

ПРЕКУРСОРИ МОНООКСИДУ АЗОТУ ЯК ФАКТОР НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА

¹Бабієнко В.В., ²Іващенко С.М.

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса

² Національний університет фізичного виховання і спорту
України, м. Київ

Резюме. *Мета дослідження – вивчення впливу неорганічних прекурсорів оксиду азоту на організм. Передбачається, що тривали гемодинамічні навантаження артеріального русла на тлі впливу субтоксичних доз нітратів і / або нітритів може викликати декомпенсацію регуляторних механізмів, що призведе до ослаблення і спотворення дилатуючої реакції ендотелію на звичайні стимули, порушення утворення або блокадою дії системи брадикініну і оксиду азоту.*

Ключові слова: *оксид азоту, ендотелій, індивідуальне здоров'я.*

Вступ. В останні роки з'явилися нові уявлення про роль оксиду азоту, в який за певних умов можуть метаболізуватися нітрати, після відновлення до нітритів [1, 2]. Оксид азоту (NO) є одним з найсильніших вазодилататорів і грає ключову роль у багатьох значущих процесах – регуляції судинного тонуусу, тиску, агрегації тромбоцитів, дихання мітохондрій, нервової регуляції і ряду інших. Синтез NO здійснюється двома основними шляхами – пов'язаним з активністю спеціального ферменту NO-синтази (NOS) та незалежним від активності NO-синтази способом. Підвищення рівня NO, не пов'язане з активністю NO синтази, було виявлено в 1990 році двома незалежними групами дослідників. У цьому альтернативному шляху основними попередниками NO є нітрати і нітрити. При цьому NO-синтазний шлях є залежним від рівня кисню, а альтернативний нітрит-нітратний шлях активується при зниженні рівня кисню [3–6]. Крім надходження нітратів з їжею, вони також ендогенно утворюються в організмі при окисленні NO. Нормальний рівень нітратів у крові – 20–40 мкМ, а рівень нітритів значно нижче – 50–1000 нМ. Період напівроз-

паду нітратів у крові близько 5 годин. Незрозумілим поки що є шлях, яким нітрати активно поглинаються слинними залозами і їх концентрація в слині у 20 разів вище, ніж у крові. У ротовій порожнині факультативні анаеробні бактерії відновлюють нітрати до нітритів використовуючи фермент нітрат-редуктазу. Частина нітриту у слині перетворюється на NO в кислому середовищі шлунка, а частина всмоктується в кров. За певних умов цей нітрит перетворюється на NO або інші біоактивні окисли азоту. Доведено, що в організмі існує повністю оборотний шлях перетворення нітрат-нітрит-NO [7, 8].

Враховуючи значну поширеність нітратів і нітритів у навколишньому середовищі і високий ризик надходження їх в організм з питною водою і овочевою продукцією, проблема впливу прекурсорів оксиду азоту є, як і раніше, вельми актуальною.

Метою дослідження було вивчення впливу неорганічних прекурсорів оксиду азоту на організм людини.

Матеріали і методи: Дослідження було виконано протягом 2009–2012 рр. Обстежено 120 осіб, з них 30 – зайнятих у сільському господарстві і працюючих з азотними добривами (І група), 30 (ІІ група) – зайнятих на виробництві ковбас та інших м'ясопродуктів (контакт з нітритом натрію) і 30 осіб (ІІІ група), які проживають в екологічно несприятливих умовах, що характеризуються високим вмістом у питній воді нітратів ($> 50,0$ мг/дм³). В якості контролю обстежено 30 практично здорових осіб з числа студентів ОНМедУ. Середній вік обстежених склав у І групі – $37,4 \pm 2,2$ років, у ІІ групі – $33,8 \pm 1,8$ років, у ІІІ 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. Верифікація рівня АТ здійснювався загальноприйнятим методом за Н.С. Короткову. У плазмі крові обстежених визначали рівень ендотеліну-І і цГМФ за допомогою оригінальних тест-систем для радіоімунологічного та імуноферментного аналізу (IMMUNOTECH, Франція).

Для вивчення ендотеліальної функції використовували ехолокацію високого дозволу і доплерографію плечової артерії до і після тимчасової оклюзії артерії манжетою тонометра і сублінг-

вального прийому 2 таблетки нітрогліцерину. Локація ПА асоціювалася з візуалізацією її внутрішнього діаметра і здійснювалася в середній третині плеча. Запис ехограм у В-режимі ехолокації та спектру потоків крові за допомогою імпульсно-хвилястої доплерографії виконували протягом перших 15 сек після декомпресії манжети манометра (реактивна гіперемія) і через 5–7 хвилин 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 дослідження 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 (рис. 1).

Зокрема, у осіб зазнають впливу нітратів у субтоксических дозах при їх надходженні з питною водою відзначалися більш високі значення АДсiст. ($145,2 \pm 3,6$ мм рт ст.) Ніж при виробничому контакті з неорганічними прекурсорами NO (відповідно, $134,5 \pm 2,8$ мм рт ст і $137,7 \pm 3,2$ мм рт ст в I і II групі). 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 таблиці 1, у обстежених I, II і III

групи рівень ендотеліну-І 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 ($p < 0,05$).

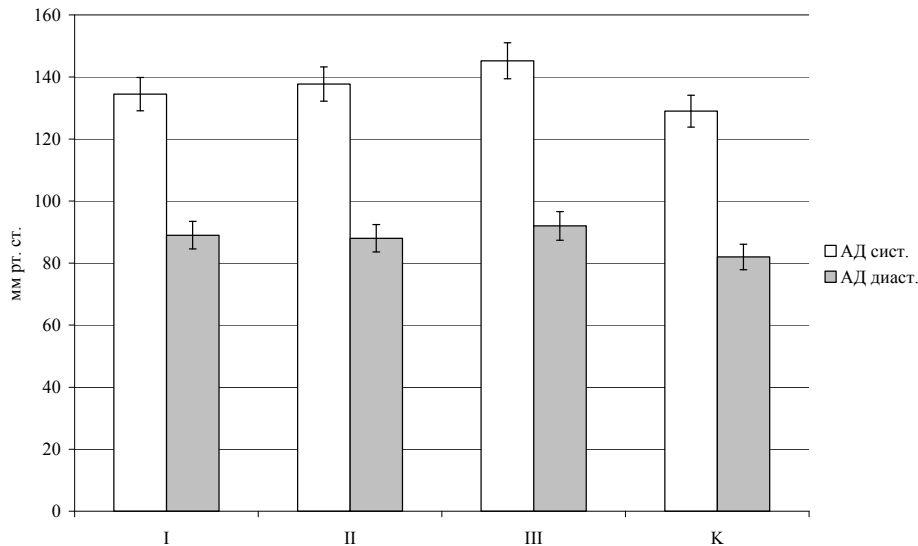


Рис. 1 Значення офісного АТ у обстежених осіб

Таблиця 1

Стан ендотеліальної функції у обстежених

Показник	I група	II група	III група	Контроль
Ендотелін-1, нг/мл	3,6±0,2	3,5±0,2	3,8±0,3	3,1±0,2
цГМФ, пмоль/мл	6,4±0,3	6,6±0,2	6,1±0,3	7,4±0,3
Цитрулін, нмоль/мл	6,2±0,3	6,3±0,3	6,0±0,3	7,0±0,3

Слід зазначити, що в нормі оксид азоту утворюється в результаті окислення амінокислоти аргініну з одночасним синтезом цитруліну під впливом ферменту NO-синтази. Існує думка, що цитрулін має більше переваг перед аргініном, як донатор азоту, тому що він краще засвоюється і не руйнується в печінці після абсорбції з травного тракту. Крім того, цитрулін може інгібувати ферменти, які руйнують оксид азоту. У певних умовах з цитруліну може утворюватися аргінін, таким чином, зниження його концентрації є

прогностично несприятливою ознакою. На нашу думку, тривалі гемодинамічні перевантаження артеріального русла на тлі впливу субтоксичних доз нітратів та / або нітритів можуть викликати декомпенсацію регуляторних механізмів, що призводить до ослаблення і спотворення дилатируючої реакції ендотелію на звичайні стимули, порушення утворення або блокадою дії системи брадикініну та оксиду азоту. Підтвердженням даного припущення є результати оцінки ендотеліальної функції (табл. 2).

Таблиця 2

Стан функції ендотелію у обстежених

Показник	I група	II група	III група	K
Діаметр плечової артерії у спокої, мм	4,1±0,1	4,2±0,2	4,3±0,2	3,9±0,2
Приріст діаметра плечової артерії в фазу реактивної гіперемії, %	6,8±0,3*	6,6±0,3*	7,1±0,4*	11,2±0,2
Приріст діаметра плечової артерії після прийому нітрогліцерину, %	20,9±0,4	20,1±0,2	21,0±0,4	20,3±0,3

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

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 дизрегуляторними змінами на рівні порушення синтезу NO, а охоплюють більш широке коло метаболічних порушень. При вивченні поширеності ознак ендотеліальної дисфункції встановлено, що вона була мінімально вираженою у 23,3% обстежених I групи, у 16,7% – II групи і у 20,0% – III групи, тоді як в контрольній групі ознаки ендотеліальної дисфункції були визначені тільки у двох обстежених. При аналізі основних доплерометричних показників вазоділятаційні ефекти були більш вираженими в осіб, піддавалися хронічному впливу неорганічних прекурсорів NO.

В цілому при дослідженні стану ендотеліальної функції у більшості обстежених контрольної групи виявлено нормальну ва-

зоділятаційну реакцію на компресійну пробу. Однак серед обстежених I, II і III груп середній приріст діаметра плечової артерії склав відповідно $6,6 \pm 0,3\%$, $6,8 \pm 0,3\%$ і $7,1 \pm 0,4\%$, тобто був в 1,8 разів менш вираженим ніж у контролі. Одночасно реакції судинного апарата на введення нітрогліцерину у осіб, що мали постійний професійний контакт з нітросполуками не змінилися, і практично не відрізнялися від групи контролю.

Висновки: 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.).

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

Література:

1. Clark AM The qualitative-quantitative debate: moving from positivism and confrontation to post-positivism and reconciliation. / AM. Clark // J Adv Nurs. – 1998 – Vol. 27(6) – P. 1242–1249.

2. Засипка Л.Г. Позитивистська парадигма в екологічно-гігієнічних дослідженнях. / Л.Г. Засипка, Ю.М. Ворохта // Інтегративна антропологія. – 2009. – №1 (13). – С. 42–46.

3. Vellone E. Fenomenologia e metodo fenomenologico: loro utilita' per la conoscenza e la pratica infermieristica. / E. Vellone, N. Sinapi, D. Rastelli // Prof Inferm. 2000. – Vol. 53(4) – P. 237–242.

4. Бердник О.В. Чувствительность организма к факторам окружающей среды: 1. Популяционная чувствительность / О.В. Бердник // Довкілля та здоров'я. – 1998. – № 1 (4). – С. 18–21.

5. Бердник О.В. Чувствительность организма к факторам окружающей среды: индивидуальная чувствительность / О.В. Бердник // Довкілля та здоров'я. – 2000. – № 1. – С. 39–41.

6. Граник В.Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) / В.Г. Граник, С.Ю. Ря-

бова, Н.Б. Григорьев // Успехи химии. – 1997. – Т. 66, № 8. – С. 792–807.

7. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Е. Охотин, Н. С. Косицын. – М. : Наука, 1998. – 156 с.

8. Засипка Л.Г. Оцінка стану адаптаційних резервів організму в сучасних соціально-гігієнічних умовах півдня України / Л.Г. Засипка, О.В. Козишкурт // Одеський медичний журнал. – 2009. – № 1. – С. 84–86.

ПРЕКУРСОРЫ МОНООКСИДА АЗОТА КАК ФАКТОР ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Бабиенко В.В., Иващенко С.Н.

Резюме. *Цель исследования – изучение влияния неорганических прекурсоров оксида азота на организм. Предполагается, что длительные гемодинамические перегрузки артериального русла на фоне влияния субтоксических доз нитратов и / или нитритов могут вызвать декомпенсацию регуляторных механизмов, что приведет к ослаблению и искажению дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушение образования или блокадой действия системы брадикинина и оксида азота.*

Ключевые слова: *оксид азота, эндотелий, индивидуальное здоровье.*

NITRIC OXIDE PRECURSORS AS AN ENVIRONMENTAL FACTOR

V.Babienko, S.Ivashenko

Summary. *The study was aimed to assess the effect of inorganic precursor of nitric oxide on the human body with the approaches of positivistic paradigm. It is assumed that long-term hemodynamic overload arterial against the effects of subtoxic doses of nitrates and / or nitrites can cause decompensation of regulatory mechanisms, which leads to weakening and distortion of dilatation endothelial reaction to normal stimuli, education or violation of the blockade of bradykinin and nitric oxide.*

Keywords: *nitric oxide, endothelium, individual health.*