 1)$  мг/л при стандартизованому показнику екскреції на рівні  $(1,6 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$  мг/мл у II групі та  $(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$  мг/мл у III групі. Таким чином, звертає на себе увагу те, що в II експериментальній групі, де тварини підлягали лише впливу субтоксичних доз нітратів, та в III групі, де тварини додатково одержували аргінін, дисперсія стандартизованої екскреції білка не змінилася.

Однак у даній серії експерименту також не знайдено статистично значущих міжгрупових відмінностей величини діурезу. Це, з одного боку, свідчить про адаптацію організму щурів до токсичного впливу, а з іншого, про те, що гіпотетичний вплив надлишкового надходження аргініну на секрецію вазопресину ймовірно компенсується за рахунок нітрергічних механізмів.

Деяке зниження екскреції ОАР та концентрації білка носило недостовірний характер, однак заслуговує уваги й потребує додаткового пояснення феномен збільшення осмоляльності плазми крові на тлі тривалого прийому сполучення субтоксичних доз нітратів та аргініну. Причиною цих змін є компенсація дизруптивних впливів метаболітів нітратів й, насамперед, нітритів. Наведене свідчить також про потужність і точність ниркових механізмів виведення ендогенних або екзогенних хімічно стабільних окиснів азоту, функціонуючих у непошкодженій нирці. Проте зростання концентрацій екзогенних нітритів/нітратів у плазмі крові й сечі не завжди супроводжується відчутними змінами показників діяльності нирки. Це відповідає даним інших дослідників [270].

У разі введення в раціон аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла спостерігається статистично значуще зростання екскреції нирками нітратів (до  $(35,5 \pm 0,3)$  мкмоль/л), але не нітритів (табл. 23).

Відповідно в плазмі крові відбувалося деяке збільшення концентрації нітратів (до  $(13,3 \pm 0,6)$  мкмоль/л). Це свідчить про те, що активність синтезу NO з аргініну є більш високою, ніж з нітратів.

З іншого боку, відсутність вірогідних змін у вмісті нітритів

і нітратів плазми є доказом того, що навіть за умов надлишкового надходження як органічних, так і неорганічних прекурсорів NO його продукція та утилізація метаболітів досить тривалий час можуть залишатися на сталому рівні.

Це підтверджують дані дослідження особливостей функціонування циклу оксиду азоту через 24 год з початку експерименту в разі введення прекурсорів (табл. 24).

Таблиця 23

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту в разі введення прекурсорів**

Досліджуваний показник	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Нітриди сечі, мкмоль/л	3,0 ± 0,3	3,3 ± 0,3
Екскреція нітритів, мкмоль/год/100 г	(6,7 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup>	(6,7 ± 0,3) · 10 <sup>-3</sup>
Нітрати сечі, мкмоль/л	33,6 ± 0,7	35,5 ± 0,3*
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,080 ± 0,003	0,093 ± 0,004*
Нітриди плазми крові, мкмоль/л	6,3 ± 0,2	6,5 ± 0,2
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	12,7 ± 0,8	13,3 ± 0,6

Таблиця 24

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту через 10 днів від початку експерименту в разі введення прекурсорів NO**

Досліджуваний показник	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Нітриди сечі, мкмоль/л	2,6 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Екскреція нітритів, мкмоль/год 100 г	(5,2 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(5,3 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup>
Стандартизована екскреція нітритів, мкмоль/л	(1,04 ± 0,2) · 10 <sup>-4</sup>	(1,03 ± 0,11) · 10 <sup>-4</sup>
Нітрати сечі, мкмоль/л	36,2 ± 0,3	37,9 ± 0,3
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,089 ± 0,004*	0,093 ± 0,005
Стандартизована екскреція нітратів	(0,8 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(0,96 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>
Нітриди плазми крові, мкмоль/л	5,8 ± 0,2	6,3 ± 0,3
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	13,4 ± 0,2*	14,3 ± 0,3*

Незважаючи на те, що з часом уміст нітратів у плазмі та рівень їхньої екскреції збільшився, загалом уміст нітритів у плазмі та їхнє виділення з сечею не змінювалися, що може свідчити про те, що при комбінації субтоксичних доз нітратів та L-аргініну в дозах, які перевищують добову потребу в цій амінокислоті, активізується виведення метаболітів NO, а синтез монооксиду азоту через нітрит-редуючий шлях виключається.

При оцінці динаміки показників редокс-гомеостазу встановлено, що зі збільшенням терміну експозиції до комбінації субтоксичних доз нітратів та аргініну відбувається подальше зростання ДК і МДА на тлі зменшення активності каталази та зростання активності СОД.

Таким чином, наявність несприятливих чинників довкілля у вигляді підвищеного вмісту нітратів у питній воді (на рівні субтоксичних концентрацій) та надлишкове споживання білкової їжі (як джерела аргініну) може сприяти активації процесів ПОЛ та зміні активності АОС (табл. 25).

Таблиця 25

**Динаміка біохімічних показників у групах порівняння**

Досліджуваний показник	I група Контроль (n = 30)	II група NO <sub>3</sub> субтокс. (n = 30)	III група L-аргінін (n = 30)
Натрій, ммоль/л	140,3 ± 0,3	141,1 ± 0,9	144,4 ± 0,4
Калій, ммоль/л	3,9 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	6,1 ± 0,6	5,6 ± 0,8	6,5 ± 0,6
Гемоглобін, г/л	139,2 ± 8,3	135,1 ± 9,5	136,0 ± 7,4
Каталаза, у.о.	3,4 ± 0,3	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,4
СОД, у.о.	5,6 ± 0,3	5,9 ± 0,4	6,5 ± 0,4
ДК, ммоль/л	4,6 ± 0,4	5,5 ± 0,3	6,2 ± 0,4*
МДА, мкмоль/л	6,4 ± 0,5	7,7 ± 0,6	8,1 ± 0,4
Загальний білок, г/л	83,0 ± 2,4	62,5 ± 6,8	67,0 ± 4,4
Альбумін, г/л	49,6 ± 1,6	33,9 ± 2,8	36,6 ± 1,6

Збільшення окиснювальних властивостей плазми крові закономірно призводить до зниження активності ферментів глутатіонового захисту від ліпопероксидів – ГТР та СОД, тому що активність цих ферментів регулюється балансом окиснювально-відновних властивостей у тканинах і рідинах організму [256, 263, 264]. Таким чином, можна очікувати, що поряд зі змінами гомеостазу, які ми спостерігали, має відбуватися вичерпання субстрату для окиснення, у тому числі ненасичених жирних кислот, що містяться у фосфоліпідах. Це припущення підтверджується динамікою ДК – зростання порівняно з контролем ( $4,6 \pm 0,4$ ) до ( $5,5 \pm 0,3$ ) ммоль/л у II групі та до ( $6,2 \pm 0,4$ ) ммоль/л – у III групі. Натомість відмінності між II та III групою за показником вмісту МДА були менш вираженими – ( $7,7 \pm 0,6$ ) та ( $8,1 \pm 0,4$ ) мкмоль/л відповідно.

Загальними для II і III експериментальних серій рисами були гіпопротеїнемія та гіпоальбумінемія, проте в щурів III групи значення цих показників були дещо вищими [( $67,0 \pm 4,4$ ) та ( $36,6 \pm 1,6$ ) г/л відповідно], що може пояснюватися стимулюючим впливом аргініну та його метаболітів на процеси білкового синтезу.

Наведені дані свідчать про необхідність врахування стану ендогенного синтезу оксиду азоту під час проведення досліджень його активності та важливість забезпечення повноцінного білкового харчування для контингентів ризику, що підлягають несприятливим екзогенним впливам техногенно преформованого середовища.

Для з'ясування того, як саме впливає надходження неорганічних прекурсорів оксиду азоту на організм, були проведені дослідження змін функціональних резервів різних органів та систем з урахуванням тривалості експозиції впливу фактора.

Крім того, значний інтерес являє аналіз активності синтезу NO за умов надлишкового надходження неорганічних нітратів та конкурентного інгібування активності NO-синтази за допомогою специфічних сполук – структурних аналогів L-аргініну.



### 3.3. Оцінка активності синтезу NO за умов надлишкового надходження неорганічних нітратів та інгібування активності NO-синтази

У IV групі раціон щурів штучно збагачували аналогом аргініну – N $\omega$ -нітро-L-аргініном у дозі 35 мг/кг маси тіла. Ця сполука за своєю токсикокінетикою є дуже близькою до L-аргініну й конкурентно інгібує NOS, аргініл-тРНК-синтетазу, аргінінгліцин-амідиотрансферазу, аргінін-декарбоксилазу. Таким чином, поряд з інгібуванням синтезу NO дана сполука суттєво впливає на метаболізм білка та, опосередковано, на функцію ендотелію.

Як видно з таблиці 26, у разі інгібування NO-синтази зменшується рівень клубочкової фільтрації, що веде до зниження діурезу. Дані зміни супроводжуються зростанням осмоляльності сечі (до  $95 \pm 3$ ) ммоль/л), а також зменшенням екскреції креатиніну (до  $2,1 \pm 0,2$ ) мкмоль/год 100 г) на тлі зниження його вмісту (до  $98 \pm 3$ ) мкмоль/л) у крові.

Таблиця 26

#### Особливості гострої реакції нирок щурів на блокаду NOS у сполученні з субтоксичними дозами нітратів

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N $\omega$ -нітро- L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,2^*$
Креатинін сечі, мкмоль/л	$1002 \pm 66$	$976 \pm 38$
Екскреція креатиніну, мкмоль/год 100 г	$2,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H $_2$ O	$89 \pm 2$	$95 \pm 3^*$
Екскреція OAP, мосмоль/год/100 г маси тіла	$0,287 \pm 0,012$	$0,332 \pm 0,022^*$
Концентраційний індекс креатиніну, од.	$10,9 \pm 0,6$	$9,9 \pm 0$
Білок сечі, мг/л	$37 \pm 3$	$30 \pm 3$
Екскреція білка, мг/год/100 г маси тіла	$0,151 \pm 0,008$	$0,141 \pm 0,006$
Кліренс креатиніну, мкл/хв	$425 \pm 26$	$409 \pm 13$
Креатинін плазми крові, мкмоль/л	$104 \pm 4$	$98 \pm 3$
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	$300 \pm 1$	$308 \pm 2$

У таблиці 27 надано систематизовані параметри, що характеризують діяльність нирок тварин через 24 год після початку призначення нітратів на тлі блокади NOS. Як видно з таблиці 27, втрати білка на тлі застосування N $\omega$ -нітро-L-аргініну суттєво зменшуються (до  $(30 \pm 3)$  мг/л) при зменшенні стандартизованої екскреції білка (до  $(0,141 \pm 0,006)$  мг/год/100 г маси тіла).

Слід зазначити, що в експериментальних тварин IV групи рівень діурезу був значно меншим, ніж у III групі –  $(2,0 \pm 0,1)$  і  $(2,3 \pm 0,1)$  мл/год/100 г маси тіла відповідно.

У таблиці 28 надано результати вивчення діяльності нирок щурів, які отримували неорганічні прекурсори оксиду азоту протягом 10 діб на тлі різної активності NOS.

Як видно з наведених даних, показники діурезу та осмоляльності були подібними до значень, одержаних через 24 год після початку введення препаратів.

У даній серії експерименту не знайдено статистично значущих міжгрупових відмінностей величини діурезу, що можна вважати

Таблиця 27

**Особливості реакції нирок щурів на введення неорганічних прекурсорів оксиду азоту в разі блокади NOS (через 24 год)**

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N $\omega$ -нітро- L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	$2,3 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H $_2$ O	$158 \pm 5$	$105 \pm 3^*$
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	$0,328 \pm 0,006$	$0,303 \pm 0,011^*$
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	$(7,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	$(6,9 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$
Концентраційний індекс креатиніну, од.	$20,1 \pm 0,3$	$12,2 \pm 0,3$
Білок сечі, мг/л	$36 \pm 2$	$28 \pm 3^*$
Екскреція білка, мг/год/100 г	$0,079 \pm 0,011$	$0,062 \pm 0,018$
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	$(1,6 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$
Кліренс креатиніну, мкл/хв	$750 \pm 22$	$441 \pm 13^*$
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	$306 \pm 2$	$298 \pm 4$

проявом адаптації щурів до умов експерименту. Крім того, вочевидь, блокада NOS та зниження утворення NO за рахунок трансформації аргініну компенсується активації нітритредуктазного шляху синтезу NO з нітритів [160].

Це припущення підтверджується тим, що при введенні в раціон N $\omega$ -нітро-L-аргініну вже за 24 год зменшується екскреція нітритів і нітратів до  $(2,7 \pm 0,2)$  та  $(27,2 \pm 0,4)$  мкмоль/л відповідно (табл. 29). Ці відмінності є статистично вірогідними, тобто є патогенетично значущими.

Відповідно у плазмі крові відбувалося суттєве зменшення концентрації нітратів (до  $(9,9 \pm 0,5)$  мкмоль/л) та нітритів (до  $(5,7 \pm 0,2)$  мкмоль/л). Наявність вірогідних змін у вмісті нітритів і нітратів плазми є доказом того, що навіть за умов блокади синтезу NO з аргініну певна частина нітритів, що утворюються з нітратів при їхньому відновленні, може витратитися на синтез монооксиду азоту альтернативним, нітритредуктазним шляхом.

Таблиця 28

**Особливості реакції нирок щурів на введення неорганічних прекурсорів оксиду азоту в разі блокади NOS (через 10 діб)**

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N $\omega$ -нітро- L-аргінін (n = 30)
Діурез, мл/год/100 г маси тіла	$2,2 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H $_2$ O	$153 \pm 5$	$108 \pm 3^*$
Екскреція ОАР, мосмоль/год/100 г	$0,314 \pm 0,005$	$0,309 \pm 0,011^*$
Стандартизована екскреція ОАР, мосмоль/мл	$(5,2 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$	$(5,0 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$
Концентраційний індекс креатиніну, од.	$28,1 \pm 0,4$	$13,3 \pm 0,3$
Білок сечі, мг/л	$41 \pm 1$	$29 \pm 3^*$
Екскреція білка, мг/год/100 г	$0,072 \pm 0,002$	$0,064 \pm 0,018$
Стандартизована екскреція білка, мг/мл	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$	$(1,5 \pm 0,1) \cdot 10^{-3}$
Кліренс креатиніну, мкл/хв	$943 \pm 24$	$444 \pm 12^*$
Осмоляльність плазми крові, мосмоль/л	$290 \pm 1$	$299 \pm 4^*$

Це припущення підтверджується при аналізі даних дослідження особливостей функціонування циклу оксиду азоту (табл. 30) через 10 діб від початку експерименту. Як видно з наведених даних, основні закономірності, як спостерігали через 24 год від початку досліду на тлі блокади NOS, зберігалися.

Таблиця 29

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту в разі введення прекурсорів на тлі блокади NOS (через 24 год)**

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N $\omega$ -нітро- L-аргінін (n = 30)
Нітриди сечі, мкмоль/л	3,3 ± 0,3	2,7 ± 0,2*
Екскреція нітритів, мкмоль/год/100 г	(6,7 ± 0,3) · 10 <sup>-3</sup>	(5,3 ± 0,3) · 10 <sup>-3</sup> *
Нітрати сечі, мкмоль/л	35,5 ± 0,3*	27,2 ± 0,4*
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,093 ± 0,004*	0,079 ± 0,007*
Нітриди плазми крові, мкмоль/л	6,5 ± 0,2	5,7 ± 0,2*
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	13,3 ± 0,6	9,9 ± 0,5*

Таблиця 30

**Особливості функціонування циклу оксиду азоту в разі введення прекурсорів на тлі блокади NOS (через 10 діб)**

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N $\omega$ -нітро- L-аргінін (n = 30)
Нітриди сечі, мкмоль/л	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,2*
Екскреція нітритів, мкмоль/год 100 г	(5,3 ± 0,4) · 10 <sup>-3</sup>	(5,1 ± 0,3) · 10 <sup>-3</sup> *
Стандартизована екскреція нітритів, мкмоль/л	(1,03 ± 0,11) · 10 <sup>-4</sup>	(0,98 ± 0,08) · 10 <sup>-4</sup> *
Нітрати сечі, мкмоль/л	37,9 ± 0,3	27,2 ± 0,4*
Екскреція нітратів, мкмоль/год/100 г	0,093 ± 0,005	0,079 ± 0,007*
Стандартизована екскреція нітратів	(0,96 ± 0,2) · 10 <sup>-3</sup>	(0,93 ± 0,08) · 10 <sup>-3</sup> *
Нітриди плазми крові, мкмоль/л	6,3 ± 0,3	5,4 ± 0,2*
Нітрати плазми крові, мкмоль/л	14,3 ± 0,3*	9,5 ± 0,5*

Наведене свідчить, що синтез монооксиду азоту через нітрит-редукуючий шлях за умов блокади NOS активується й практично є єдиним джерелом для поповнення пулу цієї важливої біорегуляторної молекули в організмі. З огляду на те, що, за даними літератури, за умов інгібування NO-синтази в онтогенезі проявлялася тенденція до збільшення прооксидантних процесів, є доцільним дослідження особливостей перебігу процесів ПОЛ та функціонального стану АОЗ. У ході проведених досліджень іншими авторами виявлені зміни кислотно-лужної рівноваги крові, зниження рН, явища виснаження гідрокарбонатного буфера й виражений дефіцит буферних основ. Типовим для даних умов є метаболічний некомпенсований ацидоз, прискорення вільнорадикальних процесів. Взаємозв'язок значної зміни життєво важливих показників КЩР та ПОЛ у статевозрілих щурів з інгібуванням NO-синтази в ранньому постнатальному онтогенезі представляється більше складним явищем, ніж поширене в літературних джерелах пояснення їх з позицій безпосередньої відсутності регулюючого фактора нітрозотіолів в організмі щурів [270].

Таблиця 31

**Динаміка біохімічних показників у групах порівняння**

Досліджуваний показник	III група L-аргінін (n = 30)	IV група N <sup>ω</sup> -нітро- L-аргінін (n = 30)
Натрій, ммоль/л	144,4 ± 0,4	138,2 ± 0,6
Калій, ммоль/л	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,3
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	6,5 ± 0,6	6,6 ± 0,6
Гемоглобін, г/л	136,0 ± 7,4	138,2 ± 4,9
Каталаза, у.о.	3,2 ± 0,4	2,9 ± 0,3
СОД, у.о.	6,5 ± 0,4	6,0 ± 0,3
ДК, ммоль/л	6,2 ± 0,4*	7,3 ± 0,3*
МДА, мкмоль/л	8,1 ± 0,4	8,9 ± 0,3*
Загальний білок, г/л	67,0 ± 4,4	67,2 ± 3,8
Альбумін, г/л	36,6 ± 1,6	36,9 ± 1,4

При оцінці динаміки показників редокс-гомеостазу встановлено, що зі збільшенням терміну експозиції до комбінації субтоксичних доз нітратів та  $\text{N}_0$ -нітро-аргініну відбувається подальше зростання ДК і МДА, втім на відміну від III групи у щурів IV групи відбувається зменшення активності каталази та СОД, що свідчить про вичерпання адаптаційних резервів організму (табл. 31).

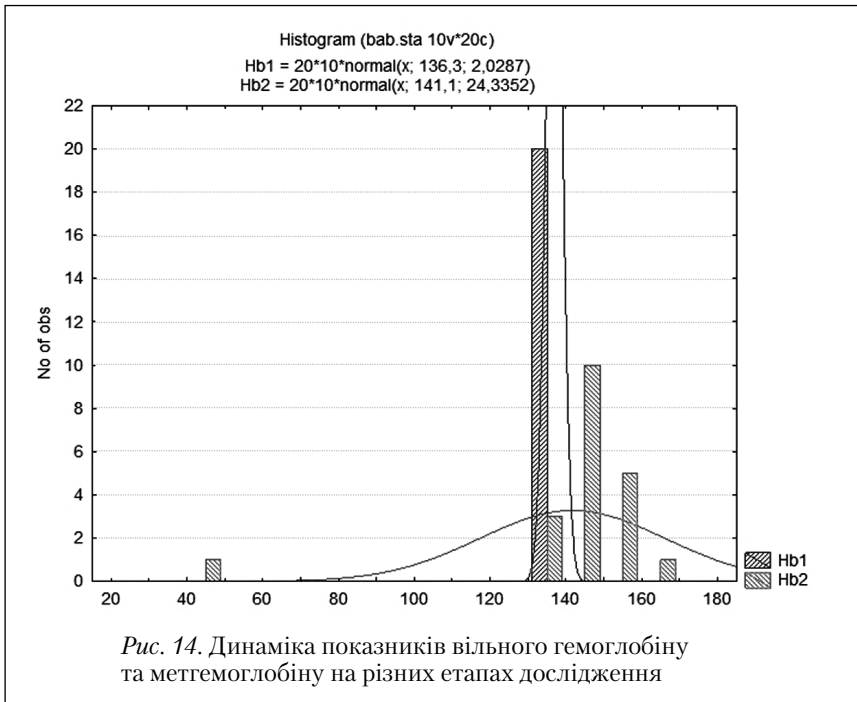
З огляду на те, що нітрити є потужними метгемоглобіноутворювачами, при їхньому надлишковому надходженні виникає небезпека виникнення немічної гіпоксії та асоційованих з нею патологічних станів. Слід також зазначити, що активація ПОЛ може відбуватися й у разі прямого токсичного впливу нітратів, тому на наступному етапі дослідження були проаналізовані ефекти впливу нітратів у субтоксичних дозах на систему гемоглобінового буфера крові.

### **3.4. Вплив нітратів у субтоксичних дозах на вміст гемоглобіну та метгемоглобіну в крові щурів**

За час введення щурам нітрату натрію вони стали малорухомими, втратили у вазі, у них почав випадати шерстний покрив, а видимі слизові оболонки набули синюватого відтінку.

Отримані результати досліджень показали, що введення нітрату натрію вже через один тиждень призвело до вірогідного ( $p < 0,001$ ) збільшення в крові змісту метгемоглобіну з вихідного рівня ( $1,53 \pm 0,32$ ) %, що було в контрольних щурів, до ( $3,84 \pm 0,35$ ) % (рис. 14). Одночасно із цим почав знижуватися рівень загального гемоглобіну: ( $135,1 \pm 9,5$ ) г/л – контроль, ( $130,1 \pm 7,4$ ) г/л – дослід, а вміст у плазмі крові вільного гемоглобіну, навпаки, вірогідно ( $p < 0,001$ ) підвищився з ( $0,65 \pm 0,07$ ) г/л (контроль) до ( $1,39 \pm 0,12$ ) г/л після введення нітрату натрію. При цьому можна відзначити, що зменшення загального гемоглобіну відбулося всього лише на 5,0 %, а збільшення вільного гемоглобіну й метгемоглобіну – у 2,13 і 2,49 рази відповідно.

Через два тижні після введення нітрату натрію виявлені зміни



підсилювалися. Так, уміст у крові гемоглобіну став вірогідно ( $p < 0,01$ ) менше контролю на 11,6 %, а рівні вільного гемоглобіну та метгемоглобіну зросли в 3,0 і 3,1 разу (рис. 14).

Факт вірогідного зменшення наприкінці другого тижня дослідів вмісту гемоглобіну з одночасним збільшенням вільного гемоглобіну свідчить, що надходження нітратів не тільки чинить ушкоджувальну дію, але й негативно впливає на процес еритропоезу (час повного дозрівання еритроцитів – до п'ятої доби), що також може бути причиною зниження вмісту гемоглобіну.

Найвираженіші зміни спостерігали після тритижневої інтоксикації нітратом натрію, коли кількість гемоглобіну в крові з контролю в  $(134,92 \pm 4,03)$  г/л знизилася до  $(98,06 \pm 5,25)$  г/л ( $p < 0,001$ ).

Уміст вільного гемоглобіну в плазмі крові продовжував підвищуватися, досягши величини в 3,84 г/л ( $p < 0,001$ ), а обсяг метгемоглобіну з контролю в  $(1,6 \pm 0,13) \%$  збільшився до  $(9,16 \pm 0,72) \%$ , тобто в 4,8 разу.

Одночасно з тим, що введення щурам нітрату натрію сприяло зміні змісту гемоглобіну, метгемоглобіну і вільного гемоглобіну, що підсилюється з кожним наступним тижнем, необхідно відзначити, що введення контрольним щурам 1,7 мг/кг NaCl – кількості еквівалентного вмісту натрію в нітраті натрію, не відбивалося на досліджуваних показниках.

Таким чином, щоденне протягом трьох тижнів внутрішньо-шлункове введення щурам нітрату натрію в дозі 5,0 мг/кг ваги знижує вміст гемоглобіну в крові (з другого тижня) і підвищує рівні метгемоглобіну й вільного гемоглобіну (через один тиждень), при цьому найзначніше рівні метгемоглобіну зростають наприкінці експерименту.

Попередні дослідження свідчать, що в разі виникнення патологічних процесів відзначається тенденція до зниження еміграції лейкоцитів на слизові на тлі зниження резервної функціональної активності поліморфно-ядерних лейкоцитів, що вказує на послаблення клітинної ланки неспецифічного захисту. Ці зміни відбуваються на тлі активації синтезу NO, таким чином, ПОЛ виступає не лише як патогенетичний, але й як саногенетичний фактор.



## Розділ 4

**ВПЛИВ НЕОРГАНІЧНИХ ПРЕКУРСОРІВ NO  
НА СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗЕРВІВ  
ОРГАНІЗМУ**

Прийнята модель експериментального дослідження патогенетичних механізмів впливу на організм найпоширеніших факторів максимально віддзеркалювала натуральні умови антропоєкологічних систем південних регіонів України.

Визначення екзогенних факторів проводили з урахуванням їхньої поширеності на території північного Причорномор'я та рівня дослідженості патогенетичних механізмів їхнього ізольованого та сполученого впливу на організм. До найзначиміших з гігієнічної точки зору факторів природного та антропогенного характеру були віднесені нітрати.

На попередньому етапі для оцінки коефіцієнта кумуляції токсичних речовин в умовах підгострого експерименту використовували метод, розроблений Ю. С. Каганом та В. В. Станкевичем (1964 р.). Одержані дані свідчать, що коефіцієнт кумуляції складає для нітратів 5,3 і відповідає слабкому рівню.

Зважаючи на те, що розчини фторидів та нітратів вводили з питною водою, велике значення для вивчення патогенетичних механізмів впливу комплексу досліджуваних факторів мали результати морфологічного дослідження тканин печінки, селезінки, нирок та інших органів.

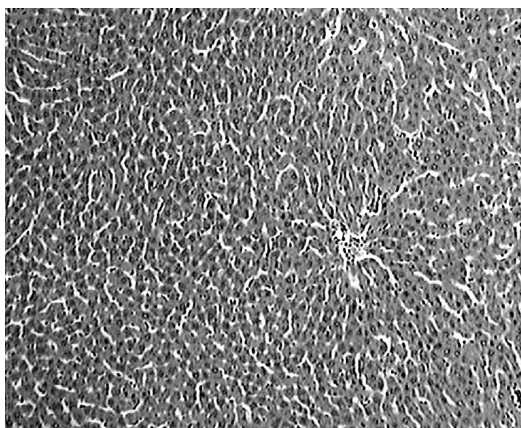
## 4.1. Морфофункціональний стан окремих органів лабораторних тварин

### 4.1.1. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ

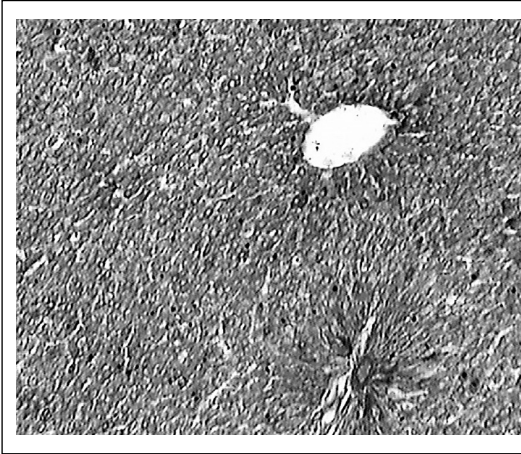
Аналіз гістологічних препаратів показав, що печінка тварин першої контрольної групи, що одержували стандартний корм та питну воду без введення нітратів, не мала суттєвих відмінностей від норми. Гістологічна картина не залежала від терміну експерименту, на препаратах зрізи мали чітко виражену часточкову будову (рис. 15).

Строма у виді невеликих острівців оточує судини, які розташовані між часточками. Кровоносні та лімфатичні судини не розширені. Печінкові пластинки на всіх ділянках препарату зберігають радіальне розташування й однорідну структуру, окремі гепатоцити багатокутної форми з чіткими клітинними границями.

Цитоплазма пофарбована порівняно рівномірно, ядра кліток в основному великі, округлі, містять дрібнозернистий хроматин і великі ядерця. Зустрічаються гепатоцити з двома ядрами. Клітини в стінках синусоїдних капілярів контактують з гепатоцитами й мають сплюснену форму, про що свідчать їхні витягнуті уздовж стінок капілярів щільні ядра. Простори Діссе не виявляються.



*Рис. 15.* Нормальна структура печінкової тканини. Гематоксилін, еозин,  $\times 90$



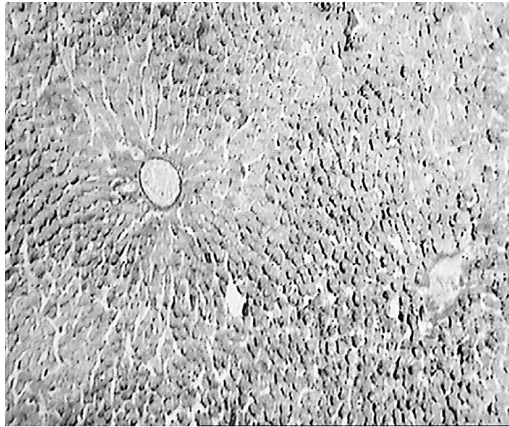
*Рис. 16.* Нормальний розподіл ШИК-позитивних речовин в тканині печінки. Реактив Шиффа, х 90

Шик-позитивні речовини визначаються в стінках кровоносних судин у формі однорідного фарбування, а в цитоплазмі гепатоцитів – у виді пофарбованих гранул. При цьому цитоплазма гепатоцитів виглядає однорідною (рис. 16). Ліпіди виявляються в незначних кількостях з рівномірним розташуванням в полі зору.

У другій серії, де були використані нітрати в малих концентраціях, на тлі збереження загальної структури печінки в окремих її часточках видно зміни, ступінь прояву яких зменшується протягом терміну експозиції. При цьому зафарбованість цитоплазми гепатоцитів є нерівномірною, що створює картину мозаїчності часточок. Зустрічаються часточки, де гепатоцити мають зернисту цитоплазму, а місцями й просвітлені ділянки в цитоплазмі навколо ядер. Самі ядра гепатоцитів часто мають різний розмір і різну інтенсивність фарбування. Шик-позитивні речовини утримуються в різній кількості в окремих гепатоцитах, що створює на препаратах характерну мозаїчну картину. Розподіл ліпідів практично не відрізняється від контролю.

Для третьої серії дослідів, де використані великі концентрації нітратів, у всіх термінах спостереження відзначається приблизно подібна картина. Втім вираженість змін з терміном експозиції була більш значимою, ніж у попередній серії (рис. 17).

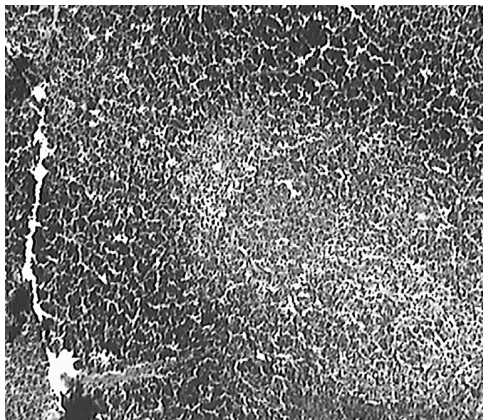
*Рис. 17.* Різке дифузне зникнення та мозаїчність ШИК-позитивного матеріалу в печінці. Реактив Шиффа, x 90



#### 4.1.2. МОРФОФУНКЦОНАЛЬНИЙ СТАН ТИМУСА

Іншим важливим органом-мішенню в запропонованій патогенетичній моделі був тимус. У щурів першої серії, що відповідно одержували звичайний корм, досліджувана залоза мала звичайну структуру (рис. 18).

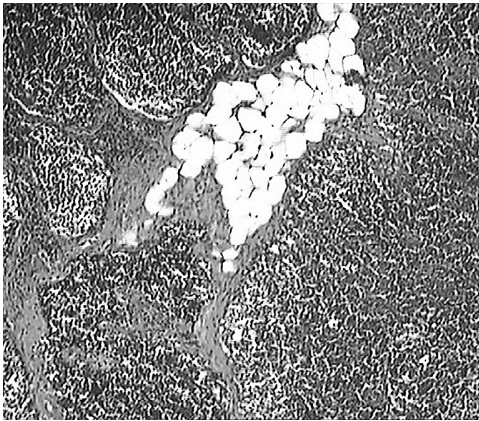
*Рис. 18.* Нормальна структура мозкового та коркового шару тимуса. Гематоксилін, еозин, x 90



Остання характеризувалася вираженими часточками з виразним поділом кожної на інтенсивно пофарбовану коркову й більш світлу мозкову речовину. Коркова речовина представлена лімфоцитами, мозкова – відростчастими епітеліоцитами, шаруватими епітеліальними тільцями та лімфоцитами. Сполучнотканинні перетинки, кровоносні судини та капсули залоз не мали суттєвих морфологічних особливостей. На пізніх етапах експерименту ознак інволюції залози не встановлено.

У другій серії (фонові концентрації нітратів) зустрічалися випадки деякої стертості шарів залозистих часточок тимуса, ознаки їхньої редукції та дрібновогневищного заміщення ліпоцитами. У препаратах мали місце фіброзні потовщення септальних перегородок та кровоносних судин. Іноді спостерігали виражене повнокров'я та дрібні підкапсульні геморагії.

У четвертій серії, у якій тварини підлягали впливу високих концентрацій нітратів, частота та ступінь редукції залозистої тканини тимуса, а також змазаність поділу часточок на мозковий та корковий шари помітно збільшувалися (рис. 19). Помірна редукція часточок, особливо їхньої мозкової речовини, виражалася



*Рис. 19.* Ознаки інволюції залозистої тканини тимуса у вигляді жирової інфільтрації та фіброзного потовщення септальних перегородок. Зниження кількості лімфоцитів та епітеліоцитів. Гематоксилін, еозин. x 90

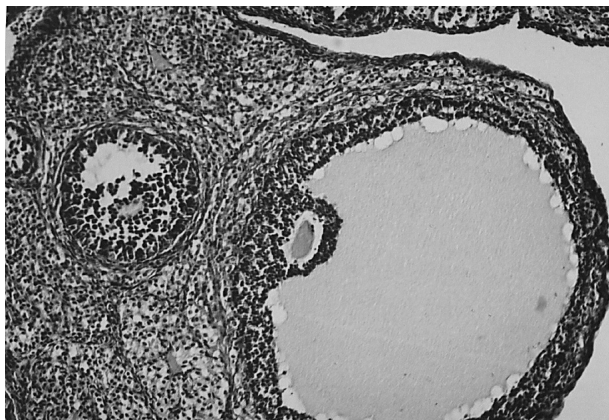
зменшенням кількості лімфоцитів, гомогенізацією тілець Гасаля, та інфільтрацією жировими клітинами. Вказані зміни посилювалися з подовженням терміну експерименту, що свідчить про прискорення процесів інволюції тимуса.

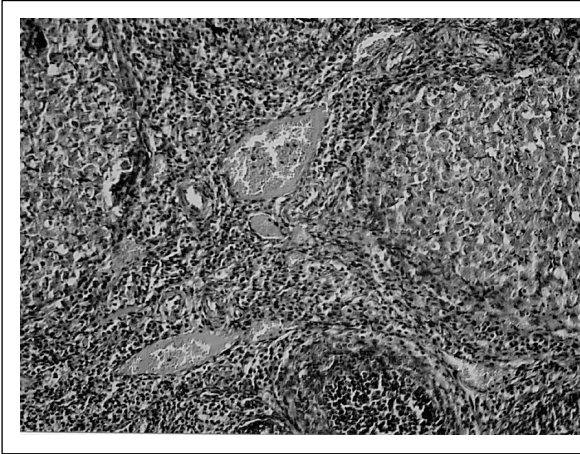
#### 4.1.3. МОРФОФУНКЦОНАЛЬНИЙ СТАН ГОНАД

Ячники інтактних щурів не мали будь-яких особливостей (рис. 20). При огляді яєчники самиць-щурів лінії Вістар, що підлягали комплексному впливу нітратів і фтору в разі вживання стандартного корму, були дещо зморщені. Причому ступінь морфологічних змін була залежною від рівнів впливу та терміну експозиції.

Подекуди спостерігали периваскулярне метакроматичне забарвлення. У корковому шарі помічено деяке зменшення кількості граафових пухирців, вкритих у декілька шарів гранульозним епітелієм. Поряд з цим в корковому шарі спостерігали певне зниження кількості фолікулів на різних стадіях розвитку, вкритих 1-2-3 шарами гранульозних клітин. У деяких випадках на цьому фоні спостерігали атретичні фолікули.

*Рис. 20.* Яєчник самки-щура з контрольної серії. Граафові пухирці на різних стадіях овогенезу. Гематоксилін, еозин, x 90





*Рис. 21.* Повнокров'я та стаз у судинах яєчника за впливу субтоксичних доз неорганічних прекурсорів NO. Гематоксилін, еозин, x 90

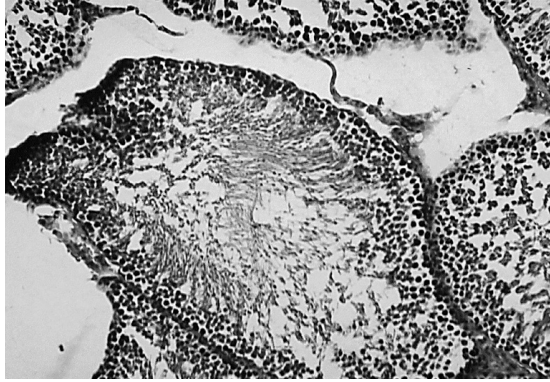
При мікроскопічному дослідженні гонад виявлялося вогневищне повнокров'я кровоносних судин проміжної тканини та капсул, часто з явищами стазу (рис. 21).

Мозковий шар звичайно відрізнявся повнокров'ям судин з помірною периваскулярною метахромазією. Вказана картина може бути кваліфікована як прояви гальмування овогенезу різного ступеня. При цьому максимальні порушення відзначали на кінець експерименту.

Сім'яники щурів різних серій експерименту не мали виражених макроскопічних відмінностей, за виключенням дещо менших розмірів гонад у самців при впливі максимальних концентрацій чинників патогенетичної моделі.

Порівняно з інтактними тваринами (рис. 22) патоморфологічні зміни в сім'яниках характеризувалися повнокров'ям судин капсули та міжтубулярної тканини (рис. 23, 24), а інколи вогневищними крововиливами в просвіт сім'яних каналців. При цьому мало місце вогневищне розрідження клітинного складу каналців за рахунок зменшення числа й навіть зникнення сперматид, зниження кількості сперматоцитів I та II порядку за відсутності сперматогоніїв та сперматозоїдів (рис. 25, 26). Поряд з цим спостерігали

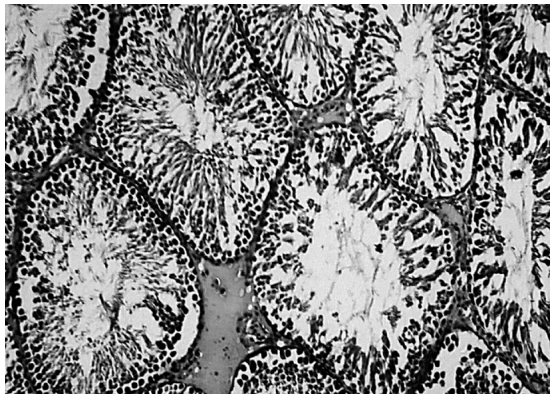
*Рис. 22.* Інтактний шур-самець. Структура нормальних сім'яних каналців. Гематоксилін, еозин, x 90



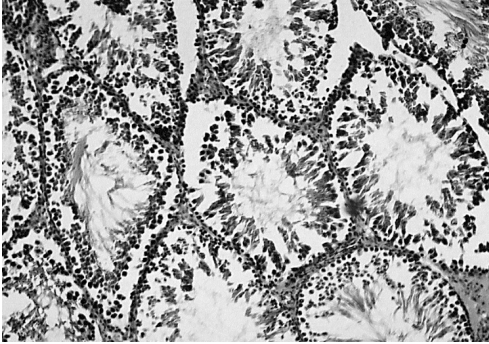
*Рис. 23.* Дослідний шур-самець. Виражена блокада сім'яної лінії. Гематоксилін, еозин, x 90



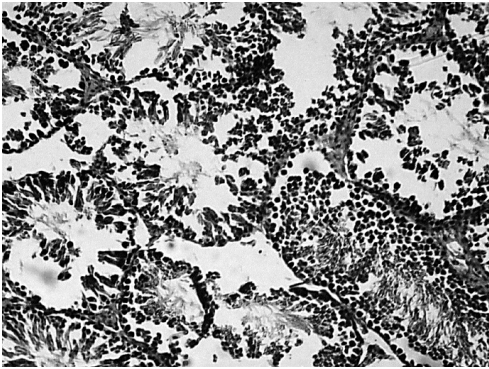
*Рис. 24.* Повнокров'я судин строми яєчків. Гематоксилін, еозин, x 90







*Рис. 25.* Виражена блокада сім'яної лінії на рівні сперматид та сперматоцитів. Гематоксилін, еозин, x 90



*Рис. 26.* Виражена вогневищна блокада сім'яної лінії. Гематоксилін, еозин, x 90

помірно виражені метахромазія, периканакюлярний вогневищний фіброз та склеротичне потовщення капсули яєчка.

Максимальні патоморфологічні зміни встановлено наприкінці терміну експозиції, що підтверджує наявність залежності біологічного ефекту від дози токсиканту та експозиції. Визначені патоморфологічні зміни свідчать про порушення процесів сперматогенезу за типом дрібно- чи великовогневищної блокади сім'яної лінії.

Слід зазначити, що структурні пошкодження гонад та ступінь їхнього розвитку корелювали з характером гормональних зсувів в організмі щурів-самців.

Результати патоморфологічних досліджень дають підставу для висновку: змодельований в експерименті комплекс екзогенних

факторів (нітрати в субтоксичних дозах), характерний для геохімічних аномалій природно-техногенного характеру Одеської області, здійснює агресивний вплив на репродуктивну систему щурів.

## **4.2. Вплив нітратів на стан білкового, жирового та вуглеводного обміну в лабораторних тварин**

### **4.2.1. ХАРАКТЕР МЕТАБОЛІЗМУ БІЛКІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ**

Стан білкового обміну був оцінений за динамікою вмісту в сироватці крові лабораторних тварин загального білка, альбумінів, креатиніну та азоту сечовини. Як видно з матеріалів дослідження, екзогенні чинники суттєво впливають на стан білкового обміну (табл. 32). Так, вплив нітратів на організм щурів дослідної групи характеризується активацією процесів щодо аварійного регулювання енергетичного обміну організму. Саме підвищення в крові рівнів креатиніну свідчить про активацію в організмі резервних механізмів реакцій катаболізму. Не виключно накопичення в крові креатиніну й за рахунок активації біосинтетичної активності печінки. Визначення відмінностей в характері змін цього показника протягом всього терміну експозиції при великих концентраціях підтверджує тезу щодо наявності та перебігу в дослідних тварин специфічних біологічних ефектів. Такий характер змін біохімічних показників віддзеркалює загальнобіологічну теорію функціональних систем. У той самий час закономірність, з якою змінюються показники азоту сечовини в сироватці щурів дослідної групи, підтверджує наявність впливу нітратів на біосинтетичні процеси в печінці. Характер флуктуацій цих показників на другий місяць експозиції на фоні зменшення концентрації азоту в крові в першій та третій місяці дослідження було віднесено на рахунок механізмів адаптації функції печінки до впливу екзогенного фактора. Коливання показників білкового обміну (загальний білок та рівень альбумінів у сироватці) протягом усього терміну експозиції не виходили за межі флуктуацій аналогічних показників у контрольній групі.

**Біохімічні показники крові в лабораторних тварин  
за різних умов експерименту (3 місяця експозиції)**

Характер впливу	Нітрати >		Нітрати		Контроль	
	7	5	7	5	7	5
Кількість тварин	7	5	7	5	7	5
Стать	♀	♂	♀	♂	♀	♂
Альбумін, г/л	3,2	4,9	3,4	3,1	3,2	2,9
Загальний білок, г/л	8,1	9,8	7,0	5,8	7,9	8,1
Креатинін, ммоль/л	0,7	0,6	0,6	0,7	0,5	0,5
Азот сечовини, ммоль/л	105,4	140,5	86,5	62,5	129,4	80,7
Білірубін загальний, ммоль/л	35,0	48,5	51,5	49,0	42,5	35,5
Білірубін прямиий, ммоль/л	20,4	13,3	14,3	16,8	27,5	19,5
АлАТ, мкмоль/л	31,5	24,9	27,0	34,4	35,4	24,9
АсАТ, мкмоль/л	98,3	99,6	104,0	119,0	83,9	118
ГГТ, мкмоль/л	0,2	0,6	1,1	0,8	1,9	3,1
Амілаза, мкмоль/л	515,0	660,0	546,0	517,5	338,5	1236
ЩФ, мкмоль/л	150,0	193,0	120,0	202,0	93,5	252,5
Тригліцериди, ммоль/л	32,0	31,0	113,0	37,0	59,0	42,5
Загальний холестерин, ммоль/л	40,5	43,5	25,0	33,0	46,0	86,5
Глюкоза, ммоль/л	111,0	136,5	121,0	111,0	114,0	78,5

Це стосується всіх досліджуваних показників білкового обміну. Загальна динаміка зменшення показників білка та вмісту альбумінів на фоні подальшої тенденції їхнього зростання була розглянута як процес розбалансування механізмів біосинтезу та трансформації в організмі білкових нутрієнтів.

Характерною рисою для динаміки в крові азоту сечовини протягом експерименту була параболічна залежність з статистично вірогідним ( $p < 0,05$ ) зниженням цих показників у перший та третій місяці експозиції. Такий перебіг біологічного ефекту свідчить про наявність глибоких порушень метаболізму білків в організмі щурів дослідної групи.

Цей висновок співпадає й з характером зміни показників креатиніну в сироватці щурів. Різке підвищення цього показника в перший та другий місяці експозиції свідчить про активізацію резервних механізмів енергетичного обміну за рахунок циклізації креатину. Подальше зниження активності даних механізмів віднесено на рахунок розбалансування процесів біосинтезу креатиніну в печінці.

Висловлена гіпотеза має своє підтвердження й характерними змінами з боку динаміки вмісту в сироватці азоту сечовини, перш за все, статистично достовірним зменшенням досліджуваних показників відносно контрольної групи на третій місяць експозиції ( $p < 0,05$ ).

Статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення азоту сечовини в перший і третій місяці експозиції свідчить про вичерпаність функціональних можливостей організму. Цей внесок співпадає з даними про мобілізацію аварійних механізмів енергетичного обміну (підвищення вмісту креатиніну).

Наявність залежності між вираженістю біологічних ефектів і дозовим навантаженням підтверджує специфічність цих патологічних механізмів.

Для комбінованої дії нітратів і фторидів характерною рисою було поглиблення патогенетичних механізмів щодо циклу сечовини та залучення резервних механізмів енергетичного обміну. При цьому статистично вірогідне зменшення вмісту в крові альбумінів

і загального білка є прямим підтвердженням порушення анаболічної функції печінки.

Аналогічна залежність була характерною й для сполученої дії досліджуваних факторів. Характерною особливістю біологічного ефекту є різке підвищення альбумінів у крові в перші дні експозиції з подальшим пригніченням синтетичної функції печінки.

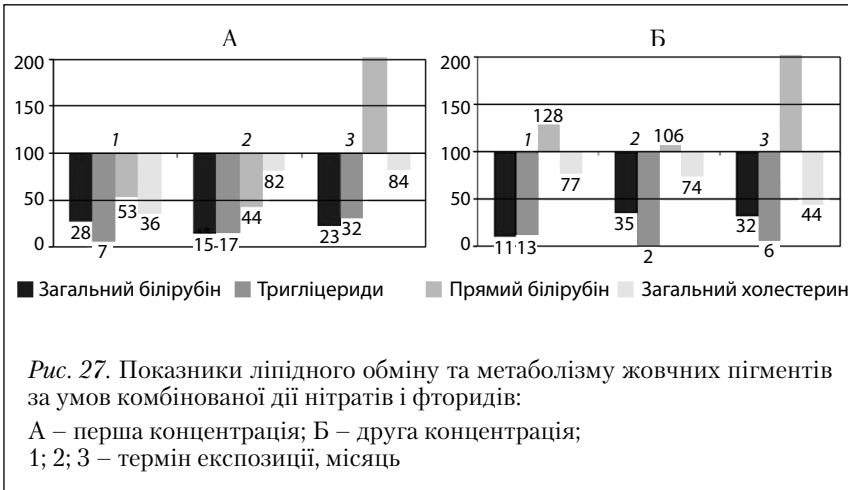
Таким чином, зменшення вмісту в крові білкових фракцій та азоту сечовини на фоні підвищення в перші два місяця експозиції креатиніну з тенденцією подальшого зниження свідчить про суттєві порушення з боку синтетичної активності печінки. При цьому характер означених змін має чітко виражені ознаки переважання катаболічних процесів над анаболічними. Наявність чіткої залежності між характером біологічних процесів та рівнем токсичного впливу підтверджує специфічність виявлених біологічних ефектів.

#### **4.2.2. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЕКЗОГЕННИХ ФАКТОРІВ**

Дослідження впливу нітратів і фторидів на організм лабораторних тварин показали наявність значних порушень з боку ліпідного обміну та ознак розбалансування метаболізму пігментів. Характерною рисою для умов експерименту є статистично достовірне зменшення в сироватці ліпопротеїнів (тригліцериди, холестерин) та показників стану ретикулоендотеліальної системи (загальний та прямий білірубін).

Особливість ліпогенезу при впливі нітратів проявляється в підвищенні тригліцеридів не першому етапі експерименту. Через три місяця експозиції при більш високих рівнях навантаження токсиканту характер змін біологічного ефекту дещо відрізнявся від попереднього. Процес активації ліпогенезу в перші дні експозиції змінювався на процес його пригнічення. У той самий час на третьому місяці експозиції в цій групі щурів відмічалось різке підвищення вмісту тригліцеридів.

Для останніх моделей взаємодії досліджуваних факторів біологічний ефект мав однонаправлений характер. Тільки у випадках



комбінованої та сполученої дії фторидів і нітратів на третьому місяці експозиції спостерігається підвищення рівнів тригліцеридів (рис. 27).

Аналогічна закономірність характерна й для моделі зміни гомеостазу білірубину. Зменшення рівнів загального білірубину в сироватці тварин досліджуваних груп свідчить про наявність порушень у системі деградації гемоглобіну. У той самий час наявність ознак зменшення в крові прямого білірубину можна пов'язати з процесами кон'югації білівердину в печінці.

Наявність же чіткої залежності між рівнем навантаження токсикантів і біологічним ефектом в умовах ізольованої та комбінованої дії досліджуваних факторів є підтвердженням специфічності виявлених змін в організмі лабораторних тварин.

Таким чином, вплив поширених для Південної України чинників навколишнього середовища на організм лабораторних тварин проявляється в вигляді пригнічення ліпогенезу, холестазу та розбалансування механізмів деградації гемоглобіну. При цьому значна частина порушень механізмів ліпогенезу пов'язана зі зміною

функціонального стану печінки. Це, перш за все, стосується синтезу тригліцеридів, холестерину та процесів кон'югації білівердину.

#### 4.2.3. ХАРАКТЕР МЕТАБОЛІЗМУ ВУГЛЕВОДІВ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Виходячи з попередніх даних про характер порушень синтетичної активності печінки відносно білкового та енергетичного забезпечення організму, вплив досліджувальних факторів має чітку специфічність. Ці висновки співпадають з характером змін у системі ферментативного забезпечення метаболізму білків, жирів та вуглеводів.

Відомо, що вуглеводний обмін є одним з важливих елементів енергетичного забезпечення організму. А такий показник стану його забезпечення, як рівень глюкози, сьогодні використовують як інтегральний показник глюकोгенезу.

Наявність суттєвих змін з боку функції щитоподібної залози за умов впливу комплексу природних і антропогенних факторів може в значній мірі впливати на стан вуглеводного обміну. Аналіз матеріалів експериментальних досліджень показав, що вплив на організм хімічних (нітрати, фториди) факторів супроводжується суттєвими порушеннями в системі метаболізму вуглеводів.

Закономірність, з якою змінюються показники глюкози в крові за умов ізольованого впливу досліджувальних факторів, характеризується пониженням цього показника в перші місяці експерименту з подальшим відновленням вмісту глюкози на третьому місяці експерименту. Проте для біологічного ефекту при впливі нітратів характерна тенденція до гіперглікемії на кінець експерименту. У той самий час за дії фторидів рівень глюкози не відновлювався. Гіпоглікемія в організмі щурів за цих умов пов'язана з гіперфункцією підшлункової залози. Не виключено й процес активації глюкуронази, ферменту, що впливає на метаболізм вуглеводів у печінці. Гіперглікемія на кінець експерименту (третій місяць) може бути пов'язаною з ефектом інгібування синтезу інсуліну. Якщо біологічний ефект комбінованого впливу майже не відрізнявся від

закономірностей, що характеризували умови ізолюваної дії цих токсикантів, то за умов сполученого впливу чітко спостерігається ефект потенціювання (див. рис. 27). Як видно з рисунка, практично протягом усього терміну експозиції має місце статистично значуще ( $p < 0,05$ ) зменшення рівнів глюкози в сироватці в дослідній групі. При цьому зберігається пряма залежність між показниками глюкози та рівнем досліджуваних факторів. Характер змін показників глюкози підтверджує виражену гіпоглікемію в організмі щурів.

Таким чином, вплив на організм екзогенних факторів супроводжується суттєвими змінами з боку вуглеводного обміну. Для умов ізолюваного впливу досліджуваних факторів характерною є гіпоглікемія на першому етапі експерименту з подальшим розвитком гіперглікемії. При цьому найвираженіший процес спостерігали в разі впливу нітратів (див. табл. 32).

### 4.3. Стан імунної системи за умов впливу нітратів

Оцінку впливу досліджуваних факторів на стан імунної системи проводили за допомогою показників клітинного та гормонального імунітету. Для оцінки органоспецифічності екзогенних факторів використовували тест на рівень органоспецифічних антитіл до органів репродуктивної системи. Характер загальнобіологічних реакцій організму в разі антропогенного впливу оцінювали за динамікою гематологічних показників. Аналіз матеріалів дослідження підтвердив наявність специфічної реакції імунної системи в щурів на вплив досліджуваних факторів.

Гематологічні показники (протягом двох місяців експозиції) вивчали в умовах підгострого експерименту.

Результати досліджень надано в таблиці 33.

Як видно з наведених даних, у щурів, що знаходилися під впливом нітратів відзначається виражений лейкоцитоз та ознаки зміщення лейкоцитарної формули вліво. У крові дослідної групи тварин спостерігали підвищення рівнів молодих форм нейтрофілів (палочкоядерні та юні форми).



Гематологічні показники в умовах підгострого експерименту (2 місяці експозиції)

№ серії*	Місло- цити	Юні	Паличко- ядерні	Сегменто- ядерні	Лімфо- цити	Моно- цити	Еозино- філи	Базо- філи	Бласти	Лейко- цити
M	0	0	1,25	27,25	63,50	3,50	3,50	0	1,50	6,2
1.M	SD	0	1,89	18,14	23,44	1,91	2,65	0	0,58	1,6
m	0	0	0,95	9,07	11,72	0,96	1,32	0	0,29	0,7
M	0,75	0	0,50	16,00	73,50	4,00	3,00	0	2,25	4,4
1F	SD	0,96	0,58	3,65	5,45	2,83	1,15	0	2,63	0,7
m	0,48	0	0,29	1,83	2,72	1,41	0,58	0	1,31	0,7
M	1,00	0,60	1,20	19,60	70,00	3,80	3,00	0	1,60	9,4
2.M	SD	0,71	0,89	2,17	11,09	13,62	2,39	2,12	0	0,89
m	0,32	0,40	0,97	4,96	6,09	1,07	0,95	0	0,40	0,9
M	2,25	0,75	1,00	17,50	69,00	2,75	2,50	0	4,00	10,6
2.F	SD	1,50	0,50	1,15	12,40	14,65	1,71	1,29	0	1,83
m	0,75	0,25	0,57	6,20	7,32	0,85	0,65	0	0,91	0,3
M	0	0,40	0,40	8,80	80,00	3,80	2,00	0	4,60	8,0
3.M	SD	0	0,89	3,96	5,48	1,92	1,58	0	2,70	1,1
m	0	0,40	0,24	1,77	2,45	0,86	0,71	0	1,21	0,5
M	1,25	0,75	0,75	13,5	77,25	2,00	1,00	0	3,50	7,6
3.F	SD	1,50	0,95	11,79	15,02	2,16	1,41	0	1,00	0,3
m	0,75	0,48	0,25	5,90	7,51	1,08	0,71	0	0,50	0,1

\* 1 – контроль, 2 – нітрати (фон), 3 – нітрати (> фон), 4 – фториди (фон), 5 – фториди (> фон), 6 – радон – 0,6 (фон), 7 – радон (> фон), 8 – фтор+нітрати (фон), 9 – фтор+нітрати (> фон), 10 – сполучена дія (фон), 11 – сполучена дія (> фон)

Чітко відслідковується тенденція зменшення зрілих форм нейтрофілів за рахунок сегментоядерних. За умов впливу більш високих доз токсиканту чітко прослідковується підвищення кількості лейкоцитів.

Поясненням цього феномена може бути та обставина, що в разі хронічної нітратної інтоксикації збільшується продукція супероксидного аніон-радикала мітохондріальним і мікосомальним електронно-транспортним ланцюгами, знижується його вироблення NADPH-оксидазою (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений) лейкоцитів, активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів, знижується антиоксидантний потенціал.

Таким чином, характерними ознаками зміни крові в лабораторних тварин є загальна реакція на дію токсичних факторів помірної сили. Лейкоцитоз, еозинофілія, здвиг лейкоцитарної формули вліво свідчить про наявність реакції з боку імунної системи.

Цей висновок значною мірою співпадає і з характером специфічних реакцій організму на вплив досліджуваних факторів. Як видно з даних таблиці 34, практично в усіх варіантах комбінованої та сполученої дії в організмі тварин відмічається підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів.

Особливості фагоцитарної активності нейтрофілів у щурів залежно від характеру впливу екзогенних факторів пов'язані з наявністю специфічних механізмів реакції імунної системи різних за своєю структурою факторів. Це підтверджується даними щодо змін у щурів імунорегулюючого індексу та наявності антитіл до окремих органів репродуктивної системи.

Дані щодо зниження фагоцитарної активності за умов впливу нітратів співпадають з показниками імунорегуляторного індексу. Помірні зміни останнього свідчать про можливість розвитку в цих групах тварин імунodefіциту (пригнічення функції імунної системи). Такий висновок підтверджується статистично достовірним зменшенням ( $p < 0,05$ ) реакції антиген антитіла до тканин матки в групі самок під впливом більш високих концентрацій нітратів. При цьому має місце зворотна залежність між рівнем впливу та біологічним ефектом.

**Показники клітинного імунітету та рівня органоспецифічних аутоантитіл за різних умов екзогенного впливу (три місяці експозиції)**

Умови експерименту	Стать	Кількість тварин	Показник (М ± м)			
			Фагоцитарна активність, %	Імунорегуляторний індекс	Антитіла до яєчників	Антитіла до матки
Контроль	♂	5	62,00 ± 0,66	3,50 ± 0,16	30,00 ± 3,32	
	♀	7	58,0 ± 0,6	1,30 ± 0,06		37,00 ± 0,30
I група	♂	5	-	1,75 ± 0,08	44,00 ± 1,33	
	♀	7	-	4,75 ± 0,80*		56,00 ± 1,12*
II група	♂	5	34,00 ± 4,65*	3,70 ± 0,43	34,00 ± 0,66	
	♀	7	66,00 ± 3,91	3,40 ± 0,45*		26,00 ± 3,91*
Середньопопуляційний	♂	5	55,10 ± 3,70	3,61 ± 0,51	42,20 ± 3,10	
	♀	7	79,10 ± 4,29*	3,39 ± 0,51*		41,30 ± 2,76*

Примітка. \* Відмінності відносно контролю вірогідні ( $p < 0,05$ ).

На першому етапі експозиції досліджуваних факторів відмічається підвищення імунорегуляторного індексу з подальшим зниженням цього показника в разі більш високих концентрацій агресивних факторів. Така залежність має місце для сполученої дії нітратів і фторидів. При цьому в цих групах тварин збільшується титр специфічних антитіл до матки та сім'яників (яєчників).

Такий характер біологічних змін в організмі свідчить про наявність порушень не тільки з боку клітинного, але й гуморального ланцюга імунітету. Практично в усіх групах лабораторних тварин відмічали підвищення титру глобулінів А і Е. При цьому рівень глобулінів М, як правило, зменшувався. Підвищення в крові лабораторних тварин концентрації глобулінів А можна віднести на рахунок мобілізації захисної реакції на токсичну дію досліджуваних факторів.

У той самий час зменшення рівнів глобулінів М свідчить про серйозні порушення гуморального імунітету як результату хронічної інтоксикації.

Таким чином, характер змін гематологічних і імунологічних показників підтверджує суттєві зміни з боку функції імунної системи. Пригноблення клітинного імунітету та активації гуморального ланцюга імунних реакцій є результатом токсичної дії на організм щурів досліджуваних факторів.

Доказом цього є дані щодо наявності залежності підвищення чутливості до цих факторів органів репродуктивної системи та імунорегуляторного індексу. Токсичний характер встановлених змін корелює з реакцією лімфоцитарної системи на дію комплексу екзогенних факторів.

Таким чином, незважаючи на відсутність кумулятивного ефекту, тривалий вплив нітратів у субтоксичних концентраціях викликає суттєві зрушення гомеостазу та значно зменшує фертильність теплокровних тварин. Патологіологічні основи такого впливу полягають як у стимуляції нітрергічних систем за рахунок надходження надлишкових кількостей прекурсорів NO (нітратів), так і в інгібуванні активності ферментів системи детоксикації за рахунок дизруптивних змін, обумовлених впливом нітрергічних систем.

У подальшому проводили співставлення особливостей функціонування циклу оксиду азоту в умовах впливу його прекурсорів на пренатальному етапі в експериментальних тварин.

## Розділ 5

**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ  
ОКСИДУ АЗОТУ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЙОГО  
ПРЕКУРСОРІВ НА ПРЕНАТАЛЬНОМУ ЕТАПІ  
В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН**

Проведені в V експериментальній групі дослідження свідчать, що ембріональна загибель (табл. 35) у тварин дослідної та контрольної груп не відрізнялася від такої в нормі як на преімплантаційному, так і на постімплантаційному етапі. Також не реєстрували смертність самок після вагітності.

За результатами дослідження маси й краніо-каудальних розмірів плодів і плаценти тварин дослідної та контрольної груп достовірних розходжень не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Як видно з таблиці 36, введення субтоксичних доз нітратів вагітним самкам не приводило до відставання в розвитку плода й плаценти. Так, у контролі на 20 день досліду були одержані плоди із середньою масою ( $1,16 \pm 0,15$ ) г та краніо-каудальними розмірами ( $26,45 \pm 1,22$ ) мм, тоді як у самок V групи середня маса плодів була ( $1,22 \pm 0,09$ ) г при краніо-каудальному розмірі ( $25,12 \pm 0,76$ ) мм. Не було значущих відмінностей і за морфологією плаценти.

При обстеженні екстрагованих плодів у всіх групах не виявлено наявності зовнішніх аномалій розвитку лицевого та мозкового черепа, ока, вушних раковин, передньої черевної стінки, кінцівок, хвоста.

Не встановлено порушень топографії великих судин (артерій і вен), серця, легенів, органів черевної порожнини. На рівні лицевого та мозкового черепа відзначено симетричність розташування анатомічних структур нижньої щелепи, переднього відділу твердо-

Таблиця 35

**Частота перед- та постімплантаційної загибелі**

Група	Передімплантаційна загибель		Постімплантаційна загибель	
	абс.	%	абс.	%
Контроль (n = 120)	8	6,7	16	13,3
Дослід (n = 109)	7	6,4	19	17,4

Таблиця 36

**Анатомо-морфологічні особливості плодів та плацент тварин дослідної та контрольної груп**

Характер досліджу	День досліджу	Плід		Плацента	
		маса, г	краніо-каудальні розміри, мм	маса, г	розміри, мм
Контроль	20	1,16 ± 0,15	26,45 ± 1,22	0,35 ± 0,03	13,56 ± 0,43
Дослід	20	1,22 ± 0,09	25,12 ± 0,76	0,36 ± 0,02	15,23 ± 0,60

го неба, носової порожнини, очних яблук і нюхових цибулин, більших півкуль головного мозку, мозочка й довгастого мозку.

На фронтальних зрізах у дослідчених і контрольних об'єктів визначали ідентичність топографії гортані, стравоходу, слинних залоз, трахеї, спинного мозку, великих судин, серця, легенів, бронхів, печінки, шлунка, усіх відділів тонкого й товстого кишечника, підшлункової залози, нирок, наднирників, органів малого таза. Дефектів кістяка також не виявлено.

Відсутність виражених тератогенних ефектів субтоксичних доз нітратів пояснюється тим, що дизруптивні впливи, якщо вони навіть і присутні, полягають насамперед у компенсованих змінах з боку нітратергічних систем регуляції основних фізіологічних процесів. Таким чином, погляди деяких фахівців на те, що під час вагітності необхідно повністю виключити вплив нітратів, бо вони можуть негативно вплинути на стан плода [270], є недостатньо обґрунтованими.

З іншого боку, аналіз даних показав, що на тлі впливу субтоксичних доз нітратів, які вводили самицям щонайменше за два тижні до спарювання, а також протягом усього часу спарювання, вагітності й лактації, була виявлена висока смертність щурят (табл. 37), яка вірогідно перевищувала смертність у контрольній групі.

Таблиця 37

**Дані щодо смертності щурят протягом перших днів життя**

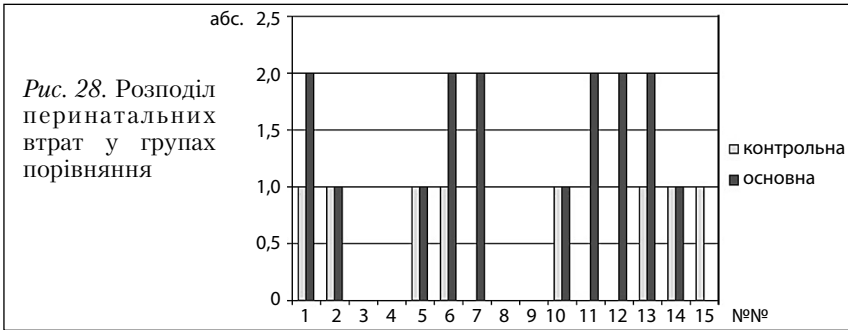
Група	Кількість самиць, що народили		Кількість народжених щурят		Кількість щурят на одну самку, $M \pm m$	Кількість щурят, що загинули	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Контроль (n = 15)	12	80,0	120	100	10,0 ± 0,2	8	8,0
Дослід (n = 15)	13	86,7	109	100	8,4 ± 0,3	16	14,7

Як видно з таблиці 37, протягом перших днів життя смертність щурят у контролі не перевищувала 10,0 %. Натомість, при застосуванні субтоксичних доз нітратів протягом антенатального періоду частота смертності щурят збільшувалася майже вдвічі.

Слід зазначити, що при цьому кількість народжених щурят на одну самицю також змінювалася ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєвий вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту на фертильність тварин.

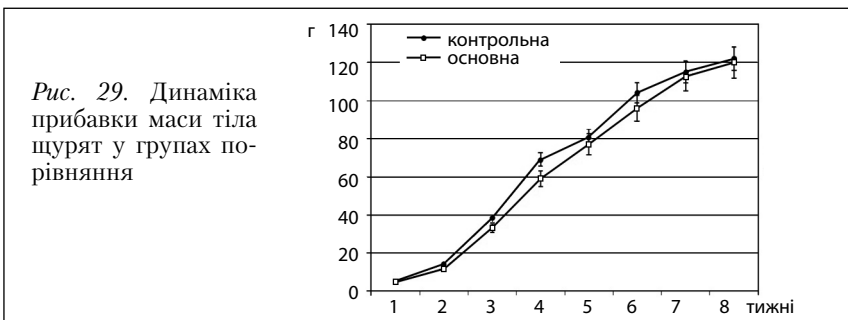
Термін, у якому відбувалися пологи в самиць, у середньому відповідав ( $22,9 \pm 0,4$ ) доби в групі контролю та ( $22,1 \pm 0,2$ ) доби в основній групі, тобто гестаційні характеристики в усіх випадках були в межах норми. Втім наявність тенденції до скорочення терміну вагітності в самиць щурів, що одержували субтоксичні дози прекурсорів NO, також заслуговує уваги.

Аналіз розподілу випадків перинатальних втрат у групах порівняння свідчить, що він був рівномірним і симетричним, а умови утримання тварин – однорідними (рис. 28).



Цікаві дані були одержані й при визначенні динаміки приросту маси тіла щурят протягом вагітності (рис. 29). Як видно з наведеного рисунка, при народженні маса тіла новонароджених щурят в обох групах була порівняною ( $p > 0,05$ ). Статистично значущі відмінності за масою тіла спостерігали лише в щурят у віці 4 тижні, до 8 тижня середня маса молодих щурів досягає 120–125 г, що відповідає середньопопуляційній нормі [275].

Під час спостережень за розвитком щурят встановлено, що терміни появи показників, що характеризують фізичний розвиток щурят, в 1 дослідній групі дещо запізнявалися. Відлипання вух відзначалося на 3–4 добу постнатального періоду (у контрольній групі – на 2 добу), прорізування різців – на 10 добу (у контрольній групі – на 8 добу), відкривання очей – на 17 добу (у контрольній групі – на 14 добу).



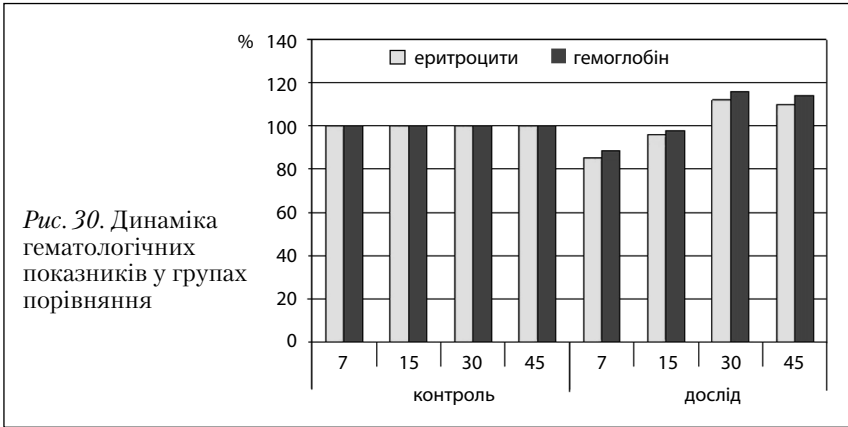


Також у потомстві щурів, що одержували неорганічні прекурсори NO, було виявлене відставання дозрівання сенсорно-рухових рефлексів і координації рухів у період вигодовування на 3–4 добу від аналогічних показників у щурят контрольної групи. Строки появи цих ознак у потомстві самиць щурів, що одержували нітрати в субтоксичних дозах, не відрізнялися від часу їхньої появи в контрольній групі, що свідчить про достатньо високий рівень адаптації.

Втім подальші дослідження особливостей гомеостазіологічних показників довели, що навіть вплив субтоксичних доз нітратів на пренатальному періоді впливає на перебіг раннього постанатального періоду. Так, внаслідок дії неорганічних прекурсорів NO на організм самок у період вагітності все ж відбувається зниження маси тіла в потомстві. Зокрема, у новонароджених щурят різниця складала 7,6 %, у 15-добових – 10,0 %, а в 30-добових – 12,0 %, тобто ступінь метаболічних порушень поглиблюється пропорційно віку щурят.

Підтвердженням цьому є й динаміка гематологічних показників – у новонароджених щурят основної групи відзначалося зниження кількості еритроцитів у цільній крові на 11,3 %, концентрації гемоглобіну – на 14,5 %. Слід зазначити, що із зростанням віку в постанатальному періоді відбулася компенсація показників, що характеризують активність еритроциту – у щурят у віці 14–15 діб кількість еритроцитів збільшилася на 10,5 %, а концентрація гемоглобіну – на 9,3 %, а у віці 30 діб – на 15,9 і 12,5 % відповідно порівняно з контролем. У віці 45 діб кількість еритроцитів у щурят основної групи практично не відрізнялася від значень у контрольній групі (рис. 30).

Слід зазначити, що досі недостатньо розроблене питання щодо ролі оксиду азоту в регуляції стану еритроциту в цілому й механізмів регуляції еритродієрезу. Тому актуальним представляється дослідження ролі оксиду азоту як одного з потенційних регуляторів процесів еритропоезу та деструкції еритроцитів. Відповідно до сучасних уявлень активність процесу еритрофагоцитозу визначається як функціональним станом системи мононуклеарних фагоцитів,



у тому числі й їхньою NO-продукуючою здатністю, так і станом еритроцитів периферичної крові. У зв'язку з цим вивчення характеристик еритронону в комплексі з дослідженням клітинних механізмів еритродієрезу в нормі й за впливу зовнішніх факторів дозволяє зрозуміти суть регуляції еритрофагоцитозу.

Поняття «еритрон» було введено англійським терапевтом Каслом для позначення маси еритроцитів, що перебувають у циркулюючій крові, у кров'яних депо й кістковому мозку. Принципова різниця між еритроном і іншими тканинами організму полягає в тому, що руйнування еритроцитів здійснюється переважно макрофагами за рахунок процесу, який одержав найменування «еритрофагоцитоз». Продукти деградації еритроцитів, що утворюються при цьому, і, у першу чергу, залізо, використовуються на побудову нових клітин.

Таким чином, еритрон є замкнутою системою, у якій в умовах норми кількість еритроцитів, що руйнуються, відповідає числу тих, що знов утворюються. Наявність початкового дефіциту еритроцитів периферичного циркулюючого пулу в щурят, матері яких отримували нітрати в субтоксичних дозах, свідчить про те, що на пренатальному й ранньому постнатальному етапі функціонування еритронону не є оптимальним, тобто принцип рівноваги в замкненій системі порушується завдяки зовнішньому впливу.

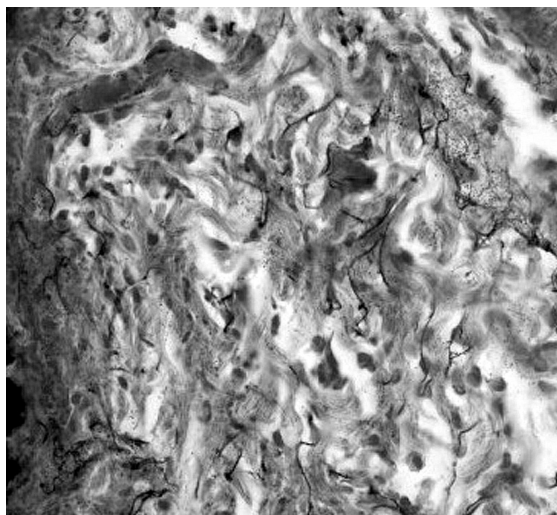
Зважаючи на те, що для диференціювання еритроїдних клітин потрібне їхнє щільне прикріплення до оточуючих структур, а також те, що фібробласти та ендотеліальні клітини є джерелом росткових факторів кровотворення, особливого значення набуває функціональний стан ендотелію та NO-залежних механізмів його регуляції.

На еритропоез діють цитокини та інші біорегуляторні сполуки, що синтезуються моноцитами, макрофагами, лімфоцитами та іншими клітинами. На поліпотентну ствольову клітину безпосередньо впливають ІЛ-3, ІЛ-6, ІЛ-11 та ІЛ-12, які в свою чергу залежать від активності ІЛ-1, що виділяють активовані макрофаги, а також фактор некрозу пухлин (ФНП). ІЛ-1 та ФНП стимулюють фібробласти та ендотеліальні клітини, завдяки чому вони посилено продукують так званий білковий фактор Стала, що безпосередньо впливає на штабмові клітини та сприяє диференціюванню. Крім того, важлива роль в еритропоезі належить ядерним факторам – ГАТА-1 (внутрішньоядерний регулятор транскрипції в еритроні) та НФЕ-2. Відсутність ГАТА-1 перешкоджає утворенню еритроцитів, а надлишок НФЕ-2 порушує всмоктування заліза в кишечнику та синтез глобіну [214].

Винятковою особливістю крові як функціональної системи є те, що вона інтегрує роботу багатьох фізіологічних систем організму. Висока чутливість крові до різних впливів, як екзо- так і ендогенних, дозволяє за її клітинним складом, кількістю й структурними особливостями її формених елементів судити щодо характеру порушень, які виникли в організмі, що робить саме цю систему найадекватнішою для вивчення проблеми гуморальної регуляції в сфері фізіології оксиду азоту [22, 78].

Екзогенний NO специфічно впливає на макрофаги та еритроцити. Основною мішенню його дії є еритроцити. Ефект NO на макрофаги обумовлений як безпосереднім впливом на них, так і змінами морфофункціональних характеристик еритроцитів з наступною стимуляцією макрофагальної системи. Виразність сумарного ефекту екзогенного NO на культуру клітин не ідентична результатам, отриманим при обробці макрофагів і еритроцитів *in vivo*:

*Рис. 31.* Дистрофічні зміни в печінці щурят (ранній неонатальний період)



ендоцитоз еритроцитів вірогідно активніше протікає за ізолюваного впливу донатора NO на макрофаги й еритроцити, що, власно кажучи, і мало місце в дослідженні.

Подальші дослідження показали, що дія субтоксичних доз нітратів на організм самиці щура в період вагітності викликає помірно виражені зміни в печінці потомства у вигляді ознак паренхіматозної білкової дистрофії; декомпозицію балкової будови печіночних часточок у щурят у віці від новородженості до 30 доби; повнокров'я синусоїдних капілярів, набряк просторів Диссе, лімфогістіоцитарну інфільтрацію портальних трактів; зниження змісту глікогену в гепатоцитах печінки щурят у віці від 15 до 45 діб життя; збільшення площі гепатоцитів печінки в ранньому постанатальному періоді (на 10,3 %).

Цей висновок підтверджується матеріалами щодо особливостей ембріотоксичної дії досліджуваних факторів. Як видно з наведеної таблиці 38, репродуктивна функція експериментальних тварин за впливу субтоксичних концентрацій страждає, зокрема зменшується кількість місць імплантації на одну вагітність та кількість

життєздатних плодів на одну самку. Це може бути пов'язане із несприятливим впливом субтоксичних доз нітратів на регуляцію процесів інвазії трофобласту.

Таблиця 38

**Дія нітратів на репродуктивну функцію щурів**

Показник	Група	
	V (n = 15)	VI (n = 15)
Кількість вагітних у групі, %	20	80*
Число місць імплантації на одну вагітність	1,4	5,0*
Кількість життєздатних плодів на одну вагітну самку	1,2	4,0*

Примітка. \*Різниця відповідно дослідних груп статистично достовірна з вірогідністю  $p < 0,05$ .

Як видно з даних таблиці 38, у разі дії на організм нітратів у субтоксичних дозах протягом вагітності практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію в тварин, достовірно відрізняються від контролю. Так, з наведених матеріалів видно, що процент вагітностей та число життєздатних плодів у цій групі були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі.

Таким чином, навіть за умов пренатального впливу прекурсорів NO у субтоксичних дозах були певні дизруптивні зміни в репродуктивній системі ссавців, що дозволяє стверджувати про необхідність обмеження нітратного та нітритного навантаження на організм вагітних протягом всього терміну гестації. Ці дані вказують на високий ризик для здоров'я населення прекурсорів оксиду азоту на організм у пренатальний період, що може бути пов'язано із порушеннями генеративної функції й є важливим інструментом для впровадження скринінгу оцінки популяційного здоров'я населення Південної України.

## ПІСЛЯМОВА

Проведені натурні дослідження підтвердили, що в Одеській області рівні нітратного навантаження перевищують допустимі значення в 2,5–3,2 разу. При цьому основними джерелами надходження нітратів є питна вода та овочева продукція, яка обумовлює до 80 % від загального токсичного навантаження.

Основним джерелом аргініну для жителів м. Одеси, Іллічівська та Южного є морепродукти. Середній рівень надходження аргініну з їжею не перевищує 92,3 мг на одну добу, що менше оптимальних значень.

На підставі натурних досліджень були визначені зони ризику для здоров'я населення районів Одеської області за рівнем надходження неорганічних прекурсорів NO. Подальше дослідження особливостей захворюваності в зонах ризику підтвердило тісний зв'язок нітратного навантаження з показниками популяційного здоров'я.

Значний інтерес являють результати клініко-лабораторних досліджень вмісту вазоактивних речовин у крові осіб із різним рівнем відповіді на фармакологічну або механічну стимуляцію вазодилатації. В обстежених I та II групи рівень ендотеліну-I був дещо більшим, ніж у контрольній (III) групі. Натомість, при оцінці вмісту цГМФ і цитруліну встановлено, що в осіб, які підлягали тривалому впливу прекурсорів NO, вміст цих факторів був нижчим, аніж у III групі.

Проведені дослідження показали, що протягом першої години після введення тваринам нітратів реєстрували чітко виражені зміни функціонального стану нирок. Призначення нітратів суттєво не впливало на величину діурезу порівняно з групою контрольних тварин. Проте вплив неорганічного прекурсора NO супроводжувався зниженням показників концентрації креатиніну в сечі, при цьому реєстрували збільшення рівня осмоляльності сечі на тлі

високих величин екскреції нирками ОАР і зниження показників концентраційного індексу креатиніну. Субтоксичні дози нітратів не впливали на рівні протеїнурії, зниження величини ШКФ і прирост концентрації креатиніну в плазмі крові. Відповідно значення осмоляльності плазми крові в групі щурів, які отримували нітрати в субтоксичних дозах, статистично не відрізнялися від аналогічного параметра в групі контрольних тварин.

Показник стандартизованого на одиницю об'єму фільтрату екскреції нирками ОАР не мав чітко виражених відмінностей у групах щурів через 24 год після початку введення нітратів. Разом з тим зіставлення стандартизованого показника екскреції нирками протеїнів дозволяє стверджувати, що збільшене надходження нітратів в організм впливає на рівень ренальних втрат білка. При цьому в групі щурів, які отримували субтоксичні дози нітратів, мали місце більш високі порівняно з контролем рівні кліренсу креатиніну.

Встановлено, що на тлі тривалого призначення щурам неорганічних прекурсорів оксиду азоту порівняно з групою тварин групи контролю мають місце вищі рівні осмоляльності сечі й екскреції нирками ОАР на тлі дворазового зростання показника концентраційного індексу креатиніну.

Слід зазначити, що щоденне пероральне введення щурам лінії Вістар нітратів у дозі 500 мг/кг незначно знижувало водний і спонтанний діурез у результаті гальмування швидкості клубочкової фільтрації, викликаючи помірну протеїнурію, яка супроводжувалася зменшенням рівня загального білка крові. Втім уведення субтоксичних доз нітратів практично не вплинуло на баланс електrolітів. Натомість, як гостре, так і хронічне введення щурам нітратів у субтоксичних дозах призводило до деякого зниження кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну й активності каталази.

Описані зміни супроводжувалися статистично значущим ( $p < 0,05$ ) зростанням показників ДК і МДА, що свідчить про активацію ПОЛ.

Після одноразового введення нітратів на тлі збільшеного надходження аргініну відбулося збільшення вмісту креатиніну плаз-

ми крові, при цьому зростання кліренсу креатиніну порівняно з II групою було незначним. Ренальні втрати білка в II та III групах не відрізнялися, тобто включення в раціон щурів, що отримують субтоксичні дози нітратів, аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла незначно впливало на цей показник.

У разі введення в раціон аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла спостерігається зростання екскреції нирками нітратів, але не нітритів.

При оцінці динаміки показників редокс-гомеостазу встановлено, що із збільшенням терміну експозиції до комбінації субтоксичних доз нітратів і аргініну відбувається подальше зростання ДК і МДА на тлі зменшення активності каталази та зростання активності СОД. Таким чином, наявність несприятливих чинників довкілля у вигляді підвищеного вмісту нітратів у питній воді (на рівні субтоксичних концентрацій) та надлишкове споживання білкової їжі (як джерела аргініну) може сприяти активації процесів ПОЛ та зміні активності АОС.

Аналіз гістологічних препаратів показав, що печінка тварин першої контрольної групи, які одержували стандартний корм та питну воду без введення нітратів, не мала суттєвих відмінностей від норми. При використанні нітратів як у фонових, так і більших концентраціях, на тлі збереження загальної структури печінки в окремих її дольках визначалися дистрофічні зміни.

У щурів 1 серії структура тимуса не відрізнялася від нормальної.

У 2 серії (фонові концентрації нітратів) зустрічали випадки деякої стертості шарів залозистих часточок тимуса, ознаки їхньої редукції та дрібновогневищного заміщення ліпоцитами. У препаратах мали місце фіброзні потовщення септальних перегородок і кровоносних судин. Іноді спостерігали виражене повнокров'я та дрібні підкапсульні геморагії.

У 3 серії, у якій тварини підлягали впливу високих концентрацій нітратів, частота та ступінь редукції залозистої тканини тимуса, а також змазаність поділу часточок на мозковий та корковий шари помітно збільшувалися. Помірна редукція часточок, особливо їхньої мозкової речовини, виражалася зменшенням кількості



лімфоцитів, гомогенізацією тілець Гасаля та інфільтрацією жировими клітинами. Указані зміни посилювалися з подовженням терміну експерименту, що свідчить про прискорення процесів інволюції тимуса.

Яєчники інтактних щурів не мали будь-яких особливостей. При огляді яєчники самиць-щурів лінії Вістар, що підлягали комплексному впливу нітратів у разі вживання стандартного корму, були дещо зморщені. Причому ступінь морфологічних змін залежав від рівнів впливу та терміну експозиції.

При мікроскопічному дослідженні гонад виявили вогневищне повнокров'я кровоносних судин міжточної тканини та капсул, часто з явищами стазу. Подекуди було периваскулярне метахроматичне забарвлення. У корковому шарі помічено деяке зменшення кількості граафових пухирців, вкритих у декілька шарів гранульозним епітелієм. Поряд з цим у корковому шарі спостерігали певне зниження кількості фолікулів на різних стадіях розвитку, вкритих 1–2–3 шарами гранульозних клітин. У деяких випадках на цьому фоні зустрічали атретичні фолікули. Мозковий шар звичайно відрізнявся повнокров'ям судин з помірною периваскулярною метахромазією. Вказана картина може бути кваліфікована як прояви гальмування овогенезу різного ступеня. При цьому максимальні порушення відзначали на кінець експерименту.

Сім'яники щурів різних серій експерименту не мали виражених макроскопічних відмінностей, за виключенням дещо менших розмірів гонад у самців, при впливі максимальних концентрацій чинників патогенетичної моделі. Порівняно з інтактними тваринами патоморфологічні зміни в сім'яниках щурів, що зазнавали впливу нітратів, характеризувалися повнокров'ям судин капсули та проміжної тканини, а інколи вогневищними крововиливами в просвіт насінних каналців. При цьому мало місце вогневищне розрідження клітинного складу каналців за рахунок зменшення числа й навіть зникнення сперматид, зниження кількості сперматоцитів I та II порядку за відсутності сперматогоніїв і сперматозоїдів. Визначені патоморфологічні зміни свідчать про порушення процесів сперматогенезу за типом дрібно- чи великовогневищної блокади

насінної лінії. Вплив нітратів на організм щурів дослідної групи характеризується активацією процесів щодо аварійного регулювання енергетичного обміну організму.

Дослідження впливу нітратів і фторидів на організм лабораторних тварин показали наявність значних порушень з боку ліпідного обміну та ознак розбалансування метаболізму пігментів. Характерною рисою для умов експерименту є статистично достовірне зменшення в сироватці ліпопротеїнів (тригліцериди, холестерин) та показників стану ретикулоендотеліальної системи (загальний та прямий білірубін).

Особливість ліпогенезу при впливі нітратів проявляється в підвищенні тригліцеридів не першому етапі експерименту. Через три місяця експозиції при більш високих рівнях навантаження токсиканту характер змін біологічного ефекту дещо відрізнявся від попереднього. Процес активації ліпогенезу в перші дні експозиції змінювався на процес його пригнічення. У той самий час на третьому місяці експозиції в цій групі щурів відмічали різке підвищення вмісту тригліцеридів.

Наявність чіткої залежності між рівнем навантаження токсикантів і біологічним ефектом за умов ізольованої та комбінованої дії досліджуваних факторів є підтвердженням специфічності виявлених змін в організмі лабораторних тварин.

Таким чином, вплив поширених для Південної України чинників навколишнього середовища на організм лабораторних тварин проявляється в вигляді пригнічення ліпогенезу, холестазу та розбалансування механізмів деградації гемоглобіну. При цьому значна частина порушень механізмів ліпогенезу пов'язана зі зміною функціонального стану печінки. Це, перш за все, стосується синтезу тригліцеридів, холестерину та процесів кон'югації білівердину.

При подальшому аналізі були одержані дані щодо зниження фагоцитарної активності в умовах впливу нітратів. Помірні зміни ІРІ свідчить про можливість розвитку в цих групах тварин імунодефіциту (пригнічення функції імунної системи). На першому етапі експозиції досліджуваних факторів відмічали підвищення імунорегуляторного індексу з подальшим зниженням цього показника

при більш високих концентраціях агресивних факторів. Така залежність має місце для сполученої дії нітратів і фторидів. При цьому в даних групах тварин збільшується титр специфічних антитіл до матки та насінників (яєчників).

Експерименти свідчать, що ембріональна загибель у тварин дослідної та контрольної груп не відрізнялася від такої в нормі. Також не реєстрували смертність самок після вагітності. За результатами дослідження маси й краніо-каудальних розмірів плодів і плаценти тварин дослідної й контрольної груп достовірних розходжень не відзначали ( $p > 0,05$ ). Уведення субтоксичних доз нітратів вагітним самкам не приводило до відставання в розвитку плода й плаценти.

Аналіз даних показав, що на тлі впливу субтоксичних доз нітратів, які вводили самицям щонайменше за два тижні до спарювання, а також протягом всього часу спарювання, вагітності й лактації, була виявлена висока смертність щурят, яка вірогідно перевищувала смертність у контрольній групі.

Протягом перших днів життя смертність щурят у контролі не перевищувала 10,0 %. Натомість, при застосуванні субтоксичних доз нітратів протягом антенатального періоду частота смертності щурят збільшувалася майже вдвічі.

При цьому кількість народжених щурят на одну самицю також змінювалася ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєвий вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту на фертильність тварин.

Термін, у якому відбувалися пологи в самиць, у середньому відповідав ( $22,9 \pm 0,4$ ) доби в групі контролю та ( $22,1 \pm 0,2$ ) доби – в основній групі, тобто гестаційні характеристики в усіх випадках були в межах норми.

Цікаві дані були одержані й при визначенні динаміки приросту ваги в щурят протягом вагітності. При народженні маса тіла новонароджених щурят в обох групах була порівняною ( $p > 0,05$ ). Статистично значущі відмінності за масою тіла спостерігали лише в щурят у віці 4 тижнів. До 8 тижня середня вага молодих щурів досягає 120–125 г. Під час спостережень за розвитком щурят встановлено, що терміни появи показників, що характеризують фі-

зичний розвиток щурят, у I дослідній групі дещо запізнювалися. Відлипання вух відзначали на 3–4 добу постнатального періоду (у контрольній групі – на 2 добу), прорізування різців – на 10 добу (у контрольній групі – на 8 добу), відкривання очей – на 17 добу (у контрольній групі – на 14 добу).

Також у потомства щурів, що одержували неорганічні прекурсори NO, було виявлене відставання дозрівання сенсорно-рухових рефлексів і координації рухів у період вигодовування на 3–4 добу від аналогічних показників у щурят контрольної групи. Строки появи цих ознак у потомства самиць щурів, що одержували нітрати в субтоксичних дозах, не відрізнялися від часу їхньої появи в контрольній групі, що свідчить про достатньо високий рівень адаптації.

Втім подальші дослідження особливостей гомеостазіологічних показників довели, що навіть вплив субтоксичних доз нітратів на пренатальному періоді впливає на перебіг раннього постнатального періоду. Так, внаслідок дії неорганічних прекурсорів NO на організм самок у період вагітності все ж відбувається зниження маси тіла в потомства. Зокрема, у новонароджених щурят різниця складала 7,6 %, у 15-добових – 10,0 %, а в 30-добових – 12,0 %, тобто ступінь метаболічних порушень поглиблюється пропорційно до віку щурят.

Підтвердженням цьому є й динаміка гематологічних показників – у новонароджених щурят основної групи відзначали зниження кількості еритроцитів у цільній крові на 11,3 %, концентрації гемоглобіну – на 14,5 %. Слід зазначити, що із зростанням віку в постнатальному періоді відбулася компенсація показників, що характеризують активність еритроциту – у щурят у віці 14–15 діб кількість еритроцитів збільшилася на 10,5 %, а концентрація гемоглобіну – на 9,3 %, а у віці 30 діб – на 15,9 і 12,5 % відповідно порівняно з контролем. У віці 45 діб кількість еритроцитів у щурят основної групи практично не відрізнялася від значень у контрольній групі.

Загалом, при дії на організм нітратів у субтоксичних дозах протягом вагітності практично всі показники, що характеризують

репродуктивну функцію в тварин, достовірно відрізнялися від контролю. Так, з наведених матеріалів видно, що відсоток вагітностей та число життєздатних плодів у цій групі були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі.

Наведене свідчить про те, що за тривалого впливу субтоксичних доз нітратів відбуваються дизруптивні зміни в нейроендокринній регуляції та активуються процеси ПОЛ. При цьому відбувається зменшення адаптаційних резервів організму та формуються передумови для виникнення хронічних захворювань.

Система керування ризиками дезадаптаційних порушень за впливу екзогенних нітратів та нітритів має виключати вплив нітратів та нітритів навіть у субтоксичних дозах на організм дітей та вагітних.

У зв'язку з тим, що в більшості районів Одеської області мало місце сполучення таких несприятливих чинників зовнішнього середовища, як високий вміст у ґрунті, овочевій продукції та питній воді нітратів, в умовах лабораторного експерименту було підтверджено негативний вплив цих найпоширеніших для південної частини України хімічних комплексів. На рівні природних концентрацій ці фактори визивали суттєві зміни з боку імунної системи, впливали на стан білкового, вуглеводного та жирового обміну, а також визивали гонадотоксичний ефект. При цьому характер патоморфологічних змін залежав від дози, терміну та умов впливу фактора. Біологічний ефект, який встановлений при сполученій дії факторів (нітрати та фториди), перевищував той, що мав місце при їх ізольованому надходженні в організм лабораторних тварин.

Результати натурних та експериментальних досліджень свідчать про необхідність застосування заходів із забезпечення населення питною водою та харчовими продуктами нормативної якості, широкого впровадження системи моніторингу в повітрі закритих приміщень житлових та громадських споруд. Для розв'язання проблеми забруднення питних вод нітратами необхідно упорядкувати збирання та видалення відходів, використання агресивних агротехнологій, переглянути систему контрольних точок для пробовідбору, широко впроваджувати заходи кондиціону-

вання питних вод. У зв'язку з високою частотою перевищення ГДК умісту нітратів у ранній овочевій продукції необхідно забезпечити належний контроль за її якістю в разі реалізації.

Високий рівень поширеності порушень репродуктивної функції знижує демографічні перспективи для територій, які співпадають з зонами техногенних геохімічних аномалій, а також для територій з аграрними та транспортно-промисловими варіантами розвитку антропоєкологічних систем. При цьому показники репродуктивного здоров'я виступають у ролі високочутливого індикатора порушень рівноваги в системі «людина-довкілля», причому в більшості випадків інформація, одержана при взаємодії системи лікувально-профілактичних закладів з санітарно-гігієнічною службою, дозволяє оперативно реагувати на формування антропоєкологічних провінцій з незадовільними для умов проживання населення умовами.

За матеріалами досліджень, найчутливішим показником репродуктивного здоров'я на рівні популяції є реалізація репродуктивних можливостей. Цей показник не лише акумулює особливості еколого-гігієнічних умов проживання населення, а й віддзеркалює характер соціально-економічних факторів даного регіону. Впровадження соціально-гігієнічного моніторингу на території області та включення до програми досліджень динамічного спостереження за станом індивідуального та популяційного репродуктивного здоров'я дає змогу провести медико-географічне картування, створити прогностичні алгоритми, визначити проблемні питання щодо підтримання належного рівня еколого-гігієнічної безпеки, розробити плани довгострокової стратегії діяльності санітарної служби регіону.

На підставі проведених досліджень запропоновані методичні підходи, у яких оцінці репродуктивного здоров'я як інтегрального показника впливу факторів довкілля надано ключову роль. Зважаючи на високу різноманітність умов проживання населення, умов водопостачання, ступеня токсикологічного безпеки в Південній Україні є доцільним створення регіональних стандартів якості питної води, атмосферного повітря, ґрунту. Доцільним є створення

в структурі санітарної служби відділів соціально-гігієнічного моніторингу, які б займалися питаннями перспективного планування профілактичних заходів на відповідних територіях, створення міжвідомчих інформаційно-аналітичних регіональних центрів соціально-екологічного моніторингу. Проведення аналітично-прогностичної роботи в галузі збереження репродуктивного здоров'я населення можливе лише за умов впровадження загальнодержавної системи соціально-гігієнічного моніторингу, результатом якого буде обґрунтоване встановлення ступеня ризику впливу факторів середовища життєдіяльності людини на здоров'я.

При цьому основними критеріями оцінки діяльності санітарно-епідеміологічної служби мають бути не лише показники активності підрозділів СЕС, установ та закладів у цілому, але й стан репродуктивного здоров'я та санітарно-гігієнічні умови проживання населення. Впровадження системи соціально-гігієнічного моніторингу дає змогу провести якісні зміни санітарно-епідеміологічної служби, які відповідають основним засадам побудови громадської охорони здоров'я.

Створення міжвідомчих інформаційно-аналітичних регіональних центрів соціально-екологічного моніторингу дозволить вивести з-під надмірної адміністративної опіки установи СЕС, функція яких буде пов'язана з обґрунтуванням регіональних систем санітарно-епідеміологічного забезпечення населення й проведенням оцінки ефективності заходів щодо покращання якості життя та стану здоров'я населення. Це створить умови для переходу від системи індикації факторів довкілля до прогнозування рівня еколого-гігієнічної безпеки на відповідних територіях та гігієнічної донозологічної діагностики умов життєдіяльності населення.

Запропоновано заходи з поетапного впровадження системи державного санітарно-гігієнічного моніторингу на території області. Відділ державного соціально-гігієнічного моніторингу (далі ВДСГМ) у своїй діяльності керується:

- Конституцією України;
- Основами Законодавства України про охорону здоров'я;
- Законом України від 24 лютого 1994 року № 4004-ХІІ «Про

забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»;

- Законом України «Про захист населення від інфекційних хвороб»;
- постановою Кабінету Міністрів України від 19 серпня 2002 року № 1218 «Про затвердження Положення про державну санітарно-епідеміологічну службу України» (із змінами);
- постановою Кабінету Міністрів України від 22 лютого 2006 року «Про затвердження Порядку проведення соціально-гігієнічного моніторингу»;
- наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2006 року № 648 «Про розробку та впровадження заходів щодо реалізації постанови Кабінету Міністрів України від 22 лютого 2006 року № 182»;
- іншими Законами України, Постановами Верховної Ради України, Указами Президента України, постановами Кабінету Міністрів України, наказами Міністерства охорони здоров'я України та постановами Головного державного санітарного лікаря України, нормативно-методичною документацією в галузі санітарного законодавства та відповідним Положенням.

Відділ ДСГМ надає інформаційну, методичну та практичну допомогу структурним підрозділам обласних, районних та міських СЕС та іншим суб'єктам системи ДСГМ щодо її впровадження та забезпечення функціонування відповідно до поставлених завдань. Він забезпечує координацію роботи структурних підрозділів обласних, районних, міських СЕС та інших суб'єктів системи ДСГМ.

ВДСГМ організовує та проводить збір, систематизацію, обробку, аналіз та передачу даних по ДСГМ, забезпечує виявлення причинно-наслідкових зв'язків між здоров'ям населення та впливом на нього факторів середовища життєдіяльності людини на основі їхнього системного аналізу й оцінки ризику для здоров'я людини, проводить підготовку пропозицій щодо поліпшення діяльності органів виконавчої влади та органів місцевого самоврядування



з питань забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення.

На підставі одержаних даних формується єдиний інформаційний фонд, який інтегрується в загальнодержавні інформаційні мережі ДСГМ.

Основною *метою* державного соціально-гігієнічного моніторингу є організація та забезпечення функціонування системи спостереження, аналізу, оцінки й прогнозу здоров'я населення та середовища життєдіяльності людини, а також виявлення причинно-наслідкових зв'язків між здоров'ям населення та впливом на нього факторів середовища життєдіяльності людини для забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення й використовується для складання соціально-економічних прогнозів на підпорядкованій території.

ДСГМ проводиться на регіональному та місцевому рівні на основі розробленої й затвердженої Міністерством охорони здоров'я України за погодженням із заінтересованими центральними органами виконавчої влади методики, а також санітарних правил та інших методичних документів.

Основними завданнями регіонального ДСГМ є:

- 1) управління санітарно-епідеміологічною обстановкою на підпорядкованій території;
- 2) формування інформаційного фонду даних ДСГМ;
- 3) виявлення причинно-наслідкових зв'язків між здоров'ям населення та впливом на нього факторів середовища життєдіяльності людини на основі їхнього системного аналізу й оцінки ризику для здоров'я людини;
- 4) організація та проведення гігієнічної діагностики й встановлення факторів ризику розвитку екологічно-обумовленої та соціально-значимої патології;
- 5) організація та проведення епідеміологічних досліджень щодо соціально-значущих та пріоритетних захворювань серед різних верств населення;
- 6) розрахунок та оцінка економічних збитків від шкідливих наслідків, завданих здоров'ю населення;

7) підготовка пропозицій щодо поліпшення діяльності органів виконавчої влади та органів місцевого самоврядування з питань забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення; розробка та реалізація заходів із забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення на підпорядкованій території;

8) підготовка експертних висновків за результатами експертизи матеріалів щодо здоров'я населення та впливу на нього факторів середовища життєдіяльності людини;

9) розробка та впровадження програмних засобів із моніторингу соціально-значимих захворювань (патологій);

10) розробка та впровадження геоінформаційних технологій ДСГМ;

11) напрацювання та внесення змін до системи державного обліку й формування статистичних звітних форм;

12) визначення пріоритетних факторів середовища життєдіяльності людини, які негативно впливають на здоров'я людини, та відповідне планування лабораторно-інструментальних досліджень і замірів суб'єктами ДСГМ;

13) розповсюдження інформації за результатами ДСГМ, у тому числі при підготовці щорічної Національної доповіді Президента України, вищих посадових осіб органів центральної виконавчої влади, а також органів виконавчої влади місцевого та регіонального самоврядування; засобів масової інформації та громадських організацій;

14) популяризація ідей здорового способу життя, профілактика тютюнопаління, наркоманії, алкоголізму тощо;

15) напрацювання та впровадження нової нормативної та методичної документації;

16) внесення змін до програм та планів проведення професійної перепідготовки та стажування, а також підвищення кваліфікації спеціалістів.

Відділ ДСГМ є самостійним структурним підрозділом облСЕС і підпорядковується головному лікарю та відповідному заступнику головного лікаря облСЕС. Чисельність спеціалістів відділу

визначається штатним розкладом обласної санепідстанції відповідно до потреб з виконання поставлених завдань та складається:

1. Завідувач відділу – 1;
2. Помічник санітарного лікаря – 1;
3. Інженер-програміст – 1;
4. Інженер (технік) – 1;
5. Інженер – 1.

На посаду завідувача відділу призначається лікар з загальної гігієни (лікар з комунальної гігієни, лікар-епідеміолог, лікар з гігієни дітей та підлітків) з базовою освітою (медико-профілактичний або санітарно-гігієнічний факультет), який має відповідну кваліфікаційну категорію.

На посаду помічника санітарного лікаря (епідеміолога) призначається особа з середньою медичною освітою за спеціальністю медико-профілактична справа.

Посади лікарів і помічників лікаря залежно від конкретної ситуації (значне збільшення (зменшення) об'ємів отримуваних та оброблюваних даних по ДСГМ) можуть бути замінені на інші профільні (наприклад, лікар з гігієни дітей та підлітків, лікар з гігієни харчування тощо).

У штатний розклад доцільно вводити посади консультантів з НДІ та ВУЗів. За відсутності у відділі вакантних ставок рекомендується оформляти цих фахівців по договору-підрядку за рахунок власних коштів установи по спеціальному фонду або за рахунок інших позабюджетних надходжень.

Для ефективності та оперативності в роботі кожне робоче місце лікаря має бути забезпечене персональним комп'ютером (згідно з додатком) та можливістю використання як локальної мережі санепідслужби, так і мережі Інтернет.

Завідувач відділу здійснює керівництво діяльністю відділу та працівників відповідно до покладених на них завдань (функцій) та цілей; аналізує стан роботи на всіх етапах збору та передачі інформації по ДСГМ; аналізує напрацьовані матеріали, висновки та рекомендації за результатами ДСГМ, за необхідності вносить доповнення чи корективи; готує інформацію (матеріали) для керів-

ництва облСЕС, обласної державної адміністрації, облради тощо; підтримує взаємозв'язок із ЦСЕС, ДДСЕН, НДІ та аналогічними відділами інших облСЕС, у тому числі за межами України; проводить «круглі столи» з громадськістю, засобами масової інформації за результатами ДСГМ.

Помічник санітарного лікаря (епідеміолога) забезпечує взаємозв'язок, збір та систематизацію матеріалів та інформації в закріплених за ним відділах установ і організацій районного та обласного рівня.

Інженер-програміст здійснює впровадження програмних продуктів з ведення СГМ, методичних вказівок та рекомендацій, власних розробок і напрацювань; контроль за діяльністю локальної мережі та в мережі Інтернет; комп'ютерна обробка та підготовка результатів проведення ДСГМ; картографування та ін.; навчання працівників ВСГМ по роботі із програмними продуктами.

Інженер (технік) обслуговує ПК та іншу оргтехніку у ВДСГМ; забезпечує технічний супровід зі збору, накопичення, обробки та передачі інформації (матеріалів) по ДСГМ відповідним суб'єктам системи моніторингу.

Структуру й функціональні зв'язки ВДСГМ відображено на рисунку 32:

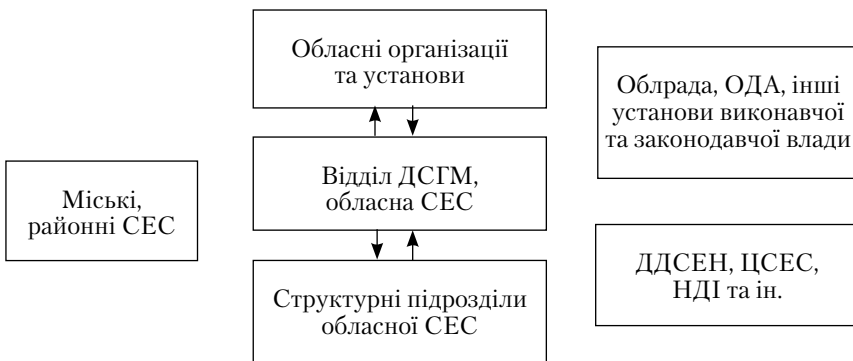


Рис. 32. Структурно-функціональна організація відділу ДСГМ

Відділ ДСГМ у своїй діяльності тісно співпрацює з іншими структурними підрозділами облСЕС, райміськими СЕС, іншими організаціями та установами, які є суб'єктами ДСГМ, НДІ, органами виконавчої влади та місцевого самоврядування в частині збору, систематизації та аналізу матеріалів, що стосується оцінки й прогнозу здоров'я населення та соціально-демографічної ситуації; факторів середовища життєдіяльності людини; соціальних факторів (харчування, водопостачання, умов побуту, праці та відпочинку); природно-кліматичних факторів, джерел техногенної дії на навколишнє природне середовище, у тому числі на атмосферне повітря, поверхневі та підземні води, ґрунт; станом охорони та умовами праці; структурою та якістю харчування, безпекою харчових продуктів для здоров'я населення тощо.

У рамках виконання Національного плану дій на 2012 рік щодо впровадження Програми економічних реформ на 2010–2014 роки (Указ Президента України від 12 березня 2012 року № 187/2012) було передбачено реформування системи Державної санітарно-епідеміологічної служби України.

6 квітня 2011 року Указом Президента № 400 прийнято Положення про Державну санітарно-епідеміологічну службу (далі – Держсанепідслужба) України, що стала центральним органом виконавчої влади, діяльність якої спрямовується та координується Кабінетом Міністрів України через Віце-прем'єр-міністра України – Міністра охорони здоров'я України.

Держсанепідслужба України входить до системи органів виконавчої влади в галузі охорони здоров'я та утворюється для забезпечення реалізації державної політики у сфері санітарного та епідемічного благополуччя населення.

На виконання зазначеного Положення на Центральний апарат Держсанепідслужби України покладено такі функції:

- організація держсанепіднагляду;
- організація проведення соціально-гігієнічного моніторингу на державному рівні;
- ведення державних реєстрів (інфекційної та професійної захворюваності, висновків Державної санітарно-епідеміологіч-

- ної експертизи (далі – держсанепідекспертиза), дезінфекційних засобів, небезпечних факторів тощо;
- організація на державному рівні інформаційної бази даних результатів соціально-гігієнічного моніторингу;
  - організація виконання державних програм моніторингу довкілля, профілактики інфекційних та неінфекційних (отруєнь) захворювань, біологічної безпеки тощо;
  - співпраця з міжнародними організаціями охорони здоров'я та обмін інформацією щодо захворюваності населення та загроз для здоров'я людей;
  - організація підготовки та супровід проектів законодавчих і нормативно-правових актів;
  - надання адміністративних послуг в особливо складних випадках (видача висновків держсанепідекспертизи, дозволів (санітарних паспортів) на роботу з небезпечними факторами фізичного, хімічного та біологічного походження;
  - організація гігієнічного навчання, регламентування та атестації робочих місць за умовами праці;
  - організація проведення дезінфекційних заходів на державному рівні;
  - організація заходів із санітарної охорони території України на державному рівні;
  - розгляд апеляцій на дії посадових осіб держсанепідслужби;
  - управління системою держсанепідслужби;
  - формування державного замовлення для центрів гігієни та епідеміології.

Держсанепідслужбу України очолює Голова, якого призначає на посаду за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Віце-прем'єр-міністра України – Міністра охорони здоров'я України, та звільняє з посади Президент України.

Голова Держсанепідслужби України за посадою є Головним державним санітарним лікарем України.

Держсанепідслужба України здійснює свої повноваження безпосередньо – Центральний апарат (центральний рівень) та через

територіальні органи – Головні управління в Автономній Республіці Крим, областях, містах Києві та Севастополі, на водному, залізничному, повітряному транспорті (регіональний рівень – 30 юридичних осіб) та їх відокремлені структурні підрозділи в містах (міські управління) та районах (районні чи міжрайонні управління) (місцевий рівень – 347 підрозділів).

На головні управління Держсанепідслужби України та їхні відокремлені структурні підрозділи покладено такі функції:

1. Здійснення держсанепіднагляду шляхом:
  - проведення перевірок щодо дотримання вимог санітарного законодавства суб'єктами господарювання;
  - застосовування адміністративно-запобіжних заходів;
  - проведення санітарно-епідеміологічних розслідувань спалахів інфекційних та неінфекційних (отруєнь) хвороб, а також радіаційних уражень людей.
2. Організація проведення соціально-гігієнічного моніторингу на регіональному рівні.
3. Організація виконання державних та регіональних програм моніторингу довкілля, профілактики інфекційних та неінфекційних (отруєнь) захворювань, біологічної безпеки тощо.
4. Узагальнення пропозицій щодо підготовки та змісту проектів законодавчих та нормативно-правових актів.
5. Надання адміністративних послуг (видача висновків держсанепідекспертизи, дозволів (санітарних паспортів) на роботу з небезпечними факторами фізичного, хімічного та біологічного походження).
6. Організація проведення заходів із санітарної охорони території України на регіональному рівні.
7. Управління держсанепідслужбою України на регіональному рівні.
8. Формування державного замовлення для Центрів гігієни та епідеміології (Положення про територіальні органи Держсанепідслужби України, затверджене наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19 січня 2012 року № 34).

Голови відповідних місцевих держадміністрацій координують

діяльність головних управлінь та сприяють їм у виконанні покладених на них завдань.

Головне управління очолює начальник, який призначається на посаду Головою Держсанепідслужби України за погодженням з Віце-прем'єр-міністром України – Міністром охорони здоров'я України та головою місцевої держадміністрації та звільняється з посади Головою Держсанепідслужби України за погодженням з Віце-прем'єр-міністром України – Міністром охорони здоров'я України. Начальник Головного управління за посадою є Головним державним санітарним лікарем на відповідній території чи відповідному виді транспорту. Граничну чисельність державних службовців (далі – держслужбовців) та працівників Держсанепідслужби України затверджує Кабінет Міністрів України.

Так, на виконання постанови Кабінету Міністрів України від 14 листопада 2011 року № 1184 «Про затвердження граничної чисельності працівників територіальних органів центральних органів виконавчої влади» у 2012 році гранична чисельність держслужбовців головних управлінь Держсанепідслужби України та їхніх структурних підрозділів має становити 2500 одиниць, а також працівників (не держслужбовців) – 5000 одиниць. При цьому Міністерству охорони здоров'я України разом з Держсанепідслужбою доручено забезпечити скорочення в 2012 році щокварталу не менше ніж 6 000 працівників установ і закладів Держсанепідслужби, які функціонують у системі Міністерства охорони здоров'я України, до досягнення затвердженої цією постановою граничної чисельності працівників.

Однак це не значить, що із майже 53 000 посад у Держсанепідслужбі України має залишитися лише 5 000. Реформована система Держсанепідслужби України передбачає двокомпонентну трирівневу структуру. Тобто, на її трьох рівнях (центральному, регіональному, місцевому) при центральному апараті, головних управліннях та їхніх відокремлених структурних підрозділах передбачено функціонування Центрів гігієни та епідеміології та їх відокремлених структурних підрозділів (далі – Центри гігієни та епідеміології) із загальним штатом 22 496 працівників.



## Функції Центрів гігієни та епідеміології:

1. Інформаційно-аналітичне забезпечення діяльності територіальних органів Держсанепідслужби України.

2. Забезпечення виконання робіт для потреб держсанепіднагляду (держзамовлення):

- проведення лабораторно-інструментальних досліджень факторів середовища життєдіяльності людини фізичного, хімічного та біологічного походження;
- вивчення та аналіз захворюваності населення та встановлення причинно-наслідкового її зв'язку з небезпечними факторами для потреб соціально-гігієнічного моніторингу на регіональному рівні;
- формування баз даних інфекційної та професійної захворюваності та інформаційної бази даних результатів соціально-гігієнічного моніторингу на регіональному рівні для потреб відповідних державних реєстрів;
- реалізація державних та регіональних програм моніторингу довкілля, профілактики інфекційних та неінфекційних (отруєнь) захворювань, біологічної безпеки, а також проектів міжнародної технічної допомоги у сфері санітарного та епідемічного благополуччя населення.

3. Надання послуг, що не відносяться до адміністративних (господарські послуги):

- проведення лабораторних досліджень об'єктів середовища життєдіяльності людини на замовлення суб'єктів господарювання та фізичних осіб згідно з переліком робіт і тарифів, затверджених Кабінетом Міністрів України;
- проведення розрахунків впливу на здоров'я людини небезпечних факторів та їх лабораторно-інструментальні дослідження для надання дозволів (санітарних паспортів) на роботу з небезпечними факторами фізичного, хімічного та біологічного походження);
- проведення гігієнічного навчання та розрахунків для атестації робочих місць за умовами праці.

4. Управління філіями Центрів гігієни та епідеміології.

5. За результатами реалізації заходів соціально-гігієнічного моніторингу внесення пропозицій щодо планування діяльності територіальних органів Держсанепідслужби України.

Фінансування територіальних органів Держсанепідслужби України – за Кодом програмної класифікації видатків та кредитування державного бюджету (КПКВ) 2304010 – «Керівництво та управління у сфері санітарно-епідеміологічної служби». Прогнозований загальний обсяг фінансування на 2013 рік – 288 820,8 тис. грн на штат 7500 працівників.

Фінансування центрів гігієни та епідеміології та їх відокремлених структурних підрозділів – за КПКВ 2301250 «Державний санітарно-епідеміологічний нагляд, дезінфекційні заходи та заходи по боротьбі з епідеміями». Прогнозований обсяг видатків на 2013 рік з розрахунку на штат 22 496 посад – 1 247 460,2 тис. грн.

Функціонування оновленої двокомпонентної трирівневої структури Держсанепідслужби України викликає ряд запитань. Зокрема, які розрахунки стали підґрунтям для значного скорочення штату працівників, що мають забезпечувати держсанепіднагляд (адже наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 лютого 2000 року № 33 «Про штатні нормативи та типові штати закладів охорони здоров'я», за яким функціонували 52 944 посади в цій системі – чинний), під чією юрисдикцією опинилися державні наукові установи санітарно-епідеміологічного профілю тощо?

Проведені дослідження свідчать про необхідність урахування при розробці нормативних документів з реформування галузі досвіду проведення соціально-гігієнічного моніторингу в Одеській області.

Сьогодні одну з основних забруднюючих субстанцій навколишнього середовища утворює азот та його сполуки. Азотні забруднення середовища є результатом надмірного скиду людиною домішок похідних азоту в атмосферу, відкриті й підземні природні водні джерела. Ці викиди азотних забруднювачів у різні середовища є шкідливими для здоров'я людини, ґрунтових і водних біологічних ресурсів і всього комплексу природної екосистеми. Тривалий час біологічна наука нехтувала розробкою заходів з боротьби зі

зростанням азотних забруднень і впливом їхніх наслідків на природні екосистеми.

Одним з найважливіших показників здатності водойми до самоочищення є співвідношення форм азоту. Резервуаром азоту в біосфері є атмосфера. У результаті ряду перетворень він переходить у форму, що бере участь в утворенні амінокислот і протеїнів. Розглянемо динаміку форм азоту у водоймі. У природних водах уміст іонів амонію не перевищує 0,1 мг/л, нітрит-іонів – 0,001–0,010 мг/л і нітрат-іонів – 0,01–0,50 мг/л. Це співвідношення змінюється за сезонами року: влітку нітрат-іони складають соті частки міліграма на 1 літр, восени і взимку – декілька десятків міліграма на 1 літр, що пояснюється значним вживанням нітратів рослинами.

У результаті забруднення водойм господарсько-побутовими стоками кількість азоту у воді порівняно з природним його змістом може зростати в сотні та тисячі разів. Наприклад, за даними професора Н. С. Строганова, для водойм, у які надходили побутові стоки, уміст азоту амонійних солей становив приблизно 84 мг/л. Перетворення різних форм азоту здійснюється у водоймі різними мікроорганізмами.

Аміак накопичується у воді в процесі дезамінування в результаті протеолізу білків рослинного та тваринного походження, здійснюваного гетеротрофними (амоніфікуючими) бактеріями в аеробних і анаеробних умовах і внаслідок автолізу клітин. Потім аміак окиснюється мікроорганізмами до нітратів – основи живлення рослин.

Процес нітрифікації відбувається в дві фази в аеробних умовах і здійснюється двома групами бактерій. Перша (*Nitrosomonas*) – характеризується здатністю окиснювати аміак до нітритів. Друга (*Nitrobacter*) – відновлює органічну речовину до нітратів. Енергія, виділена при окисненні аміаку та нітритів, використовується нітрифікаторами для асиміляції вуглекислого газу та інших процесів життєдіяльності. Таким чином, гнильні бактерії й нітрифікатори здійснюють процес самоочищення водойми.

Усі мікроорганізми накопичують азот, сприяють евтрофікації

водойми, що буває небажано для водокористувачів. Евтрофікація – це підвищення біопродуктивності водойми в результаті накопичення у воді біогенних речовин під впливом природних і, головним чином, антропогенних факторів. У результаті посиленого розвитку у водному об'єкті рослин і мікроорганізмів і потім їхньої загибелі погіршуються фізико-хімічні властивості води: зменшується її прозорість, вода набуває зеленого або жовто-бурого кольору, з'являється неприємний смак і запах, підвищуються значення рН, в осад випадає карбонат кальцію та гідроксид магнію, спостерігається дефіцит кисню та виникають заморні явища.

Відновлення нітратів в анаеробних умовах здійснює у водоймі досить неоднорідна у фізіологічному відношенні група мікроорганізмів – денітрифікатори. Однак загальним для них є здатність використання в анаеробних умовах нітрат-іона як кінцевого акцептора електронів при окисненні різних органічних субстратів і молекулярного водню.

У процесі денітрифікації нітрати відновлюються до аміаку або молекулярного азоту. У водоймах, призначених для водокористування, це не є страшним, у рибогосподарських – небажаним, оскільки це збіднює їх зв'язаним азотом, доступним для рослин і мікроорганізмів. Процесу денітрифікації перешкоджає наявність розчиненого кисню. У разі наявності у водоймі азоту в тій чи іншій формі можна судити про ступінь органічного забруднення вод і інтенсивність їхнього самоочищення. Присутність у воді іонів амонію та нітритів часто є ознакою недавнього забруднення, а нітрат-іонів – ознакою більш раннього забруднення води.

На відміну від азоту кругообіг фосфору є односторонньою системою з рухом з літосфери в гідросферу, а в ній – у опади. Але в разі збільшення скидання фосфоровмісних відходів води стають насиченими фосфатами, і наслідки цього явища досі неясні через складність визначення швидкості гідролізу конденсованих поліфосфатів.

Суттєву роль у розвитку евтрофікації водойм відіграє сільське господарство. Змиті з ґрунту мінеральні добрива, що надходять у водойми і підземні води, а також відходи тваринництва порушують

природну рівновагу існуючих екосистем, призводять до бурхливого зростання водоростей, що викликає заростання каналів, річок, озер, водосховищ, особливо слабопроточних, призводить до загибелі водойм, перетворюючи їх у болото.

Стічні води металургійних, хімічних, машинобудівних та інших підприємств забруднюють водойми солями важких металів, травильними розчинами, залізом, цинком і іншими неорганічними речовинами, багато з яких є найсильнішими отрутами. Важкі метали (свинець, ртуть, цинк, мідь, кадмій, нікель, кобальт, стронцій, хром) та інші токсичні речовини, а також високотоксичні (кадмій, цинк), які містяться в скидних водах підприємств, що займаються гальванізацією, і заводів з виплавки кольорових металів, де ці метали скидають разом зі свинцем і міддю, прогресивно накопичуються в харчових ланцюгах, кінцевою ланкою яких є людина. Вселяють побоювання такі елементи, як селен, миш'як, сурма, ртуть і вісмут.

В організм водних тварин метали потрапляють в основному з їжею. Для водних рослин – через поверхню, шляхом безпосереднього проникнення в тканини. Токсичність металів залежить від концентрації, тривалості дії, температури, насиченості води киснем та інших факторів. Особливості токсичної дії металів полягають у їхньому універсальному впливі на живі організми як загальноплазматичні отрути і здатності до утворення комплексів з компонентами клітин, білків, амінокислот і інших радикалів. Дія важких металів обумовлена денатуруючим ефектом на тканини, клітини, білки, який полягає в порушенні структури колоїдних систем, осадженні білків, у зв'язуванні та блокуванні активних центрів ферментів. У результаті отруєння важкими металами порушується проникність оболонок клітин крові. Це доведено на прикладі дії свинцю, при отруєнні яким еритроцити є проникними для калію. У разі попадання в організм утворені важкорозчинні гідроксиди, фосфати, альбумінати або стійкі комплекси з важкими металами погано всмоктуються з шлунково-кишкового тракту й здатні відкладатися в органах і тканинах, вибірково накопичуючись у них. Наприклад, у нирках відзначено високий уміст ртуті, в еритроцитах – свинцю, хрому, миш'яку та селену. В іонізованому

стані метали переважно депонуються в кістковій тканині (кадмій викликає викривлення та деформацію кісток, що супроводжуються сильними болями).

Кількість забруднених стічних вод, що скидаються в озера, річки та моря, у всьому світі досягає 250–300 млрд м<sup>3</sup> на 1 рік.

Процес нітрифікації йде в поверхневому шарі мулу голомікробних і проточних водойм і сягає 0,4–51,0 мг n-nh<sub>4</sub><sup>+</sup> / дм на 1 добу.

У стратифікованих озерах, де з донних відкладень метан надходить у водну масу, процес нітрифікації зосереджений у металі амонію на кордоні дотику шарів води, що містять кисень і метан. Тут процес окиснення амонію здійснюють, в основному, метанокиснюючі бактерії, і його швидкість може досягати 4–32 мкг/л на 1 добу.

Основним джерелом аргініну для жителів міст Одеси, Іллічівська та Южного є морепродукти. Середній рівень надходження аргініну з їжею не перевищує 92,3 мг на 1 добу, що менше оптимальних значень.

За короткий період, що минув з моменту відкриття ангіотропної функції оксиду азоту, накопичений величезний експериментальний і клінічний матеріал, що дозволив встановити субстрат біосинтезу оксиду азоту, ферменти та ізоферменти, які беруть участь у біосинтезі оксиду азоту, тканинну специфічність ізоферментів оксиду азоту, активатори й інгібітори ізоферментів оксиду азоту, молекулярний механізм фізіологічного і патофізіологічного ефекту оксиду азоту, розробити та впровадити в практику препарати, що активують і інгібують функцію різних ізоферментів синтази оксиду азоту, встановити функціональний взаємозв'язок ангіотензину II та оксиду азоту в регуляції судинного тонуусу, а також спряженість ефектів супероксидного радикала та оксиду азоту в реалізації окисного стресу [1–5, 13, 66].

Оксид азоту є автокринним і паракринним медіатором, який, будучи синтезованим у будь-яких клітинах, здатний впливати на метаболічні процеси як в самих клітинах, так і в розташованих по сусідству [1, 2, 67]. Оксид азоту як потужний ендогенний вазодилатор бере участь у регуляції системного та легеневого судинного

опору й процесах коагуляції крові [13, 54]. Оксид азоту функціонує в центральній і вегетативній нервовій системі. По еферентних нервах цей агент регулює діяльність органів дихальної системи, шлунково-кишкового тракту і сечостатевої системи [1–5]. Оксид азоту пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин [25, 39]. Цілком закономірно, що зниження активності оксиду азоту викликає вазоконстрикцію та тромбоз [17].

Оксид азоту синтезується з гуанідинового атома азоту L-аргініну синтазою оксиду азоту, яка приєднує молекулярний кисень до кінцевого атома азоту в гуанідиновій групі L-аргініну [17]. Синтаза оксиду азоту також продукує неактивний кінцевий продукт L-цитрулін, який є маркером активності синтази оксиду азоту [17, 57]. Синтаза оксиду азоту включає три ізоферменти – синтази I, II, III типу [25, 39]. За фізіологічними властивостями синтази оксиду азоту поділяються на конститутивні (ксоан), що включають нейрональну (I тип), ендотеліальну (III тип) і індукцибельну (ICoA) [3, 8]. У судинному ендотелії, нервовій тканині і тромбоцитах переважає ксоан [8, 38].

Оксид азоту необоротно інактивується реакцією з гемоглобіном (оксигенованою та деоксигенованою формами) у просвіті кровоносної судини, супероксидним радикалом у стінці кровоносної судини [27, 42] або киснем у вільному розчині [63]. Реакція оксиду азоту з киснем супроводжується утворенням стабільних кінцевих продуктів – нітриту та нітрату, які є непрямими маркерами концентрації оксиду азоту в організмі [1–13, 56, 67].

Визначення нітриту та нітрату, стабільних кінцевих продуктів оксиду азоту, у крові та інших біологічних рідинах роблять різними методами. При визначенні нітриту використовують фотометричний метод [65]. Тотальне визначення вмісту нітриту та нітрату в плазмі крові також проводять фотометричним методом, однак попередньо перетворюють нітрати в нітрити за допомогою покритої міддю кадмієвої колонки [43] або редуктази [14]. Останнім часом для визначення нітратів і нітритів у біологічних рідинах використовують високоефективну хроматографію [23] і капілярний електрофорез [15].

Сучасне уявлення про механізм реалізації біохімічної дії оксиду азоту досить обґрунтовано розроблено для судинної системи. Так, у відповідь на фізичну та хімічну стимуляцію в судинному ендотелії на короткий період підвищується вихідне утворення оксиду азоту за допомогою СОА I і III типів. Збільшення синтезу оксиду азоту синтазою оксиду азоту відбувається під впливом ацетилхоліну, брадикініну, 5-гідрокситриптаміну, аденілових нуклеотидів [28, 38, 59]. Участь синтази оксиду азоту в судинній регуляції пов'язана з судинорозширювальним ефектом цих нейротрансмітерів, стимулюючих вхід кальцію в ендотеліальну клітину. Підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію супроводжується активацією, насамперед, ендотеліальної форми синтази оксиду азоту кальмодулін-залежним механізмом, що веде до короточасного виділення невеликих кількостей оксиду азоту (пікомоль). Останній дифундує в клітини прилеглих гладких м'язів судин і зв'язується зі специфічними рецепторними сайтами гемму, який є складовою частиною молекулярної структури розчинної цитоплазматичної гуанілатциклази [3]. Зв'язування оксиду азоту з групою гемму розчинної гуанілатциклази індукує конформаційну зміну, яка зміщує залізо з площини порфіринового кільця, тим самим активує розчинну гуанілатциклазу. При цьому збільшується концентрація циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) у клітині-мішені, що викликає фізіологічну дію [10]. Так, у гладком'язових клітинах цГМФ знижує рівень внутрішньоклітинного кальцію, що призводить до розслаблення клітини та викликає вазодилатацію [24, 53].

Розчинні гуанілатциклази є гетеродимерами, що складаються з двох різних субодиниць: А і В. Дотепер клоновані дві А і дві В субодиниці [52, 68, 69]. Інші гемвміщуючі білки (аконітаза та цитохроми мітохондріального ланцюга електронного транспорту) також здатні реагувати з оксидом азоту, але фізіологічні наслідки цієї взаємодії поки не встановлені [57].

Сигнал оксиду азоту може імітуватися органічними нітратами (нітрогліцерин), які використовують для лікування стенокардії, інфаркту міокарда та деяких форм застійної серцевої недостатності [9, 61]. Нітрогліцерин входить у клітину, де він трансфор-



мується тіолзалежною ферментною системою в оксид азоту і близькоспоріднені з'єднання [22]. Навпаки, такі вазодилататори, як знову розроблений STN-1, трансформуються в оксид азоту неферментативними реакціями [9]. Ця різниця в механізмі дії є принциповою в розвитку толерантності в разі лікування органічними нітратами. Тривале введення нітрогліцерину індукує стан толерантності. Механізм толерантності включає ініціювання антирегуляторних рефлексів і змін метаболізму в тканині-мішені, так що нітрогліцерин втрачає свою терапевтичну ефективність [9]. Механізм толерантності в повному обсязі зрозумілий, але дослідження *in vitro* показали, що нітрогліцерин швидко виснажує сульфгідрильні групи, необхідні для його біотрансформації в оксид азоту [37, 62]. Введення N-ацетилцистеїну звертає толерантність нітрогліцерину [37].

Окрім своєї центральної ролі вазодилататора, оксид азоту виконує функцію нейротрансмітера й відіграє важливу роль у довготривалому потенціюванні пам'яті нейронів, інгібує адгезію формених елементів крові до ендотелію [11, 35]. Біосинтез оксиду азоту в центральній нервовій системі й тромбоцитах реалізується конститутивною синтазою оксиду азоту (синтаза 1 типу). Агреговані тромбоцити продукують оксид азоту, який пригнічує агрегацію тромбоцитів [41]. Ендотеліальний оксид азоту пригнічує дію вазоконстрикторів (тромбоксану A<sub>2</sub> і серотоніну), що виділяються з тромбоцитів [41]. Це обумовлено дією оксиду азоту на сигнали адгезивних молекул так само, як його здатністю пригнічувати експресію адгезивних молекул і хемокінів ендотелію [55, 64].

У разі есенційної та вторинної гіпертонії, у першу чергу, страждає функція ендотелію резистивних артерій, знижується регулюючий вплив оксиду азоту на судинний тонус і адгезію тромбоцитів до судинного ендотелію. Внутрішньовенна інфузія L-аргініну знижує кров'яний тиск у хворих і з есенційною, і з вторинною гіпертензією. При цьому гостра інфузія L-аргініну знижує загальний судинний опір і середній артеріальний тиск, робить частішим сердечне скорочення, збільшує серцевий викид. Ці дослідження також виявили збільшення цитруліну в плазмі, нітрату та нітриту в

сечі – маркерів збільшеної продукції оксиду азоту. Кров'яний тиск знижувався більше в гіпертензивних, ніж у нормотензивних пацієнтів після інфузії L-аргініну [30]. Цікаві дані отримані при вивченні впливу попередника оксиду азоту L-аргініну на системну та портальну гемодинаміку в 20 хворих з цирозом печінки. Внутрішньовенна інфузія L-аргініну викликала системну вазодилатацію, більш інтенсивну у хворих з цирозом печінки, ніж у здорових осіб контрольної групи. Під впливом L-аргініну підвищувався печінковий кровотік [62].

Антигіпертензивний ефект інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту тісно пов'язаний з функцією оксиду азоту [28]. Відомо, що ангіотензинконвертуючий фермент є ключовим при утворенні ангіотензину II [4]. Біосинтез ангіотензинконвертуючого ферменту контролюється глюкокортикоїдними рецепторами клітин судинного ендотелію [5]. Природно, що рівень ангіотензину II також контролюється глюкокортикоїд-рецепторним механізмом [7]. Виявлений тісний функціональний взаємозв'язок ангіотензину II з розслаблюючим судини фактором – оксидом азоту може бути непрямим підтвердженням можливої регуляції оксиду азоту глюкокортикоїд-рецепторним механізмом. Про це свідчать дані, що глюкокортикоїди інгібують транскрипцію індукцибельної синтази оксиду азоту [5, 7]. Аналіз індукуючого механізму дії ангіотензину II на рівень оксиду азоту, проведений з використанням блокатора рецепторів I типу ангіотензину II – лозартану, аналога L-аргініну – N (омега)-нітро-L-аргінін-метил-ефіру, антагоніста кальмодуліну-W-7, показав, що ангіотензин II активує ендотеліальну кальмодулін-залежну синтазу оксиду азоту [49]. У разі гіпертонії інгібітори АСЕ перешкоджають погіршенню пов'язаної з оксидом азоту вазодилатації. Інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту еналаприлат і раміприлат дозозалежно підвищують вміст оксиду азоту у вінцевих артеріях і аорті [70].

У макрофагах, нейтрофілах, кардіоміоцитах, гепатоцитах виявлена СОА, яка є кальцій-незалежною [20]. Ген ІСОА людини локалізовано в 17 хромосомі [16]. При активації ІСОА відбувається тривале підвищення рівня оксиду азоту [8, 20, 54]. При цьому

продукція оксиду азоту може в 1000 разів перевищувати кількість оксиду азоту, що продукується в звичайних умовах [20, 39, 50]. Індукуючими агентами для ІСОА є ендотоксин,  $\gamma$ -інтерферон, інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлини- $\alpha$  [19, 33, 40, 51]. Активовані гамма-інтерфероном і ліпополісахаридом макрофаги продукують високі концентрації оксиду азоту, які не діють через цАМФ, але проявляють пряму цитотоксичну та імуногенну дію [58]. Під впливом оксиду азоту відбувається різка вазодилатація, посилюється судинна проникність, формується набряк і подальший розвиток запальної реакції [20, 29, 44]. При цьому оксид азоту з'єднується з супероксидом, утворює пероксинітрит аніон ( $\text{ONOO}^-$ ), який індукує пошкодження ДНК і мутацію [3, 18, 32]. Пероксинітрит аніон бере участь у реалізації окисного стресу [3, 18].

Патогенетичний механізм окисного стресу характеризується зниженням рівня АТФ, підвищенням умісту гіпоксантину, перетворених ксантиндегідрогенази в утворюючих прооксиданти ксантиоксидазу. За умов гіпоксії в разі відновлення кровотоку відбувається приплив молекулярного кисню та кальцію, який прискорює вибух кисень-похідних вільних радикалів, що виникають у результаті дії ксантиоксидази та інших оксидантних ферментів, у тому числі й індуцибельної синтази оксиду азоту. Це оксидантне середовище генерує перекис ліпідів, які збільшують проникність для кальцію та активують фосфоліпазу  $A_2$  [3]. У свою чергу ці події запускають подальшу експресію індуцибельної синтази оксиду азоту, адгезивних молекул і виділення фактора, активуючого тромбоцити, лейкотрієни, тромбоксан  $A_2$  та інші індуктори запалення. Нейтрофіли, що курсують у цьому несприятливому середовищі, активуються, прилипають до реперфузованої тканини, генерують супероксидні аніони й оксид азоту, утворюють пероксинітрит, сполучено індукуючи некроз тканин [17, 32]. Отже, оксид азоту є одним з ключових ланок у патофізіології окисного стресу [3, 55].

На підставі натурних досліджень були визначені зони ризику для здоров'я населення районів Одеської області за рівнем надходження неорганічних прекурсорів NO. Подальше дослідження особливостей захворюваності в зонах ризику підтвердило тісний

зв'язок нітратного навантаження з показниками популяційного здоров'я.

Значний інтерес являють результати клініко-лабораторних досліджень умісту вазоактивних речовин у крові осіб із різним рівнем відповіді на фармакологічну або механічну стимуляцію вазодилатації. У обстежених I та II груп рівень ендотеліну-I був дещо більшим, ніж у контрольній (III) групі. Натомість, при оцінці вмісту цГМФ і цитруліну встановлено, що в осіб, які підлягали тривалому впливу прекурсорів NO, уміст цих факторів був нижчим, ніж у III групі.

Проведені дослідження показали, що протягом першої години після призначення тваринам нітратів у високій дозі рееструються чітко виражені зміни функціонального стану нирок. Призначення нітратів суттєво не впливало на величину діурезу порівняно з групою контрольних тварин. Проте вплив неорганічного прекурсорю NO супроводжується зниженням показників концентрації креатиніну в сечі, при цьому рееструється збільшення рівня осмоляльності сечі на тлі високих величин екскреції нирками ОАР і зниження показників концентраційного індексу креатиніну. Субтоксичні дози нітратів не впливали на рівні протеїнурії, зниження величини ШКФ і приріст концентрації креатиніну в плазмі крові. Відповідно значення осмоляльності плазми крові в групі щурів, які отримували нітрати в субтоксичних дозах, статистично не відрізнялися від аналогічного параметра в групі контрольних тварин.

Показник стандартизованого на одиницю об'єму фільтрату екскреції нирками ОАР не мав чітко виражених відмінностей у групах щурів через 24 год після початку введення нітратів. Разом з тим зіставлення стандартизованого показника екскреції нирками протеїнів дозволяє стверджувати, що збільшене надходження нітратів в організм впливає на рівень ренальних втрат білка. При цьому в групі щурів, які отримували субтоксичні дози нітратів, мали місце більш високі порівняно з контролем рівні кліренсу креатиніну.

Встановлено, що на тлі тривалого призначення щурам неорганічних прекурсорів оксиду азоту порівняно з групою тварин групи

контролю мають місце вищі рівні осмоляльності сечі та екскреції нирками ОАР на тлі двократного зростання показника концентраційного індексу креатиніну.

Слід зазначити, що щоденне введення щурам лінії Вістар нітратів у дозі 50,0 мг/кг маси тіла незначно знижувало водний і спонтанний діурез у результаті гальмування швидкості клубочкової фільтрації, викликаючи помірну протеїнурію, яка супроводжувалася зменшенням рівня загального білка крові. Втім введення субтоксичних доз нітратів практично не вплинуло на баланс електролітів. Натомість, як гостре, так і хронічне введення щурам нітратів у субтоксичних дозах призводило до деякого зниження кількості еритроцитів, вмісту гемоглобіну й активності каталази.

Описані зміни супроводжувалися статистично значущим ( $p < 0,05$ ) зростанням показників ДК і МДА, що свідчить про активацію ПОЛ.

Після одноразового введення нітратів на тлі збільшеного надходження аргініну відбулося збільшення вмісту креатиніну плазми крові, при цьому зростання кліренсу креатиніну порівняно з II групою було незначним. Ренальні втрати білка в II і III групах не відрізнялися, тобто включення в раціон щурів, що отримують субтоксичні дози нітратів, аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла незначно впливало на цей показник.

У разі введення в раціон аргініну в дозі 500 мг/кг маси тіла спостерігали зростання екскреції нирками нітратів, але не нітритів. При цьому величини концентрацій ендогенних нітритів і нітратів плазми крові в кожній дослідженій групі тварин варіюють у достатньо вузьких межах. По-друге, вид навантаження (водне або навантаження сольовим розчином) суттєво впливає на вміст даних речовин у плазмі крові й на параметри їхнього ниркового кліренсу. Важливо підкреслити, що навантаження розчином хлориду натрію порівняно з водним навантаженням стимулює виведення нирками інтактних тварин ендогенних нітритів і нітратів. Порівняння концентраційних значень, а також параметрів ниркового кліренсу ендогенних нітритів і нітратів за умов водного навантаження та навантаження сольовим розчином підтверджує тезу про те, що

надходження до організму значного обсягу гіперосмотичного сольового розчину підсилює темпи екскреції нітритів і нітратів нирками в цілому і діючими нефронами зокрема, оскільки значення стандартизованої на 1 мл клубочкового фільтрату екскреції ендогенних нітритів і нітратів в умовах навантаження сольовим розчином також перевищують аналогічні параметри в групі щурів, яким проводили водне навантаження.

Поряд з цим, після сольового навантаження концентрація в плазмі крові тварин ендогенних нітратів була меншою, ніж при водному навантаженні. Однак вид функціонального навантаження суттєво не впливав на вміст ендогенних нітритів у плазмі крові. Цікавим є той факт, що в умовах навантаження сольовим розчином порівняно з водним навантаженням більшість неорганічних окислів азоту виводиться нирками у вигляді фізіологічно малоактивного нітрат-аніона. Слід додати, що в цій серії досліджень, поряд з вивченням впливу виду навантажувальної проби (вода/сольовий розчин) на стан ниркового транспорту ендогенних нітритів і нітратів, виявлені особливості діяльності нирок.

При оцінці динаміки показників редокс-гомеостазу встановлено, що з збільшенням терміну експозиції до комбінації субтоксичних доз нітратів та аргініну відбувається подальше зростання ДК й МДА на тлі зменшення активності каталази та зростання активності СОД. Таким чином, наявність несприятливих чинників довкілля у вигляді підвищеного вмісту нітратів у питній воді (на рівні субтоксичних концентрацій) та надлишкове споживання білкової їжі (як джерела аргініну) може сприяти активації процесів ПОЛ та зміні активності АОС.

Аналіз гістологічних препаратів показав, що печінка тварин першої контрольної групи, які одержували стандартний корм та питну воду без введення нітратів, не мала суттєвих відмінностей від норми. При використанні нітратів як у фонових, так і більших концентраціях, на тлі збереження загальної структури печінки в окремих її часточках визначалися дистрофічні зміни.

У щурів 1 серії структура тимуса не відрізнялася від нормальної. У щурів 2 серії (фонові концентрації нітратів) зустрічали

випадки деякої стертості шарів залозистих часточок тимуса, ознаки їхньої редукції та дрібновогневищного заміщення ліпоцитами. У препаратах мали місце фіброзні потовщення септальних перегородок і кровоносних судин. Іноді спостерігали виражене повнокров'я та дрібні підкапсульні геморагії. У щурів 3 серії, у якій тварини підлягали впливу високих концентрацій нітратів, частота і ступінь редукції залозистої тканини тимуса, а також змазаність поділу часточок на мозковий та корковий шари помітно збільшувалися. Помірна редукція часточок, особливо їхньої мозкової речовини, виражалася зменшенням кількості лімфоцитів, гомогенізацією тілець Гасаля та інфільтрацією жировими клітинами. Вказані зміни посилювалися з подовженням терміну експерименту, що свідчить про прискорення процесів інволюції тимуса.

Яєчники інтактних щурів не мали будь-яких особливостей. При огляді яєчники самиць-щурів лінії Вістар, що підлягали комплексному впливу нітратів при вживанні стандартного корму, були дещо зморщені. Причому ступінь морфологічних змін залежав від рівнів впливу та терміну експозиції.

При мікроскопічному дослідженні гонад виявляли вогневищне повнокров'я кровоносних судин проміжної тканини та капсул, часто з явищами стазу. Подекуди спостерігали периваскулярне метакроматичне забарвлення. У корковому шарі помічено деяке зменшення кількості граафових пухирців, вкритих у декілька шарів гранульозним епітелієм. Поряд з цим у корковому шарі спостерігали певне зниження кількості фолікулів на різних стадіях розвитку, вкритих 1-2-3 шарами гранульозних клітин. У деяких випадках на цьому фоні зустрічали атретичні фолікули. Мозковий шар звичайно відрізнявся повнокров'ям судин з помірною периваскулярною метакроматичною забарвленням. Вказана картина може бути кваліфікована як прояв гальмування овогенезу різного ступеня. При цьому максимальні порушення відзначали на кінець експерименту.

Сім'яники щурів різних серій експерименту не мали виражених макроскопічних відмінностей, за виключенням дещо менших розмірів гонад у самців за впливу максимальних концентрацій чинників патогенетичної моделі. Порівняно з інтактними тваринами

патоморфологічні зміни в сім'яниках щурів, що зазнавали впливу нітратів, характеризувалися повнокров'ям судин капсули та проміжної тканини, а інколи – вогневищними крововиливами в провіт насінних каналців. При цьому мало місце вогневищне розрідження клітинного складу каналців за рахунок зменшення числа і, навіть, зникнення сперматид, зниження кількості сперматоцитів I та II порядку за відсутності сперматогоніїв та сперматозоїдів. Визначені патоморфологічні зміни свідчать про порушення процесів сперматогенезу за типом дрібно- чи великовогневищної блокади насінної лінії. Вплив нітратів на організм щурів дослідної групи характеризувався активацією процесів щодо аварійного регулювання енергетичного обміну організму.

Дослідження впливу нітратів і фторидів на організм лабораторних тварин показали наявність значних порушень з боку ліпідного обміну та ознак розбалансування метаболізму пігментів. Характерною рисою для умов експерименту є статистично достовірне зменшення в сироватці ліпопротеїнів (тригліцеридів, холестерину) та показників стану ретикулоендотеліальної системи (загального та прямого білірубіну).

Особливість ліпогенезу за впливу нітратів проявляється в підвищенні тригліцеридів не першому етапі експерименту. Через три місяця експозиції в разі більш високих рівнів навантаження токсиканту характер змін біологічного ефекту дещо відрізнявся від попереднього. Процес активації ліпогенезу в перші дні експозиції змінювався на процес його пригнічення, у той самий час на третьому місяці експозиції в цій групі щурів відмічалось різке підвищення вмісту тригліцеридів.

Наявність же чіткої залежності між рівнем навантаження токсикантів і біологічним ефектом за умов ізольованої та комбінованої дії досліджуваних факторів є підтвердженням специфічності виявлених змін в організмі лабораторних тварин.

Таким чином, вплив поширених для Південної України чинників навколишнього середовища на організм лабораторних тварин проявляється у вигляді пригнічення ліпогенезу, холестазу та розбалансування механізмів деградації гемоглобіну. При цьому значна



частина порушень механізмів ліпогенезу пов'язана зі зміною функціонального стану печінки. Це, перш за все, стосується синтезу тригліцеридів, холестерину та процесів кон'югації білівердину.

При подальшому аналізі були одержані дані щодо зниження фагоцитарної активності за умов впливу нітратів. Помірні зміни ІРІ свідчать про можливість розвитку в тварин цих груп імунодефіциту (пригнічення функції імунної системи). На першому етапі експозиції досліджуваних факторів відмічали підвищення імунорегуляторного індексу з подальшим зниженням цього показника при більш високих концентраціях агресивних факторів. Така залежність має місце для сполученої дії нітратів і фторидів. При цьому в цих групах тварин збільшувався титр специфічних антитіл до матки та насінників (яєчників).

Експерименти свідчать, що ембріональна загибель у тварин дослідної й контрольної груп не відрізнялася від такої в нормі. Також не реєстрували смертність самок після вагітності. За результатами дослідження маси й краніо-каудальних розмірів плодів і плаценти тварин дослідної й контрольної груп достовірних розходжень не відзначали ( $p > 0,05$ ). Введення субтоксичних доз нітратів вагітним самкам не приводило до відставання в розвитку плода й плаценти.

Аналіз даних показав, що на тлі впливу субтоксичних доз нітратів, які вводили самицями щонайменше за два тижні до спарювання, а також протягом усього часу спарювання, вагітності й лактації, була виявлена висока смертність щурят, яка вірогідно перевищувала смертність у контрольній групі.

Так, протягом перших днів життя смертність щурят у контролі не перевищувала 10,0 %. Натомість, у разі застосування субтоксичних доз нітратів протягом антенатального періоду частота смертності щурят збільшувалася майже вдвічі.

Слід зазначити, що при цьому кількість народжених щурят на одну самицю також змінювалася ( $p < 0,05$ ), що свідчить про суттєвий вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту на фертильність тварин.

Термін, у якому відбувалися пологи в самиць, у середньому був

( $22,9 \pm 0,4$ ) доби в групі контролю та ( $22,1 \pm 0,2$ ) доби в основній групі, тобто гестаційні характеристики в усіх випадках були в межах норми.

Цікаві дані було одержано й при визначенні динаміки приросту маси в щурят протягом вагітності. При народженні маса тіла новонароджених щурят в обох групах була порівняною ( $p > 0,05$ ). Статистично значущі відмінності за масою тіла спостерігали лише в щурят у віці 4 тижнів, до 8 тижня середня вага молодих щурів досягала 120–125 г. Під час спостережень за розвитком щурят встановлено, що терміни появи показників, які характеризують фізичний розвиток щурят, у I дослідній групі дещо запізнювалися. Відлипання вух відзначалося на 3–4 добу постнатального періоду (у контрольній групі – 2 доба), прорізування різців – на 10 добу (у контрольній групі – на 8 добу), відкривання очей – на 17 добу (у контрольній групі – на 14 добу).

Також у потомства щурів, що одержували неорганічні прекурсори NO, було виявлено відставання дозрівання сенсорно-рухових рефлексів і координації рухів у період вигодовування на 3–4 добу від аналогічних показників у щурят контрольної групи. Строки появи цих ознак у потомства самиць щурів, які одержували нітрати в субтоксичних дозах, не відрізнялися від часу їхньої появи в контрольній групі, що свідчить про достатньо високий рівень адаптації.

Малі розміри та відсутність заряду забезпечують оксиду азоту високу проникність через мембрани клітин і субклітинних структур, що дозволяє йому здійснювати паракринну регуляцію ендотеліальних і гладком'язових клітин [140]. Коефіцієнт дифузії для оксиду азоту в гідрофільному середовищі організму в 1,4 разу вищий, ніж у кисню [84]. Його молекула має парамагнітні властивості, утримуючи непарне число електронів з високою реакційною здатністю, але при наномольних концентраціях оксид азоту є гуморальним між- і внутрішньоклітинним медіатором, здатним швидко вступати в окисно-відновні перетворення [62].

Середній час життя оксиду азоту в тканинах становить 5,6 с, при цьому в різних тканинах по-своєму. Так, у тканині нирок

дорівнює 6,4 с, у міокарді – 0,1 с, у фізіологічному розчині NaCl – від 6,0 до 30,0 с, а у воді без кисню оксид азоту може зберігатися кілька діб. При його метаболізмі утворюються азотовмісні сполуки, у яких валентність атома азоту може бути різною, а наявність у молекулі неспареного електрона визначає його взаємодію з активними формами кисню, що може бути одним із способів регуляції вмісту оксиду азоту *in vivo* [207]. Він активно взаємодіє з гемовими білками і низькомолекулярними сполуками. Здатність оксиду азоту до швидких окисно-відновних реакцій з утворенням нітро- і нітрозосполук обумовлює циклічність його формування та деградації.

Синтез оксиду азоту в організмі людини і тварин має відбуватися постійно з ендогенних попередників, основним серед яких є амінокислота L-аргінін, що бере участь у синтезі інших амінокислот. Для людини L-аргінін не є незамінною амінокислотою, і синтез його відбувається в циклі сечовини, за участю амінокислот орнітину, цитруліну й аспартату. Атоми C і N переносять орнітин, а L-аргінін є безпосереднім попередником синтезу оксиду азоту [1–5].

У нирках одночасно функціонують усі форми NOS, роздільно регулюючи кровоток, гідростатичний тиск над базальною мембраною й реабсорбцію іонів у різних відділах каналців і збірних трубочок. Оксид азоту може активувати натрій/калієвий насос у мембрані, що гіперполяризує її. Це лежить в основі розширення судин, викликаного збільшенням струму крові й механічною напругою судинної стінки, що має суттєве значення для регуляції кровообігу в нирках.

У гладком'язових клітинах оксид азоту активує розчинну гуанілатциклазу, яка в цитозолі каталізує перетворення гуанідинтрифосфату в циклічний гуанідинмонофосфат. Останній активує цГМФ-залежну протеїнкіназу, яка обумовлює розслаблення міофібрил і вазодилатацію. У разі закінчення дії медіатора в гладком'язових клітинах, оксид азоту перетворюється на іони-нітри (NO<sub>2</sub>) і далі – в іони-нітрати (NO<sub>3</sub>). Нітри за нестачі кисню знову можуть перетворюватися на оксид азоту. Так, NO-синтаза, використовуючи аргінін, забезпечує високу швидкість ендогенного

синтезу оксиду азоту, а кругообіг цих реакцій іменують циклом оксиду азоту. Циклічні реакції утворення оксиду азоту формуються тоді, коли прямі й зворотні процеси розділені в часі, і основним у них є те, що на синтез і ре-синтез використовуються різні реакції. Специфічність циклу оксиду азоту визначає ще й те, що ферментативний синтез його відбувається в певних клітинах, відновлення ж здійснюють усі клітини. Можна вважати, що в циклі оксиду азоту реалізований принцип природної самоорганізації.

Оксид азоту, нітрати та нітрити, незважаючи на те, що вони є стабільними сполуками тільки короткий час, можуть перетворюватися в S-нітрозотіоли з більш тривалим періодом напівжиття [1–5, 7, 70], а довше існуючі динітрозильні форми в комплексі з залізом розглядають як депоновані форми оксиду азоту [165]. Можливо, що комплекс хімічних перетворень *in vivo*, є медіатором, здатним викликати різне за тривалістю скорочення гладком'язових клітин [225].

У разі гіпоксії синтез оксиду азоту може бути порушений, і одночасно відбувається активація інших нітрит- і нітратредукуючих систем, які здійснюють гемвісні протеїни. Так, гемоглобін, міоглобін і система цитохрому P-450 мікросом можуть відновлювати іони нітритів і нітратів у оксид азоту й замикає всі хімічні перетворення в його циклі. Оксид азоту викликає релаксацію артерій м'язового типу, інгібує агрегацію тромбоцитів і адгезію нейтрофілів на поверхні ендотелію. Механізми перистальтики кишечника, жовчних проток і сечоводів також є залежними від оксиду азоту, а клітини-кілери використовують його для знищення бактерій і неопластичних клітин [1–5, 33, 56, 57, 219].

Дослідження особливостей гомеостазіологічних показників довели, що навіть вплив субтоксичних доз нітратів на пренатальному періоді впливає на перебіг раннього постанатального періоду. Так, внаслідок дії неорганічних прекурсорів NO на організм самок у період вагітності все ж відбувається зниження маси тіла в потомства. Зокрема, у новонароджених щурят різниця складала 7,6 %, у 15-добових – 10,0 %, а в 30-добових – 12,0 %, тобто ступінь метаболічних порушень поглиблюється пропорційно до віку щурят.

Підтвердженням цьому є й динаміка гематологічних показників – у новонароджених щурят основної групи відзначали зниження кількості еритроцитів у цільній крові на 11,3 %, концентрації гемоглобіну – на 14,5 %. Слід зазначити, що із зростанням віку в постнатальному періоді відбулася компенсація показників, що характеризують активність еритроциту – у щурят у віці 14–15 діб кількість еритроцитів збільшилася на 10,5 %, а концентрація гемоглобіну – на 9,3 %, а у віці 30 діб – на 15,9 % і 12,5 % відповідно порівняно з контролем. У віці 45 діб кількість еритроцитів у щурят основної групи практично не відрізнялася від значень у контрольній групі.

Загалом, за дії на організм нітратів у субтоксичних дозах протягом вагітності практично всі показники, що характеризують репродуктивну функцію у тварин, достовірно відрізнялися від контролю. Так, з наведених матеріалів видно, що процент вагітностей та число життєздатних плодів у цій групі були достовірно нижчими, ніж у контрольній групі.

Наведене свідчить про те, що за тривалого впливу субтоксичних доз нітратів відбуваються дизруптивні зміни в нейроендокринній регуляції та активуються процеси ПОЛ. При цьому відбувається зменшення адаптаційних резервів організму та формуються передумови для виникнення хронічних захворювань.

Система керування ризиками дезадаптаційних порушень за впливу екзогенних нітратів та нітритів має виключати вплив нітратів та нітритів навіть у субтоксичних дозах на організм дітей та вагітних. Таким чином, незважаючи на те, що існуюча система нормування вмісту неорганічних прекурсорів оксиду азоту є досить ефективною, є бажаним обмеження їхнього впливу навіть у малих дозах на антенальному етапі розвитку.

Встановлено, що в тварин II групи порівняно з тваринами групи контролю мають місце більш високі рівні осмоляльності сечі й екскреції нирками ОАР на тлі дворазового зростання показника концентраційного індексу креатиніну. Водночас спостерігається зниження стандартизованого показника екскреції нирками осмолітів.

Заслуговує на увагу той факт, що під впливом малих доз нітратів відбувається зниження величини осмоляльності плазми крові нижче за фізіологічний рівень. При цьому слід підкреслити, що призначення субтоксичних доз нітратів не впливає на вміст білка в сечі та інтенсивність ренальних втрат білка.

У даній експериментальній серії показано також, що введення нітратів у малих дозах за умов водного навантаження супроводжується незначним збільшенням значень кліренсу креатиніну. Звертає на себе увагу збільшення дисперсії досліджуваних показників із часом виконання експерименту, що може бути наслідком значної гетерогенності у вираженості компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Причиною змін ренальної кінетики метаболітів молекули оксиду азоту, викликаних призначенням малих доз нітратів, скоріш за все є послаблення ендогенної продукції NO з L-аргініну при надлишковому надходженні нітрат-іона, який може виступати в ролі екзогенного джерела NO.

При аналізі впливу блокади NO-синтази на екскрецію нітратів і нітритів встановлено, що вона суттєво знижується (до  $(1,01 \pm 0,2) \cdot 10^{-4}$  мкмоль/л та  $(5,1 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$  мкмоль/год/100 г відповідно).

Одночасно показано, що величина кліренсу ендогенних нітратів складає в середньому 20 мл/хв (тобто близько 17 % від фільтраційної фракції аніона). При цьому пероральне введення нітрату натрію в перерахунку 470 мкмоль/кг маси тіла призводить лише до незначного підвищення кліренсу нітратів [4]. Використання методу перфузії одиничних нефронів дозволило встановити, що каналцевий транспорт нітратів посідає значне місце в метаболізмі азотнокислих солей натрію в організмі. Доведено, що в каналцях нефрона наявна потужна NO-синтазна система, яка локалізована, головним чином, у висхідній гілці петлі Генле і *macula densa*. Таким чином, поряд з системною продукцією нітритів і нітратів не можна виключити внутрішньониркові процеси утворення даних речовин.

Слід зазначити, що щоденне пероральне введення щурам лінії Вістар нітратів у дозі 50,0 мг/кг практично не впливало на водний

і спонтанний діурез, водночас у результаті гальмування швидкості клубочкової фільтрації, викликаючи помірну протеїнурію, що з огляду на низьку інтенсивність впливу (субтоксичні дози нітратів) викликає занепокоєння. Водночас блокада синтезу NO N<sup>ω</sup>-нітро-L-аргініном викликала суттєві зрушення у фільтраційній та екскреторній функції, що свідчить про провідну роль нітрергічних систем у їхній регуляції. Для перевірки цього припущення є доцільним проведення додаткових досліджень.

Таким чином, застосування нітратів на рівні субтоксичних доз практично не впливає на фільтраційну та екскреторну функції нирки. Враховуючи те, що в умовах експерименту блокада синтезу NO призводить до зниження екскреції нітратів до  $(1,01 \pm 0,20) \cdot 10^{-4}$  мкмоль/л та нітритів – до  $(5,1 \pm 0,2) \cdot 10^{-3}$  мкмоль/год/100 г відповідно, можна розглядати неорганічні прекурсори NO, насамперед, нітрати, як важливі компоненти метаболічного забезпечення нітрергічних процесів.

Відповідно до отриманих даних найбільш значущим показником хронічного впливу неорганічних прекурсорів NO є рівень метгемоглобінемії. Слід зазначити, що в здорових осіб метгемоглобін утворюється завжди, але в незначній кількості (0,1–1,0 %) під впливом окиснюючих речовин, які з'являються в результаті обміну речовин. При деяких захворюваннях (легенів, серця) кількість його може досягати 3–4 %. Метгемоглобін на відміну від оксигемоглобіну містить тривалентне залізо, стійко зв'язується з киснем у легенях і не віддає його тканинам, що обумовлює розвиток гемічної гіпоксії (рис. 33).

Іноді речовини окиснювальної дії (анілінові фарби, антипірін, амілнітрат, бертолетова сіль, гідрохінон, гліцерин, миш'яковистий водень, ПАСК, сульфаніламиди, фенацетин, фурадонін, хінін, хлорамфенікол та ін.), проникаючи в еритроцити, перетворюють гемоглобін у метгемоглобін. Лікарські препарати, що мають окиснювальні властивості, при тривалому призначенні або навіть одноразовому прийомі в терапевтичній дозі можуть призвести до збільшення в крові кількості метгемоглобіну та розвитку метгемоглобінемії. Подібне явище спостерігається в дітей віком до півроку, які





амін, аміак. Найінтенсивніше перетворення нітратів у нітрити йде в ротовій рідині за наявності захворювань твердих тканин зуба та пародонту, а також в інфікованому сечовому міхурі [22, 24].

Найбільшу небезпеку для людини становлять нітрити. Легко всмоктуючись у ШКТ, вони потрапляють у кров і, проникаючи крізь мембрану еритроцитів, вступають у реакцію з гемоглобіном. У ході окиснювально-відновної реакції залізо, що входить до складу гемоглобіну, переходить з двовалентної форми в тривалентну, у результаті чого гемоглобін окиснюється в метгемоглобін, а нітрит-іон відновлюється в NO. Один міліграм нітриту натрію може перевести в метгемоглобін 2,0 г гемоглобіну. Взаємодіючи з відновленим гемоглобіном, оксид азоту утворює стабільні нітрокомплекси. У підсумку порушується транспортна функція гемоглобіну, і кисень, незважаючи на посилену оксигенацію крові, не надходить у тканини. Розвиваються гемічна та тканинна гіпоксія.

У дорослому здоровому організмі метгемоглобін під дією відновлювальних ферментних систем (НАДН-метгемоглобінредуктази) легко перетворюється в оксигемоглобін.

В еритроцитах здорової людини в середньому міститься 1–2 % метгемоглобіну. Уміст метгемоглобіну більше в грудних дітей, ніж у дітей старшого віку та дорослих, і в недоношених дітей порівняно з доношеними. У разі збільшення вмісту метгемоглобіну до 10 % виникає безсимптомний ціаноз. При рівні вмісту метгемоглобіну від 20 до 50 % розвиваються симптоми гіпоксії: виражений ціаноз, головний біль, слабкість, задишка, тахікардія, втрата свідомості. Якщо вміст метгемоглобіну перевищує 50 %, то можливі летальні виходи [24, 270].

В організмі людини є системи, що запобігають утворенню метгемоглобіну. Перша пов'язана з відновленням або зв'язуванням ксенобіотиків-окиснювачів до моменту їхньої дії на гемоглобін. Так, у присутності ензиму глутатіонпероксидази відновлений глутатіон взаємодіє з молекулами-окиснювачами, що потрапили в еритроцити, запобігаючи їхній метгемоглобінутворюючій дії. Брак субстратів, що підтримують уміст оксидантів в еритроцитах на низькому рівні, може призвести до накопичення цих речовин, по-

мірної метгемоглобінемії, гемолізу й появи в крові тілець Гейнца, що являють собою продукти денатурації гемоглобіну.

Інший механізм забезпечує відновлення метгемоглобіну до гемоглобіну за участю двох ферментативних систем. В обох системах донорами електронів є продукти анаеробного етапу метаболізму глюкози й пентозофосфатного перетворення. Оскільки в еритроцитах відсутні ензими циклу трикарбонових кислот і біологічного окиснення, єдиними джерелами енергії в клітинах є гліколіз і пентозофосфатний шлях. Основним донором електронів для процесу відновлення метгемоглобіну при цьому є відновлений НАДФ [24, 160, 161].

У процесі пентозофосфатного шляху окиснення глюкози під впливом гексозо-6-фосфатдегідрогенази утворюється відновлений НАДФ, який не тільки бере участь у перетворенні метгемоглобіну в гемоглобін у присутності НАДФН-метгемоглобінредуктази, а й переводить окиснений глютамон у відновлену форму.

Якщо до 1960-х років основна небезпека нітратів була пов'язаною з утворенням метгемоглобіну, то нині на перший план виходить інший аспект їхньої дії. Нітрати розглядають як один з основних попередників канцерогенних 14-нітрозосполук [270].

Механізм дії нітрозамінів зводиться до того, що вони у водному середовищі мимовільно розпадаються до електрофільних продуктів – алкїлдіазогідроксиду та іона діазонію. Останні здатні реагувати з нуклеофільними групами ДНК, РНК й білків і алкілувати їх. Більше того, відомо, що нітрозаміни призводять до метилування залишків гуаніну в 6 і 7 положенні. Це ушкоджує властивості генетичного коду та ініціює процес канцерогенезу.

Відповідно до спостережень основними патогенетичними механізмами дії неорганічних прекурсорів у субтоксичних дозах виступають хронічний оксидативний стрес, при якому відбувається активація вільнорадикальних процесів, накопичення продуктів ПОЛ та пригнічення активності системи АОЗ, що сприяє розвитку мембранної патології, яка є основною передумовою розвитку багатьох патологічних станів, у тому числі патології серцево-судинної системи та імунологічних порушень, що підтверджується даними



соціально-гігієнічного моніторингу, проведеного нами в різних за рівнем еколого-гігієнічної безпеки районах Одеської області.

На рисунку 34 приведена схема концептуальної моделі реалізації патогенетично значущих ефектів неорганічних прекурсорів монооксиду азоту (нітратів та нітритів) в разі їхньої тривалої дії в субтоксичних дозах.

Одним з ключових моментів у розвитку патології, асоційованої із тривалим впливом неорганічних прекурсорів NO, є вивільнення гідролаз, патологія електрон-транспортної функції, окиснювального фосфорилування й тканинного дихання та порушення механізмів детоксикації ксенобіотиків. Таким чином, в основі структурно-метаболическої дезорганізації клітини лежать наступні механізми (рис. 35).

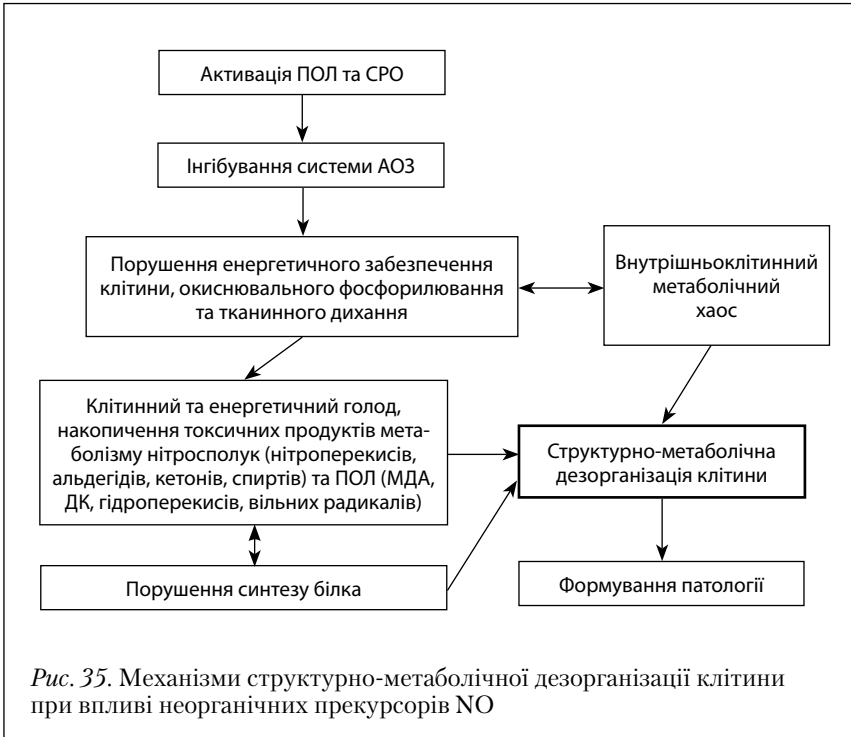


Рис. 35. Механізми структурно-метаболічної дезорганізації клітини при впливі неорганічних прекурсорів NO

Дослідження глибоких структурно-метаболічних процесів, що відбуваються в організмі при тривалому впливі неорганічних прекурсорів NO у субтоксичних дозах, показало, що для них є притаманним порушення системно-антисистемних взаємовідносин на рівні нітреггічних та гуморальних механізмів регуляції, у основі яких лежать ядерно-цитоплазматичні зміни функціонування основних сигнальних метаболічних ланок забезпечення гомеостатичної функції організму.

Концептуальна модель механізмів біологічної дії нітритів і нітратів полягає в активації вільнорадикальних процесів ПОЛ, пригніченні системи антиоксидантного захисту, порушенні процесів дихання та окисного фосфорилування, які призводять до тканинної гіпоксії, структурних змін біологічних мембран та, як

наслідок, вторинним порушенням функції багатьох органів та систем організму. Критеріально значимим діагностичним показником оцінки гомеостатичної функції організму є рівень метгемоглобіну, який є наслідком формування в організмі вільнорадикальної мембранної патології.

Процеси вільнорадикального окиснення, активовані хронічною дією субтоксичних доз нітратів, супроводжуються зниженням вмісту гемоглобіну, появою метгемоглобінемії, зниженням білоксинтетуючої функції, інгібуванням антиоксидантної системи, зниженням мітотичної активності клітин червоного кісткового мозку та відповідного збіднення еритроcy. Поряд з цим відбувається альтерація найчутливіших органів-мішеней, зокрема, органів репродуктивної системи, органів кровотворення. Ці процеси супроводжуються інгібуванням ерготропної функції та активації трофотропної функції надсегментарних структур вегетативної регуляції.

Загалом, блокування ерготропних функцій організму призводить до селективного зниження функціональних резервів організму, його органів та систем. Регуляція ерготропного забезпечення організму здійснюється в основному симпато-адреналовою системою та характеризується зниженням вмісту адреналіну, норадреналіну, ДОФА, дофаміну, а також іонів  $Ca^{2+}$ . Порушення адренергічної медіації веде до суттєвого зниження енергозабезпечення організму та захисно-компенсаторних механізмів підтримання гомеостазу. Водночас відбувається активація ерготропної складової, яка вибірково активує діяльність внутрішніх органів та систем, сприяючи відновленню клітинами та органами енергетичних резервів, посиленню асиміляції. Стан трофотропної системи визначається продукцією серотоніну, гістаміну, ГАМК, інсуліну. Підвищення в органах та тканинах трофотропних біологічно активних сполук відбиває суттєве напруження адаптаційних механізмів, спрямованих на відновлення гомеостазу.

Розроблена концептуальна модель дає можливість оцінити механізми розвитку нітратної патології, впровадити систему регіональних норм безпечного споживання неорганічних прекурсорів NO шляхом нормування їхніх рівнів у продуктах харчування та

питній воді з урахуванням сумарного їхнього навантаження на організм.

Підвищення рівнів метгемоглобіну понад 4 % рекомендується розглядати як чутливий маркер ефекту неорганічних прекурсорів NO та використовувати для скринінгу серед населення, а також в експериментальній роботі при дослідженні впливу нітратів і нітритів у лабораторних тварин. При оцінці операційних характеристик діагностичного тесту визначення метгемоглобінемії під час скринінгового дослідження встановлено, що чутливість методу складає 0,93 при специфічності 0,87 %. Натомість, для тестів на ендотеліальну дисфункцію та стан редокс-гомеостазу чутливість методу не перевищувала 0,75 при специфічності на рівні 0,59–0,66. Таким чином, оцінка вмісту метгемоглобіну є найціннішим інструментом скринінгу впливу нітритів і нітратів на організм осіб, що проживають в умовах їх хронічного впливу.

Наведене свідчить щодо доцільності подальшої розробки наукового напрямку гігієнічної оцінки факторів ризику малої інтенсивності та здоров'я населення на основі системи соціально-гігієнічного моніторингу та розробки заходів щодо оптимізації середовища проживання й корекції здоров'я населення. Розроблена система керування ризиками дезадаптаційних порушень за впливу екзогенних нітратів і нітритів, що спрямована на зниження ймовірності впливу нітратів та нітритів навіть у субтоксичних дозах на організм дітей та вагітних, включає перегляд підходів до нормування вмісту нітратів та нітритів у продуктах дитячого харчування та раціонах вагітних жінок.

З метою моніторингу несприятливого впливу неорганічних прекурсорів оксиду азоту доцільно проводити скринінгове визначення вмісту метгемоглобіну в крові осіб, які проживають в екологічно несприятливих умовах (високий вміст нітратів та/або нітритів у питній воді, овочевій продукції) або мають професійний контакт із нітросполуками.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати наступні заходи:

1. Доцільно проводити скринінгове визначення вмісту метге-

моглобіну та оцінювати функціональний стан системи антиоксидантного захисту та регуляції судинного тонуусу в крові осіб, які проживають в екологічно несприятливих умовах (високий вміст нітратів та/або нітритів у питній воді, овочевій продукції), або мають професійний контакт із нітросполуками.

2. У разі перевищення середньопопуляційних значень маркерів ендотеліальної дисфункції (потокзалежна вазодилатація, вміст ендотеліну-1 та цГМФ) доцільно вживати заходи зі зниження добового надходження нітратів і нітритів з водою та їжею.

3. При ознаках активації процесів ПОЛ та зниження функціональних резервів АОС у осіб, що проживають в екологічно несприятливих умовах (високий вміст нітратів та/або нітритів у питній воді, овочевій продукції), або мають професійний контакт із нітросполуками, рекомендується вживати заходи, спрямовані на зниження прооксидантних властивостей та зменшення добового надходження нітратів та нітритів з водою та їжею до рівнів затверджених Державними гігієнічними правилами і нормами «Регламент максимальних рівнів окремих забруднюючих речовин у харчових продуктах».

4. Зважаючи на несприятливий вплив прекурсорів оксиду азоту на генеративну функцію теплокровних тварин та процеси онтогенезу на антенатальному етапі розвитку рекомендовано переглянути граничні значення добового надходження нітратів та нітритів для вагітних жінок.

5. Доповнити програми навчання на до- та післядипломному рівнях для лікарів усіх спеціальностей розділами щодо збереження здоров'я та корекції факторів ризику, пов'язаних із тривалим надходженням неорганічних прекурсорів оксиду азоту в субтоксичних дозах.

6. Забезпечити розробку навчальних посібників, методичних рекомендацій та проведення наукових досліджень з питань профілактики захворювань з урахуванням ролі прекурсорів оксиду азоту у формуванні передумов до виникнення захворювань серед населення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. «Нитратная проблема» и пути ее решения / В. Д. Антипина, З. П. Фалунина, Ю. Б. Моисеев, Н. Н. Рощина. – Москва : Мосгосагропром, НПО «Хранение», 1990. – 42 с.
2. Абакумов М. М. Оксид азота и свертывающая система крови в клинике / М. М. Абакумов, П. П. Голиков // Вестник РАМН. – 2005. – № 10. – С. 53–56.
3. Ажипа Я. И. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами / Я. И. Ажипа, В. П. Реутов, Л. П. Каюшин // Физиология человека. – 1990. – Т. 16, № 3. – С. 131–149.
4. Айвазян Л. К. Морфологические исследования в токсико-гигиенической оценке нитратов / Л. К. Айвазян // Гигиена и санитария. 1986. – № 11. – С. 72–73.
5. Андрищенко В. К. Содержание нитратов в овощах / В. К. Андрищенко // Вопросы питания. – 1981. – № 5. – С. 57–59.
6. Анохина В. И. Содержание нитратов в плодовоовощном сырье и возможности их снижения / В. И. Анохина, И. Ф. Овчинникова // Проблемы индустриализации общественного питания страны : тез. докл. 2 Всесоюз. научн. конф. – Харьков, 1989. – С. 259–260.
7. Бадьин И. Ю. Взаимодействие экзогенных нитратов и нитритов с циклом оксида азота / И. Ю. Бадьин // VIII чтения им. В. В. Подвисоцкого : науч. конф., 28–29 травня 2009 р. : матер. – Одеса, 2009. – С. 55–56.
8. Бадьин И. Ю. Исследование почечного клиренса неорганических окислов азота у белых крыс при однократной нагрузке нитритом натрия / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко // IV чтения им. В. В. Подвисоцкого : науч. конф., 27–28 травня 2006 р., : матер. – Одеса, 2005. – С. 34–35.
9. Бадьин И. Ю. Компенсаторно-приспособительные механизмы в патогенезе лучевых болезней почек / И. Ю. Бадьин // V чтения им. В. В. Подвисоцкого : науч. конф., 25–26 травня 2006 р. : матер. – Одеса, 2006. – С. 35.
10. Бадьин И. Ю. Особенности реакции почек на нитрит и нитрат натрия / И. Ю. Бадьин // Гомеостаз : фізіологія, патологія, фармакологія і клініка : III міжнар. наук. конф., 6–7 вересня 2007 р. : матер. – Одеса, 2007. – С. 7.
11. Особенности функционирования почек в полиурическую фазу нефротоксической почечной недостаточности / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко, А. Н. Пономаренко, В. А. Жуков // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2008. – № 3. – С. 129–131.
12. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Б. А. Насибуллин // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 95–98
13. Бадьин И. Ю. Регуляция обмена нитритов и нитратов при различных режимах работы почек / И. Ю. Бадьин // VI чтения им. В. В. Подвисоцкого : науч. конф. 31 травня – 1 червня 2007 р. : матер. – Одеса, 2007. – С. 48–49.



14. Бадьїн І. Ю. Обмін неорганічного окислу азоту – функція нирок при введенні нітрату натрію / І. Ю. Бадьїн, А. І. Гоженко // Вісник морської медицини. – 2008. – № 2 (40). – С. 83–85.
15. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул : Алтайское кн. изд-во, 1972. – 199 с.
16. Биологически активные масла и продукты на их основе / Л. В. Кричковская, Г. В. Донченко, С. И. Чернышев, В. И. Жуков. – Харьков : Модель Вселенной, 2005. – 330 с.
17. Богдановська Н. В. Шляхи синтезу оксиду азоту при забезпеченні адаптації людини до фізичних навантажень / Н. В. Богдановська // Вісник Запорізького національного університету. – 2012. – № 2. – С. 57–66.
18. Боговский П. А. Гигиенические аспекты изучения канцерогенных N-нитрозо-соединений : обзор / П. А. Боговский, К. Веттинг // Гигиена и санитария. – 1988. – № 4. – С. 58–63.
19. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматологічний журн. – 2003. – № 4 (14). – С. 3–11.
20. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
21. Васильева Е. М. Влияние системы L-аргинина NO на активность АТФаз и ПОЛ эритроцитов / Е. М. Васильева, М. И. Баканов, Х. М. Марков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – Т. 128, № 9. – С. 321–323.
22. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме / Н. А. Виноградов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 43, № 2. – С. 24–29.
23. Виноградов Н. А. Многоликая окись азота // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т. VII, № 2. – С. 6–11.
24. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс / Л. Ю. Каминская, А. А. Жлоба, Л. А. Александрова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 10–17.
25. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / И. Ю. Бадьин, А. И. Гоженко, С. И. Долматов [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 44–48.
26. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Долматов, П. А. Шумилова [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 44–48.
27. Воронина Я. Л. Гигиеническая оценка нитратов в почве по транслокации их в растения / Я. П. Воронина // Гигиена и санитария. – 1988. – № 1. – С. 39–41.
28. Вплив окремих вітамінних препаратів на нагромадження нітритних сполук у крові і сечі / В. М. Гунчак, Р. О. Васів, Д. Ф. Гуфрій [та ін.] // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2000. – Т. II, № 2, Ч. I. – С. 47–51.

29. Вплив солей кадмію на окремі показники крові шурів на тлі нітратного навантаження / Д. Ф. Гуфрій, В. Й. Скорохід, В. М. Гунчак, О. І. Канюка // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2002. – Т. 2 (21). – С. 295–297.
30. Вплив фенарону на дезінтоксикаційну функцію печінки при нітратно-нітритному токсикозі у курчат / В. М. Гунчак, Д. Ф. Гуфрій, О. І. Канюка, Р. І. Хомик // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2004. – Т. 6, № 3, Ч. 3. – С. 38–41.
31. Вредные вещества в промышленности: Под. ред. Н. В. Лазарева. – Ленинград : Химия, 1977. – Т. 3. – С. 376–383.
32. Габович Д. Принципы гигиенических основ охраны продуктов питания от вредных химических веществ / Д. Габович, Л. С. Припутина. – Киев : Здоров'я, 1997. – 128 с.
33. Гоженко А. И. Влияние водной и гиперосмотической нагрузок на клиренс креатинина при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути / А. И. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. И. Долوماتов // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 72–74.
34. Гоженко А. И. Влияние глутаргина и аргинина на течение индуцированной фосфамидом экспериментальной почечной недостаточности у белых крыс / А. И. Гоженко, М. В. Трусова // Нефрология. – 2007. – Т. 11, №3. – С. 82–85.
35. Методика определения нитрит-нитратной экологической нагрузки на организм человека / А. И. Гоженко, И. Г. Славина, С. Г. Катюжинская [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 3. – С. 38–39.
36. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, Е. А. Гоженко // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 70–73.
37. Причины и механизмы интоксикации нитратами и нитритами / А. И. Гоженко, В. С. Доренский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. – 1996. – № 4. – С. 15–20.
38. Гоженко А. И. Реакция почек белых крыс на введение малых доз нитрита натрия / А. И. Гоженко, С. И. Долوماتов, Е. А. Долوماتова // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 86–89.
39. Граник В. Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) / В. Г. Граник, С. Ю. Рябова, Н. Б. Григорьев // Успехи химии. – 1997. – Т. 66, № 8. – С. 792–807.
40. Гумаргалиева К. З. Динамика нитратов в картофеле при хранении / К. З. Гумаргалиева, И. Г. Калинина // Пищевая промышленность. – 1989. – № 1. – С. 61–62.
41. Гунчак В. М. Вплив метіоніну на антиоксидантний статус курчат-бройлерів при нітратно-нітритному токсикозі / В. М. Гунчак // Ветеринарна медицина. Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2003. – В. 81. – С. 112–115.
42. Гунчак В. М. Вплив нітратів на поствакцинальний імунітет у курчат / В. М. Гунчак, А. В. Гунчак // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – Полтава, 2002. – № 5–6. – С. 44–45.
43. Гунчак В. М. Вплив нітратного навантаження організму курчат на активність окремих ферментів крові / В. М. Гунчак // Наук. вісник Львівської держ. академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 82–83.

44. Гунчак В. М. Вплив нітрату натрію та ацетату свинцю на деякі ланки обміну речовин в організмі щурів / В. М. Гунчак, А. В. Гунчак // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4 (додаток 2). – С. 218.
45. Гунчак В. М. Гістоморфологічні зміни у внутрішніх органах курчат за умов хронічного нітратного токсикозу / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 27–30.
46. Гунчак В. М. До вивчення питання про мутагенну дію нітратів і нітритів в організмі щурів / В. М. Гунчак // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 2002. – Вип. 55. – С. 46–49.
47. Гунчак В. М. Застосування метіоніну для зменшення токсичної дії нітратів / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2004. – Т. 6, № 3, ч. 1. – С. 84–88.
48. Гунчак В. М. Застосування фенарону для зменшення токсичної дії нітратів / В. М. Гунчак // Вісник Сумського національного аграрного університету. – 2004. – № 2 (II). – С. 153–154.
49. Гунчак В. М. Імунодепресантна дія нітрату натрію на білих щурів / В. М. Гунчак // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету «Проблеми неінфекційної патології». – 1998. – Вип. 5, Ч. 1. – С. 38–42.
50. Гунчак В. М. Морфологічні показники крові птиці за експериментального нітратного навантаження / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2001. – Т. 3, № 4, Вип. 3. – С. 38–42.
51. Гунчак В. М. Нітратно-нітритний токсикоз у тварин і птиці, шляхи його усунення та отримання якісної продукції від них / В. М. Гунчак // Інформаційний листок. – Львів, 2001. – 6 с.
52. Гунчак В. М. Новий антиоксидант «Метіфен» та його застосування для профілактики нітратно-нітритного токсикозу у курей / В. М. Гунчак // Сільський господар. – 2004. – № 7. – С. 13–15.
53. Гунчак В. М. Окремі аспекти впливу нітрату натрію на організм птиці / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2000. – Т. 2, № 3–4. – С. 110–112.
54. Гунчак В. М. Особливості сучасних тлумачень токсикодинаміки нітратно-нітритних інтоксикацій в організмі щурів за умов навантаження його свинцем / В. М. Гунчак, Д. Ф. Гуфрій, В. Й. Скорохід // Наук. вісник Львів. держ. академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 34–38.
55. Гунчак В. М. Профілактична дія аскорбінової кислоти при наявності нітратів у кормі / В. М. Гунчак // Птахівництво. Міжвід. темат. наук. зб. Алушта. – 2004. – В. 55. – С. 232–234.
56. Гунчак В. М. Рівень електролітів у крові курчат при нітратно-нітритному токсикозі / В. М. Гунчак // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – 2003. – Вип. 25, Ч. II. – С. 59–64.
57. Гунчак В. М. Вплив нітратів на дезінтоксикаційну функцію печінки / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 5–7.

58. Гунчак В. М. Спосіб профілактики токсичної дії нітратів корму і корекції обміну речовин у курей-бройлерів / В. М. Гунчак, Д. Ф. Гуфрій, О. І. Канюка // Рішення про видачу деклараційного патенту на винахід (Реєстр. номер 2004604928 від 18 листопада 2004).
59. Дерягина В. П. Содержание в продуктах питания нитратов и нитритов и оценка их поступления с суточным рационом / В. П. Дерягина, Г. Ф. Жукова, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 1993. – № 4. – С. 47–53.
60. Дзоциева Л. Х. Функционально-морфологические особенности почек крыс при трехнедельной интоксикации нитритом натрия / Л. Х. Дзоциева, Е. Г. Козаева, И. Г. Джиев // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2009–2010. – Т. IX, Вып. 15–16. – С. 105–108.
61. Дзоциева Л. Х. Экспериментальное изучение влияния нитрита натрия на основные процессы мочеобразования, протеинурию и содержание метгемоглобина / Л. Х. Дзоциева, Е. Г. Козаева, И. Г. Джиев // Вестник международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2010. – Т. 15, № 2. – С. 80–83.
62. Диагностика. Лабораторная диагностика ; Под ред. Е. А. Кондрашевой, А. Ю. Островского. – Москва, 2005. – 220 с.
63. Дискаленко А. П. Водно-нитратная метгемоглобинемия и ее профилактика / А. П. Дискаленко. – Кишинев : Картя Молдовеняске, 1969. – 71 с.
64. Дмитриев М. Т. Газохроматографическое определение нитратов в пищевых продуктах / М. Т. Дмитриев, Г. П. Зарубин // Гигиена и санитария. – 1985. – № 2. – С. 51–52.
65. Дмитриевич Л. П. Влияние технологических факторов снижения нитратов в продуктах переработки свеклы / Л. П. Дмитриевич, Л. В. Терещенко // Гигиена и санитария. – 1985. – № 2. – С. 13–14.
66. Добровольский Г. В. Почва, микробы и азот в биосфере / Г. В. Добровольский, М. М. Умаров // Природа. – № 6. – 2004. – С. 15–22.
67. Доломатов С. И. Влияние острой блокады NO-синтаз на деятельность почек белых крыс в условиях нагрузки солевым раствором / С. И. Доломатов, В. С. Шпак // Одесский мед. журн. – 2007. – Т. 103, № 5. – С. 10–13.
68. Донченко Л. В. Безопасность пищевой продукции / Л. В. Донченко, В. Д. Надька. – Москва : Пищепромиздат, 2001. – С. 241–252.
69. Жуков В. И. Влияние краун-эфиров на клеточный и гуморальный иммунитет / В. И. Жуков, Р. И. Кратенко // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
70. Жукова Г. Ф. Методы определения нитратов и нитритов в пищевых продуктах / Г. Ф. Жукова // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 55–60.
71. Жукова Г. Ф. Снижение уровня загрязненности N-нитрозаминами продуктов животного происхождения : обзорная информация / Г. Ф. Жукова, М. В. Михайлова. – М. : ВНИИТЕИ Агротром, 1989. – 38 с.
72. Жукова Г. Ф. Содержание в продуктах питания нитратов и нитритов и оценка их поступления с пищевым рационом / Г. Ф. Жукова, В. П. Дерягина, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 1993. – № 4. – С. 47–52.
73. Способы снижения воздействия нитросоединений на организм / Г. Ф. Жукова,

- В. П. Дерягина, Р. М. Киселева, С. А. Хотимченко // Гигиена и санитария. – 1994. – № 9. – С. 15–17.
74. Поступление нитратов в составе рациона детей младшего возраста / Г. Ф. Журавова, С. А. Филина, А. Н. Зайцев, А. Г. Мамонова // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 49–53.
75. Журавлев В. Ф. Токсичность нитратов и нитритов / В. Ф. Журавлев, М. М. Цапков // Гигиена и санитария. – 1983. – № 1. – С. 62–65.
76. Журавлева И. А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И. А. Журавлева // Клиническая медицина. – 1997. – Т. 75, № 4. – С. 18–21.
77. Обоснование региональных критериев безопасности химических веществ для обеспечения приемлемого уровня риска здоровью населения / Н. В. Зайцева, И. Н. Май, П. З. Шур, Д. А. Кирьянов // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 31–34.
78. Запорожан В. Н. Роль ренин-ангиотензивной системы и цикла оксида азота в патогенезе гипертиреоидной почки / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 92–99.
79. Запорожан В. Н. Функция почек белых крыс при введении тироксина в условиях предварительной блокады АПФ и оксида азота / В. Н. Запорожан, С. И. Доломатов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – № 3. – С. 25–27.
80. Гигиеническая оценка нитратов в пищевых продуктах / Г. П. Зарубин, М. Т. Дмитриев, Е. И. Приходько [и др.] // Гигиена и санитария. – 1984. – № 7. – С. 49–52.
81. Захарченко Г. Л. Вопросы питания в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия в Орловской области / Г. Л. Захарченко, А. В. Истомин // Гигиена и санитария. – 2000. – № 5. – С. 29–31.
82. Звягинцев А. П. Об использовании продуктов растениеводства с повышенным содержанием нитратов / А. П. Звягинцев, Г. Л. Шеховцева // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 6. – С. 20–22.
83. Зенков Н. К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова, В. П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
84. Иванова А. С. Состояние эритроцитарной системы белых крыс при длительной нитратной интоксикации / А. С. Иванова, О. А. Пахрова, С. Б. Назаров // Гигиена и санитария. – 2004. – № 1. – С. 58–60.
85. Изменения функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте / А. И. Гоженко, А. С. Федорук, С. Г. Котюжинская [и др.] // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 2003. – № 1. – С. 28–30.
86. Ильницкий А. П. Модифицирующее влияние фруктовых и овощных соков на образование канцерогенных N-нитрозосоединений в желудочном соке человека / А. П. Ильницкий, В. А. Юрченко // Вопросы человека. – 1993. – № 4. – С. 44–46.
87. Ильницкий А. П. Нитраты как новый средовой фактор, оказывающий влияние на здоровье населения / А. П. Ильницкий // Вопросы человека. – 1993. – № 4. – С. 130.

88. Ильницкий А. П. О регламентировании нитратов в сельскохозяйственных продуктах растительного происхождения / А. П. Ильницкий // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 12–15.
89. Ильницкий А. П. По страницам журнала «Химизация сельского хозяйства» / А. П. Ильницкий // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 61–62.
90. Канашкина Т. А. Изучение влияния аналога аргинин-вазотоцина на экскрецию ионов натрия и воды в почке крыс // Человек и его здоровье : IX Всерос. медико-биол. конф. молодых исследователей : матер. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 136–137.
91. Каримов Х. Я. Изменения некоторых показателей синтеза окиси азота в разные периоды развития гепатоканцерогенеза / Х. Я. Каримов, Ф. Х. Иноятова, М. Т. Мухамедова // Лікарська справа. – 2002. – № 7. – С. 90–92.
92. Каштанов С. И. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / С. И. Кашиинцев, М. Л. Звягинцева, И. Л. Кошанская // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 21–25.
93. Содержание N-нитрозаминов в копченой рыбе и консервах / И. Н. Ким, Г. Н. Ким, Л. В. Кривошеева, И. А. Хитрово // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 35–38.
94. Козаева Е. Г. Морфологические и функциональные изменения почек в условиях хронической нитритно-нитратной интоксикации / Е. Г. Козаева, И. Г. Джиоев // Вестник международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2006. – Т. 11, № 7. – С. 39–41.
95. Козаева Е. Г. Особенности влияния нитритов и нитратов на организм человека и животных / Е. Г. Козаева, И. Г. Джиоев // Вестник международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности. – 2005. – Т. 10, № 2 (76). – С. 18–20.
96. Козаева Е. Г. Острое экспериментальное поражение почек, вызванное интоксикацией высокотоксичными азотсодержащими соединениями / Е. Г. Козаева, И. Г. Джиоев / Экстремальная медицина. Проблемы экстремальных состояний : науч.-практ. конф. ЮФО : матер. – Владикавказ, 2006. – С. 41.
97. Козаева Е. Г. Состояние почек крыс при острой интоксикации нитритом натрия / Е. Г. Козаева, Л. Х. Дзюцева, И. Г. Джиоев // Здоровье и образование в XXI веке : Междунар. конгр. : матер. – Москва, 2009. – С. 1171–1172.
98. Козлюк А. С. Иммунный статус детей, проживающих в районе с повышенным содержанием нитратов в питьевой воде / А. С. Козлюк, Г. В. Кушнир, Л. А. Анисимова // Гигиена и санитария. – 1989. – № 3. – С. 19–22.
99. Колодязная В. С. Содержание нитратов в моркови при выращивании и хранении / В. С. Колодязная, А. В. Морозова // Консервная и овощесушильная промышленность. – 1983. – № 8. – С. 24.
100. Корыта И. Ионоселективные электроды / И. Корыта, К. Штулик. – Москва : Мир, 1989. – 272 с.
101. Методические подходы к установлению максимально допустимой нагрузки нитритов и нитратов, поступающих с водой и пищей / Г. Н. Красовский, Л. Я. Васюкович, Х. И. Хутсюя [и др.] // Гигиена и санитария. – 1982. – № 4. – С. 23–24.

102. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляционная патология : Рук. для врачей и биологов / Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицина, 2002. – 630 с.
103. Крыжановский Г. Н. Основы общей патофизиологии / Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2011. – 253 с.
104. Кражимский Ф. В. Человек в свете современных экологических проблем / Ф. В. Кражимский, В. Н. Большаков, В. И. Корюкин // Экология. – 2001. – № 6. – С. 403–408.
105. Кудеяров В. Н. Экологические проблемы применения минеральных удобрений / В. Н. Кудеяров, А. Ю. Кудеярова // Гигиена и санитария. – 2001. – № 7. – С. 78–79.
106. Кучма В. Р. Оценка риска влияния факторов окружающей среды на здоровье детей и подростков / В. Р. Кучма // Гигиена и санитария. – 2002. – № 4. – С. 51–53.
107. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина / М. С. Кушаковский. – Ленинград : Медицина, 1968. – 325 с.
108. Лакин Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высшая школа, 1990. – С. 130–132.
109. Луценко Б. О. Зміни окисного метаболізму у тканинах шлунка білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б. О. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2007. – Т. 7, Вип. 3. – С. 174–176.
110. Луценко Б. О. Зміни процесів продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах слизової оболонки шлунка білих щурів при відтворенні пептичної виразки за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б. О. Луценко // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – Вип. 2. – С. 50–52.
111. Луценко Б. О. Морфологічна оцінка динаміки процесу NO-залежних механізмів формування виразки шлунка щурів при хронічній інтоксикації нітратом натрію / Б. О. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2005. – Т. 5, Вип. 4. – С. 87.
112. Луценко Б. О. Морфологічна оцінка стану слизової оболонки при виразках шлунку щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б. О. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісн. Укр. медичної стоматологічної академії. – 2006. – Т. 6, Вип. 4. – С. 162.
113. Луценко Б. О. Стан протективних білків слизової оболонки шлунка білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б. О. Луценко // Світ медицини та біології. – 2007. – № 2. – С. 26–28.
114. Лясковская Ю. П. Влияние нитратов на качество мясных продуктов: обзорная информация / Ю. П. Лясковская, В. М. Горбатов. – Москва : ЦНИИТЕИ Агрпроом, 1984. – 34 с.
115. Львов Н. П. Ассимиляция нитратов растениями / Н. П. Львов // Итоги науки и техники. – Москва : Биологическая химия, 1987. – С. 94–101.
116. Маеда Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке (обзор) / Х. Маеда, Т. Акаике // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вип. 7. – С. 1007–1019.
117. Майрапетян А. Х. О нормировании содержания нитратов в суточном пище-

- вом рационе человека / А. Х. Майрапетян, Г. Б. Барсельянц // Вопросы питания. – 2002. – № 1. – С. 21–23.
118. Маленюк Е. Б. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений? / Е. Б. Маленюк, Н. П. Аймашева, Е. Б. Манухина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 126, № 9. – С. 274–277.
  119. Малышева А. Г. Неучтенная опасность воздействия химических веществ на здоровье человека / А. Г. Малышева // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 34–36.
  120. Манухина Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе : роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
  121. Манухина Е. Б. Стресс-лимитирующая система оксида азота / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86. – № 10. – С. 1283–1292.
  122. Марин С. В. Стоит ли бояться нитратов? / С. В. Марин, П. И. Сидоров // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 6. – С. 23–24.
  123. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 49–65.
  124. Марков Х. М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста / Х. М. Марков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 43–47.
  125. Медико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов № 5061–89. – Москва : Минздрав СССР, 1989. – 85 с.
  126. Меньшикова Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485–503.
  127. Метгемоглобінемія як тест ранньої діагностики нітратно-нітритної інтоксикації / Д. Ф. Гуфрій, В. Й. Скорохід, В. М. Гунчак, Р. І. Хомик // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2000. Вип. 1, Ч. I. – С. 33–37.
  128. Механізми порушення репаративних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту в умовах хронічної інтоксикації нітратом натрію / В. О. Костенко, Л. Ю. Глебова, С. В. Денисенко [та ін.] // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского. – 2006. – Т. 142, Ч. 3. – С. 223.
  129. Митченков В. Т. Токсиколого-гигиеническая оценка нитратно-нитритной нагрузки на организм человека и методические основы ее профилактики : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. / В. Т. Митченков. – Москва, 1992. – 41 с.
  130. Митченков В. Т. Минеральные удобрения и качество растительных сельскохозяйственных продуктов / В. Т. Митченков // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 38–41.
  131. Морфофункциональные особенности почек в условиях воздействия азот-



- содержащих экологических факторов / Л. В. Бибаева, К. Д. Салбиев, И. Г. Джиоев [и др.] : Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины : VIII науч. сессия Северо-Осетинской государственной медицинской академии : матер. – Владикавказ, 2001. – С. 15–19.
132. Москалюк Л. И. Уровень азотных веществ в растительных пищевых продуктах в зависимости от их кулинарной обработки и способов хранения / Л. И. Москалюк, О. М. Жуковский, Р. Ф. Зинченко // Рациональное питание. – Вып. 18. – Киев, 1983. – С. 82–84.
133. Мотылев В. Д. По вопросу о возрастной нитратно-нитритной метгемоглобинемии и ее профилактике : автореф. дисс. на соиск. учен. степени канд. мед. наук / В. Д. Мотылев. – Л., 1969. – 23 с.
134. Муроx В. И. Гигиеническая оценка пищевых продуктов в условиях интенсивного применения минеральных удобрений в Белорусской ССР : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / В. И. Муроx. – Москва, 1989. – 49 с.
135. Назарюк В. М. Эколого-агрехимические подходы к проблеме нитратных загрязнений в агроэкосистемах / В. М. Назарюк, М. И. Кленова, Ф. Р. Калимуллина // Экология. – 2002. – № 6. – С. 416–421.
136. Негативна дія NO та синдром надлишкового утворення оксиду азоту / Костенко В. О., Багучіна І. В., Глебова Л. Ю. [та ін.] // XI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: Тези доповідей. – Полтава – Київ – Чикаго, 2006. – С. 639.
137. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии / Г. Н. Крыжановский, И. Г. Акмаев, С. В. Магаева, С. Г. Морозов. – Москва : Мед. книга, 2010. – 287 с.
138. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н. А. Мухина. – Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
139. Николайкин Н. И. Экология : Учеб. для вузов / Н. И. Николайкин, Н. Е. Николайкина, О. П. Мелехова. 3-е изд., стереотип. – Москва : Дрофа, 2004. – 169 с.
140. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. – Женева : ВОЗ, 1981. – 118 с.
141. Нитраты. – Москва : Центр международных проектов ГКНТ, 1983. – 47 с.
142. Влияние нитратов и нитритов на состояние здоровья населения / Ю. В. Новиков, И. И. Окладников, М. Р. Сайфутдинов, И. А. Андреев // Гигиена и санитария. – 1985. – № 8. – С. 58–62.
143. Опополь Н. И. Нитраты / Н. И. Опополь, Е. В. Добрянская. – Кишинев : Штиинца, 1986. – 114 с.
144. Опополь Н. И. Об особенностях токсического воздействия нитратов, содержащихся в растительных пищевых продуктах / Н. И. Опополь // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 15–20.
145. Патологическая физиология и патологическая анатомия животных / Под ред. А. В. Жарова. – Москва : Колос, 2007. – 304 с.
146. Пахмурный Б. А. О механизме действия сердечных гликозидов на функцию почек и водно-солевой обмен : автореф. дис. ... докт. мед. наук / Б. А. Пахмурный. – Новосибирск, 1969. – 40 с.

147. Пенчук Я. Проблемы определения нитрат-иона в овощах физико-химическими методами / Я. Пенчук, Ю. Халдина // Известия АН СССР : Химия, 1988. – Т. 37, № 3. – С. 201–209.
148. Петербургский А. В. Агрехимия и успехи современного земледелия / А. В. Петербургский. – Пушкино, 1989. – 221 с.
149. Покровский А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи / А. А. Покровский. – Москва : Медицина, 1979. – 184 с.
150. Полевой В. В. Физиология растений / В. В. Полевой. – Москва : Высшая школа, 1989. – 221 с.
151. Почечные механизмы регуляции цикла оксида азота у белых крыс при нагрузке нитритом натрия / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, И. Ю. Бадьин, Б. А. Насибуллин // Нефрология : Санкт-Петербургский медицинский университет им. И. П. Павлова, Северо-Западная ассоциация нефрологов и врачей диализа, АОЗТ «Меделен». – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 95–98.
152. Почечный клиренс нитратов при однократном введении нитрата натрия белым крысам / А. И. Гоженко, И. В. Погорелая, С. И. Доломатов [и др.] // Медицина труда и пром. экология. – 2005. – № 2. – С. 42–45.
153. Предельно допустимые концентрации для с/х животных и основных видов сырья для комбикормов. Утверждены МЗ СССР и Гл. Гос. Ветеринарным инспектором. – 1989. – № 143–41–78–50.
154. Принципы гигиенической регламентации допустимого содержания нитратов в пищевых продуктах. Методические рекомендации / А. П. Ильницкий, Н. И. Опополь, В. Т. Митченков [и др.]. – Москва, 1988. – 15 с.
155. Природные антиоксиданты (биотехнологические, биологические и медицинские аспекты) / Л. В. Кричковская, Г. В. Донченко, С. И. Чернышов [и др.]. – Харьков : ОАО «Модель Вселенной», 2001. – 376 с.
156. Прохоров Н. И. Влияние химических средств защиты растений на среду обитания и здоровье населения / Н. И. Прохоров, Т. В. Дроздова // Гигиена и санитария. – 2003. – № 4. – С. 8–10.
157. Пругар Я. Избыточный азот в овощах / Я. Пругар, А. Пругарова. – Москва : Агропромиздат, 1990. – С. 56–58.
158. Раснаускайте М. Б. Особенности отравления детей нитратами / М. Б. Раснаускайте, Р. С. Пташекас, Д. Г. Красильщиков // Педиатрия. – 1990. – № 4. – С. 62–65.
159. Рахманин Ю. А. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды / Ю. А. Рахманин // Гигиена и санитария. – 2001. – № 5. – С. 3–7.
160. Рахманин Ю. А. Методологические проблемы оценки угроз здоровью человека факторов окружающей среды / Ю. А. Рахманин, С. М. Новиков, Г. И. Румянцев // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 5–10.
161. Ревич Б. А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека / Б. А. Ревич // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26–31.
162. Регуляція суццинтавмісними антигіпоксантами нітрат- та нітритредуктазного механізму утворення оксиду азоту / В. О. Костенко, І. В. Батухіна, Б. О. Луценко [та ін.] // Фармакологія 2006 – крок у майбутнє : III націон. з'їзд фармакологів України : тези доп. – Одеса, 2006. – С. 80.

163. Рекомендации по снижению содержания нитратов в растительных продуктах питания при кулинарной и промышленной переработке : Временные методические рекомендации. – Таллин, 1984. – 17 с.
164. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / И. Ю. Бадьин, В. Н. Запорожан, А. И. Гоженко [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2004. – Т. 38, № 5. – С. 58–59.
165. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В. П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 35.
166. Реутов В. П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазный компонент цикла оксида азота. Обзор / В. П. Реутов // Биохимия. – 1999. – Т. 64. Вып. 5. – С. 634–651.
167. Реутов В. П. Изучение механизмов восстановления нитритных ионов в окись азота в крови и митохондриях печени млекопитающих : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. биол. наук / В. П. Реутов. – Москва, 1988. – 45 с.
168. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Л. П. Каюшин // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 31–35.
169. Роома М. Я. Изучение содержания нитритов в слюне / М. Я. Роома // Гигиена и санитария. – 1991. – № 6. – С. 76–78.
170. Роома М. Я. Модификация метода определения нитратов в пищевых продуктах / М. Я. Рома, Н. С. Калашникова // Гигиена и санитария. – 1986. – № 1. – С. 57–58.
171. Рубенчик Б. Л. Образование канцерогенов из соединений азота / Б. Л. Рубенчик. – Киев : Наукова думка, 1990. – 220 с.
172. Рубенчик Б. Л. Питание, канцерогены и рак / Б. Л. Рубенчик. – Киев : Наукова думка, 1979. – 212 с.
173. Гигиеническая оценка овощей с высоким содержанием нитратов при длительном хранении / Р. Б. Рымарь-Щербина, О. И. Цыганенко, В. С. Лапченко [и др.] // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 42–45.
174. Рымарь-Щербина Н. Б. Экологически чистые продукты питания и сохранение здоровья населения / Н. Б. Рымарь-Щербина, А. И. Селюченко, О. И. Цыганенко // Гигиена и санитария. – 1995. – № 1. – С. 18–22.
175. Салбиев К. Д. Особенности морфологии почек крыс с экспериментальной интоксикацией азотсодержащими соединениями / К. Д. Салбиев, И. Г. Джиоев, Е. Г. Козаева // Морфологические ведомости. – 2004. – № 1–2. – С. 90.
176. Самохвалов С. Г. Определение нитратов в продукции / С. Г. Самохвалов, В. Г. Прижукова // Химизация сельского хозяйства. – 1990. – № 8. – С. 44–47.
177. Самохвалов С. Г. Экспрессное определение нитратов в растительных тканях с использованием игольчатого ион-селективного электрода / С. Г. Самохвалов, В. Г. Прижукова // Агрохимия. – 1983. – № 4. – С. 106–108.
178. Северина И. С. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффективных вазодилататоров и антиагрегантов / И. С. Северина, О. Г. Буссыгина, Н. В. Пятакова // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 25–30.

179. Северина И. С. Растворимые формы гуанилатциклаз. Механизм активации оксидом азота, роль в агрегации тромбоцитов / И. С. Северина // Вестник РАМН. – 1995. – № 2. – С. 41–47.
180. Семенов В. М. Закономерности накопления нитратов в продукции растениеводства / В. М. Семенов, В. А. Агаев, О. А. Соколов // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1989. – № 1. – С. 122–129.
181. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту / В. О. Костенко, І. В. Батухіна, С. В. Денисенко [та ін.] // Бюлетень IV читань ім. В. В. Подвисоцького : тези доп. – Одеса, 2005. – С.54–55.
182. Синдром надлишкового утворення оксиду азоту при дії екологічно небезпечних чинників / В. О. Костенко, І. В. Батухіна, С.М. Канюс [та ін.] // Проблеми і перспективи формування студентських колективів та екологічне виховання студентів : всеукр. наук.-практ. конф. : тези доп. – Полтава, 2005. – С. 23.
183. Соболева Е. А. О содержании и гигиеническом значении нитратов растительных продуктов : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Е. А. Соболева. – Иркутск, 1969. – 21 с.
184. Соколов О. А. Атлас распределения нитратов в растениях / О. А. Соколов, Т. В. Бубнова. – Пушино, 1989. – 68 с.
185. Соколов О. А. Нитраты в окружающей среде / О. А. Соколов, В. М. Семенов, В. А. Агаев. – Пушино, 1990. – 317 с.
186. Соколов О. А. Нитраты под строгий контроль / О. А. Соколов // Наука и жизнь. – 1989. – № 3. – С. 69–72.
187. Стан репаративних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту в умовах хронічної інтоксикації нітратом натрію / В. О. Костенко, Б. О. Луценко, О. П. Оренчук [та ін.] // II з'їзд токсикологів України : тези доповідей. – К., 2004. – С. 171.
188. Сторожаков Г. И. Механизмы вазодилатирующего действия нитратов и развития к ним толерантности / Г. И. Сторожаков, П. В. Сергеев, В. Ю. Шило // Химико-фармацевт. журн. – 1992. – № 11–12. – С. 4–10.
189. Суржиков В. Д. Здоровье человека и факторы окружающей среды в промышленных городах / В. Д. Суржиков, А. М. Олешенко, Д. В. Суржиков [и др.] // Гигиена и санитария. – 2003. – № 6. – С. 85–87.
190. Сухолотюк И. С. Содержание нитратов в овощах, не требующих кулинарной обработки / И. С. Сухолотюк, Н. И. Валентинова // Проблемы индустриализации общественного питания страны : тез. докл. II Всес. научн. конфер. – Харьков, 1989. – С. 36.
191. Тахиров М. Т. Материалы гигиенического обоснования допустимых остаточных количеств азот нитратов в бахчевых и овощных культурах / М. Т. Тахиров, Б. А. Пулатов, Ю. У. Хасанов // Гигиена и санитария. – 1982. – № 10. – С. 10–12.
192. Терентьев В. И. Перспективы совершенствования технологии обеззараживания воды поверхностных источников / В. И. Терентьев, В. К. Гриценко, С. А. Лопатин [и др.] // Гигиена и санитария. – 2002. – № 3. – С. 29–33.
193. Тулунов В. П. Токсико-гигиеническая оценка нитратов в пищевых продуктах

- / В. П. Тулунов, Е. И. Приходько, Е. Фомиченко // Вопросы питания. – 2001. – № 2. – С. 32–34.
194. Фактори, що впливають на забруднення продуктів харчування та продовольчої сировини нітратами / Д. Ф. Гуфрій, В. Й. Скорохід, В. М. Гунчак, О. І. Каянюка // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – 2003. – Т. 5 (4), Ч. 1. – С. 106–114.
  195. Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузки / А. И. Гоженко, В. Ю. Карчаускас, С. И. Доломатов [и др.] // Нефрология. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 75–78.
  196. Химический состав пищевых продуктов / Под ред. И. М. Скурихина, М. Н. Волгарева. – Москва : Агропромиздат, 1987. – Кн. 2. – С. 344–347.
  197. Химический состав пищевых продуктов / Под ред. И. М. Скурихина, В. А. Шатерникова. – Москва : Легкая и пищевая промыш., 1984. – 328 с.
  198. Ходжаев В. Г. Влияние кипячения воды на содержание нитратов / В. Г. Ходжаев // Гигиена и санитария. – 1987. – № 11. – С. 68–69.
  199. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Ю. Е. Охотин, Н. С. Косицын. – Москва : Наука, 1998. – 156 с.
  200. Цинзерлинг А. В. Патологическая анатомия / А. В. Цинзерлинг, В. П. Цинзерлинг. – Москва : Медицина, 1996 – 370 с.
  201. Гигиеническая оценка мяса свиней, получавших повышенные количества нитратов / О. И. Цыганенко, Г. А. Хмельницкий, А. Бокор [и др.] // Вопросы питания. – 1991. – № 6. – С. 47–49.
  202. Гигиенический мониторинг нитратов в пищевых продуктах / О. И. Цыганенко, Н. Л. Емченко, В. С. Лапченко [и др.] // Гигиена и санитария. – 1990. – № 9. – С. 42–44.
  203. Цыганенко О. И. Метаболизм нитратов в организме человека и животных при их поступлении с питьевой водой и пищей / О. И. Цыганенко, М. В. Набока // Гигиена и санитария. – 1989. – № 4. – С. 55–59.
  204. Цыганенко О. И. О путях снижения содержания нитратов в продуктах питания / О. И. Цыганенко, Н. Б. Рымарь-Щербина // Гигиена и санитария. – 1991. – № 5. – С. 38–42.
  205. Определение тест-модели для оценки уровней воздействия нитратов на организм / О. И. Цыганенко, В. С. Лапченко, Н. Л. Емченко [и др.] // Гигиена и санитария. – 1993. – № 5. – С. 29–31.
  206. Ченуша В. П. О состоянии здоровья детей дошкольного возраста в регионе с повышенным уровнем нитратов и нитритов в окружающей среде / В. П. Ченуша, А. С. Коалюк, А. А. Донос // Здравоохранение. – 1990. – № 6. – С. 20–22.
  207. Чяпкявичене Е. С. Как уменьшить содержание нитратов и нитритов в овощах / Е. С. Чяпкявичене // Гигиена и санитария. – 1988. – № 3. – С. 18.
  208. Шебзухов Ю. В. Синтез окиси азота перитонеальными макрофагами мыши под действием С-реактивного протеина / Ю. В. Шебзухов, М. Ю. Вайсбурд, К. В. Артюшкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 125, № 1. – С. 48–50.

209. Товароведение и экспертиза мясных, молочных и рыбных продуктов / А. Ф. Шепелев, И. А. Печенежская, О. И. Кожукова, А. С. Туров. – Ростов-на-Дону. – 2002. – С. 61–62.
210. Ячник А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик // Укр. пульмонолог. журн. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
211. Air Contaminants, Final Rule // Federal Register. – 1989. – V. 54, № 12. – P. 2521–2523.
212. American Conference of Governmental Industrial Hygienists : Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 5<sup>th</sup> ed. – Cincinnati, OH: ACGIH, 1986. – P. 435–436.
213. A genome-wide screen in yeast identifies specific oxidative stress genes required for the maintenance of sub-cellular redox homeostasis / A. Ayer, S. Fellermeier, C. Fife [et al.] // PLoS One. – 2012. – V. 7, № 9. – e 44278.
214. Archer M. C. Hazard of nitrate, nitrite and N-nitrosamines in human nutrition / M. C. Archer // In : Nutritional toxicology. : Ed. Hathcock I. N., № 4. Academic Press, Inc. – 1982. – V. 11. – Chap. 9. – P. 327–381.
215. Arillo A. Nitrite binding to cytochrome P-450 from liver microsomal enzymes / A. Arillo, P. Mensi, G. Pirozzi // Toxicol. Lett. – 1984. – V. 21, № 3. – P. 369–374.
216. Bartholomew B. A. The pharmacology of dietary nitrate and the origin of urinary nitrate / B. A. Bartholomew, M. J. Hill // Fd. Chem. Toxic. – 1984. – V. 22, № 10. – P. 789–795.
217. Bartsch H. Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention / H. Bartsch, M. Ohshima, B. Pignatelli // Mut. Res. – 1988. – V. 202, № 2. – P. 307–324.
218. Bergthaller W. Einfluß der Verarbeitung und der kochentechnischen Zubereitung auf den Nitratgehalt von Kartoffelerzeugnissen / W. Bergthaller, H. D. Ocker // Landwirt. Forsch. – 1985. – № 41. – S. 288–297.
219. Blacker J. H. Triethanolamine for Collecting Nitrogen Dioxide in the TLV Range / J. H. Blacker. – Am. Ind. Hyg. Assoc. J. – 1973. – № 34. – P. 390.
220. Bolanos J. P. Nitric oxide, mitochondrial function and excitotoxicity / J. P. Bolanos // Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2000. – V. 22, № 6. – P. 375–377.
221. Braker W. Matheson Gas Data Book / W. Braker, A. L. Mossman : In 5<sup>th</sup> ed. East Rutherford, NJ : Matheson Gas Products, 1971. – P. 405–410.
222. Brokhoven-van L. W. Role of various food products in the formation of N-nitroso compounds under acidic conditions / L. W. Brokhoven-van, W. M. F. Jongen, J. A. R. Davies M. J. S. Boekel van // IARS Sci. Publ. – 1987. – № 84. – P. 360–363.
223. Buldursson S. Analysis of nitrate in food extracts using a thermostable formate linked nitrate reductase enzyme system / S. Buldursson, K. Krisijansson // Biotechnology Techniques. – 1990. – V. 4, № 3. – P. 211–214.
224. Buther A. R. NO, nitrosonium ions, nitroxide ions, nitrosothiols and iron–nitrosyls in biology : a chemist's perspective / A. R. Buther, F.W. Flitney, D. L. H. Williams

- // Trends in pharmacological sciences. – 1995. – V. 16, № 106. – P. 18–20.
225. Calabrese F. The protective effects of L-arginine after liver ischaemia/reperfusion injury in a pig model / F. Calabrese, P. Valente, R. Cadrobbi // Journal of pathology. – 1997. – V. 183, № 4. – P. 477–485.
226. Carlson M. P. Determination of nitrate in forages by using selective ion electrode: collaborative study / M. P. Carlson, J. Cerny, S. Matousck // J. Assoc. Off. Anal. Chem. – 1986. – V. 69, № 2. – P. 296–298.
227. Cartwright J. E. Inhibition of nitric oxide synthase by antisense techniques: investigations of the roles of NO produced by murine macrophages / J. E. Cartwright, A. P. Johnstone, G. St. J. Whitley // British Journal of Pharmacology. – 1997. – V. 120, № 1. – P. 146–152.
228. Celtek S. Nitroergic modulation of cholinergic responses in the opossum lower oesophageal sphincter / S. Celtek, S. Moncada // British Journal of Pharmacology. – 1997. – V. 122. – P. 1043–1046.
229. Cerny J. Chemiluminiscenci stanoveni dusicnanu, dusitanu a nitrosaminu a moznosti jeno zavedeni higienicke sluzbe / J. Cerny, S. Matousck // CS hygiena. – 1987. – V. 32, № 6. – P. 368–376.
230. Chang H.-Y. Comparative effects of L-NOARG and L-NAME on basal blood flow and Ach-induced vasodilatation in rat diaphragmatic microcirculation / H.-Y. Chang, Ch.-W. Chen, T.-R. Hsine // British journal of pharmacology. – 1997. – V. 120, № 2. – P. 326–332.
231. Chang S. K. Determination of Nitrite Ion Using Differential Pulse Polarography / S. K. Chang, R. Kozenianskas, G. W. Harrington // Anal. Chem. – 1977. – V. 49. – P. 2272–2275.
232. Coleman J. W. Nitric oxide in immunity and inflammation [Electronic resource] / J. W. Coleman // Int. Immunopharmacol. – 2001. – V. 1, № 8. – P. 1397–1406.
233. Combs G. F. The role of selenium in nutrition / G. F. Combs, S. B. Combs // Academic Press, INC. Harcourt Brace Jovanovich, Publishers Orlando San Diego New York Austin Boston London Sydney Tokyo Toronto. – 1986. – P. 327–525.
234. Conzalez J. D. Role of nitric oxide and prostaglandins in the long-term control of renal function / J. D. Gonzalez, M. T. Llinas, E. Nava // Hypertension. – 1998. – V. 32, № 1. – P. 33–38.
235. Croci T. Negative modulation of nitric oxide production by neurotension as a putative mechanism of the diuretic action of SR-48692 in rats / T. Croci, M. Landi, D. Gubly // British journal of pharmacology. – 1997. – V. 120, № 7. – P. 1312–1318.
236. Curro D. Nitric oxide synthase activity and non-adrenergic non-cholinergic relaxation in the rat gastric fundus / D. Curro, A. R. Volpe, P. Preziosi // British journal of pharmacology. – 1996. – V. 117, № 4. – P. 717–728.
237. Cuzzolin L. Role of endogenous and exogenous nitric oxide on intestinal mucosa and microflora in the rat / L. Cuzzolin, A. Adami, F. Crivellente // Inflammation. – 1997. – V. 21, № 4. – P. 443–450.
238. Dambisya Y. M. Role of nitric oxide in the induction and expression of morphine tolerance and dependence in mice / Y. M. Dambisya, T.-L. Lee // British journal of pharmacology. – 1996. – V. 117, № 5. – P. 914–918.

239. Davison W. Interference studies in the batch determination of nitrate in fresh-water by reduction with cadmium to nitrite / W. Davison, C. Woof // *Analyst.* – 1979. – V. 104, № 1238. – P. 385–390.
240. Deedwania P. C. Endothelium: a new target for cardiovascular therapeutics / P. C. Deedwania // *Journal of the American college of cardiology.* – 2000. – V. 35, № 1. – P. 67–70.
241. Deng X. Role of nitric oxide in short-term and prolonged effects of angiotensin II on renal hemodynamics / X. Deng, W. J. Welch, C. S. Wilcox // *Hypertension.* – 1996. – V. 27, № 5. – P. 1173–1179.
242. Eggers N. J. High-performance liquid chromatographic method for the determination of nitrate and nitrite in cured meat / N. J. Eggers, L. Dawn, D. L. Cattle // *J. Chromatog.* – 1986. – V. 354. – P. 490–494.
243. Emig J. Reduction of nitrate and nitrite in vegetable juices prior to lactic acid fermentation / J. Emig, C. Meisel // *Food Biotechnol.* – 1990. – V. 4, № 1. – P. 575–577.
244. Fletcher J. R. Effect of cooking on the nitrate levels in vegetables / J. R. Fletcher // *Nutr. Health.* – 1987. – V. 5, № 1–2. – P. 61–63.
245. Follet M. J. Determination of nitrite and nitrate in meat products / M. J. Follet, P. Rateliff // *J. Sci. Fd. Agric.* – 1963. – V. 14. – P. 138–144.
246. Forstermann U. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms / U. Forstermann, H. Kleinert // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacology.* – 1995. – № 352. – P. 351–364.
247. Fox J. B. Effect of residual ascorbate on determination of nitrite in commercial cured meat products / J. B. Fox, R. C. Doerr, R. Gates // *J. Ass. Off. Anal. Chem.* – 1984. – V. 67. – P. 692–697.
248. Furchgott R. F. Nitric oxide: from basic research on isolated blood vessels to clinical relevance in diabetes / R. F. Furchgott // *An. R. Acad. Nac. Med. (Madr).* – 1998. – V. 115, № 2. – P. 317–331.
249. Gambone L. M. Synergistic interaction between endothelium-derived NO and prostacyclin in pulmonary artery: potential role for K<sup>+</sup>ATP channels / L. M. Gambone, P. A. Murray, N. A. Flavahan // *British journal of pharmacology.* – 1997. – V. 121, № 2. – P. 271–279.
250. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite / T. Sobko, C. I. Reinders, E. Jansson [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2005. – V. 13, № 4. – P. 272–278.
251. Gross J. Mechanisms involved in the effect of nitric oxide synthase inhibition on L-arginine-induced insulin secretion / J. Gross, M. Roye, M. Manteghetti // *British journal of pharmacology.* – 1997. – V. 120, № 3. – P. 495–501.
252. Heijden C. A. Nitrates in drinking water: health effects and risk / C. A. Heijden, G. K. Montizaan // *Hum. Toxicol.* – 1988. – V. 7, № 1. – P. 53–54.
253. Hopher J. M. Zinc /Chromium (II) reduction for nitrate determination in agricultural materials by colometry or ion-selective electrode / J. M. Hopher, H. R. Alexander, J. Dixon // *J. Sci. Food Agric.* – 1989. – V. 49. – P. 379–383.
254. Heyman S. N. The effect of ketotifen on nitric oxide synthase activity / S. N. Heyman, F. Karmeli, M. Brezis // *British journal of pharmacology.* – 1997. – V. 120. – P. 1545–1551.



255. Holzer P. Dual excitatory and inhibitory effect of nitric oxide on peristalsis in the guinea pig intestine / P. Holzer, I. Th. Lippe, A. L. Tabrizi // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 1997. – V. 280, № 1. – P. 154–161.
256. Huntschak W. Unspezifische zellimmunitat bei der adaption zum einfluss der kleinen dosen des Natriumnitrits / W. Huntschak : 2 Symposium Osterreich – Ukraine / Landwirtschaft. – Wien, 2000. – P. 34–35.
257. Hyeyoung K. Effect of nitric oxide on hydrogen peroxide-induced damage in isolated rabbit gastric glands / K. Hyeyoung, K. K. Hwan // *Pharmacology*. – 1998. – V. 57, № 6. – P. 323–330.
258. Hyeyoung K. Effects of a nitric oxide donor and nitric oxide synthase inhibitors on acid secretion of isolated rabbit gastric glands / K. Hyetoung, K. K. Hwan // *Pharmacology*. – 1996. – V. 53, № 6. – P. 331–339.
259. Ignarro L. J. *Nitric Oxide, 2<sup>nd</sup> Edition : Biology and Pathobiology* / Louis J. Ignarro. – NY. : Academic Press, 2009. – 845 p.
260. Izzo A. A. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport / A. A. Izzo, N. Mascolo, F. Capasso // *Digestive and sciences*. – 1998. – V. 43, № 8. – P. 1605–1620.
261. Kawabata A. Evidence that endogenous nitric oxide modulates plasma fibrinogen levels in the rat / A. Kawabata // *British journal of pharmacology*. – 1996. – V. 117, № 2. – P. 236–237.
262. Kerwin J. F. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers / J. F. Kerwin, J. R. Lancaster, P. L. Feldman // *Journal of medicinal chemistry*. – 1995. – V. 38, № 22. – P. 4343–4362.
263. Knight T. M. Estimation of dietary intake of nitrate and nitrite in Great Britain / T. M. Knight, D. Forman, S. A. Dabbagh, R. Doll // *Fd. & Chem. Toxicology*. – 1987. – V. 25. – P. 277–285.
264. Kobayashi Y. L-nitroarginine increases blood pressure in the rat / Y. Kobayashi, K. Ikeda, K. Shinozuka // *Clin. exp. pharm. physiol.* – 1991. – V. 18. – P. 397–399.
265. Koikov L. N. Oximes, amidoximes and hydroxamic acids as nitric oxide donors / L. N. Koikov, N. Y. Alexeeva, E. A. Lisitza // *Mendelev Comm.* – 1998. – № 46. – P. 177–179.
266. Koshiishi I. Regulation of S-thiolation and S-nitrosylation in the thiol/nitric oxide system by radical scavengers / I. Koshiishi, T. Takajo, K. Tsuchida // *Nitric Oxide*. – 2007. – V. 16, № 3. – P. 356–361.
267. Kostka P. Free radicals (nitric oxide) / P. Kostka // *Analytical chemistry*. – 1995. – V. 67, № 12. – P. 411R–416R.
268. Kubes P. Nitric oxide : An endogenous modulator of leukocyte adhesion / P. Kubes, M. Suzuki, D. N. Granger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – V. 88. – P. 4651–4655.
269. Nitrate, nitrite balance and de novo synthesis of nitrate in humans consuming cured meats / K. Lee, J. Z. Greger, J. R. [et. al.] // *Amer. C. Clin. Nutr.* – 1986. – V. 44, № 2. – P. 188–194.
270. Lefer A. M. Therapeutic role of nitric oxide donors in the treatment of cardiovascu-

- lar disease / A. M. Lefer, D. J. Lefer // *Drugs of the future*. – 1994. – V. 19, № 7. – P. 665–672.
271. Lindsay R. M. In vivo and in vitro evidence of altered nitric oxide metabolism in the spontaneously diabetic, insulin-dependent BB/Edinburgh rat / R. M. Lindsay, R. S. Peet, G. S. Wilkie // *British journal of pharmacology*. – 1997. – V. 120, № 1. – P. 1–6.
  272. Lovren F. Nitric oxide, a possible mediator of 1,4-dihydropyridine-induced photo-relaxation of vascular smooth muscle / F. Lovren, S. K. O'Neill, D. Bieger // *British journal of pharmacology*. – 1996. – V. 118, № 4. – P. 879–884.
  273. Macrophages, nitric oxide and microRNAs are associated with DNA damage response pathway and senescence in inflammatory bowel disease. / J. J. Sohn, A. J. Schetter, H. G. Yfantis [et al.] // *PLoS One*. – 2012 – V. 7 (9). – e44156.
  274. Mansouri A. M. Review : Methemoglobinemia / A. M. Mansouri // *Amer. J. Med. Sci.* – 1985. – V. 289, № 5. – P. 200–241.
  275. Merchant J. A. Ed. : *Occupational Respiratory Diseases* (DHHS/NIOSH Pub. № 86–102). – Cincinnati, OH : NIOSH, 1986. – P. 590–594.
  276. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacol. Rev.* – 1991. – V. 43. – P. 109–142.
  277. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells / C. Nathan // *FASEB J.* – 1992. – V. 6. – P. 3051–3064.
  278. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) : *NIOSH Manual of Analytical Methods*, 2<sup>nd</sup> ed., Vol. 4 (DHEW/NIOSH Pub № 78–175, Method № S321). – Cincinnati, OH, 1978.
  279. National Institute for Occupational Safety and Health: *Criteria for a Recommended Standard... Occupational Exposure to Oxides of Nitrogen (Nitrogen Dioxide and Nitric Oxide)* (DHEW/NIOSH Pub. № 76–149). – Cincinnati, OH: NIOSH, 1976.
  280. Nitric Oxide, Part A : Sources and Detection of NO; NO Synthase, Volume 268 (*Methods in Enzymology*) / ed. J. N. Abelson, M. I. Simon, H. Sies. – NY. : Academic Press; 1<sup>st</sup> ed., 1996. – 555 p.
  281. Nitric oxide : mediator of nonadrenergic noncholinergic responses of opossum oesophageal muscle / J. Murray [et al.] // *Amer. J. Physiol.* – 1991. – V. 261. –P. 401–406.
  282. Norwitz G. Interference of ascorbic and isoascorbic acids in the spectrophotometric determination of by the diazotization couplingtechnique / G. Norwitz, P. N. Keliher // *Analyst.* – 1987. – V. 112. – P. 903–906.
  283. Occupational Safety and Health Administration Analytical Laboratory: *OSHA Analytical Methods Manual* (USDOL/OSHA–SLCAL Method No. ID–109). – Cincinnati, OH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Pub. No. ISBN: 0–936712–66–X), 1985.
  284. Occupational Safety and Health Administration Technical Center : *Nitric Oxide Back–Up Report* (ID–190) by J. C. Ku. – Salt Lake City, UT. Revised, 1991.
  285. Occupational Safety and Health Administration Technical Center: *Determination of Nitrogen Dioxide in Workplace Atmospheres (Ion Chromatography)* by J. C. Ku (USDOL/OSHA–SLTC Method № ID–182). –Salt Lake City UT. Revised, 1991.

286. Occupational Safety and Health Administration Technical Center: Standard Operating Procedure – Ion Chromatography. Salt Lake City, UT. In progress (unpublished).
287. Pathogenesis of nitrate and nitrite reasoning of the introduction of nitrates into their organism with forded or water / V. Skorochid, V. Hunchak, R. Khomyk, D. Guphrij // Ukrainian-Austrian symp. «Agriculture : Science and Practice». – Lviv, 1996. – P. 113.
288. Paulus K. Effect of heat treatment on the quality of cooked carrots / K. Paulus, I. Saguy // J. Food Science. – 1998. – V. 37. – P. 409–452.
289. Phillips W. E. J. Naturally occurring nitrate and nitrite in food in relation to infant methaemoglobinemia / W. E. J. Phillips // Food Cosmet. Toxicol. – 1971. – V. 9, № 2. – P. 219–223.
290. Rand M. J. Nitrenergic transmission: nitric oxide as a mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission / M. J. Rand // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 1992. – V. 19. – P. 147–169.
291. Ribeiro M. O. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis. A new model of arterial hypertension / M. O. Ribeiro, E. Antunes, G. De Nucci // Hypertension. – 1992. – V. 20, № 3. – P. 298–303.
292. Saltzman B. E. Colorimetric Microdetermination of Nitrogen Dioxide in the Atmosphere / B. E. Saltzman // Anal. Chem. – 1954. – V. 26. – P. 19–49.
293. Santak B. In vivo quantification of endotoxin-induced nitric oxide production in pigs from NaNO<sub>3</sub>-infusion / B. Santak, P. Radermacher, Th. Iber // British journal of pharmacology. – 1997. – V. 122. – P. 1605–1610.
294. Sarkar R. Does nitric oxide regulate smooth muscle cell proliferation / R. Sarkar, R. C. Webb // Journal of vascular research. – 1998. – V. 35, № 35. – P. 135–142.
295. Selemidis S. Evidence that both nitric oxide (NO) and a non-NO hyperpolarizing factor elicit NANC nerve-mediated relaxation in the rat isolated anococcygeus / S. Selemidis, T. M. Cocks // British journal of pharmacology. – 1997. – V. 120, № 2. – P. 662–665.
296. Sweetsur W. M. Ion selective method for the determination of nitrate in grass and clover / W. M. Sweetsur, A. C. Wilson // Analyst. – 1975. – V. 100. – P. 485–488.
297. Taberner A. Effect of NG-nitro-L-arginine methylester (L-NAME) on functional and biochemical cci-adrenoceptor-mediated responses in rat blood vessels / A. Taberner, J. Giraldo, E. Vila // British journal of pharmacology. – 1996. – V. 117, № 4. – P. 452–460.

## ПРЕДМЕТНИЙ ПОКАЖЧИК

### L

L-аргінін 16, 17, 18, 21, 22, 23, 26, 38, 40, 42, 103, 111, 112, 113, 120, 184, 185, 194

### N

NADPH 17, 23, 41, 42, 145  
 NO-синтаза 8, 16, 17, 18, 20, 21, 27, 30, 34, 35, 40, 41, 44, 106, 110, 120, 124, 197  
 NOS 16, 22, 23, 26, 38, 44, 111, 112, 120, 121, 122, 123, 124, 194

### A

агрохімікати 5  
 азот 5, 6, 7, 8, 11, 21, 23, 24, 27, 47, 48, 104, 139, 140, 179, 181, 183, 184, 194, 195  
 – азоту діоксид 33  
 – азоту монооксид 8, 17, 18, 21, 35, 52, 59, 202  
 – азоту оксид 6, 8, 9, 11, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 32, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 44, 54, 81, 84, 85, 88, 93, 98, 102, 103, 104, 105, 106, 109, 114, 115, 117, 121, 123, 148, 154, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 193, 194, 195, 199, 200, 206  
 активність 9, 16, 17, 18, 20, 22, 25, 27, 32, 37, 39, 40, 44, 49, 53, 98, 110, 111, 112, 116, 119, 146, 152, 196  
 аміносполуки 11  
 антиагрегант 9, 16  
 антиоксидант 38  
 аргінін 18, 21, 25, 36, 38, 40, 59, 81, 88, 104, 111, 113, 114, 115, 116, 118, 119, 120, 129, 159, 181, 188, 194  
 аспект 8, 11, 17, 27, 201

### B

бактерії 9, 22, 48, 53, 181  
 білок 22, 46, 99, 100, 102, 108, 113, 114, 115, 118, 120, 121, 122, 124, 137, 138  
 біоактивність 111  
 білкові сполуки 5  
 біологічний вік 95, 96  
 біфідобактерії 9, 53  
 блокування 98, 204

### B

вазодилатор 9, 16, 22, 111, 181  
 вода 5, 55, 57, 60, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 180, 181  
 – ґрунтова 14, 63  
 – питна 5, 51, 55, 67, 68, 157, 159, 164  
 водогін 69, 71  
 водозабір 59, 60, 65, 70, 72  
 водопостачання 55, 57, 59, 61, 63, 64, 65, 67, 69, 70, 71, 72, 76, 77, 78, 165  
 водопровід 59, 60, 65, 72  
 водосховище 180  
 вплив 5, 7, 10, 11, 13, 16, 17, 18, 24, 25, 26, 33, 39, 40, 41, 46, 48, 49, 51, 53, 54, 59, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 92, 93, 96, 97, 98, 102, 104, 107, 108, 110, 112, 113, 116, 119, 125, 128, 132, 133, 134, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 167, 179, 180, 184, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 203, 205, 206  
 вуглевод 58, 142, 199

### G

гемоглобін 6, 8, 26, 27, 28,

29, 30, 31, 32, 33, 34, 37, 108, 110, 118, 124, 125, 126, 127, 141, 152, 158, 161, 163, 182, 188, 191, 195, 196, 198, 200, 201, 204  
 гіпоксія 26, 32, 200  
 глутатіонредуктаза 87, 231  
 глюкокортикоїди 18, 185  
 гуанідин 22  
 гуанілатциклаза 18, 20, 183

### G

ґрунт 12, 13, 73, 75, 81, 165, 179

### D

держсанепіднагляд 172, 174, 177  
 джерело 11, 26, 57, 63, 71, 72, 157, 159, 181  
 діти 7, 52  
 діурез 98, 99, 100, 102, 104, 105, 107, 113, 114, 115, 116, 120, 121, 122, 157, 158, 187, 188, 198  
 добрива 5, 13, 14, 49  
 – азотні 5, 49, 91, 93  
 – мінеральні 13, 91, 93, 179  
 доза 10, 11, 13, 14, 52, 93, 99, 101, 103, 104, 108, 113, 118, 120, 125, 137, 153, 156, 158, 163, 164, 188, 193, 196, 197, 201, 202, 203, 205, 206

### E

екскреція 58, 59, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 158, 187, 188, 196, 197, 198  
 еритропоез 126, 154  
 еритроцит 152, 163, 196, 204  
 еритроцит 9, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 107, 108, 118, 124,

126, 152, 154, 155, 158, 163, 180, 188, 196, 198, 200, 201  
 ефект 17, 18, 24, 29, 35, 37, 39, 40, 51, 89, 105, 110, 112, 113, 125, 142, 143, 154, 164, 180, 181, 183, 185, 199, 202, 205

– біологічний 23, 89, 110, 136, 137, 139, 140, 141, 142, 145, 161, 164, 191

– вазодилатаційний 83, 111, 113

– дизрегуляторний 9, 52

– економічний 5

– інотропний 24

– кумулятивний 147

– осмотичний 113

– плейотропний 23

– судинний 31

– терагенний 149

– токсичний 5, 11, 14

– цитотоксичний 38

### **З**

залоза 6

– ендокринні 6

– слинні 149

– підшлункова 24, 142, 149

– щитоподібна 142

заходи 14, 164, 166, 174, 177, 205

– адміністративні 51, 174

– дезінфекційні 177

– лікувально-оздоровчі 54

– профілактичні 6, 54, 93

здоров'я 6, 10, 26, 44, 51, 53, 54, 64, 73, 76, 79, 81, 82, 83, 89, 92, 93, 94, 156, 157, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 176, 177, 186, 187, 205, 206

зсуви

– дизрегуляторні 9, 10, 52

– метаболічні 9, 53

– гормональні 136

зсуви

– дизрегуляторні 9, 10, 52

– метаболічні 9, 53

– гормональні 136

### **І**

ізофермент 181, 182

ішемічна хвороба серця 25

### **К**

канцерогени 5, 8, 51

каптаж 65, 69, 71

катехоламіни 10, 53

кишкова паличка 9, 53

кліренс 99, 100, 101, 103, 104, 106, 113, 114, 115, 120, 121, 122, 158, 159, 187, 188, 197

клітини 8, 9, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 29, 35, 37, 41, 42, 86, 87, 88, 129, 153, 154, 178, 180, 181, 183, 185, 193, 194, 195, 201, 202, 203, 204

– базальні 111

– гладкі (гладком'язові) 17, 18, 182, 193, 194, 195

– гранульозні 133, 160, 190

– ендотеліальні 8, 9, 16, 18, 24, 28, 154, 183, 193

– еритроїдні 154

– жирові 133, 160, 190

– імунні 17

– штамові 154

компонент 94, 180

– ендотеліальний 34

– клітинної мембрани 28

– мінеральний 65

– нітритредуктазний 8

креатинін 98, 99, 100, 101, 102, 103, 113, 114, 115, 120, 121, 138, 139, 159, 187, 188

– адміністративні 51, 174

– дезінфекційні 177

– лікувально-оздоровчі 54

– профілактичні 6, 54, 93

здоров'я 6, 10, 26, 44, 51, 53, 54, 64, 73, 76, 79, 81, 82, 83, 89, 92, 93, 94, 156, 157, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 176, 177, 186, 187, 205, 206

зсуви

– дизрегуляторні 9, 10, 52

– метаболічні 9, 53

– гормональні 136

– гормональні 136

мембрана 18, 22, 29, 86, 107, 194, 203

– еритроцитарна 29

– клітинна 22, 29

метаболізм 8, 21, 26, 27, 28, 32, 37, 87, 88, 89, 97, 105, 106, 110, 114, 120, 137, 139, 140, 141, 142, 161, 184, 191, 194, 197, 199, 201

метгемоглобін 8, 15, 26, 27, 29, 31, 89, 111, 125, 126, 127,

198, 199, 200, 201, 204, 205  
 метгемоглобінемія 15, 49, 198, 201, 204, 205

механізм 9, 10, 15, 16, 17, 19, 21, 24, 25, 26, 27, 30, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 53, 54, 86, 88, 128, 137, 139, 141, 145, 152, 161, 181, 183, 184, 185, 191, 195, 201, 202, 203, 204

– клітинний 29, 153

– компенсаторний 85, 204

– патогенетичний 128, 139, 201

– патофізіологічний 19, 139

– регуляторний 9, 27, 53

мікроелемент 13, 73, 199

моніторинг 50, 60, 72, 79, 164, 165, 166, 167, 168, 171, 172, 174, 176, 177, 205

– санітарно-гігієнічний 166

– соціально-гігієнічний 65, 72, 94, 165, 166, 168, 172, 174, 176, 177, 202, 205

– соціально-екологічний 166

моноцити 9, 16, 17, 144, 154

### **Н**

навантаження 51, 52, 94, 103, 106, 139, 140, 141, 161, 188, 191, 197, 205

– аліментарне 79

– добове 51, 52

– нітратне 55, 59, 79, 81, 82, 109, 155, 156, 187

– нітритне 81, 155

– пестицидне 90

– токсичне 57, 79, 157

– хімічне 54

населення 6, 45, 47, 51, 54, 57, 59, 62, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 78, 79, 80, 81, 82, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 156, 157, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 176, 186, 205, 206

нірки 98, 100, 101, 102, 103, 105, 106, 107, 116, 121, 157, 158, 159, 180, 187, 188, 189, 194, 196, 198

нітрозосполука 8, 9, 53, 194, 201  
 нітрати 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 21, 25, 26, 28, 29, 35, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 66, 67, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 92, 94, 95, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 133, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 178, 179, 182, 183, 184, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 196, 197, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205  
 нітрат-іон 7, 8, 25, 26, 48, 59, 103, 110, 178, 179, 194  
 нітрити 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 21, 35, 41, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 58, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 110, 111, 116, 117, 118, 122, 123, 125, 159, 164, 178, 179, 182, 184, 188, 189, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 202, 203, 205, 206  
 нітрит-аніон 21, 104  
 нітрит-іон 21, 27, 41 58, 103, 110, 178, 194, 200  
 нітрозаміни 8, 11, 110, 201  
 нітрозодіетиламін 51, 231  
 нітрозодиметиламін 51, 231  
**О**  
 оксигемоглобін 29, 31, 37, 39, 198  
 організм 5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 34, 36, 39, 40, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 57, 81, 82, 85, 86, 93, 94, 98, 99, 101, 102, 103, 106, 108, 109, 110, 116, 119, 124, 125, 128, 136,

137, 139, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 152, 153, 154, 155, 156, 158, 161, 163, 164, 180, 182, 187, 189, 191, 193, 194, 195, 196, 199, 200, 202, 203, 204, 205  
 осмоляльність 98, 99, 100, 101, 102, 113, 114, 115, 116, 120, 158, 187, 188, 196  
 отруєння 5, 7, 15, 26, 180  
 оцінка 6, 7, 20, 26, 40, 54, 55, 65, 73, 78, 81, 85, 93, 98, 111, 118, 120, 125, 128, 143, 156, 157, 159, 166, 167, 168, 172, 187, 189, 204, 205  
**П**  
 пероксинітрит 24, 27, 33, 38, 39, 186  
 пестициди 14, 75  
 печінка 20, 34, 36, 129, 131, 137, 140, 142, 149, 155, 159, 185, 189  
 – активність 137, 139, 140, 142  
 – стан 129, 140, 161, 192  
 – структура 129, 159, 189  
 – тканини 129, 130  
 – ураження 34, 41  
 – функція 106, 107, 137, 140  
 прекурсори 6, 11, 54, 55, 93, 94, 96, 97, 98, 104, 105, 117, 122, 123, 147, 148, 150, 156, 157, 186, 187, 202, 203, 204, 205, 205  
 – монооксиду азоту 17, 55, 59, 202  
 – оксиду азоту 6, 8, 11, 54, 84, 100, 102, 117, 158, 162, 181, 182, 195, 206  
 – неорганічні 88, 89, 93, 96, 97, 98, 100, 102, 105, 111, 114, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 128, 134, 150, 152, 162, 163, 186, 187, 192, 193, 195, 196, 198, 199, 201, 202, 203, 204, 205, 206  
 продукти 7, 8, 13, 15, 16, 21, 31, 35, 36, 38, 50, 51, 52, 57, 81, 85, 110, 153, 171, 182, 201

– метаболізму 8, 26, 27, 89, 110, 199  
 – окиснення (ПОЛ) 8, 16, 24, 85, 86, 87, 201  
 – рослини 5, 14, 36, 49, 52  
 – харчування (харчові) 5, 8, 12, 14, 36, 49, 50, 52, 54, 73, 79, 82, 94, 164, 172, 204, 205, 206  
 продукція 11, 20, 21, 22, 41, 50, 55, 75, 81, 88, 103, 104, 106, 117, 145, 185, 186, 197, 204  
 – овочева 12, 14, 15, 49, 55, 57, 58, 73, 75, 79, 81, 82, 83, 95, 157, 164, 165, 205, 206  
 – рослинна 13, 14, 15, 50, 81  
 – сільськогосподарська 5, 11, 47, 51  
 – харчова 51  
 протеїни 23, 28, 29, 99, 101, 102, 158, 178, 187, 195  
 протеїназа 17  
 протеїніназа 194  
 протеїнурія 100, 105, 107, 158, 187, 188, 198  
**Р**  
 речовина 5, 6, 16, 18, 36, 60, 79, 106, 130, 132, 159, 188, 190, 197, 198, 199, 200, 206  
 – біогенна 179  
 – біологічно активна 22, 84  
 – вазоактивна 84, 157, 187  
 – мінеральна 71  
 – неорганічна 49, 180  
 – обмін 6, 198  
 – органічна 178  
 – осмотично активна 100  
 – шик-позитивна 130, 131  
 розлади 6, 43  
**С**  
 середовище 5, 7, 9, 10, 21, 26, 32, 46, 47, 49, 52, 53, 54, 86, 119, 141, 161, 164, 166, 167, 168, 169, 172, 176, 177, 186, 191, 193, 199, 201, 205  
 сеча 7, 26, 40, 58, 59, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105,

- 113, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 123, 157, 158, 185, 187, 196, 199
- сечовина 111, 137, 138, 139, 194
- синтаза
- оксид азотна 16, 17, 18, 20, 27, 34, 40, 41, 44, 110, 119, 120, 124, 181, 182, 183, 184, 194, 197
  - ендотеліальна 20, 22, 34, 44, 185
  - індукцiбельна 22, 30, 35, 44, 185, 186
  - макрофагальна 20, 22, 44
  - нейрональна 20, 22, 44
- система 6, 10, 13, 17, 26, 27, 32, 36, 41, 42, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 63, 85, 88, 89, 93, 94, 109, 119, 125, 141, 142, 147, 152, 154, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 175, 177, 179, 180, 195, 196, 200, 201, 204, 205
- активациі 20
  - антиоксидантна 9, 32, 53, 204
  - антиоксидантного захисту 39, 40, 85, 87, 201, 203, 206
  - антропоекологічна 94, 128, 165
  - водопостачання 71
  - дихальна 5, 182
  - ендокринна 92, 113
  - імунна 17, 112, 143, 145, 147, 161, 164, 192
  - нервова 6, 7, 9, 15, 16, 22, 24, 182, 184
  - нітрергічна 98, 104, 108, 147, 149, 198
  - оксиду азоту 40, 41, 42, 85, 106, 197
  - профілактичних заходів 93, 165
  - репродуктивна 137, 143, 145, 147, 156, 204
  - ретикулоендотеліальна 140, 161, 191
  - серцево-судинна 6, 8, 15, 16, 20, 22, 35, 41, 183, 201
  - сечовивідна 42, 182
  - соціально-гігієнічного моніторингу 166, 205
  - токсикологічного моніторингу 79
  - ферментна 6, 21, 184, 200
  - функціональна 137, 154
- старіння 78, 93, 94, 95, 96
- Т**
- транспорт 26, 29, 32, 33, 51, 103, 106, 111, 174, 175, 183, 189, 197
- тромбоутворення 9, 16
- тромбоцити 9, 16, 17, 20, 23, 38, 182, 184, 186, 195
- тимус 131, 132, 159, 160, 189
- Ф**
- фактор 8, 10, 16, 22, 24, 25, 29, 32, 38, 39, 42, 44, 46, 53, 54, 55, 59, 79, 84, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 119, 124, 127, 128, 137, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 153, 154, 155, 157, 161, 162, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 172, 173, 174, 176, 179, 180, 185, 186, 187, 191, 205, 206
- фермент 16, 17, 21, 22, 23, 24, 25, 35, 39, 42, 44, 51, 87, 107, 109, 110, 112, 119, 142, 147, 180, 181, 185, 186
- функціонування 8, 9, 17, 53, 87, 88, 98, 104, 105, 117, 123, 147, 148, 153, 167, 168, 175, 177, 203
- функції 6, 23, 24, 27, 30, 32, 33, 34, 41, 87, 101, 106, 107, 112, 140, 142, 145, 147, 161, 166, 170, 172, 174, 176, 181, 184, 185, 192, 202, 204
- NO-утворююча 34
  - анаболічна 140
  - ангиотропна 181
  - білок-синтегуюча 107, 204
  - біологічна 16, 26, 32
  - генеративна 54, 156, 206
  - гомеостатична 54, 201, 203
  - ескреторна 198
  - ендотеліальна 83, 84, 111, 112, 120, 184
  - ерготропна 204
  - еректильна 42
  - імуноефекторна 34
  - кисень-транспортна 26, 33, 200
  - міокарда 24
  - мітохондрії 24
  - насосна 24
  - плейотропна 112
  - порушення 6
  - регуляторна 59
  - ренальна 104
  - репродуктивна 155, 156, 164, 165, 196
  - сигнальна 87
  - синтетична 140
  - тромбоцитів 23
  - трофотропна 204
  - фізіологічна 22, 38, 106
- Х**
- харчування 5, 8, 12, 35, 50, 52, 58, 59, 73, 79, 82, 93, 94, 119, 170, 172, 204, 205
- Ц**
- цитохромоксидаза 37, 38
- Ш**
- щури 28, 32, 33, 39, 82, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 107, 108, 109, 111, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 127, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 139, 140, 142, 143, 145, 148, 150, 151, 152, 153, 155, 156, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 195, 197
- Я**
- ярус 63, 68, 69, 71, 72

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДМА	–	асиметричний диметиларгінін
АЗ	–	антиоксидантний захист
АОС	–	антиоксидантна система
АТ	–	артеріальний тиск
БВ	–	біологічний вік
ВНС	–	вегетативна нервова система
ВР	–	високорезистентний
ВСД	–	вегето-судинна дистонія
ГДК	–	гранично допустима концентрація
ГТР	–	глутатіонредуктаза
ДДСЕН	–	державний дозвільний санітарно-епідеміологічний нагляд
ДСГМ	–	державний соціально-гігієнічний моніторинг
КВ	–	календарний вік
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
НБВ	–	належний біологічний вік
НДЕА	–	нітрозодіетиламін
НДМА	–	нітрозодиметиламін
НКВ	–	належний календарний вік
НР	–	низькорезистентний
ОАР	–	осмотично активна речовина
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів
РАС	–	ренін-ангіотензивна система
РМЗ	–	рак молочної залози
РП	–	репродуктивний потенціал
СГМ	–	соціально-гігієнічний моніторинг
СОА	–	синтаза оксиду азоту
ССС	–	серцево-судинна система
ФНП	–	фактор некрозу пухлин
ХХ	–	хронічний холецистит
ХП	–	хронічний панкреатит
ХПН	–	хронічний пієлонефрит
ЦНС	–	центральна нервова система
ЧСС	–	частота серцевих скорочень
NO	–	оксид азоту
NOS	–	оксидазотна синтаза
eNOS	–	ендотеліальна оксидазотна синтаза
iNOS	–	індуцибельна оксидазотна синтаза
mNOS	–	макрофагальна оксидазотна синтаза
nNOS	–	нейрональна оксидазотна синтаза
NADPH	–	динуклетидфосфат



*Наукове видання*

**Бабієнко Володимир Володимирович**

**ГІГІЄНИЧНІ ТА ЕКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ  
ПРЕКУРСОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ  
НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ**

Монографія

Київ, «Видавничий дім «Авіцена»

ТОВ «Видавничий дім «Авіцена»,  
Свідоцтво про державну реєстрацію № 22970288 від 24.01.96 р.  
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру  
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції  
ДК № 2726 від 18.12.06.  
03150, Київ-150, а/с 302, тел. +380 44 289-64-49, +380 50 469-58-61

Редактор Н. П. Данкевич  
Дизайн та комп'ютерна верстка Н. М. Мініної

Підписано до друку 25.07.15. Формат 60 x 84/16  
Папір офсетний. Гарнітура Петербург. Офс. друк. Ум. друк. арк. 13,485  
Зам. 12. Наклад 250 прим.

Віддруковано ТОВ «Видавництво «Аспект-Поліграф»  
16600, м. Ніжин, вул. Шевченка, 109а.

ISBN 978-966-2144-75-8