

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НЕОРГАНІЧНИХ НІТРАТІВ

Одеський національний медичний університет (м. Одеса)

Дослідження виконане відповідно до програми НДР кафедри гігієни та медичної екології ОНМедУ «Комплексна гігієнічна оцінка факторів ризику для здоров'я населення у сучасних соціально-екологічних умовах (на прикладі Одеської області)» (№ держ. реєстрації 0106U010824) та «Регіональний соціально-гігієнічний моніторинг стану довкілля та здоров'я населення Північно-Західного Причорномор'я» (№ держ. реєстрації 0106U010168).

Вступ. Нітрати і нітрити ендogenousного походження є безпосередніми продуктами метаболізму оксиду азоту – найважливішого регулятора багатьох фізіологічних функцій організму людини і тварин. При цьому нітрати і нітрити є не тільки кінцевими продуктами метаболізму оксиду азоту (NO) в організмі, але й можуть повторно включатися до циклу оксиду азоту, виконуючи тим самим функцію депо і транспорту оксиду азоту [2,8,9]. Таким чином, існують підстави розглядати екзогенні нітрати у якості прекурсорів NO [8,9].

Вітчизняними фахівцями в експериментальних умовах доведено, що у субтоксичній дозі нітрати викликають деструкцію біологічних мембран гепатоцитів і еритроцитів, що супроводжується виходом внутрішньоклітинних ферментів в сироватку крові. У ряді досліджень встановлено, що в субтоксичній дозі нітрати пригнічують білоксинтезуючу, дезінтоксикаційну та антиоксидантну функції печінки, знижують імунну резистентність організму і напруженість поствакцинального імунітету [4-6].

За даними Бадіна Ю. І. (2009) надходження в організм екзогенних нітритів і нітратів супроводжується включенням адаптивних реакцій, направлених на регуляцію їх кількості в плазмі крові – окислення і особливо різкого підсилення їх ниркового кліренсу. Інтенсивність ниркової екскреції екзогенних нітратів і нітритів в значній ступені залежить від показників функціонального стану нирок: швидкості клубочкової фільтрації і зворотного всмоктування введених речовин у канальцевому відділі нефрону. Екзогенні нітрати і нітрити дозозалежно впливають на діяльність нирок, як на судинно-клубочковому, так і на канальцевому рівнях, та супроводжується протеїнурією [3].

До останнього часу зв'язок хронічного впливу субтоксичних доз екзогенних нітратів на функцію ендотелію не досліджувався. У то й ж самий час ендотеліальна дисфункція розглядається як один з

клінічних механізмів розвитку гемодинамічних порушень, атерогенезу та ряду інших патологічних процесів [1,10]. В окремих роботах обговорюється роль прекурсорів NO у розвитку дизрегуляторної патології [7,11].

Метою дослідження була оцінка впливу субтоксичних доз екзогенних нітратів на організм.

Для досягнення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Оцінити функціональні резерви організму осіб, що проживають в умовах хронічного впливу субтоксичних доз неорганічних нітратів

2. Визначити особливості регуляції судинного тонуусу в осіб, що зазнають хронічного впливу субтоксичних доз нітратів

3. Дослідити функцію ендотелію при хронічному впливі субтоксичних доз нітратів

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження було виконано протягом 2009-2012 рр. . Обстежено 90 осіб, з них 30 – зайнятих у сільському господарстві і працюючих з азотними добривами (I група) та 30 осіб (II група), які проживають в екологічно несприятливих умовах, що характеризуються високим вмістом у питній воді нітратів ($>50,0$ мг/дм³). В якості контролю (III група) обстежено 30 практично здорових осіб з числа студентів ОНМедУ. Середній вік обстежених склав у I групі – $37,4 \pm 2,2$ років, у II групі – $29,9 \pm 3,4$ років, в контрольній групі – $30,6 \pm 2,5$ років ($p > 0,05$).

Всі обстежені підлягали загальному фізикальному обстеженню. Додатково у плазмі крові обстежених визначали рівень ендотеліну-1 і цГМФ за допомогою оригінальних тест-систем для імуноферментного аналізу (IMMUNOTECH, Франція). Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого дозволу і доплерографію плечової артерії до і після тимчасової оклюзії артерії манжетю тонометра і сублінгвального прийому 2 таблеток нітрогліцерину. Локація ПА асоціювалася з візуалізацією її внутрішнього діаметра і здійснювалася в середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолакації та спектру потоків крові за допомогою імпульсно-хвилястої доплерографії виконували протягом перших 15 сек після декомпресії манжети манометра (реактивна гіперемія) і через 5-7 хв після сублінгвального прийому нітрогліцерину. Всі вимірювання ендотеліальної релаксації проводилися з 8 до 10 години ранку в стандартних

умовах з використанням апарату «Sonoline Versa Plus», (Siemens, Німеччина).

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного та кореляційного аналізу. На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції пакету MS Excell 2010 (Microsoft Inc., США). Визначення критеріальних значень і основні обчислення проводилися за допомогою статистичних пакетів програми Statistica 8. 551 (StatSoft Inc., США).

Результати досліджень та їх обговорення.

При дослідженні стану здоров'я як осіб, що мають професійний контакт з нітратами та / або нітратами, так і проживають в екологічно несприятливих умовах встановлені деякі загальні закономірності. Ознаки хронічної інтоксикації нітратами були відсутні у всіх обстежених, проте при загальному фізикальному обстеженні були визначені певні відмінності за показниками офісного АТ.

Зокрема, у осіб зазначають впливу нітратів у субтоксичних дозах при їх надходженні з питною водою відзначалися більш високі значення АТсist. ($145,2 \pm 3,6$ мм рт. ст.) аніж при виробничому контакті з неорганічними прекурсорами NO ($137,7 \pm 3,2$ мм рт. ст.). При цьому відмінності з контрольними значеннями ($129,0 \pm 2,8$ мм рт. ст.) Були статистично достовірними ($p < 0,05$)

Значний інтерес представляють результати клініко-лабораторних досліджень вмісту вазоактивних речовин в крові осіб з різним експозиції до неорганічних прекурсорів NO і різним рівнем відповіді на фармакологічну або механічну стимуляцію вазодилатації.

Як видно з рис., у обстежених I, II і III групи рівень ендотеліну-I був дещо більше ніж у контрольній групі. При оцінці змісту цГМФ і цитруліну встановлено, що у осіб, що підлягають тривалому впливу прекурсорів NO зміст цих чинників був нижче ніж у контролі. Описані відмінності були статистично достовірними ($p < 0,05$).

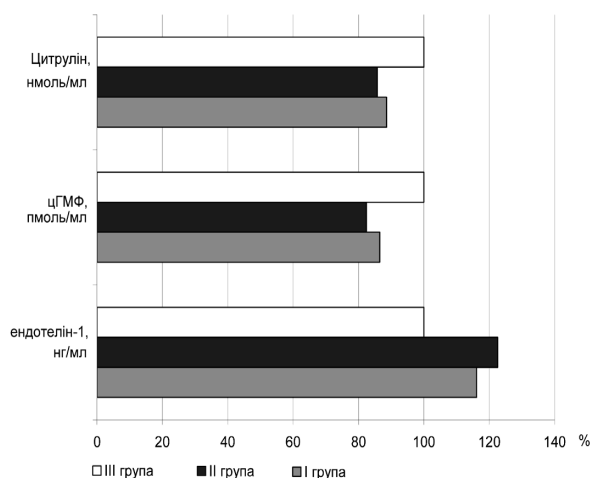


Рис. Гуморальна регуляція ендотеліальної функції у обстежених.

Слід зазначити, що в нормі оксид азоту утворюється в результаті окислення амінокислоти аргініну з одночасним синтезом цитруліну під впливом ферменту NO-синтази. Таким чином, зниження концентрації цитруліну є прогностично несприятливою ознакою. Зокрема, він може вести до зниження синтезу оксиду азоту, а відтоді – й до ослаблення і сповільнення діляючої реакції ендотелію на звичайні стимули. Поряд із зниженням активності нітрергічних механізмів регуляції судинного тонууса можливе, порушення утворення або блокада дії системи брадикініну, що веде до гемодинамічного перевантаження артеріального русла.

Підтвердженням цього припущення є результати оцінки ендотеліальної функції (табл.). Як видно з представлених даних, роль неорганічних прекурсорів монооксиду азоту в етіопатогенезі ендотеліальної дисфункції осіб, що мають професійний контакт з даними сполуками, не вичерпується виключно дізрегуляторними змінами на рівні порушення синтезу NO, а охоплюють більш широке коло патофізіологічних реакцій.

В цілому при дослідженні стану ендотеліальної функції у більшості обстежених контрольної групи виявлено нормальну вазодилататорну реакцію на компресійну пробу. Однак серед обстежених I і II груп середній приріст діаметра плечової артерії склав відповідно $6,6 \pm 0,3\%$ і $6,8 \pm 0,3\%$, тобто був в 1,8 разів менш вираженим ніж у контролі.

Одночасно реакції судинного апарату на введення нітрогліцерину у осіб, що мали постійний професійний контакт з нітросполуками не змінилися, і практично не відрізнялися від групи контролю (табл.).

Таблиця

Стан ендотеліальної функції у обстежених

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

Примітка: * – відмінності з контролем є статистично достовірними ($p < 0,05$).

Таким чином, при хронічному впливі субтоксичних доз неорганічних нітратів виникають помірні метаболічні та функціональні зсуви дизрегуляторного характеру, які у перспективі можуть бути застосовані для потреб донозологічної діагностики. Насьогодні розрізняються два основних методологічних підходи до нозологічної гігієнічної діагностики індивідуальності в організмі етіологічно-значущих (причинно-зчеплених) ознак передбачуваного патологічного сліду (специфічні маркери патологій); 2) індикація в організмі схильності до розвитку того чи іншого

патологічного процесу (саногенетичне моніторування). У загальній концепції донозологічної діагностики ці підходи взаємно доповнюють один одного.

Висновки.

1. Хронічний вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, що виявляється гіперпродукцією ендотеліну 1 (до $3,8 \pm 0,3$ нг / мл) і зниженням продукції цГМФ (до $6,1 \pm 0,3$ пмоль / мл)

2. Зміни офісного АТ при впливі субтоксичних доз неорганічних прекурсорів оксиду азоту

характеризуються помірною систолічною гіпертензією (до $145,2 \pm 3,6$ мм рт. ст.)

3. Для осіб, які мають постійний контакт з неорганічними прекурсорами оксиду азоту характерні явища помірно вираженою ендотеліальної дисфункції.

Перспективи подальшого дослідження. Перспективним напрямком дослідження є оцінка доцільності застосування оцінки функціонального стану нітрергічних систем у практиці донозологічної діагностики.

Література

1. 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.
2. Анализ циклических процессов с участием оксида азота в организмах и молекулярного азота в биосфере с позиций голографического принципа и принципа цикличности / В. П. Реутов, А. И. Гоженко, Б. А. Насибуллин [и др.] // Одесский медуниверситет, 2003. – 66 с.
3. Вивчення механізмів впливу малих доз нітратів і нітритів на функцію нирок: автореферат дис. на здобуття вченого ступеня канд. мед. наук : 14. 03. 04 «Патологічна фізіологія» / І. Ю. Бадьїн. – Донецьк, 2009. – 20 с.
4. Гунчак В. М. Імунодепресантна дія нітрату натрію на білих щурів / В. М. Гунчак // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету "Проблеми неінфекційної патології". – Біла Церква, 1998. – Вип. 5, Ч. 1. – С. 38-42.
5. Гунчак В. М. Вплив нітрату натрію та ацетату свинцю на деякі ланки обміну речовин в організмі щурів / В. М. Гунчак, А. В. Гунчак // Укр. біохім. журнал. – 2002. – Т. 74, №4 (додаток 2). – С. 218.
6. Гунчак В. М. Вплив нітратів на дезінтоксикаційну функцію печінки / В. М. Гунчак // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини ім. С. З. Гжицького. – Львів, 2002. – Т. 4, №1. – С. 5-7.
7. Крыжановский Г. Н. Дисрегуляторная патология : [Рук. для врачей и биологов] / Г. Н. Крыжановский [и др.]. – М. : Медицина, 2002. – 630 с.
8. Реутов В. П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота. / В. П. Реутов // Биохимия. – 1999. – Т. 64, №5. – С. 634-651.
9. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. / В. П. Реутов // Вестник РАМН, – 2000, – №4, – С. 35-41.
10. Machha A. Inorganic nitrate: a major player in the cardiovascular health benefits of vegetables? / A. Machha, A. N. Schechter // Nutr. Rev. – 2012. – Vol. 70(6). – P. 367-372.
11. Omar SA. A comparison of organic and inorganic nitrates/nitrites / S. A. Omar, E. Artime, A. J. Webb // Nitric. Oxide. – 2012. – Vol. 26(4). – P. 229-240.

УДК 547. 495. 9: 615. 244

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ХРОНІЧНОГО ВПЛИВУ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ НЕОРГАНІЧНИХ НІТРАТІВ

Бабієнко В. В.

Резюме. Метою дослідження була оцінка впливу субтоксичних доз екзогенних нітратів на організм. Показано, що хронічний вплив неорганічних прекурсорів оксиду азоту призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, що виявляється гіперпродукцією ендотеліну 1 (до $3,8 \pm 0,3$ нг / мл) і зниженням продукції цГМФ (до $6,1 \pm 0,3$ пмоль / мл). Зміни офісного АТ при впливі субтоксичних доз неорганічних прекурсорів оксиду азоту характеризуються помірною систолічною гіпертензією (до $145,2 \pm 3,6$ мм рт. ст.), а для осіб, які мають постійний контакт з неорганічними прекурсорами оксиду азоту характерні явища помірно вираженою ендотеліальної дисфункції. Обговорюється перспектива застосування оцінки функціонального стану нітрергічних систем у практиці донозологічної діагностики.

Ключові слова: дисрегуляторна патологія, донозологічна діагностика, нітрати.

УДК 547. 495. 9: 615. 244

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ НЕОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ

Бабиенко В. В.

Резюме. Целью исследования была оценка влияния субтоксических доз экзогенных нитратов на организм. Показано, что хроническое воздействие неорганических прекурсоров оксида азота приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что проявляется гиперпродукцией эндотелина 1 (до $3,8 \pm 0,3$ нг / мл) и снижением продукции цГМФ (до $6,1 \pm 0,3$ пмоль / мл). Изменения офисного АД при воздействии субтоксических доз неорганических прекурсоров оксида азота характеризуются умеренной систолической

гипертензией (до $145,2 \pm 3,6$ мм рт. ст.), а для лиц, имеющих постоянный контакт с неорганическими прекурсорами оксида азота характерны явления умеренно выраженной эндотелиальной дисфункции. Обсуждается перспектива применения оценки функционального состояния нитрегенных систем в практике донозологической диагностики.

Ключевые слова: дизрегуляторная патология, донозологическая диагностика, нитраты.

UDC 547. 495. 9: 615. 244

Pathophysiological Aspects of Chronic Exposure to the Subtoxic Doses of Inorganic Nitrates

Babienko V.

Summary. The aim of the study was to evaluate the impact of subtoxic doses of exogenous nitrate. It is believed that after nitrate is converted to nitrite in the body, it can react with certain amine-containing substances found in food to form nitrosamines, which are known to be potent cancer causing chemicals. There is no strong evidence that nitrate and nitrite can cause cancer in the absence of the amine-containing substances necessary for the formation of nitrosamines in the body.

The inorganic anions nitrate and nitrite were previously thought to be inert end products of endogenous nitric oxide metabolism. However, recent studies show that these supposedly inert anions can be recycled in vivo to form NO, representing an important alternative source of NO to the classical L-arginine-NO-synthase pathway, in particular in hypoxic states.

The concept of hypoxic signaling is often strictly associated with the activation of hypoxia inducible transcription factors by falling oxygen levels in tissues. However, the imposition of hypoxia has more effects, in particular by changing the balance between the various NO metabolites in the tissue. In this, nitrite was recently found to play a crucial role.

Inorganic nitrate and nitrite from endogenous or dietary sources are metabolized in vivo to nitric oxide (NO) and other bioactive nitrogen oxides. The nitrate-nitrite-NO pathway is emerging as an important mediator of blood flow regulation, cell signaling, energetics and tissue responses to hypoxia. The latest advances in our understanding of the biochemistry, physiology and therapeutics of nitrate, nitrite and NO were used to design this study.

The research was conducted in 2009-2012. There were examined 90 persons including 30 employees of agricultural sector working with nitric fertilizers (I group) and 30 persons living in the unfavorable environmental conditions with high daily intake of nitrates. The control group contains of 30 healthy students of medical faculty. The average age was 37.4 ± 2.2 years in I group, 29.9 ± 3.4 in II group and 30.6 ± 2.5 years in III group ($p > 0,05$).

There was shown that chronic effects of inorganic precursors nitric oxide leads to the development of endothelial dysfunction, to manifested hyperproduction of endothelin-1 (up to $3,8 \pm 0,3$ ng / ml) and reduced production of cGMP (up to $6,1 \pm 0,3$ pmol / ml).

The changes of office blood pressure when exposed subtoxic doses of inorganic oxide precursors characterized with moderate systolic hypertension (up to $145,2 \pm 3,6$ mm Hg), and for those who have regular contact with inorganic oxide precursors there is typical a moderate endothelial dysfunction. We discuss the prospect of applying the functional state nitrergic systems in practice of prenosological diagnosis.

During chronic exposure to subtoxic doses of inorganic nitrate having moderate metabolic and functional dysregulation pathology, which in the future may be used for diagnostic purposes. At present are two main methodological approaches to hygiene nosological diagnosis indication in the body-significant etiologic (cause-linked) traits alleged pathological trace (specific markers of pathologies), indication in the body predisposition to the development of a pathological process (sanogenetic monitoring). The general concept of prenosological diagnosis of these approaches allows to complement each other.

Key words: dysregulation pathology , prenosological diagnosis, nitrates.

Рецензент – проф. Костенко В. А.

Стаття надійшла 15. 04. 2013 р.