

УДК 616.831-005.4:577.1

В. П. Пішак, д-р мед. наук, проф.,

В. О. Куровська

ПРОТЕОЛІТИЧНІ СИСТЕМИ ТА ОКСИД АЗОТУ ЗА ШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.831-005.4:577.1

В. П. Пишак, В. О. Куровская

ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ И ОКСИД АЗОТА ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

В статье исследуется активность основных протеолитических систем, принимающих участие в патогенезе при ишемично-реперфузионном повреждении головного мозга: кальпаино-кальпастатинной, каспаз, протеосомного комплекса, лизосомальных протеаз. Приведены данные экспериментальных исследований о роли в этих процессах регуляторной молекулы оксида азота и влиянии протеолитических систем на функционирование его синтаз в этих условиях.

Ключевые слова: ишемия, реперфузия, головной мозг, протеосома, кальпаин, оксид азота.

UDC 616.831-005.4:577.1

V. P. Pishak, V. O. Kurovska

PROTEOLYTIC SYSTEMS AND NITRIC OXIDE UNDER ISCHEMIA OF BRAIN

The Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

In review there are the data about activity of basic proteolytic systems, which participate in pathogenesis of the ischemia-reperfusion brain injury: calpain-calpastatinic, caspases, proteosomic complex, lysosomal proteases. There are presented data of experiments about the role in these processes of the molecule of nitric oxide and influence of proteolytic systems on the function of its synthases under these conditions.

Key words: ischemia, reperfusion, brain, proteosoma, calpain, nitric oxide.

За ішемічно-реперфузійного ушкодження мозку відбувається окиснення білків внаслідок дії вільних радикалів. Деградація білків перебігає за участі численних протеаз, які за звичайних умов знаходяться в неактивному стані, а їх активність спрямована, в основному, на усунення короткоживучих регуляторних пептидів, запобігаючи перевантаженню цитоплазми клітини. Активує більшість протеаз не стільки поява великої кількості окиснених білків, скільки зростання кальцію у цитоплазмі, оскільки більшість із них є кальціезалежними. Саме таке явище і наявне за ішемії нервової тканини.

У механізмах протеолітичної активності, що діють за ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку, розрізняють такі патогенетичні ланки: активність системи кальпаїну, каспаз, деградацію білків у протеосомах, дію лізосомальних протеаз і металопротеїназ, відповідальних за зруйнування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ).

Нейронам властива низка протеаз і шаперонів, що запобігають нагромадженню окиснених і нефункціональних білків, які сприяють нейрональній загибелі. Серед них протеосомний комплекс, відповідальний за селективне розпізнавання і деградацію окиснених білків, переважає інші протеази, тому що їх протеоліз гальмується після інкубації культури нервових клітин із протеосомним інгібітором. Протеосомна система характеризується нелізосомаль-

ним протеолітичним механізмом. Численні білки маркуються для деградації, ковалентно зв'язуючись з убіквітином. Протеосомна активність не знижується після кисневоглюкозної депривації, тому можна вважати, що власне протеосома є відносно стійкою до окисного стресу і може бути активно складовою клітинного захисту [1]. Хоча зазначають, що убіквітинпротеосомна система може відігравати подвійну роль щодо нейронів упродовж церебральної ішемії [2].

Згідно з іншими дослідженнями, є дані про пригнічення протеосоми, яке супроводжується посиленням синтезу глутатіону та збільшенням рівня молекул шаперонів, включаючи білки теплового шоку, що підвищує резистентність клітини за різних типів інсульту [3]. Крім того, зазначають негативні ефекти такої інгібіції. У постішемичному гіпокампі відмічено акумулювання кон'югованого убіквітину і відсутність його у вільному стані. Акумуляція убіквітину може відбивати гіпофункцію чи зниження протеосомної активності. Уведення протеосомних інгібіторів у бічні шлуночки щурів зумовлює ДНК-фрагментацію у різних полях ЦНС, супресія протеосоми здатна зумовлювати нейрональний апоптоз. Пригнічення протеосоми корелює з гіпоксично зумовленим зменшенням внутрішньо- і зовнішньоклітинного рН, що може діяти на протеосому прямо через денатурацію й опосередковано — через поширення формування вільних радикалів. Після церебральної

ішемії-реперфузії відмічається часозалежне зменшення протеосомної активності у ділянках, які підлягали її впливу, що пов'язують із пост-трансляційними змінами, а не зі зменшенням експресії протеосомних субодиниць [4].

Після коротких періодів ішемії нейрони гинуть не одразу, під світловим мікроскопом вони виглядають нормальними, а під електронним — помітне домінантне патологічне явище акумуляції убіквітинізованих білків, особливо в уразливих до ішемії нейронах гіпокампа. Протеосомна пептидазна активність транзиторно знижена приблизно на 50 % після 10 хв мозкової ішемії, а потім повертається до контрольних значень після 1 год реперфузії [5]. В інших дослідженнях продемонстровано часозалежне зменшення протеосомної активності, не пов'язане зі зменшенням експресії протеосомних субодиниць після церебральної ішемії-реперфузії [6]. Вважають, що активні форми кисню відіграють важливу роль у пригніченні протеосоми через збільшення рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів та окисно модифікованих білків. Агреговані білки можуть фізично закупорювати вхід у протеосому чи блокувати каталітичні місця [7].

Кальпаїн — це серинова протеаза, яка за звичайних умов відсутня у цитозолі нейронів і вивільняється з лізосом за ішемічного інсульту та при інших патологіях. Функція її полягає в деградації цитоскелета нейрона: перетворення р35 на укорочену форму р25, відсутню в нормі. У результаті за участі Тау-білка відбувається гіперфосфорилювання компонентів цитоскелета нейрона з подальшою агрегацією білків і демонтаж нейрона в результаті апоптозу [8].

Кальпаїн посилює сприйнятливості до кальцієвих сигналів [9]. Низькі базальні рівні цих протеаз мають оптимістичний прогноз щодо їх корисності як маркерів клітинного ушкодження [10], хоча доведена важливість кальпаїну після глобальної ішемії мозку, коли білковий синтез знижений упродовж раннього періоду реперфузії. Пригнічення його за цих умов не відновлює порушеного білкового синтезу [11].

Доля клітини визначається співвідношенням між кальпаїнами і кальпаїнастами. Каспази здатні розщеплювати кальпаїнасти, сприяючи таким чином реалізації кальпаїнзалежних ефектів за апоптозу [12]. Вони вивільняються з мітохондрій унаслідок надходження іонів кальцію [13], зумовлюють морфологічні зміни в нейронах через кілька годин після ішемії [14]. Пригнічення їх, безперечно, має позитивні наслідки [15]. Результати досліджень показують, що за ішемії мозку в дорослих щурів процеси в різних ділянках ішемічної зони є як каспазо-3-залежними, так і незалежними. Тому пригнічення синтезу каспази-3 у лікуванні ішемічного ушкодження обмежене через альтернативні шляхи апо-

птозу, що активуються за ішемії мозку [16]. Реалізація каспазонезалежної програми — це не просто альтернатива апоптозу, коли каспази є неспроможними, але унікальний процес, відмінний від апоптозу і некрозу. Каспазонезалежна програма клітинної загибелі є комплексною, що потребує вивчення для подальшої терапії інсульту [17].

Внаслідок ішемії рівень внутрішньоклітинного кальцію зростає через вивільнення з ендоплазматичного ретикулу, що активує μ -кальпаїн на лізосомальних мембранах нейронів, зумовлюючи вивільнення катепсинів В, L, D, через утворення пор у лізосомальній мембрані, що призводить до некрозу. Катепсини В є тригером активації каспази-11 і послідовно каспази-3, що, у свою чергу, призводить до апоптозу. Цитоплазматичний рН зменшується після лізосомального вивільнення і є оптимальним для потенціювання катепсином деградації клітинних конститутивних білків. Інгібітори катепсинів зменшують ушкодження [18].

Внаслідок роботи клітинних систем антиоксидантного захисту генерується пероксид водню, який дифундує в лізосоми, де за реакцією Фентона утворюється гідроксил-радикал; з дією останнього пов'язують руйнівні наслідки ішемії в період реперфузії. Пероксид водню також постійно генерується у клітині, головним чином, через втрату електронів із мітохондріального дихального ланцюга, певна його частина може дифундувати в лізосоми, оминаючи антиоксидантну систему. Оскільки лізосоми розщеплюють залізовмісні макромолекули впродовж автофагоцитозу, вони містять надлишкове залізо, яке сприяє генерації гідроксильного радикала [19].

В усіх процесах протеолітичної активності за ішемії-реперфузії оксид азоту (NO) здійснює модулювальний вплив, виявляючи як позитивні, так і негативні ефекти.

При дослідженні культури нейронів отримано дані, що оксид азоту пригнічує убіквітин-протеосомну систему [20]. Регулює каспазоподібну активність 26S протеосоми [21]. У свою чергу, протеосома модулює фосфорилювання eNOS [22].

З іншого боку, є дані, що оксид азоту стимулює протеосомну функцію і захищає клітини від оксидативного стресу. Зростання рівня NO зумовлює протеосомну активацію, тимчасом як його зменшення асоційоване з пригніченням протеосомної активності. Як ендогенний, так і екзогенний NO збільшує хімотрипсиноподібну і трипсиноподібну активність 26S протеосоми. У цих дослідженнях доведено, що не оксидативний стрес впливає на протеосомну активність, а надмірний токсичний стрес, коли власне протеосома стає суб'єктом для оксидативної модифікації [23].

Показана роль оксиду азоту в регуляції взаємозв'язків між окисним стресом, гомеостазом заліза і NO-залежною протеосомною функцією [24]. Захисний ефект спостерігається при блокаді нейрональних лізосом через супресію вивільнення катепсинів і зменшення продукування NO впродовж церебральної ішемії [25]. Оксид азоту пригнічує μ -кальпаїн шляхом S-нітрозилювання активних місць цистеїну [26]. Екзогенне уведення L-аргініну підтверджує цей механізм [27].

Нас зацікавило, чи руйнуються NO-синтази (NOS) за такого посилення протеолітичної активності.

Показано [28], що 26S протеосома відповідальна за деградацію iNOS людини, а протеосомний шлях регуляції iNOS здійснюється на рівні транскрипції та посттрансляції. Специфічний інгібітор протеосоми лактацистин блокував деградацію iNOS дозо- і часозалежно. Кальпаїновий інгібітор не вплинув на деградацію iNOS. У дослідженнях із лізосомальним інгібітором виявлено незначне, але вірогідне нагромадження iNOS, тобто можливість ролі лізосомального шляху деградації iNOS не виключається. Однак основний шлях — протеосомний.

Залишається нез'ясованим, чи присутні на поверхні місця до деградаційних сигналів, чи стерично заблоковані у стабільному димерному стані? Вважається, що стерична будова ферменту маскує місця для деградаційних сигналів. Дестабілізація димерної nNOS призводить до розслаблення структури, розриваючи білок. Розгортання білка є достатнім для деградації [29].

Так, причиною протеолізу iNOS стає доступ до кальмодулін-зв'язувальної ділянки ферменту [30]. Стабілізація молекули запобігає її деградації [31]. Має значення і стан гемової простетичної групи. Проведено дослідження *in vitro* з використанням ^{125}I -убіквітину, який з'єднувався з nNOS. Гем-дефіцитні мономерні форми nNOS виявилися більш убіквітинізованими порівняно з гем-повноцінними функціонально активними гомодимерами. Інгібітор NNA стабілізував димерний стан nNOS і зменшував міру убіквітинізації. Висловлено припущення, що убіквітинізація важлива для регуляції рівня мономерів nNOS *in vivo* і може становити резервний пул білків, що швидко змонтовуються за відсутності білкового синтезу і дають функціонуючі гомодимери [32]. Зауважимо, що окисний стрес у мозку призводить до структурних ушкоджень, у першу чергу, мембрано-асоційованих білків. У цьому випадку можлива різниця між самими ізоформами, оскільки eNOS — це мембранний білок, а nNOS — цитозольний, тому eNOS може бути більш уразливим, оскільки він фіксований.

Природні чинники, що селективно впізнають дисфункціональну nNOS, невідомі, однак пригнічення шаперону hsp-90 призводить до зростання протеосомної деградації nNOS [33].

In vitro NO регулює кальпаїн і каспазу-3, а *in vivo* nNOS, кальпаїн і каспаза-3 разом беруть участь в ішемічному ушкодженні мозку. Впродовж експериментального інсульту nNOS включається в патологічний процес через активацію кальпаїну і каспази-3 [34]. Експериментально доведено, що кальпаїн може протеолізувати nNOS, запобігаючи подальшій участі NO у нейротоксичних процесах [35]. Уведення аміногуанідину, інгібітора iNOS, захищає мозок від експериментального інсульту також через пригнічення активації кальпаїну і каспази-3 [36].

Внаслідок ішемії збільшується експресія матриксних металопротеїназ активованою мікроглією. Ці сполуки спроможні протеолізувати весь позаклітинний матрикс, зумовлюють дезінтеграцію волокнистих структур сполучної тканини, спричиняють деградацію базальних мембран судин і підвищують їх проникність [37]. На моделях фокальної ішемії за оклюзії середньої мозкової артерії показано збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра, за умов реперфузії, у ділянці середньої мозкової артерії. Збільшення проникності ГЕБ часто асоціюється з вазогенним набряком і набуханням головного мозку [38].

Оксид азоту може сприяти руйнуванню ГЕБ, зрештою зумовлюючи вазогенний набряк і вторинне ушкодження мозку; iNOS генерує NO у великій кількості, тому сприяє цим шкідливим ефектам [39].

Мікроглія, а також лейкоцити вивільняють за умов ішемії цитокіни, хемокіни, інтерлейкіни, брадикініни й інші низькомолекулярні сполуки. Протеоліз цих речовин здійснюється протеазами у зв'язаному стані з α_2 -макроглобуліном ($\alpha_2\text{M}$). Останній наявний у багатьох біологічних рідинах, у тому числі в лікворі. Комплекс $\alpha_2\text{M}$ -протеїназа, за рахунок стеричних змін у молекулі ферменту, виявляє високу активність до низькомолекулярних субстратів. Нові дані свідчать про участь активної форми $\alpha_2\text{M}$ в синтезі NO шляхом підвищення активності фермента NO-синтази [40].

Підсумовуючи викладене, зазначимо ті питання, які виникли і є цікавими для подальших досліджень.

Є достатньо інформації про те, як утворюються протеосоми [41], однак цікаво, за яких умов вони руйнуються і в якій кількості? Чи зростає саме їхня активність чи кількість за ішемії, чи зменшується, які закономірності цього феномену? Досліджено багато чинників, які сприяють убіквітинізації NOS, а чи є такі ендогенні чи екзогенні речовини, що пригнічують її убіквітинізацію? Як це може позначитися на ролі ізоформ NO-синтаз за ішемії мозку?

ЛІТЕРАТУРА

1. *Proteolysis of oxidized proteins after oxygen-glucose deprivation in rat cortical neurons is mediated by the proteasome* / M. Weih, M. Schmitt, I. Gieche [et al.] // *J. of cerebral blood flow & metabolism*. – 2001. – Vol. 21. – P. 1090–1096.
2. *Meller R. The role of the ubiquitin proteasome system in ischemia and ischemic tolerance* / R. Meller // *The neuroscientist*. – 2009. – Vol. 15, N 3. – P. 243–260.
3. *Yamamoto N. Proteasome inhibition induces glutathione synthesis and protects cells from oxidative stress* / N. Yamamoto, H. Sawada, Y. Izumi // *The journal of biological chemistry*. – 2006. – Vol. 282. – P. 4364–4372.
4. *Wojcik C. Ubiquitin-proteasome system and proteasome inhibition: new strategies in stroke therapy* / C. Wojcik, M. D. Napoli // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35. – P. 1506–1521.
5. *Protein aggregation and proteasome dysfunction after brain ischemia* / P. Ge, Y. Luo, C. L. Lin [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, N 12. – P. 3230–3236.
6. *Oxidative stress-associated impairment of proteasome activity during ischemia-reperfusion injury* / J. N. Keller, F. F. Huang, H. Zhu [et al.] // *J. of cerebral blood flow & metabolism*. – 2000. – Vol. 20. – P. 1467–1473.
7. *Klimaschewski L. Ubiquitin-dependent proteolysis in neurons* / L. Klimaschewski // *News in physiological sciences*. – 2003. – Vol. 18, N 1. – P. 29–33.
8. *Кудрин А. В. Система протеазы-антипротеазы как важнейшее иницирующее звено в развитии ишемических повреждений головного мозга. Новая мишень для нейротрофической фармакотерапии* / А. В. Кудрин, О. А. Громова // *Международный медицинский журнал*. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 327–331.
9. *Bano D. Glutamate-independent calcium toxicity: Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia* / D. Bano, P. Nicotera // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 674–676.
10. *Accumulation of calpain and caspase-3 proteolytic fragments of brain-derived α II-spectrin in cerebral spinal fluid after middle cerebral artery occlusion in rats* / B. R. Pike, J. Flint, J. R. Dave [et al.] // *J. of cerebral blood flow & metabolism*. – 2003. – Vol. 24. – P. 98–106.
11. *Calpain mediates eukaryotic initiation factor 4G degradation during global brain ischemia* / R. W. Neumar, D. J. DeGracia, L. L. Konkoly [et al.] // *J. of cerebral blood flow & metabolism*. – 1998. – Vol. 18. – P. 876–881.
12. *Протеолитические ферменты и апоптоз* / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин [и др.] // *Український біохімічний журнал*. – 2003. – № 6. – С. 10–22.
13. *Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia* / S. Krajewski, M. Krajewska, L. M. Ellerby [et al.] // *PNAS*. – 1999. – Vol. 96, N 10. – P. 5752–5757.
14. *Correlation between neuronal injury and caspase-3 after focal ischemia in human hippocampus* / Q. I. Ji-ping, W. V. Ai-ping, Wang De-sheng [et al.] // *CMJ*. – 2004. – Vol. 117, N 10. – P. 1507–1512.
15. *Han F. 3-[2-[4-(3-chloro-2-methylphenylmethyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6-dimethoxy-1-(4-imidazolylmethyl)-1H-indazole Dihydro-chloride 3,5 hydrate (DY-9760e) is neuroprotective in rat microsphere embolism: role of the cross-talk between calpain and caspase-3 through calpastatin* / F. Han, Y. Shirasaki, K. Fukunaga // *J. of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2006. – N 2. – P. 529–536.
16. *Caspase-3-dependent and independent apoptosis in focal brain ischemia* / K. V. Didenko, H. Ngo, G. L. Minchew [et al.] // *Molecular medicine*. – 2002. – Vol. 8, N 7. – P. 347–352.
17. *Cho B. B. Caspase-independent programmed cell death following ischemic stroke* / B. B. Cho, L. H. Toledo-Pereyra // *J. of investigative surgery*. – 2008. – Vol. 21, N 3. – P. 141–147.
18. *Windelborn J. A. Lysosomal release of cathepsins causes ischemic damage in the rat hippocampal slice and depends on NMDA-mediated calcium influx, arachidonic acid metabolism and free radical production* / J. A. Windelborn, P. Lipton // *J. of neurochemistry*. – 2008. – Vol. 106. – P. 56–69.
19. *Yamashima T. The role of lysosomal rupture in neuronal death* / T. Yamashima, S. Oikawa // *Progress in neurobiology*. – 2009. – Vol. 89, Is. 4. – P. 343–358.
20. *Proteasome inhibition: an early or late event in nitric oxide-induced neuronal death?* / Z. F. Peng, M. J. Chen, Y. W. Yap [et al.] // *Nitric oxide*. – 2008. – Vol. 18. – P. 136–145.
21. *The role of nitric oxide in regulating caspase-like activity of the 26S proteasome* / M. R. Kapadia, O. O. Aalami, Q. Jiang [et al.] // *Nitric oxide*. – 2006. – Vol. 14, Is. 4. – P. 68–79.
22. *Wei Q. Proteasome inhibition down-regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and function* / Q. Wei, Y. Xia // *The journal of biological chemistry*. – 2006. – Vol. 281, N 31. – P. 21652–21659.
23. *Strangl K. The ubiquitin proteasome pathway and endothelial (dys)function* / K. Stangl, V. Stangl // *Cardiovascular research*. – 2010. – Vol. 85. – P. 281–290.
24. *Nitric oxide, proteasomal function and iron homeostasis – implications in aging and neurodegenerative diseases* / S. Kotamraju, S. Kalivendi, T. Shang [et al.] // *Methods enzymology*. – 2005. – Vol. 396. – P. 526–534.
25. *The protective effect of dexanabol (HV-211) on nitric oxide and cysteine protease-mediated neuronal death in focal cerebral ischemia* / R. Durmaz, H. Ozden, G. Kanbak [et al.] // *Neurochemical research*. – 2008. – Vol. 33, N 9. – P. 1683–1691.
26. *Koh T. J. Nitric oxide inhibits calpain-mediated proteolysis of talin in skeletal muscle cells* / T. J. Koh, J. G. Tidball // *J. physiol. cell physiol*. – 2000. – Vol. 279, N 3. – P. 806–812.
27. *L-arginine administration recovers sarcoplasmic reticulum function in ischemic reperfusion hearts by preventing calpain activation* / P. K. Chohan, R. B. Singh, N. S. Dhalla [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2006. – Vol. 69. – P. 152–163.
28. *Musial A. Inducible nitric-oxide synthase is regulated by the proteasome degradation pathway* / A. Musial, N. T. Eissa // *The journal of biological chemistry*. – 2001. – Vol. 276, N 26. – P. 24268–24273.
29. *Ubiquitination and degradation of neuronal nitric-oxide synthase in vitro: dimer stabilization protects the enzyme from proteolysis* / A. Y. Dunbar, Y. Kamada, G. I. Jenkins [et al.] // *Molecular pharmacology*. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 964–969.
30. *Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (iNOS) by calpain 1* / G. Walker, J. Pteilschitter, U. Otten [et al.] // *Biochimica et biophysica acta*. – 2001. – Vol. 1568, N 3. – P. 216–224.
31. *Proteolytic degradation of nitric oxide synthase: effect of inhibitors and role of hsp 90-based chaperones* / Y. Osawa, E. R. Lowe, A. C. Everett [et al.] // *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. – 2003. – Vol. 304, N 2. – P. 493–497.
32. *Bender A. T. Ubiquitination of neuronal nitric-oxide synthase in vitro and in vivo* / A. T. Bender, D. R. Demady, Y. Osawa // *The journal of biological chemistry*. – 2000. – Vol. 275, N 23. – P. 17407–17411.
33. *Ubiquitylation of neuronal nitric-oxide synthase by CHIP, a chaperone-dependent E3 ligase* / H.-M. Peng, Y. Morishima, G. I. Jenkins [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2004. – Vol. 279, N 51. – P. 52970–52977.

34. *Inhibition of nNOS reduces ischemic cell death through down-regulating calpain and caspase 3 after experimental stroke* / M. Sun, Y. Zhao, Y. Gu [et al.] // *Neurochemistry international*. – 2009. – Vol. 54, N 5/6. – P. 339–346.

35. *Neuronal nitric oxide synthase proteolysis limits the involvement of nitric oxide in kainate-induced neurotoxicity in hippocampal neurons* / I. M. Araujo, A. F. Ambrosio, E. C. Leal [et al.] // *J. of neurochemistry*. – 2003. – Vol. 85, N 3. – P. 791–800.

36. *Neuroprotective actions of aminoguanidine involve reduced the activation of calpain and caspase-3 in a rat model of stroke* / M. Sun, Y. Zhao, Y. Gu [et al.] // *Neurochem inf.* – 2010. – Vol. 56, N 4. – P. 634–641.

37. *Leonardo C. Ch. Neuroinflammation and MMPs potential therapeutic targets in neonatal hypoxic-ischemic*

injury / C. Ch. Leonardo, K. R. Pennypacker // *J. of neuroinflammation*. – 2009. – N 6. – P. 123–129.

38. *Bramlett M. H. Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия* / M. H. Bramlett, W. D. Dietrich // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 5 (6). – С. 36–43.

39. *Thiel V. E. Nitric oxide and blood-brain barrier integrity* / V. E. Thiel, K. L. Audus // *Antioxidants&redox signaling*. – 2001. – Vol. 3, N 2. – P. 273–278.

40. *Веремеенко К. Н. Механизмы лечебного действия полиэнзимных препаратов* / К. Н. Веремеенко, А. И. Кизим, А. И. Терзов // *Мистецтво лікування*. – 2005. – № 4. – С. 98–103.

41. *Formation of proteasome-PA700 complexes directly correlates with activation of peptidase activity* / G. M. Adams, B. Crotcheff, C. A. Slaughter [et al.] // *Biochemistry*. – 1998. – Vol. 37. – P. 12927–12932.

УДК 614.7:504.054:546.173/175

Л. Г. Засипка, канд. мед. наук, доц.,

В. В. Бабієнко, канд. мед. наук, доц.,

Л. В. Степанова,

Ю. М. Ворохта, канд. мед. наук, доц.,

С. О. Ганикіна, канд. мед. наук

ПРОБЛЕМА ЗАБРУДНЕННЯ ОБ'ЄКТІВ ДОВКІЛЛЯ НІТРИТАМИ І НІТРАТАМИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 614.7:504.054:546.173/175

Л. И. Засыпка, В. В. Бабиевко, Л. В. Степанова, Ю. М. Ворохта, С. А. Ганыкина

ПРОБЛЕМА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НИТРИТАМИ И НИТРАТАМИ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Показано, что основной источник поступления нитратов в организм человека в условиях Юга Украины — овощная продукция (до 80 % от общей токсической нагрузки). Водный фактор не является ведущим в формировании нитратной нагрузки, однако в некоторых эндемических по высокому содержанию нитратов в питьевой воде районах он может представлять существенную угрозу для здоровья населения. Определено, что уровень токсичной нагрузки нитратами на организм человека в условиях Юга Украины составляет от 500 до 1200 мг в сутки, что значительно превышает безопасные уровни.

Ключевые слова: эколого-гигиеническая безопасность, популяционное здоровье, нитраты, нитриты.

UDC 614.7:504.054:546.173/175

L. G. Zasyпка, V. V. Babiyenko, L. V. Stepanova, Yu. M. Vorokhta, S. O. Ganykina

THE PROBLEM OF ENVIRONMENTAL OBJECTS CONTAMINATION WITH NITRITES AND NITRATES

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

There was demonstrated that the main source of nitrate ingestion in Southern Ukraine are vegetables (up to 80% of total toxic loading). Water factor is not the main in forming nitrates exposure, however there are some endemic regions with the high concentration of nitrates in drinking water, which are considered to be a hazard for population health. There was determined that the rate of toxic load with nitrates is 500–1,200 mg per day. These levels exceed permissible safe concentrations.

Key words: environmental-hygienic safety, population health, nitrates, nitrites.

Внаслідок інтенсифікації сучасного сільсько-го господарства, недосконалої очисних споруд великих населених пунктів, порушення технології зберігання та використання азотовмісних мінеральних добрив, забруднення атмосферного повітря окислами азоту останніми роками значно зріс вміст нітритів і нітратів у воді, повітрі та біосистемах, що призводить до

збільшення надходження їх в організм людини [1–3].

Це збільшує ймовірність хронічної інтоксикації нітратами і нітритами, причому особливо вразливими групами населення є діти, вагітні, хворі з хронічною патологією органів крово-творення, нервової системи, кардіореспіраторної системи. За оцінками експертів ВООЗ [4], у