

5. Харченко В.П. Онкоморфология легких. / В.П. Харченко, Г.А. Галил-Оглы, И.В. Кузьмин. – М.: Медицина, 1994. – С. 158-160.
6. Cagle P.T. Tumors of the lung (Excluding lymphoid tumors) // Pathology of the lung 2-nd ed New York Thieme Med Publishers, Inc, Stuttgart Georg Thieme Verlag, 1995. – P. 495-499.
7. <http://medicalplanet.su/oncology/292.html> MedicalPlanet.
8. <http://www.teencape.com/tumors/568.html>
9. <http://meduniver.com/Medical/pulmonologia/274.html> MedUniver.
10. Katzenstem A. Socalled sclerosing hemangloma of the lung evidence for mebothelial origin / A. Katzenstem, K. Fulling, D. Weise, H. Bathfora // Am J Surg Pathol. 1983. – Vol.7. – 3 p.
11. Libow A.A. Sclerosing hemangioma (histiocytoma, xantoma) of the lung / A.A. Libow, D.S. Hubbell // Cancer (Philad). 1956. – Vol.9. – P.53-75.
12. Sugio K. Sclerosing hemangioma of the lung. Radiographic and pathologic study / K. Sugio, H. Yokogama, S. Kaneko et al. // Ann Thoiac Surg. 1992. – Vol.53. – P. 295-300.

**ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНІ ОБСТАВИНИ ЯК ФАКТОР
ВИНИКНЕННЯ СКЛЕРОЗУЮЧІЇ ГЕМАНГЕОМИ ЛЕГЕНІВ**

*Потейко П.І., Крутько В.С., Попов О.І.,
Ходош Е.М., Ходаковська В.О., Бойко Л.Т., Семко Н.Г.*

Здоров'я населення являється показником екологічного впливу природних і антропогенних факторів на людей. Ці обставини, на території мешкання населення, можуть утворювати умови до розвитку патології різної етіології, коли адаптаційно-компенсаторні механізми не можливо забезпечити нормальну функцію органів і систем. В результаті чого виникає склерозуюча гемангіома легенів – рідке пухлинне захворювання, яке призводить до зміни структури легенів і бронхів людини.

**ECOLOGICAL AND HYGIENIC CONDITIONS
AS A FACTOR OF LUNG SCLEROSING HEMANGIOMA**

*P.I. Poteyko, V.S. Krutko, O.I. Popov, E.M. Chodosh,
V.A. Chodakovskaya, L.T. Boyko, N.G. Semko*

Public health is an indicator of the environmental impact of natural and anthropogenic factors on people. This situation, in territory of residing of the population, can create prerequisites for development of pathologies of different etiology when adaptive-compensatory mechanisms are unable to provide the normal function of organs and systems. As a result, sclerosing hemangioma of the lung occurs, it is a rare tumor disease that leads to change in the structure of the lungs and bronchi of human being.

УДК: 613.8:(546.173+546.175+546.815):616.831

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НІТРАТІВ,
НІТРИТІВ ТА СВИНЦЮ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦНС**

Федоренко В.І., Кіцула Л.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

До пріоритетних на сьогодні антропогенних забруднювачів навколишнього середовища належать важкі метали, зокрема глобальні забруднювачі: свинець, ртуть, кадмій,

поліхлоровані дифеніли, а також нітрати і пестициди. Прояви негативного впливу важких металів на організм людини добре вивчено та описано у науковій літературі. Висока потенційна небезпечність важких металів значною мірою визначається їхньою вираженою здатністю до кумуляції, в основі якої лежить утворення стійких комплексів токсичних елементів з SH-групами білків. Важкі метали за умови тривалого і регулярного надходження в організм призводять до уражень печінки і нирок, кровотворної та нервової системи тощо [1,2]. Найбільш чутливі до токсичної дії свинцю діти раннього віку, яка проявляється зниженням їхнього зросту, показників пам'яті, індексу навчання, вербального інтелекту, затримкою загально-го нервово-психічного розвитку [3].

Основним механізмом дії нітритів (нітратів) є утворення метгемоглобіну у крові. Передусім метгемоглобінемія уражує дітей, що призводить до порушення їхнього фізичного та інтелектуального розвитку. Поряд з цим нітрати призводять до порушення функції ферментних систем, імунного статусу, зниження стійкості організму до впливу канцерогенних, мутагенних та інших факторів, негативно впливають на центральну нервову, серцево-судинну та ендокринну системи [4-6].

Роздільна біологічна дія нітратів, нітритів та свинцю на сьогодні добре вивчена [7-9], однак, досліджень із вивчення їхньої комбінованої дії, зокрема на ЦНС, проводилося порівняно мало.

Мета роботи – вивчити в експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах вплив на функціональний стан ЦНС роздільної та комбінованої дії нітратів, нітритів і свинцю.

Матеріали та методи досліджень. Токсикологічні дослідження із вивчення роздільної та комбінованої дії NaNO_3 , NaNO_2 та $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ проводилися на безпородних білих щурах-самцях масою тіла 150-200 г при ентеральному введенні водних розчинів через металевий зонд натще щоденно із розрахунку 1 мл розчину на 100 г маси тіла. Лабораторні тварини утримувалися на стаціонарному раціоні віварію. У 30-добовому експерименті паралельно вивчали роздільну і комбіновану нітратів, нітритів та свинцю на СПП

та поведінкові реакції піддослідних тварин. Було сформовано 11 груп тварин по 10 білих щурів у кожній групі: 1-ша група отримувала 640 мг/кг NaNO_3 (1/10 ЛД₅₀), 2-га – 64 мг/кг NaNO_3 (1/100 ЛД₅₀), 3-тя – 18 мг/кг NaNO_2 (1/10 ЛД₅₀), 4-га – 1,8 мг/кг NaNO_2 (1/100 ЛД₅₀), 5-та – по 1/10 ЛД_{50 NaNO_3 і NaNO_2 , 6-та – по 1/100 ЛД_{50 NaNO_3 і NaNO_2 , 7-ма – 360 мг/кг $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (1/10 ЛД₅₀), 8-ма – 36 мг/кг $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (1/100 ЛД₅₀), 9-а – по 1/10 ЛД_{50 NaNO_3 , NaNO_2 , $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, 10-а – по 1/100 ЛД₅₀ NaNO_3 , NaNO_2 , $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, 11-а – контрольна, котрій вводилася дистильована вода. На 10-20-30 доби досліду визначали сумаційно-пороговий показник (СПП) за допомогою приладу УСЕ-01 [10], показники тесту відкритого поля – латентний період, вертикальна та рухова активність, нірковий рефлекс [11].}}}

Комбіновану дію речовин оцінювали на основі комплексного токсикометричного методу [7] способом сумації ефектів із застосуванням методу ортогонального планування 2 [12].

Результати та їхнє обговорення. У проведених нами експериментальних дослідженнях установлено, що СПП при дії NaNO_3 , NaNO_2 та їхньої суміші на рівні 1/10 ЛД₅₀ на 10-ту добу досліду мав тенденцію до зниження у разі дії NaNO_3 або був вірогідно зниженим в інших випадках порівняно з контрольною групою, на 20-ту і 30-ту добу спостерігалось його підвищення (табл. 1). Це свідчить про підвищену здатність ЦНС до сумації підпорогових імпульсів у перші дні метгемоглобінемії і знижену після 10-ї доби досліду. Досліджувані речовини та їхні комбінації викликали фазові зміни процесів гальмування і збудження у ЦНС. Дія самого свинцю проявлялася в підвищенні СПП у залежності від дози, що вказує на ушкоджуючу дію свинцю на ЦНС. Додання свинцю до нітриту і нітрату натрію призводить до зниження СПП порівняно з дією самого свинцю. Характер комбінованої дії досліджуваних речовин за сумою ефектів явно свідчить про антагонізм на 20-ту і 30-ту добу досліду. Звертає на себе увагу протиспрямованість дії за показником СПП (з огляду на фазовий характер змін) на 10-ту добу досліду. При цьому комбінаційний ефект (E_k) є більший ніж різниця між ефектами, що викликаються

свинцем (E_1) і бінарною сумішшю (E_2), тобто $E_k = 16,1$ В проти $E_1 - E_2 = 12,5$ В. Такий ва-ріант КД хоча і рідко, але зустрічається в літературі при аналізі комбінованої дії [13].

Таблиця 1. СПП ($M \pm n$, В) у білих щурів при окремій і сумісній дії нітратів, нітритів, свинцю ($M \pm n$, умов, од.) в умовах підгострого досліду.

Речовини і суміші	Доза в частках ЛД ₅₀	Фон	10 доба	20 доба	30 доба
Контроль		9,8±0,7	9,7±0,6	9,4±0,4	9,5±0,3
NaNO ₃	1/10	9,6±0,5	8,5±0,6	10,7±0,8	10,4±0,9
	1/100	9,9±0,9	8,9±0,3	9,2±0,4	9,0±0,5
NaNO ₂	1/10	9,4±0,7	7,6±0,7*	12,5±0,6	12,8±0,7*
	1/100	9,7±0,8	9,0±0,7	10,2±0,7	10,1 ±0,6
NaNO ₃ + NaNO ₂	по 1/10	9,5±0,5	7,4±0,6*	13,3±0,6*	13,1±0,7*
	по 1/100	9,9±0,7	8,6±0,8	10,8±0,5	10,0±0,7
Pb(NO ₃) ₂	1/10	9,6±0,4	19,9±0,6*	20,3±0,9*	22,5±0,7*
	1/100	8,8±0,8	14,0±0,8*	16,5±0,7*	17,9±0,8*
NaNO ₃ + NaNO ₂ + Pb(NO ₃) ₂	по 1/10	9,3±0,4	16,1±0,9*	17,6±0,9*	17,2±0,7*
	по 1/100	9,1±0,6	12,4±0,5*	14,1±0,8*	13,9±0,9*

Примітка. * $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою тварин та фоном.

Зміни у поведінкових реакціях (латентний період, вертикальна та горизонтальна активність) мають односпрямований характер при роздільній дії всіх компонентів та їхній сумісній дії, а саме – активність пригнічується у 2-4 рази в залежності від речовини, дози та доби спостереження. Латентний період виявлявся найбільш подовженим при дії NaNO₂, свинцю та подвійної і потрійної суміші. Тривалість латентного періоду залежала від дози при дії NaNO₂, свинцю та подвійної суміші. Оцінка комбінованої дії за цим показником при впливі подвійної суміші характеризується як сумація (адитивність) ефектів NaNO₂ і NaNO₃, а додання свинцю призводить до проявів антагонізму подвійної суміші і свинцю. Вертикальна активність пригнічується при дії свинцю і потрійної суміші в дозах по 1/10, 1/100 індивідуальних ЛД₅₀ речовин без дозо залежної складової в усі терміни спостереження у 2,3-3,9 раз, при дії потрійної суміші виявляється незалежна дія свинцю. Зміни у горизонтальній активності носили дозозалежний характер при дії

лише окремих речовин, однак не відзначалися при дії сумішей. Характер дії сумішей свідчить про антагоністичність складових за цим показником.

Дія бінарної суміші на нірковий рефлекс проявлялася його зниженням на рівні 1/10 ЛД₅₀ у всі терміни спостереження порівняно з контролем та фоновими показниками (табл. 2). Відмічалася незмінна дія на нірковий рефлекс самого NaNO₂, оскільки ефект сумісної дії дорівнював рівню ефекту ізольованої дії NaNO₂, а NaNO₃ не змінював показники ніркового рефлексу порівняно з показником у контрольній групі. Дози рівня 1/100 ЛД₅₀ достовірно не впливали на нірковий рефлекс, хоча незначну тенденцію до зниження можна було спостерігати. Дія самого свинцю та потрійної суміші проявлялася у зниженні ніркового рефлексу майже у 2 рази порівняно з контролем у всі терміни спостереження. При цьому дозозалежна зміна ніркового рефлексу не виявлялася, проте спостерігалася незалежна дія свинцю у суміші в діапазоні 1/10-1/100 ЛД₅₀.

Таблиця 2. Динаміка змін поведінкових реакцій білих щурів у тесті відкритого поля (нірковий рефлекс) при роздільній і сумісній дії нітратів, нітритів, свинцю ($M \pm n$, умов, од.) в умовах підгострого досліду.

Речовини і суміші	Доза в частках ЛД ₅₀	Фон	10 доба	20 доба	30 доба
Контроль		9,2±0,9	9,5±0,9	9,8±0,9	9,9±0,9
NaNO ₃	1/10	9,4±0,7	8,1±0,6	7,4±0,9	7,8±0,7
	1/100	9,3±0,9	8,9±0,3	8,5±0,8	8,7±0,6
NaNO ₂	1/10	9,5±0,8	7,3±0,4*	6,4±0,4*	6,8±0,7*
	1/100	9,2±0,7	8,4±0,8	7,7±0,7	7,8±0,9
NaNO ₃ + NaNO ₂	по 1/10	9,9±0,6	7,1±0,3*	6,2±0,9*	6,5±0,4*
	по 1/100	9,7±0,9	7,9±0,7	7,2±0,6*	7,3±0,9
Pb(NO ₃) ₂	1/10	9,5±0,4	3,9±0,4*	4,1±0,7*	4,5±0,9*
	1/100	9,8±0,5	4,3±0,5*	4,8±0,6*	5,4±0,3*
NaNO ₃ + NaNO ₂ + Pb(NO ₃) ₂	по 1/10	9,6±0,3	4,0±0,7*	4,2±0,9*	4,7±0,6*
	по 1/100	9,4±0,7	5,1±0,6*	5,4±0,4*	5,9±0,9*

Примітка. * $P < 0,05$ у порівнянні з контрольною групою тварин та фоном.

Висновки

Характер комбінованої дії NaNO₂ і NaNO₃ залежав від досліджуваного ефекту та доби спостереження. За СПП і нірковим рефлексом проявлялася незалежна дія NaNO₂, за латентним періодом – адитивність.

Додання висококумулятивного свинцю підсилює дію бінарної суміші і призводить до потенціювання за СПП. За вертикальною активністю тесту відкритого поля відмічалися прояви незалежної дії NaNO₂ (у подвійній суміші) та свинцю (у потрійній суміші).

ЛІТЕРАТУРА

1. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Совмест. изд. Программы ООН по окружающей среде и Всемирная организация здравоохранения. Свинец. / Пер. с англ. – М.: Медицина, 1980. – Вып.3. – 193 с.
2. Кіцула Л.М. Свинець і здоров'я дітей (огляд літератури) [Текст] / Л.М. Кіцула // Гігієна населених місць: Сб.научн.тр. – К., 2001. – Вып.38. – Т.1. – С. 372-376.
3. Ильченко И.Н. Концентрация свинца в крови детей, проживающих в трех российских городах, и угрозы здоровью [Текст] / И.Н. Ильченко, Г.Г. Введенский, С.М. Ляпунов // Профилактическая медицина. 2012. – № 4. -С. 27-32.
4. Ажипа Я.И. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами [Текст] / Я.И. Ажипа, В.П. Реутов, Л.П. Каюшин // Физиология человека. 1990. – Т.16, – №3. – С. 131-149.
5. Федоренко В.І. Гігієнічні та медико-біологічні аспекти безсимптомної метгемоглобінемії у дітей [Текст] / В.І. Федоренко, Л.М. Кіцула // Довкілля і здоров'я. 2014. – №1. – С. 10-14.
6. Гигиенические критерии состояния окружающей среды: Совмест. изд. Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения. Нитраты, нитриты и N-нитрозосоединения, 1981. – Вып.5. – 246 с.

7. Федоренко В.І. Методичні основи токсикометрії та гігієнічної оцінки сумішей ксеноніотиків (на прикладі регламентації сумішей у воді водойм і харчових продуктах) [Текст] : автореф. дис... д.мед.н.: 14.00.07 / Федоренко Віра Іларіонівна: Укр. держ.мед. ун-т ім. акад. О.О. Богомольця. – К., 1994. – 36 с.
8. Штабский Б.М. К токсикологии нитрита и нитрата натрия [Текст] / Б.М. Штабский, В.И. Федоренко // Токсикологический вестник. 1996. – №5. – С. 22-25.
9. Коренюк И.И. Влияние нитрата свинца на поведение крыс [Текст] / И.И. Коренюк, Т.В. Гамма, И.В. Черетаева [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Серия «Биология, химия». 2011. – Том.24 (63). – №4. – С. 130-137.
10. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов [Текст] / С.В. Сперанский // Фармакология и токсикология. 1969. – №1. – С. 123-124.
11. Информационное письмо: Учет чувствительности и однозначности при выборе поведенческих показателей для гигиенических исследований и трактовке результатов [Текст]. – К., 1979. – 8 с.
12. Сова Р.Е. Планирование эксперимента для оценки эффекта комплексного действия химических веществ [Текст]: Метод. рекомендации / Р.Е. Сова [и др.]. – К., 1984. – 24 с.
13. Flora S.L.S. Effects of combined exposure to aluminium body burden and some neuronal, hepatic and haematopoietic biochemical variables on the rat [Text] / S.L.S Flora, M. Dhawan, S.K. Tandon // Hum. and Exp. Toxicol. 1991. – Vol.10. – №1. – P. 45-48.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ
НИТРАТОВ, НИТРИТОВ И СВИНЦА
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЦНС**

Федоренко В.И., Кицула Л.М.

Изучена динамика раздельного и совместного влияния нитратов, нитритов и свинца в дозах 1/10 LD₅₀ и 1/100 LD₅₀ на СПИ и поведенческие реакции белых крыс в подостром эксперименте. Установлено независимое действие NaNO₂ за СПП и норковым рефлексом, аддитивность – за латентным периодом.

Изменения поведенческих реакций (латентный период, вертикальная и горизонтальная активность) имеют одинаковый характер при раздельном действии всех компонентов и их смесей, в частности – активность угнетается в 2-4 раза в зависимости от вещества, дозы и времени наблюдения. Норковый рефлекс в лабораторных животных снижался под влиянием бинарной смеси на уровне 1/10 LD₅₀, а также под влиянием самого свинца и тройной смеси не зависимо от дозы.

**THE EXPERIMENTAL STUDING OF THE INFLUENCE
OF NITRATE, NITRITE AND LEAD
ON CNS FUNCTIONAL STATE**

V.I. Fedorenko, L.M. Kitsula

The dynamics of single and joint action of nitrates, nitrites and lead in doses of 1/10 LD₅₀ and 1/100 LD₅₀ on TLI (total-limited index) and behavioral reactions of white rats in under-acute experiment were studied.

The changes in behavioural reactions (latency period, vertical and horizontal activity) have an unidirectional character in single action of all components and their joint action, – in particular activity is suppressed by 2-4 times, depending on the substance, dose, and observation days. The mink reflex in animals has reduced under the influence of a binary mixture at 1 /10 LD₅₀ and under the influence of the lead and the ternary mixture regardless of the dose.