

УДК:547.231-543.064

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОГЕННОГО ОБРАЗОВАНИЯ НИТРОЗАМИНОВ ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ IN VITRO

© 2011 С.М. Галачиев, Л.М. Макоева, Ф.К. Джигоев, Л.Х. Хаева

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ

Поступила в редакцию 06.10.2011

Установлена возможность эндогенного синтеза нитрозаминов – высокотоксичных канцерогенов в самом желудке. Этому способствует кислая среда желудочного сока (рН= 1,0-1,9), металлы из загрязненного воздуха, дающие электроны для восстановления нитратов и вторичные амины, поступающие в желудок с продуктами питания.

Ключевые слова: *нитрозамины, канцерогены, желудочный сок*

Цель работы: исследование возможности перехода нитрат-ионов в нитрит-ионы в желудочном соке in vitro в присутствии тяжелых металлов, ведущие к образованию нитрозаминов, являющимися сильными канцерогенами.

Нитрозамины обладают широким спектром токсического действия на организм человека [1-3]. Токсичное действие нитрозаминов, в первую очередь, направлено на отравление печени и почек, в результате чего происходит нарушение их функций. Наибольшую опасность для организма человека представляют высоко мутагенные нитроамины, а также широкий спектр их канцерогенного действия, в результате чего идет образование опухолей в носовой полости, гортани, трахеи, желудке, пищеводе, легких, мочевом пузыре. Небольшие нетоксичные дозы нитроаминов могут вызывать образование опухолей различных органов, причем установлено, что канцерогенное действие оказывают не нитроамины, а образующиеся продукты метаболизма, которые возникают в результате ферментативного действия. Известно, что для возникновения опухолевых клеток и мутагенного эффекта существенным является алкилирование в ароматической части молекулы гуанина в ДНК в положении О, что ведет к нарушению передачи генетической информации.

Возникновение нитроаминов связано с увеличением связанного азота в биосфере, причиной является загрязнение окружающей

среды вследствие интенсивной технологической деятельности человека [2]. Увеличение выбросов в атмосферу окислов азота, аммиака, аминов и использование пестицидов, азотсодержащих удобрений, а также выбросы нитроаминов, которые используются в технологическом процессе получения вторичных аминов. Особо мощным загрязнением окружающей среды является резиновая промышленность, отнесенная к числу производств опасных для человека [4]. Источником образования нитроаминов в резиновой промышленности являются ускорители вулканизации на основе вторичных аминов. Имея в молекуле активные группы, ускорители подвергаются распаду в процессе вулканизации резиновой смеси с образованием аминов. Амины, являющиеся предшественниками нитроаминов в результате нитрозирования превращаются в стабильные нитроамины [5, 6]. В образовании нитроаминов участвуют такие вещества, как органические нитро- и нитрозо- соединения, технический углерод, нитраты в смазках для прессформ, нитраты в латексах, солевые ванны для вулканизации, осадительные ванны, оксиды азота в атмосферном воздухе [4]. Нитроамины, поступающие в достаточно большом количестве в окружающую среду и обладающая повышенной устойчивостью к химическому воздействию (не расщепляются растворами щелочей и разбавленными кислотами), относительно слабо подвергаются разрушающему действию рассеянного света, следовательно, достаточно длительное время могут циркулировать в окружающей среде. Это создает возможность попадания нитроаминов в организм воздушно-капельным путем через дыхательные пути, а также с продуктами питания.

Другой путь образования нитроаминов – это эндогенный синтез в желудке с помощью микроорганизмов. Микроорганизмы в желудке

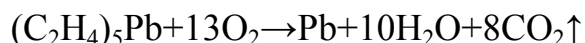
Галачиев Сослан Магомедович, кандидат медицинских наук

Макоева Людмила Магомедовна, аспирантка. E-mail: turmetmakoev@yandex.ru

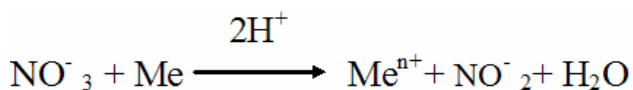
Джигоев Феликс Константинович, доктор медицинских наук, профессор

Хаева Лариса Хапатовна, кандидат медицинских наук, профессор

продуцируют фермент нитратредуктазу, который способствует восстановлению нитрат-ионов в нитрит-ионы. Нитрит-ионы с вторичными аминами в желудке из пищевых продуктов дают нитрозамины. Значительную роль в эндогенном синтезе нитрозаминов играют металлы в желудочном соке желудка. Широкое использование металлов в промышленности, выработка их в порошковой технологии и высокий показатель степени загрязнения воздуха выхлопными газами автотранспорта являются одной из частых причин заболеваемости верхних дыхательных путей и ряда других заболеваний, в том числе и онкологических. Среди тяжелых металлов есть жизненно необходимые (незаменимые) элементы, которые постоянно содержатся в организме человека и входят в состав ферментов, гормонов и витаминов, и их дефицит приводит к нарушению нормальной жизнедеятельности. Избыточный фон тяжелых металлов в организме приводит к нарушению функции жизненно важных органов – это печень и почки. Есть данные, что наличие металлов в избыточном количестве, например свинца, повышает уровень активных радикалов кислорода, ускоряя тем самым процессы свободнорадикального окисления (СРО) [6]. Инициирование процесса свободнорадикального окисления может привести к повреждению мембран, следовательно, появляются изменения в проницаемости и полностью нарушается жизнедеятельность клеток. В работе [7] авторы показали степень загрязнения воздуха свинцом, который выделяется в атмосферный воздух с выхлопными газами автотранспорта. При сгорании этилированного бензина свинец выбрасывается в атмосферный воздух. Сгорание бензина идет по следующей схеме реакций:



В больших городах при массовом непрерывном движении автотранспорта не только свинец выделяется в окружающую среду, но и другие металлы, которые выделяются в результате трения шин об асфальт, где присутствует гранитная крошка. Металлы, которые присутствуют в атмосферном воздухе, могут попадать в легкие, а также через ротовую полость в желудочно-кишечный тракт, а в желудке при достаточной кислотности желудочного сока (рН=1,0-1,9) взаимодействуют с нитратами с образованием нитрит-ионов.



Нитрит-ион характеризуется высокой

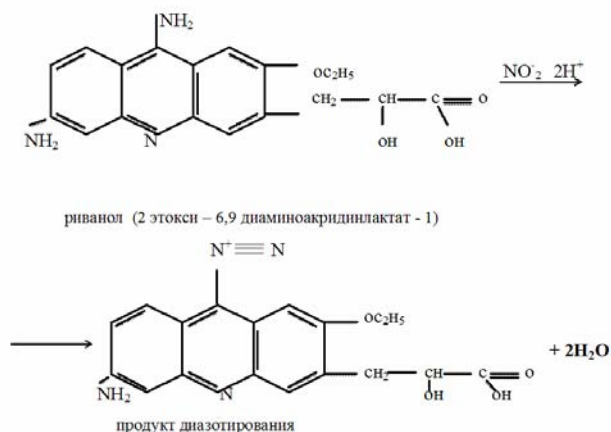
химической активностью. Наличие положительного атома азота обуславливает окислительные свойства с вторичными аминами с образованием нитрозаминов; которые легко всасываются через стенки желудка, что представляет большой риск возникновения опухолей. Такая схема образования нитрит-ионов из нитрат-ионов в желудочном соке в присутствии цинка и свинца нами описана в работах [7, 8].

Материалы и методы химического анализа. Для проведения эксперимента имеем: нитратсодержащие растворы (KNO_3 и $NaNO_3$) с концентрацией 0,05 М; металлы (Zn, Pb, Fe, Co, Cr, Cd, Al) в виде порошков, сплав ВК-15; аптечный желудочный сок с рН-1,3-1,9, полученный из желудочного сока лошадей; риванол (2-этокси-6,9-диаминоакридинлактат-1) – реагент на нитраты, дающий цветной продукт диазотирования при наличии нитритов.

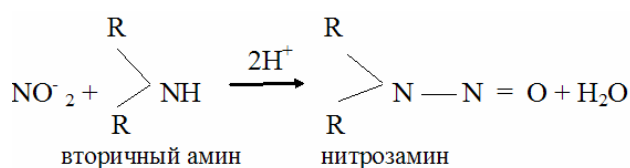
Для получения нитритов (NO_2^-) ставили эксперимент. В ряд пробирок набирали по 0,5 мл растворов KNO_3 или $NaNO_3$ металлический (порошок), перемешивали с помощью магнитной мешалки и в конце добавляли одинаковое количество по 0,5 мл $3,0 \cdot 10^{-4}$ М раствора риванола и столько же желудочного сока, через 5-15 минут наблюдается переход цвета раствора из желтого в розовый во всех пробирках. После центрифугирования в фильтрате определяли наличие NO_2^- ионов спектрофотометрически с использованием зеленых светофильтров (длина волны 500 нм).

Результаты и выводы. При одновременном попадании в желудок нитратсодержащих продуктов питания, воды и металлов в виде пыли из выхлопных газов автотранспорта и выбросов промышленных предприятий создаются условия для перехода нитрат-ионов в нитрит-ионы. Такой переход связан с восстановлением водорода в кислой среде желудочного сока. Выделение водорода *in vitro* в желудочном соке подтверждается процессом диазотирования риванола (2-этокси-6,9-диаминоакридинлактат), в результате чего образуются нитрит-ионы из нитрат-ионов.

Качественная реакция на NO_2^- - ионов



Нитрит-ионы взаимодействуют с вторичными аминами (они есть в натуральных пищевых продуктах, в том числе в лекарственных препаратах) и образуют нитрозамины, которые являются сильными канцерогенами.



Результатом эксперимента является доказательство того факта, что попадание в желудок таких металлов как Zn, Cd, Co, Fe, Al, Cr, Pb, различных порошков сплава ВК-15 способствуют образованию нитрозаминов. Теоретически можно предположить, что аналогичным действием обладают не только вышеназванные металлы, имеющие $E_0 = (0,036-0,662 \text{ в})$, т.е. E_0 в минусовой области. Таким образом, для эндогенного синтеза нитрозаминов нужно иметь в комплексе нитраты, металлы дающие электроны, вторичные амины и все это в сочетании с кислой средой желудочного сока ($\text{pH} = 1,0-1,9$) представляет идеальные условия для образования нитрозаминов *in vitro*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Костюковский, Я.Л. Канцерогенные нитрозамины, образование, свойства, анализ / Я.Л. Костюковский, Д.Б. Меламед // Успехи химии. 1988. Том 57, №4. С. 625-655.
2. Майстренко, В.Н. Эколого-аналитический мониторинг суперэкоотоксикантов / В.Н. Майстренко, Р.З. Хаммитов, Г.К. Гаудников. – М.: Химия, 1996. 319 с.
3. Рубенчик, Б.Л. Профилактика загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами / Б.Л. Рубенчик, Я.Л. Костюковский, Д.Б. Меламед. – Киев, Здоровье, 1983. С. 160.
4. Чикишев, Ю.Г. Нитрозамины в резиновой промышленности / Ю.Г. Чикишев, М.М. Донская, Е.А. Кузнецова, В.К. Пивень // Перерабатывающая и нефтехимическая промышленность. Серия: Производство резинотехнических и асбестотехнических изделий. Обзорная информация. – М.: Издательство ЦНИИТ-Энефтехимии, 1991. С. 1-36.
5. Хесин, А.И. Канцерогенная опасность автомобильных шин / А.И. Хесин, М.Е. Скудатын, В.Н. Уимодин // Национальная безопасность и геополитика России. 2003. №10-11. С. 52-57.
6. Галачиев, С.М. Определение содержания свинца и пылевых частиц в выхлопных газах автомобильного транспорта / С.М. Галачиев, И.Г. Гудушаури // Вестник РГМУ. 2001. №2 (17). С. 128.
7. Джзиев, Ф.К. Образование нитрит-ионов в желудочном соке *in vitro* в присутствии цинка / Ф.К. Джзиев, Л.Х. Хаева, С.М. Галачиев // Материалы VI Международной конференции «Инновационные технологии для устойчивого развития горных территорий». – Владикавказ, 2007. С. 339.
8. Галачиев, С.М. Возможности образования нитритов из нитратов в желудочном соке *in vitro* в присутствии свинца / С.М. Галачиев, Л.М. Макоева, Ф.К. Джзиев, Л.Х. Хаева // Сборник научных трудов Северо-Осетинского отделения АН ВШ РФ. – Владикавказ. 2008. №6. С. 3.

POSSIBILITIES OF NITROSAMINES ENDOGENOUS FORMATION IN GASTRIC JUICE IN VITRO

© 2011 S.M. Galachiev, L.M. Makoeva, F.K. Dzhioev, L.H. Haeva

North Osetia State Medical Academy, Vladikavkaz

Possibility of endogenous synthesis of nitrosamines – high-toxic carcinogens in the stomach is established. It is promoted by acidic medium of gastric juice ($\text{pH} = 1,0-1,9$), metals from the polluted air, giving electrons for restoration the Sodium nitritums and the secondary amines arriving in a stomach with a foodstuff.

Key words: *nitrosamines, carcinogens, gastric juice*

Soslan Galachiev, Candidate of Medicine
Lyudmila Makoeva, Post-graduate Student. E-mail:
turmetmakoev@yandex.ru
Feliks Dzhioev, Doctor of Medicine, Professor
Larisa Haeva, Candidate of Medicine, Professor