

ENDOGENOUS NITROSAMINES, THEIR PRECURSORS, IMMUNE SYSTEM AND CARCINOGENIC EFFECT

Vinarska Ye.I., Chernichenko I.A., Spasska Yu.S., Grygorenko L.I., Balenko N.V., Sovertkova L.C.

ЕНДОГЕННІ НІТРОЗАМІНИ, ЇХНІ ПОПЕРЕДНИКИ, ІМУННА СИСТЕМА ТА КАНЦЕРОГЕННИЙ ЕФЕКТ



Ізважаючи на важливе соціально-економічне значення визначення небезпеки для людини канцерогенних сполук, що утворюються в організмі ендogenous з попередників, а також внеску кожного з попередників в ендogenous синтез канцерогенів та викликаного ними канцерогенного ефекту в Україні цій проблемі не приділяється достатньо уваги [1]. Основна причина цього пов'язана з великими економічними витратами на проведення таких досліджень та їхньою тривалістю [2]. Тому важливим є пошук таких прогностичних критеріїв, які б дозволили визначити зміни в організмі на ранніх стадіях впливу канцерогенів ще до формування злоякісних новоутворень. Передусім це стосується вивчення характеру реакції імунної системи, яка відіграє головну роль у механізмах протипухлинного захисту організму.

Метою було обґрунтування критеріальної значущості імунологічних ефектів за дії ендogenous утворених нітрозамінів (НА) при введенні попередників.

Обґрунтування об'єму та методів дослідження. Вибір доз для проведення експерименту щодо ендogenous синтезу канцерогенних нітрозамінів базується насамперед на створенні умов, які, за даними попередніх досліджень [3], безумовно призводять до утворення НА у живому організмі, з іншого боку, враховують реальні рівні цих речовин в оточуючому середовищі, які можуть надходити до організму.

Відомо, що у реакції утворення НА із попередників необхідно мати як мінімум дві складові цього процесу, а саме: нітрозуючий компонент та речовину, в якій є аміногрупи, що можуть нітрозуватися. Виходячи з цього у роботі було обрано для перорального введення експериментальним тваринам відпо-

**ВИНАРСЬКА О.І.,
ЧЕРНИЧЕНКО І.О.,
СПАСЬКА Ю.С.,
ГРИГОРЕНКО Л.Є.,
БАЛЕНКО Н.В.,
СОВЕРТКОВА Л.С.**

ДУ "Інститут гігієни
та медичної екології
ім. О.М. Марзєєва
НАМН України",
м. Київ

УДК

57.083.3:576.385.5:612.014.46

Ключові слова: ендogenous нітрозаміни, імунна система, бластомогенний ефект.

ЭНДОГЕННЫЕ НИТРОЗАМИНЫ, ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ, ИММУННАЯ СИСТЕМА И КАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ

**Винарская О.И., Черниченко И.А.,
Спасская Ю.С., Григоренко Л.Е.,
Баленко Н.В., Соверткова Л.С.**

Цель работы: обосновать критерияльно значимые иммунологические эффекты при воздействии эндогенных нитрозамин и их предшественников.

Материалы и методы исследований. Белым беспородным крысам вводили предшественники нитрозамин (НА) — тетрациклин (ТЦ) 4 мг/жив. с пищей, нитрит натрия (НН) в дозах 4, 10, 20 мг/жив. с питьевой водой. Методы: газохроматографический (определение содержания N-нитрозодизтиламина (НДЭА) и N-нитрозодиметиламина (НДМА), в органах животных; гематологические, иммунологические (количество лейкоцитов, форменных элементов крови, Т- и В-лимфоцитов и природных киллеров, гиперчувствительность немедленного и замедленного типов, фагоцитоз, уровень циркулирующих иммунных комплексов); патоморфологические, статистические.

Результаты. Установлены зависимости "доза

предшественников — содержание эндогенных нитрозамин" в органах экспериментальных животных. Выявлены дозо-временные закономерности проявления иммунотоксического действия эндогенных канцерогенов и их предшественников.

Доказана канцерогенная опасность ендogenous синтезированных нитрозамин, которая проявлялась развитием опухолей в зависимости от дозы предшественников. Максимальная в опыте доза НН (20 мг/жив.) в комбинации с ТЦ (4 мг/жив.) привела к супрессии Т- и В-звеньев иммунной системы, уменьшению количества природных киллеров, развитию иммунологических реакций I, III, IV типов уже на ранних этапах образования ендogenous НА, развитию опухолей у 72,7% животных. При уменьшении дозы НН до 10 мг/жив. все перечисленные иммунологические эффекты развились только после 6 месяцев экспозиции и проявились у 13,3% животных. Результаты исследований позволили обосновать перечень критерияльно значимых иммунологических показателей.

Ключевые слова: эндогенные нитрозамин, иммунная система, бластомогенный эффект.

© **Винарська О.І., Черниченко І.О., Спаська Ю.С., Григоренко Л.Є., Баленко Н.В.,
Соверткова Л.С. СТАТТЯ, 2014.**

відно такі ксенобіотики, як нітрит натрію (НН) та тетрациклін (ТЦ), які відіграють важливу роль у процесі ендogenous синтезу НА, що доведено у попередніх дослідженнях [4].

Кількісні параметри перорального введення НН ґрунтуються на виявлених раніше на території України реальних рівнях нітрит/нітратного забруднення води (особливо колодязної води приватних господарств), харчових продуктів (зокрема овочів) [5].

Другий компонент — ТЦ як носій аміногруп — надавався щоденно з їжею на одному рівні (обрано на основі результатів попередніх досліджень) [3, 6].

Дози попередників для щоденного введення наведено у таблиці 1.

Тварин утримували у стабільних умовах ($t = 18-20^{\circ}\text{C}$, відносна вологість — 50-60%) за ОСТ 421-88 "Тварини лабораторні. Технологічний процес". Експериментальні дози речовин тварини отримували у домішках до стандартного раціо-

ли канцерогенні НА у біологічних матеріалах, проводили вивчення імунологічних ефектів за дії різних доз сполук, а також здійснювали відбір біологічного матеріалу для визначення морфологічних змін в органах. У другій серії визначали зміни в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів захисту організму дослідних тварин у динаміці протягом експерименту.

Ідентифікування НА (N-нітрозодіетиламіну (НДЕА) та N-нітрозодиметиламіну (НДМА) у біологічному матеріалі та роз-

рахунки їхніх кількісних рівнів на кожному етапі проводили за методикою [7].

Постановка імунологічних тестів здійснювалася через 1, 3 та 6 місяців дії нітриту натрію та тетрацикліну. При виборі методів дотримувалися рекомендацій ВООЗ [8] та МОЗ України щодо вивчення імуноотоксичної дії хімічних сполук [9]. Загалом у роботі було використано такі методи: визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та їхнього якісного складу, кількості Т- і В-лімфоцитів; реакцію фагоцитозу; реакцію дегрануляції базофілів (за Шеллі); реакцію гальмування розпластування макрофагів; реакцію преципітації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) розчином поліетиленгліколю 6000. У реакціях використовувалися гаптени та тканинний антиген. Обрахунок і аналіз отриманих даних проводилися з використанням загальноприйнятих у медико-біологічних дослідженнях статистичних методів (t-критерію Ст'юдента).

Результати та їх обговорення. В органах тварин усіх



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дози нітриту натрію та тетрацикліну для перорального введення

Група, доза на тварину	Кількість тварин	Доза нітриту натрію		Доза тетрацикліну	
		мг/кг	мг/тв.	мг/кг	мг/тв.
Контроль (інтактний)	35	-	-	-	-
НН 4 мг/тв.	35	20	4	-	-
НН 20 мг/тв.	35	100	20	-	-
ТЦ 4 мг/тв.	35	-	-	20	4
НН 4, мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	35	20	4	20	4
НН 10 мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	35	50	10	20	4
НН 20 мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	35	100	20	20	4

ну (НН з питною водою, ТЦ — попередньо розчинений і розмішаний з кашею з вівсяної крупи).

Для спостереження за кількістю НА, що утворюються в органах тварин, та особливою змін цих рівнів у динаміці проводили періодичне поетапне умертвлення тварин шляхом зміщення хребців шийного відділу хребта з подальшим вилученням біологічного матеріалу. На кожному етапі використовували органи 5-7 тварин з кожної групи.

Постановка експерименту передбачала 2 серії досліджень, які виконувалися паралельно. У першій серії в одних і тих самих тварин ідентифікува-

Таблиця 1

Вміст ендogenous утворених нітрозамінів в органах експериментальних тварин на різних етапах експерименту

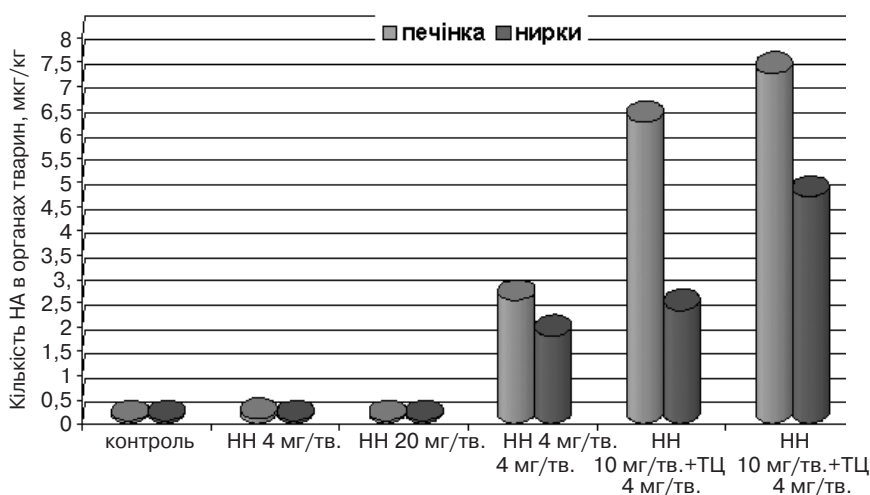


Рисунок 1

ENDOGENOUS NITROSAMINES, THEIR PRECURSORS, IMMUNE SYSTEM AND CARCINOGENIC EFFECT

Vinarska Ye.I., Chernichenko I.A., Spasska Yu.S., Grygorenko L.I., Balenko N.V., Sovetkova L.C.

Objective. To substantiate criterial — significant immunologic effects of endogenous nitrosamines and their precursors.

Materials and methods: Nitrosamines precursors were administered to random-bred white rats: tetracyclin (4 mg/rat) in food, sodium nitrite (4, 10, 20 mg/rat) in drinking water.

Methods: gas-chromatographic (determination of N-nitrosodiethylamine (NDEA) and N-nitrosodimethylamine (NDMA), in the animals organs; hematological, immunological (white blood cell count, formed elements count, T- and B-lymphocytes, and natural killer cells, immediate and delayed hypersensitivity types, phagocytosis, the level of circulating immune complexes); the pathomorphological, statistical.

Results. Dependencies of immunological effects "a dose of precursors — the content of endogenous nitrosamines" in the organs of experimental

animals are established. Revealed a dose-hour regularities of manifestation of immunotoxic effect of endogenous carcinogens and their precursors.

The carcinogenic danger of the endogenously synthesized nitrosamines was proved which was appeared by development of tumors in depend on a dose of precursors. The highest dose of sodium nitrite (20 mg/anim) in a combination with tetracycline (4 mg/anim) leads to the suppression of T- and B-links of immune system, decreasing the number of natural killer cells, to development of immunologic reactions of I, III, IV types at an early stage of formation of endogenous nitrosamines and induces tumors in 72,7% of animals. By reducing dose to 10 mg/anim. all of the immunological effects occur only after 6 months of exposure. Decreasing of tumors development to 13,3% of cases was also established. Results of researches allowed to substantiate of criterial the list significant immunological parameters.

Keywords: endogenous nitrosamines, immune system, blastomogenic effect.

груп, яким перорально вводили нітрати і тетрациклін у різних дозах сумісно, визначалися канцерогенні НА — НДМА та НДЕА.

Рівні ідентифікованих НА у зазначених групах змінювалися залежно від введених доз попередників ендогенного синтезу НА. Так, у групі 4, яка отримувала щоденну дозу попередників синтезу НА у кількості 20 НН і 20 ТЦ мг/кг, у печінці визначалися НА на рівні 0,25-2,55 мкг/кг, а у нирках — від 1,2 до 2,05 мкг/кг; у групі 5, де щоденна доза попередників складала 50 НН і 20 ТЦ мг/кг, рівні НА у печінці становили 4,1-6,25 мкг/кг, у нирках — 2,35-2,7 мкг/кг; у групі 6, де щоденна доза попередників

дорівнювала 100 НН і 20 ТЦ мг/кг, рівні НА у печінці були більш високими і коливалися у межах 7,00-10,2 мкг/кг, у нирках — 4,7-8,6 мкг/кг.

Визначаючи залежність кількості синтезованих НА від рівнів надходження їхніх попередників, необхідно зазначити, що у тварин певної групи кількісні параметри вмісту НА в органах суттєво не відрізняються у різні терміни спостереження, що, очевидно, пов'язане з відсутністю матеріальної кумуляції канцерогена у внутрішніх органах. На 4 місяці спостережень рівень визначених НА був дещо вищим, але підвищення не сягає статистично достовірних значень.

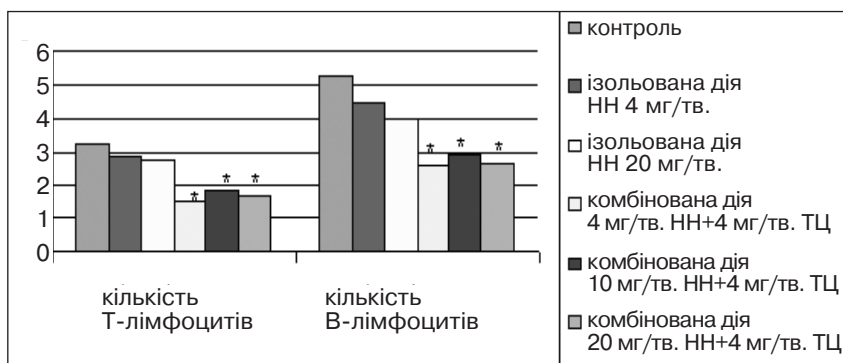
Дослідження внутрішніх ор-

ганів експериментальних тварин до надходження попередників, як і за умов їх ізольованого надходження, вказують на відсутність НА. Після припинення введення комплексу попередників вміст НА у внутрішніх органах швидко зменшувався і вже за 15 діб вони практично не визначалися, що свідчить про нестійкість НА в організмі. Спостереження за контрольними тваринами показали відсутність НА в органах протягом усього експерименту (рис. 1).

Схема даного експерименту дозволила змодельовати умови реального надходження попередників НА до організму тварин та наблизитися до оцінки реального ступеня небезпеки, пов'язаної з надходженням малих та більших кількостей нітритів з питною водою у комбінації з тетрацикліном, який має амінові складові.

Деякий розкид результатів, що спостерігався протягом експерименту, можна пояснити тим, що до організму надходили не "готові" канцерогени, а їхні хімічні попередники. Тому вихід НА частково залежить від більшої кількості факторів, що впливають на "зустріч" нітриту та аміну, ніж ми могли передбачити. Зокрема, серед таких факторів можуть бути неврахованими природні індуктори/інгібітори реакції нітразування та процеси метаболізму НА в органах і тканинах.

Рисунок 2
Абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів у щурів за 1 місяць ізольованого та комбінованого впливу тетрацикліну і різних доз нітриту натрію



Примітка до рисунків 2 і 3:

* — вказано вірогідні відмінності порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Підсумовуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що отримані результати, поперше, підтверджують наявність ендogenous синтезу НА за надходження їхніх попередників. Про це свідчить виявлення присутності канцерогенних НА тільки в органах тварин, яким давали різні дози попередників у комплексі, та відсутність цих сполук в органах тварин контрольних груп (1, 2, 3), які не отримували попередники або отримували лише один з них, а також зниження вмісту НА в органах та зникнення їх вже за декілька днів після припинення затруєння.

По-друге, показано залежність "доза попередників — вміст НА" в органах.

По-третє, не встановлено відсутність накопичування ендogenous утворюваних НА в організмі. На користь цього вказує відсутність суттєвого зростання кількості НА в органах щурів зі збільшенням тривалості експерименту, незважаючи на продовження надходження до організму попередників синтезу НА. Ймовірно, це відбувається внаслідок метаболічної деградації хімічно нестійких НА та їх виведення з організму. Про це свідчить і зниження рівнів НА в органах після припинення введення попередників та повна їх елімінація вже за декілька днів.

Але важливо визначити, яким чином на цей фактор реагує організм.

Результати наших досліджень свідчать про особливості імунної відповіді залежно від дози, терміну дії та хімічної речовини.

Вивчення ізолюваного впливу різних доз нітриту натрію (НН) в експериментальних умовах дозволило констатувати, що за місяць експозиції не було зафіксовано достовірних змін у жодній з ланок імунної системи організму щурів (рис. 2). Водночас надходження НН у комбінації з ТЦ та початок формування ендogenous НА спричиняли негативний вплив на кількісний склад Т- і В-лімфоцитів, активність фагоцитуючих клітин та сприяло розвиткові гіперчутливості негайного і сповільненого типів у піддослідних тварин. Це проявлялося у реакціях дегрануляції базофільних гранулоцитів (дегрануляція >10%) та галь-

мування розпластування макрофагів (індекс гальмування <0,8). Треба підкреслити, що у сироватці крові тварин, які зазнавали комбінованої дії тетрацикліну та нітриту натрію у найвищій дозі (20 мг/тв.), визначалося ще й підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів (рис. 3).

За 3 місяці ізолюваного впливу НН у дозах 4 мг/тв. та 20 мг/тв. у щурів було виявлено зміни у вмісті лейкоцитів периферичної крові та їхнього клітинного складу. Результати показали, що обидві дози НН призводять до зменшення кількості лімфоцитів, відносного числа нейтрофілів, а за дії НН у дозі 20 мг/тв. ще було виявлено лейкопенію, зменшення абсолютної кількості Т- і В-лімфоцитів, аутоенсибілізацію, що дозволяє розглядати зазначені показники як критерії неспецифічної імунотоксичної дії.

За комбінованої дії ТЦ та НН в усіх досліджуваних дозах на тлі імунотоксичних ефектів відбулися нові зміни імунологічних реакцій. Загалом спостерігалися зменшення кількості лейкоцитів, загального числа лімфоцитів, нейтрофілів, імуносупресія Т- та В-ланки імунітету, пригнічення активності фагоцитів, розвиток гіперчутливості негайного типу (ГНТ). За впливу комбінації ТЦ з НН у дозі 10 мг/тв. спектр імунологічних ефектів розширюється за рахунок виникнення ще й III типу — імунотоксичного (за класифікацією Р. Gell та R. Coombs). Найбільше навантаження ен-

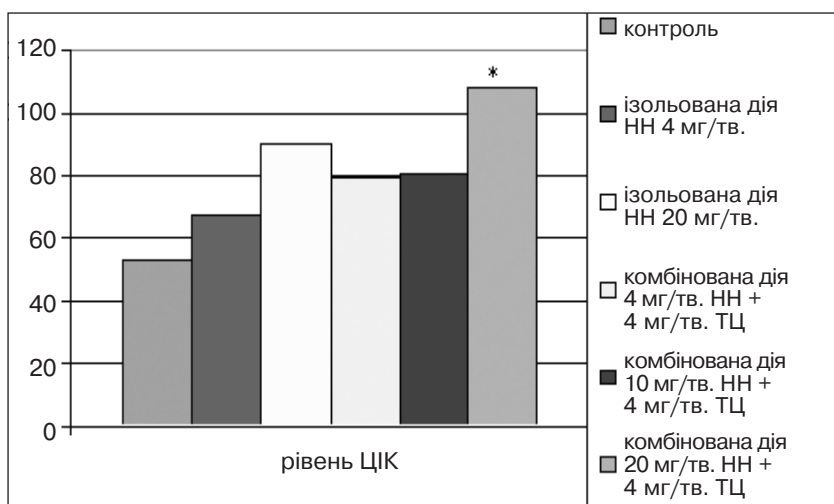
дogenous НА (دوزи попередників НН — 20 мг/тв. та ТЦ — 4 мг/тв.) сприяло подовженню розвитку гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ) та підвищенню концентрації циркулюючих імунних комплексів у кров'яному руслі, що відбувалося на тлі лейкоцитопенії, лімфоцитопенії, нейтроцитопенії, імуносупресії за Т- та В-клітинним типом. Ці імунологічні ефекти були визначені вже за 1 місяць експозиції.

Продовження терміну ізолюваного впливу НН у дозі 4 мг/тв. до 6 місяців призводило до зменшення натуральних кілерів, Т-лімфоцитів, абсолютного числа В-лімфоцитів та зростання відносної кількості нейтрофільних гранулоцитів. За збільшення дози до 20 мг/тв., окрім перерахованих змін та аутоенсибілізації, яка спостерігалася ще через 3 місяці експерименту, було визначено розвиток ГСТ (IV тип).

Результати вивчення комбінованої дії НН та ТЦ протягом 6 місяців показали, що імунологічна картина характеризується індукцією вторинного імунodefіциту. На тлі лейкопе-

Рисунок 3

Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові щурів за 1 місяць ізолюваної та комбінованої дії тетрацикліну і різних доз нітриту натрію



нії, зменшення числа природних кілерів, розвитку гіперчутливості негайного типу (ГНТ), супресії Т- та В-ланки імунітету дія НН у дозі 4 мг/тв. у комбінації з ТЦ викликає на даному етапі експерименту ще й розвиток ГСТ. З подовженням терміну впливу до 6 місяців спектр імунологічних змін розширюється і у разі збільшення дози НН до 10 мг/тв. відбувається ще й підвищення рівня ЦІК.

Зміни, які зафіксовано за дії найвищої дози синтезованих НА в органах та тканинах за надходження їхніх попередників — НН (20 мг/тв.) та ТЦ (4 мг/тв.), стабільно спостерігаються протягом усього експерименту. На тлі імуносупресії, зменшення кількості природних кілерів спостерігався розвиток майже усіх типів імунологічних реакцій, а саме: I тип — негайної чутливості, III тип — імунокомплексний (ЦІК), IV тип — сповільненої чутливості (ГСТ) [10].

Для визначення канцерогенної небезпеки ендогенно синтезованих НА спостереження за тваринами продовжували до кінця експерименту, що тривав 23 місяці.

Отримані результати свідчать про залежність розвитку пухлин у щурів від дози попередників синтезу НА. Так, максимальна кількість тварин, уражених пухлинами (72,7%), встановлена за дії найбільшої дози НН у комплексі з ТЦ. За впливу меншої дози НН кількість тварин з пухлинами склала 13,3%. За введення мінімальної дози НН, як і в інтактному контролі, пухлини не виявлено.

Аналогічну закономірність ілюструє порівняння частоти

ураження тварин пухлинами з відповідними показниками сумарного вмісту НА у внутрішніх органах тварин (табл. 2).

Як можна бачити з таблиці, максимальна частота пухлин збігається з найбільшим рівнем виявлених НА в органах тварин і зменшується зі зниженням їхнього рівня. За наявності слідових кількостей НА або за їх відсутності розвиток пухлин не відзначено.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження дали змогу встановити деякі особливості імунологічних ефектів залежно від дози, часу впливу ендогенно синтезованих нітрозамінів та їхніх попередників. За дії найвищої дози НН спостерігається вже за місяць стабільне зменшення числа природних кілерів, супресія Т- та В-ланок імунітету, розвиток реакцій I, III та IV типів у разі зменшення навантаження ендогенно утворених НА та НН до 10 мг/тв. У комплексі попередників усі згадані зміни в імунній системі виникають за умови подовження дії до 6 місяців.

Відзначена різниця у змінах імунологічних показників залежно від дози та тривалості дії попередників та, відповідно НА, що утворилися в організмі, супроводжувалася дозо-залежним бластомогенним ефектом. Так, у щурів, що отримували комплекс попередників з вмістом НН 10 мг та 20 мг на тварину, розвиток пухлин зареєстровано у 13,2% та 72,7% випадків відповідно. При введенні комплексу попередників з мінімальною дозою НН (4 мг/тв.), як і в інтактному контролі та за ізольованого введення НН та ТЦ, бластомогенний ефект під час проведе-

ного експерименту не спостерігався.

Таким чином, з урахуванням сучасних поглядів щодо важливої ролі стану імунної системи як захисного механізму у канцерогенезі виявлений комплекс імунологічних змін та наступний розвиток пухлин лише у щурів, в організмі яких визначались ендогенно синтезовані НА, дозволяє, на нашу думку, розглядати його як прогностичний показник ймовірної канцерогенної небезпеки.

Висновки

1. Встановлено, що за перорального введення білим аутбредним щурам комбінації різних доз попередників НА (НН та ТЦ) в органах експериментальних тварин (печінка, нирки) ідентифікуються НА, ендогенне походження яких підтверджується відсутністю їх у тварин контрольних груп та у разі припинення введення попередників.

2. На основі експериментальних досліджень встановлено дозо-часові залежності змін в окремих ланках імунної системи та неспецифічних факторів резистентності за дії НА ендогенного походження та їхніх попередників.

3. Встановлено, що зростання навантаження на організм попередників і, відповідно, ендогенно утворених НА призводить до розширення спектра імуотоксичних ефектів. Так, за дози НН 10 мг/тв. та ТЦ 4 мг/тв. спостерігаються супресія Т- і В-ланок імунітету, розвиток імунних реакцій I та IV типів та пригнічення неспецифічних факторів резистентності. За умови подовження терміну дії до 6 місяців розвивається ще й III тип — імунокомплексний.

Максимальне навантаження попередників (НН — 20 мг/тв. та ТЦ — 4 мг/тв.) викликає зменшення кількості природних кілерів, імуносупресію за Т- і В-клітинним типом, розвиток I, III та IV типів імунологічних реакцій, пригнічення неспецифічних факторів захисту організму.

5. Доведено канцерогенну небезпеку ендогенно синтезованих НА, що проявилася розвитком у щурів пухлин, кількість яких залежала від дози попередників і є результатом функціональної кумуляції дії ендогенно синтезованих кан-

Порівняння показників частоти розвитку пухлин та сумарного вмісту нітрозамінів у внутрішніх органах білих безпородних щурів після перорального введення попередників

Група, доза попередників	Максимальна кількість суми ендогенних НА (НДМА та НДЕА), мкг/кг		Кількість новоутворень, %
	печінка	нирки	
Контроль	відс.	відс.	відс.
НН 10 мг/тв.	відс.	відс.	відс.
НН 20 мг/тв.	0,13	відс.	відс.
НН 4 мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	2,5	2,05	відс.
НН 10 мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	4,1	2,7	13,3
НН 20 мг/тв. + ТЦ 4 мг/тв.	10,2	8,6	72,7

Таблиця 2

церогенних нітрозамінів внаслідок суматії ефектів впливу їхніх концентрацій.

6. Наявність комплексу показників порушень імунітету у тварин з ендогенно синтезованими нітрозамінами і його збіг з розвитком пухлин дозволяє розглядати цей комплекс як можливий прогностичний критерій канцерогенності сполук класу нітрозамінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зульфигаров О.С. Канцерогенные N-нитрозамины. Токсические свойства, образование, определение / О.С. Зульфигаров, В.В. Юрченко // Современные проблемы токсикологии. — 2005. — № 1. — С. 31-35.

2. Предшественники нитрозосоединений в питьевой воде и заболеваемость злокачественными новообразованиями органов пищеварения в Ташкенте / Ю.Ю. Ассесорова, Л.А. Пономарева, Г.В. Киреев, И.Б. Бойко // Гигиена и санитария. — 2011. — № 1. — С. 39-42.

3. Соверткова Л.С. Гігієнічні аспекти попередження синтезу канцерогенних N-нітрозамінів у повітряному середовищі і організмі людини з автореф. дис. канд. біол. наук / Л.С. Соверткова. — К., 1999. — 19 с.

4. Експериментальне вивчення кількісних параметрів синтезу канцерогенних N-нітрозамінів з їх хімічних попередників / І.О. Черниченко, Л.С. Соверткова, Н.В. Баленко [та ін.] // Гігієна населених місць. — Київ, 2005. — Вип. 45. — С. 169-174.

5. До питання фонових рівнів вмісту канцерогенних сполук у продуктах харчування рослинного походження / Л.С. Соверткова, І.О. Черниченко, В.Ф. Бабій та ін. // Гігієна населених місць. — Київ, 2004. — Вип. 44. — С. 158-167.

6. Кондратенко О.Є. Визначення ролі нітратного забруднення питної води і ґрунтів у синтезі N-нітрозамінів і формуванні канцерогенного ризику : автореф. дис. канд. біол. наук / О.Є. Кондратенко. — К., 2007. — 20 с.

7. Пат. 71255 Україна, МПК G01N33/48. Деклараційний патент України на корисну модель "Спосіб визначення канцерогенних N-нітрозамінів у біологічному матеріалі" / Черниченко І.О., Соверткова Л.С., Баленко Н.В. — № u201114828;

заявка 13.12.2011; опубл. 10.07.2012, Бюл. № 13.

8. Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals. — Geneva: WHO, 1996. — 390 p.

9. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: методичні рекомендації / Ін-т екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України; розробники М.Г. Проданчук, П.Г. Жмійко, Д.В. Зінченко та ін. // Збірник нормативних документів з охорони здоров'я. — К., 2003. — № 8 (31). — С. 149-168.

10. Динаміка змін імунологічних показників за дії нітриту натрію з різними ксенобіотиками / О.І. Винарська, Ю.С. Спаська, Л.Є. Григоренко та ін. // Довкілля та здоров'я. — 2013. — № 4 (67). — С. 14 - 19.

REFERENCES

1. Zulfigarov O.S., Yurchenko V.V. Sovremennyye problemy toksikologii. 2005; 1 : 31-35 (in Russian).

2. Assesorova Yu.Yu., Ponomareva L.A., Kireev G.V., Boiko I.B. Gigena i sanitariia. 2011; 1 : 39-42 (in Russian).

3. Sovertkova L.S. Hihienichni aspekty poperedzhennia syntezu kantserohennykh N-nitrozaminiv v povitriianomu seredovyschi i organizmi liudyny: avtoref. dys. kand. biol. nauk [Hygienic Aspects of Prevention Synthesis of Carcinogenic N-nitrosamines in Air and Human Body: author's abstract of PhD thesis]. Kyiv; 1999 : 19 p. (in Ukrainian).

4. Chernychenko I.O., Sovertkova L.S., Balenko N.V., Kondratenko O.Ye. Eksperymentalne vyvchennia kilkisnykh parametrov syntezu kantserohennykh N-nitrozaminiv iz yikh khimichnykh poperednykiv [Experimental Study of Quantitative Parameters of Synthesis of Carcinogenic N-nitrosamines from their Chemical Precursors]. In : Gihiena naselenykh mists [Hygiene of Settlements]: zb. nauk. prats. Kyiv; 2005; 45 : 169-174 (in Ukrainian).

5. Sovertkova L.S., Chernychenko I.O., Babii V.F., Kondratenko O.Ye. Do pytannia fonoivnoho rivnia vmistu kantserohennykh spolk u produktakh kharchuvannia roslinnoho pokhodzhennia [On the Issue of Background Levels of Carcinogenic Compounds in Food of

Plant Origin]. In : Hihiena naselenykh mists [Hygiene of Settlements] : zb. nauk. prats. Kyiv; 2004; 44 : 158-167 (in Ukrainian).

6. Kondratenko O.Ye. Vyznachennia roli nitratnoho zabrudnennia pytnoi vody i hruntiv v syntezi N-nitrozaminiv i formuvanni kantserohennoho ryzyku : avtoref. dys. kand. biol. nauk [Defining the Role of Nitrate Contamination of Drinking Water and Soil in the Synthesis of N-nitrosamine Formation and Cancer Risk: author's abstract of PhD thesis]. Kyiv; 2007 : 20 p. (in Ukrainian).

7. Chernychenko I.O., Sovertkova L.S., Balenko N.V. Sposib vyznachennia kantserohennykh N-nitrozaminiv u biolohichnomu materialii [Method for Determination of Carcinogenic N-nitrosamines in Biological Material]. Pat. 71255 Ukraine, IPK G01N33/48; № u201114828; Publ. 10.07.2012; Bul. № 13 (in Ukrainian).

8. Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals. Geneva : WHO; 1996 : 390 p.

9. Prodanchuk M.G., Zhminko P.G., Zinchenko D.V., Kuzminskyi S.M., Yankevych M.V. Doslidzhennia imunotoksichnoi dii potentsiino nebezpechnykh khimichnykh rehovyn pry yikh hihienichnii rehlementatsii : metodychni rekomendatsii [Research of Immunotoxic Effect of Potentially Dangerous Chemicals in their Hygienic Regulation: Guidelines]. In : Zbirnyk normatyvnykh dokumentiv z okhorony zdorovia [Collection of Directive Documents on Health Protection]. Kyiv; 2003; 8(31) : 149-168 (in Ukrainian).

10. Vynarska O.I., Spaska Yu.S., Hryhorenko L.Ye., Moldavska N.B., Verholiak M.O. Dovkillia ta zdorovia. 2013; 4 (67) : 14-19 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 12.05.2014